



THAYS CRISTINA DOS SANTOS

**EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO ANFOTERICINA B
LIPOSSOMAL MAIS MILTEFOSINA NO TRATAMENTO DA
LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**LAVRAS - MG
2021**

THAYS CRISTINA DOS SANTOS

**EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO ANFOTERICINA B
LIPOSSOMAL MAIS MILTEFOSINA NO TRATAMENTO
DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Lavras,
como parte das exigências do Curso
de Ciências Biológicas, para
obtenção do título de Bacharel.

Prof. (a). Dra. Ana Paula
Peconick Orientadora
Me. Josiane Ap. Martiniano de
Pádua Coorientadora

**LAVRAS – MG
2021**

THAYS CRISTINA DOS SANTOS

**EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL MAIS
MILTEFOSINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL
HUMANA: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Lavras,
como parte das exigências do
Curso de Ciências Biológicas, para
obtenção do título de Bacharel.

APROVADA em 19 de Novembro de 2021.
Prof.(a). Dra. Ana Paula Peconick UFLA
Prof.(a). Dra. Joziana Muniz de Paiva Barcante UFLA
Me. Josiane Ap. Martiniano de Pádua UFLA

Prof. (a). Dra. Ana Paula Peconick
Orientadora
Me. Josiane Ap. Martiniano de
Pádua Coorientadora

**LAVRAS - MG
2021**

AGRADECIMENTOS

À UFLA pela oportunidade de me graduar no curso que aprendi a amar.

À minha orientadora Ana Paula, por ter grande influência na minha paixão pela área da saúde desde a primeira aula de Imunologia que eu assisti, por todos os anos de orientação, pela paciência, atenção e por tudo que me acrescentou.

À Josi pela coorientação, apoio e paciência.

Aos meus pais, por todo amor e apoio.

À minha irmã que é minha melhor amiga e sempre me incentivou quando eu pensei que não fosse capaz.

Aos amigos que a graduação me deu de presente e vou levar para a vida.

Muito obrigada!

RESUMO

A Leishmaniose visceral é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que são transmitidos ao homem pela picada de fêmeas da subfamília dos flebotomíneos. Classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença tropical negligenciada, a forma visceral da doença é considerada a mais grave, podendo resultar em óbito se não for diagnosticada e tratada adequadamente. Em humanos se caracteriza por febre, aumento do baço e fígado, perda de peso e anemia. Atualmente, os medicamentos mais utilizados em humanos possuem alta toxicidade e custo relativamente elevado. Além disso, sua eficácia pode ser comprometida pelo desenvolvimento de resistência do parasito à droga. Com isso, são necessários estudos que determinem a eficácia de tratamentos novos e convencionais, bem como de suas combinações, a fim de estabelecer as melhores doses a serem utilizadas em menor tempo e obter melhores resultados, com um menor custo. Por esse motivo, o objetivo deste trabalho foi analisar a eficácia da combinação de anfotericina B lipossomal mais miltefosina para o tratamento da Leishmaniose visceral humana. A metodologia desta revisão sistemática está de acordo com os itens previstos no Protocolo PRISMA. Dois revisores foram envolvidos na avaliação dos estudos e as divergências foram resolvidas após discussão com um terceiro revisor. As buscas de artigos foram feitas nas plataformas: Pubmed, Web of Science, BVS, Scopus, Cochrane, CABI E SciELO. A busca nas bases de dados resultou em um total de 205 artigos, após a seleção pelos critérios de inclusão e exclusão, e critérios de qualidade, foram incluídos 2 artigos nessa revisão sistemática. A combinação das terapias anfotericina B lipossomal mais miltefosina apresentou alta eficácia para o tratamento da leishmaniose visceral humana, no entanto, são necessárias mais pesquisas para confirmar esses resultados.

Palavras-chave: Combinação de Terapias. Novas abordagens de tratamentos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. METODOLOGIA.....	2
2.1. Critérios de inclusão e exclusão	2
2.2. Termos para busca nas bases de dados	3
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	4
4. CONCLUSÃO.....	7
REFERÊNCIAS	8

1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses constituem um grupo de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* (ROATT, *et al.*, 2020). Existem muitas espécies de *Leishmania*, e estão diretamente relacionadas com o subtipo da doença (MCGWIRE; SATOSKAR, 2014). Nas Américas, as espécies são transmitidas pela picada de fêmeas infectadas, pertencentes ao gênero *Lutzomyia* (GONTIJO; DE CARVALHO, 2003). Na área urbana, a principal fonte de infecção é o cão (*Canis familiaris*) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), no entanto o homem representa um hospedeiro acidental (GONTIJO; DE CARVALHO, 2003).

Existem três formas da doença, leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose visceral (LV) e a leishmaniose mucocutânea (LCM), sendo a LC a mais comum e a LV a forma mais grave (WHO, 2020). A LV humana é considerada uma doença tropical negligenciada (ALVAR, *et al.*, 2012), os principais sintomas são: febre de longa duração, aumento do fígado e do baço, perda de peso, fraqueza, anemia e se não for tratada de forma adequada pode levar o paciente a óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). É estimado que mais de 30.000 novos casos ocorram anualmente (WHO, 2020).

O ciclo de vida da *Leishmania* tem dois principais estágios: promastigota e amastigota (CHANG; DWYER, 1976). Os parasitos se multiplicam no trato digestivo do vetor e são transmitidos durante sua alimentação na forma promastigota, após a infecção, no corpo dos vertebrados, são fagocitados por macrófagos e dentro dessas células se transformam em amastigotas, iniciando um novo processo de multiplicação celular (RITTIG; BOGDAN, 2000). A carga parasitária aumenta e os macrófagos se rompem, liberando os parasitos no meio extracelular, que continuam se multiplicando no interior de novas células, incluindo macrófagos de vários tecidos (LIESE, *et al.*, 2008). Durante um novo repasto, o vetor ingere sangue com macrófagos infectados com as formas amastigotas, que se transformam novamente em promastigotas no intestino médio, posteriormente migram para a probóscide do inseto, iniciando um novo ciclo (VAN GRIENSVEN; DIRO, 2019).

A prevenção da leishmaniose ocorre por meio da higiene ambiental, na intenção de combater o inseto transmissor, medidas de limpeza devem ser tomadas, como o destino adequado do lixo orgânico, higienização periódica dos quintais e abrigos de animais domésticos, e uso de inseticida nas áreas com elevado número de casos (MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 2020). O diagnóstico precoce e tratamento imediato reduzem a prevalência da doença e a mobilização e educação da comunidade com intervenção na mudança de comportamento são essenciais (WHO, 2020).

As opções terapêuticas mais utilizadas no tratamento da leishmaniose visceral são os antimoniais pentavalentes, no entanto, na Índia foram relatados casos de resistência do parasito à droga (MURRAY, *et al.*, 2005). Outros tratamentos alternativos, incluem Anfotericina B (AmB), Anfotericina B lipossomal (L-AmB), Miltefosina e Paromomicina (MEHEUS, *et al.*, 2010), entretanto esses tratamentos são tóxicos, apresentam elevado custo, além da possibilidade de desenvolver resistência do parasito, assim como os antimoniais, prejudicando a sua eficácia (MONZOTE, 2009). Devido as dificuldades encontradas nos tratamentos atuais, se faz importante o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra a leishmaniose (CROFT; YARDLEY, 2002). Há um interesse em reproduzir a terapia combinada (SUNDAR, *et al.*, 2008). As possíveis vantagens da terapia combinada incluem uma menor toxicidade, como resultado de doses mais baixas e períodos menores de tratamento, custos mais baixos e redução da possibilidade de desenvolver resistência a um dos agentes (SUNDAR, *et al.*, 2008).

O objetivo deste trabalho é analisar a eficácia da combinação de anfotericina B lipossomal mais miltefosina para o tratamento da LV humana através de uma revisão sistemática.

2. METODOLOGIA

A metodologia desta revisão sistemática está de acordo com os itens previstos no Protocolo PRISMA (PAGE, 2021). Dois revisores foram envolvidos na avaliação dos estudos e as divergências foram resolvidas após discussão com um terceiro revisor.

2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão utilizados foram: (1) estudos em humanos, (2) ensaios clínicos randomizados com grupos de todas as idades e ambos os sexos, (3) estudos que avaliem combinação de medicamentos anfotericina B lipossomal mais miltefosina, (4) leishmaniose visceral, (5) todas as datas de publicação, (7) estudos em português, inglês ou espanhol.

Estudos que avaliam leishmaniose *in vitro*, *in silico* ou em modelos animais, relato de

caso, diagnóstico ou vacina, outras formas de leishmaniose (por exemplo, leishmaniose cutânea ou mucocutânea), publicações em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português, trabalhos sem o texto completo ou revisão, foram excluídos.

2.2. Termos para busca nas bases de dados

A escolha dos termos e a busca pelos artigos científicos foram realizados nas bases de dados “Pubmed”, “Web of Science”, “BVS”, “Scopus”, “Cochrane”, “CABI” e “SciELO”. Os termos de busca foram: Human* OR Person OR People OR Patient* AND Miltefosine plus “Liposomal Amphotericin B” OR Miltefosine with “Liposomal amphotericin B” OR Miltefosine plus AmBisome OR Miltefosine with Ambisome AND Leishman* AND “Meglumine Antimoniate” OR Glucantime OR “N-Methylglucamine Antimonate” OR “N Methylglucamine Antimonate” OR AmBisome OR “Liposomal Amphotericin B” OR “Amphotericin B” OR Fungizone OR Miltefosine OR “Antimony Sodium Gluconate” OR “Sodium Stibogluconate” OR “Antimony Gluconate Sodium” OR “Antimony Sodium Gluconates” OR “Pentavalent Antimonials” OR Sb OR Paromomycin OR “Paromomycin Sulfate” OR Aminosidine AND “Parasit* load*” OR fever OR temperature OR hepatosplenomegaly OR hepatomegaly OR Splenomegaly OR “hematological parameters” OR eosinophilia OR “bone marrow aspiration” OR “splenic smear”.

Após selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão, os estudos passaram por seleção de critérios de qualidade, foram incluídos os artigos que testaram o tratamento com a combinação de anfotericina B lipossomal mais miltefosina, em hospedeiros humanos. Os artigos deveriam ser originais, que não fossem revisão sistemática ou relato de caso, nos idiomas português, inglês e espanhol. Ademais, era necessário que estivessem especificados o que foi considerado um indivíduo positivo para leishmaniose visceral e as características de cada grupo avaliado na pesquisa, além das doses, número de administrações, tempo e vias de administração aplicadas em cada tratamento. Finalmente, os dados principais de cada artigo foram extraídos e apresentados em tabelas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente a busca nas bases de dados resultou em um total de 205 artigos: Scopus = 127, CAB = 1, Pubmed = 44, Web of Science = 25, Scielo = 2, Cochrane = 6 e BVS não foi encontrado nenhum resultado com os termos utilizados. Com a exclusão dos artigos duplicados (19), 186 artigos passaram pelos critérios de seleção (FIGURA 1– fluxograma). Ao final, dois estudos foram incluídos nesta revisão. Foram apresentados os dados gerais dos artigos selecionados (TABELA 1), as informações sobre as intervenções utilizadas na combinação e grupo controle (TABELA 2), e as características dos grupos avaliados (TABELA 3).

Tabela 1 – Dados gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática.

ID	Autor	Ano	Título	Jornal	País	Idioma
1	Ermias Diro <i>et al.</i>	2019	A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia	PLoS Neglected Tropical Diseases	Etiópia	Inglês
2	Monique Wasunna <i>et al.</i>	2016	Efficacy and Safety of AmBisome in Combination with Sodium Stibogluconate or Miltefosine and Miltefosine Monotherapy for African Visceral Leishmaniasis: Phase II Randomized Trial.	PLoS Neglected Tropical Diseases	Quênia e Sudão	Inglês

Tabela 2 – Dosagem, número de administrações e vias de administração do tratamento utilizando a combinação e grupo controle avaliados nos artigos.

ID	Autor	Combinação	Grupo controle
1	Ermias Diro <i>et al.</i>	AmBisome: 5 mg/kg nos dias 1,3,5,7,9,11 por infusão lenta + Miltefosina 50 mg por 28 dias, via oral	AmBisome: 5 mg/kg 1 vez ao dia por 5 dias, infusão lenta intravenosa
2	Monique Wasunna <i>et al.</i>	AmBisome: 10 mg / kg em dose única no dia 1 por infusão intravenosa + Miltefosina: 2,5 mg/kg, por 10 dias, via oral	1º AmBisome: 10 mg / kg dose única no dia 1 por infusão intravenosa + SSG: 20 mg / kg ao dia por 10 dias, via injeção intramuscular. 2º Miltefosina :2,5 mg / kg por 28 dias, via oral

Legenda: AmBisome = Anfotericina B lipossomal

Tabela 3 – Características dos grupos e taxa de eficácia observada nos artigos.

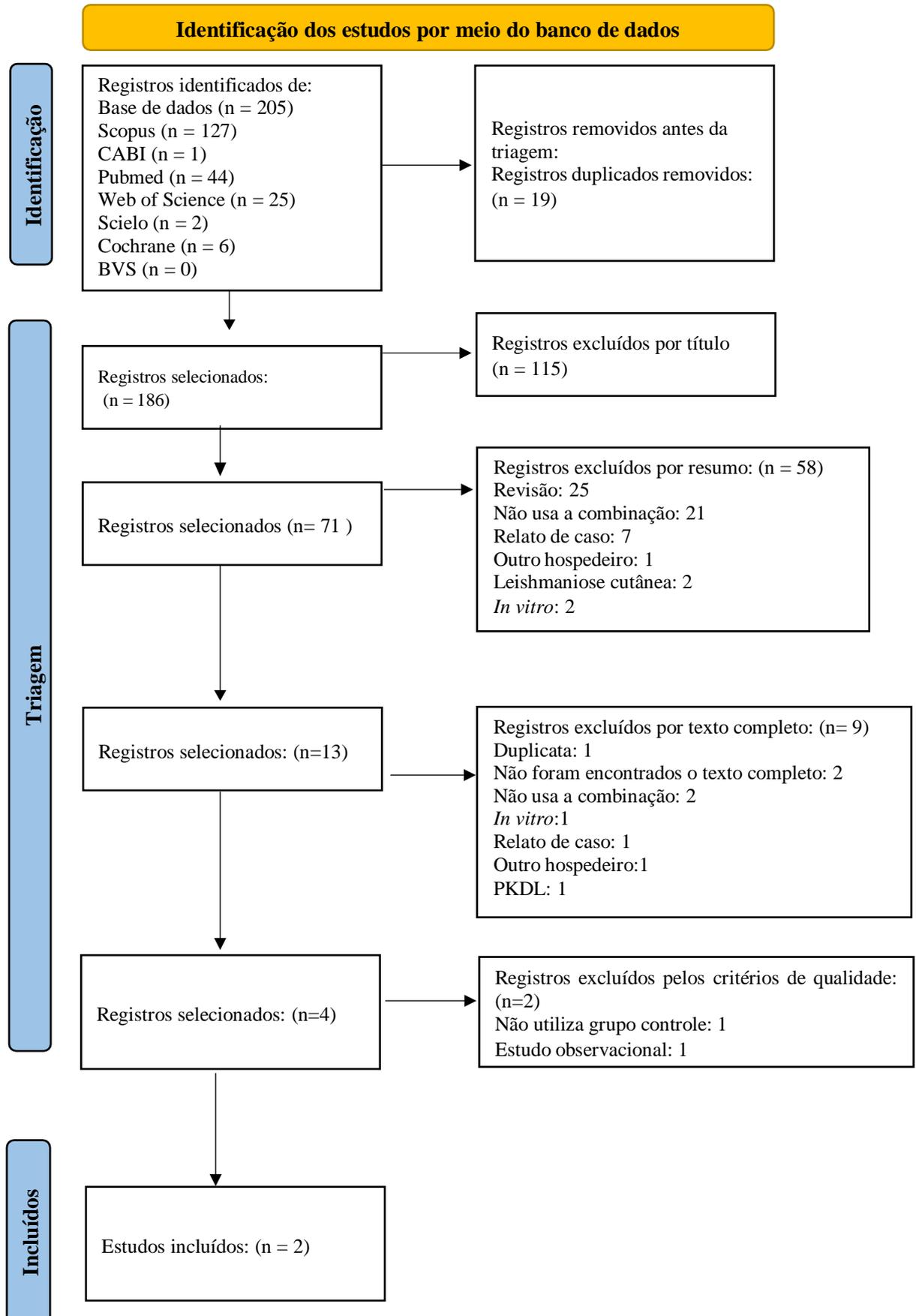
ID	Autor	Características dos grupos			Taxa de eficácia
		Total de pacientes	Total de pacientes por grupo	Idade e gênero	
1	Ermias Diro <i>et al.</i>	58	AmBisome: 19 AmBisome + miltefosina: 39	AmBisome: 38 anos em média; 19 H e 0 M AmBisome + Miltefosina: 33 anos em média; 38 H e 1 M	91% (IC 95% 82–100%)
2	Monique Wasunna <i>et al.</i>	151	AmBisome + SSG: 51 AmBisome + Miltefosina: 49 Miltefosina: 51	AmBisome + SSG: 35 pessoas de 7-17 anos e 16 de 18-60; 14 M e 37 H AmBisome + Miltefosina: 35 pessoas de 7- 17 anos e 14 de 18-60 anos; 9 M e 40 H Miltefosina: 37 pessoas de 7-17 anos e 14 de 18-60 anos; 5 M e 46 H	77% (IC 95%: 64–90%)

Legenda: AmBisome = Anfotericina B Lipossomal; H = homens; M = mulheres; SSG = Estibogluconato de sódio.

As opções terapêuticas atuais alternativas aos antimoniais pentavalentes apresentam vários problemas (MONZOTE, 2009). Miltefosina e Paromomicina, por serem monoterapias com longa duração, assim como os antimoniais, podem resultar em resistência do parasito (SUNDAR, *et al.*, 2011). Não foram relatados casos de resistência ao tratamento com AmB, porém o medicamento possui toxicidade e custo muito elevados (SUNDAR; SINGH, 2016). AmB em sua formulação lipossomal é bem tolerada pelos pacientes e altamente eficaz mesmo em doses baixas, no entanto o custo elevado continua sendo um problema (OLLIARO, 2010).

Uma nova abordagem para o tratamento da leishmaniose é necessária, a combinação de terapias pode aumentar a vida terapêutica dos medicamentos e retardar o surgimento de resistência, além de melhorar a eficácia nos casos complicados de leishmaniose, como por exemplo, pacientes co-infectados com HIV, em que os resultados dos tratamentos com monoterapias não tem demonstrado bons resultados (ALVAR, *et al.*, 2008). Dados retrospectivos mostraram que a terapia combinada em relação a monoterapia com antimoniais pentavalentes tiveram uma associação com a redução das complicações durante o tratamento e um menor índice de mortalidade (MELAKU, *et al.*, 2007).

Figura 1 – fluxograma



Fonte: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic review.

Para que seja feita a utilização da combinação de drogas, é necessário que sejam eficazes, seguras e devem atuar aditivamente, o primeiro medicamento deve possuir ação rápida na redução da biomassa de parasitos, como por exemplo L-AmB, enquanto o segundo precisa agir mais lentamente, para que a droga persista por mais tempo garantindo que os resíduos do parasito sejam mortos. Estudos recentes testaram combinações de estibogluconato de sódio mais paromomicina (Índia e leste da África); L-AmB mais miltefosina ou paromomicina (Índia, Bangladesh) (OLLIARO, 2010).

Nos artigos selecionados para esta revisão sistemática os resultados apresentam uma alta eficácia, 91% (DIRO, *et al.*, 2019) e 77% (WASUNNA, *et al.*, 2016) com as doses utilizadas e no tempo em que o tratamento foi realizado, demonstrando o grande potencial da terapia combinada como alternativa aos tratamentos atuais. Os poucos estudos selecionados ao final desse trabalho ocasionam de uma pequena quantidade de pesquisas realizadas, por ser uma alternativa nova de tratamento. Outro problema foram os critérios de inclusão que poderiam ter sido menos restritivos, além dos termos de busca pouco abrangentes que acabaram excluindo dois artigos importantes, intitulados: Combination Therapy Against Indian Visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B (Fungisome™) and Short-Course Miltefosine in Comparison to Miltefosine Monotherapy (GOSWAMI, 2020) e Safety and efficacy of short course combination regimens with AmBisome, miltefosine and paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh (RAHMAN, 2017), no primeiro trabalho foi administrado L-AmB na marca Fungisome, que não é tão comum quanto AmBisome, e no segundo a combinação L-AmB mais miltefosina eram grupo controle, porém também demonstraram alta eficácia, e teriam sido incluídos nesta revisão sistemática. Contudo, as críticas e observações apresentadas ficam de aprendizado para trabalhos futuros.

4. CONCLUSÃO

São necessários novos trabalhos para confirmar totalmente a eficácia da L-AmB em combinação com miltefosina para o tratamento da leishmaniose visceral humana, no entanto, essa nova abordagem terapêutica apresenta-se bastante promissora.

REFERÊNCIAS

- ALVAR, JORGE et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical microbiology reviews**, v. 21, n. 2, p. 334-359, 2008.
- CHANG, KWANG-PO; DWYER, DENNIS M. **Multiplication of a human parasite (Leishmania donovani) in phagolysosomes of hamster macrophages in vitro**. *Science*, v. 193, n. 4254, p. 678-680, 1976
- CROFT, SIMON L.; YARDLEY, VANESSA. **Chemotherapy of leishmaniasis**. *Current pharmaceutical design*, v. 8, n. 4, p. 319-342, 2002.
- DIRO, ERMIAS et al. **A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia**. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 13, n. 1, p. e0006988, 2019
- GONTIJO, BERNARDO; CARVALHO, MARIA DE LOURDES RIBEIRO DE. **Leishmaniose tegumentar americana**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, p. 71-80, 2003
- GOSWAMI, RAMA PROSAD et al. **Combination therapy against Indian visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B (Fungisome™) and short-course miltefosine in comparison to miltefosine monotherapy**. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 103, n. 1, p. 308, 2020.
- LEISHMANIOSE VISCERAL. **Ministério da saúde**, 10 nov. de 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>> Acesso em: 27 de out. de 2021
- LIESE, JAN; SCHLEICHER, ULRIKE; BOGDAN, CHRISTIAN. **The innate immune response against Leishmania parasites**. *Immunobiology*, v. 213, n. 3-4, p. 377-387, 2008.
- MCGWIRE, B. SATOSKAR; SATOSKAR, A. R. **Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment**. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 107, n. 1, p. 7-14, 2014
- MEHEUS, FILIP et al. **Cost-effectiveness analysis of combination therapies for visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent**. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 9, p. e818, 2010.
- MELAKU, YOSEF et al. **Treatment of kala-azar in southern Sudan using a 17-day regimen of sodium stibogluconate combined with paromomycin: a retrospective comparison with 30-day sodium stibogluconate monotherapy**. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 77, n. 1, p. 89-94, 2007
- MONZOTE, LIANET. **Current treatment of leishmaniasis: a review**. *The Open Antimicrobial Agents Journal*, v. 1, n. 1, 2009
- MURRAY, HENRY W. et al. **Advances in leishmaniasis**. *The Lancet*, v. 366, n. 9496, p. 1561-1577, 2005.

OLLIARO, PIERO L. **Drug combinations for visceral leishmaniasis.** Current opinion in infectious diseases, v. 23, n. 6, p. 595-602, 2010

PAGE, MATTHEW J. et al. **PRISMA 2020 explanation and elaboration:** updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *bmj*, v. 372, 2021.

PAGE, MATTHEW J. et al. **The PRISMA 2020 statement:** an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, v. 372, 2021.

RAHMAN, Ridwanur et al. **Safety and efficacy of short course combination regimens with AmBisome, miltefosine and paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh.** *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 5, p. e0005635, 2017.

ROATT, BRUNO MENDES et al. **Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, p. 1-13, 2020.

RITTIG, M. G.; BOGDAN, C. **Leishmania–host-cell interaction:** complexities and alternative views. *Parasitology today*, v. 16, n. 7, p. 292-297, 2000.

ROMERO, GUSTAVO ADOLFO SIERRA et al. **Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil:** a multicenter, randomized, open label trial. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 6, p. e0005706, 2017.

SUNDAR, SHYAM; SINGH, ANUP. **Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis.** *Therapeutic advances in infectious disease*, v. 3, n. 3-4, p. 98-109, 2016

SUNDAR, SHYAM et al. **Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India:** an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 377, n. 9764, p. 477-486, 2011.

SUNDAR, SHYAM et al. **New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis:** single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. *Clinical Infectious Diseases*, v. 47, n. 8, p. 1000-1006, 2008.

VAN GRIENSVEN, JOHAN; DIRO, ERMIAS. **Visceral leishmaniasis:** recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infectious Disease Clinics*, v. 33, n. 1, p. 79-99, 2019.

VAN GRIENSVEN, JOHAN et al. **Combination therapy for visceral leishmaniasis.** *The Lancet infectious diseases*, v. 10, n. 3, p. 184-194, 2010..

WASUNNA, MONIQUE et al. **Efficacy and safety of AmBisome in combination with sodium stibogluconate or miltefosine and miltefosine monotherapy for African visceral leishmaniasis: phase II randomized trial.** *PLoS neglected tropical diseases*, v. 10, n. 9, p. e0004880, 2016.

WHO, 2020 - LEISHMANIASIS. **World Health Organization**, 2 de mar. de 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>> Acesso em: 27 de out. de 2021.