



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

GABRIEL GEORGE MATIAS SOLTHATOS

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM
ESPÉCIES DE *Leishmania* ASSOCIADAS À LEISHMANIOSE VISCERAL**

Recife
2025

GABRIEL GEORGE MATIAS SOLTHATOS

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM
ESPÉCIES DE *Leishmania* ASSOCIADAS À LEISHMANIOSE VISCERAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. André de Lima Aires

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Solthatos, Gabriel George Matias.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AO ANTIMONIATO DE
MEGLUMINA EM ESPÉCIES DE *Leishmania* ASSOCIADAS À
LEISHMANIOSE VISCERAL / Gabriel George Matias Solthatos. - Recife,
2025.

41 : il., tab.

Orientador(a): André de Lima Aires

Coorientador(a): Wilza Wanessa Melo França

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. parasitologia. 2. farmacologia. 3. leishmaniose. 4. resistência. I. Aires,
André de Lima. (Orientação). II. França, Wilza Wanessa Melo. (Coorientação).
IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

GABRIEL GEORGE MATIAS SOLTHATOS

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM
ESPÉCIES DE *Leishmania* ASSOCIADAS À LEISHMANIOSE VISCERAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: / /

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. André de Lima Aires

Me. Emily Gabriele Marques Diniz

Me. Maria Tairla Viana Gonçalves

Solthatos, Gabriel George Matias. **Mecanismos De Resistência Ao Antimoniato De Meglumina Em Espécies De *Leishmania* Associadas À Leishmaniose Visceral**. 2025. 40 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV), conhecida também como calazar, é uma doença infecciosa grave causada por *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani* que apresenta altos índices de letalidade. É estimado que ocorram anualmente entre 50 e 90 mil novos casos de LV em todo o mundo, apesar da subnotificação. Disseminada pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, os protozoários do gênero *Leishmania* apresentam ciclo heteroxênicos e possui duas formas: amastigota e promastigota. A LV se manifesta de três formas clínicas diferentes, sendo elas: forma assintomática, forma oligossintomática e forma clássica, atingindo principalmente fígado, baço e linfonodos. O diagnóstico precoce e preciso é essencial para garantir um tratamento eficaz da LV e prevenir complicações graves, sendo realizado a partir de técnicas parasitológicas, imunológicas e moleculares. O tratamento da LV é realizado com antimoniais pentavalentes e no Brasil é utilizado o antimoniato de meglumina, contudo nas últimas décadas, tem-se observado um aumento significativo de casos de falha terapêutica relacionados à resistência parasitária a esse fármaco. Diante disso o objetivo desse trabalho foi investigar os mecanismos moleculares e bioquímicos envolvidos na resistência ao antimoniato de meglumina no tratamento da LV. Para realizar essa revisão narrativa da literatura foram realizadas pesquisas nas bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO, assim como foram aplicados critérios de inclusão e exclusão. Foi constatado que a resistência ao antimoniato de meglumina na LV envolve mecanismos intrínsecos do parasito, mudanças nas proteínas de transporte de membrana, na resposta a espécies reativas de oxigênio (ROS), nos genes relacionados ao metabolismo do tiol e no processo de oxidação-redução, nos genes codificadores de proteínas relacionados ao estresse, assim como na complexa interação com a resposta imune do hospedeiro.

Palavras-chave: Antimoniais Pentavalentes; Doenças negligenciadas; Falha Terapêutica; Parasitologia.

Solthatos, Gabriel George Matias. **Mechanisms of Resistance to Meglumine Antimoniate in Leishmania Species Associated with Visceral Leishmaniasis.** 2025. 40 pages. Undergraduate Course Completion Work (Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis (VL), also known as kala-azar, is a severe infectious disease caused by *Leishmania infantum* and *Leishmania donovani*, which presents high lethality rates. It is estimated that between 50,000 and 90,000 new cases of VL occur annually worldwide, despite underreporting. Transmitted by the sandfly *Lutzomyia longipalpis*, protozoa of the genus *Leishmania* present a heteroxenic life cycle and occur in two forms: amastigote and promastigote. VL manifests in three different clinical forms: asymptomatic, oligosymptomatic, and classical, mainly affecting the liver, spleen, and lymph nodes. Early and accurate diagnosis is essential to ensure effective treatment of VL and to prevent severe complications, and it can be performed using parasitological, immunological, and molecular techniques. The treatment of VL is carried out with pentavalent antimonials, and in Brazil meglumine antimoniate is used; however, in recent decades, there has been a significant increase in cases of therapeutic failure related to parasite resistance to this drug. Therefore, the objective of this study was to investigate the molecular and biochemical mechanisms involved in resistance to meglumine antimoniate in the treatment of VL. To carry out this narrative literature review, searches were performed in the Google Scholar, PubMed, and SciELO databases, and inclusion and exclusion criteria were applied. It was found that resistance to meglumine antimoniate in VL involves intrinsic mechanisms of the parasite, changes in membrane transport proteins, alterations in the response to reactive oxygen species (ROS), in genes related to thiol metabolism and the oxidation-reduction process, in stress-related protein-coding genes, as well as in the complex interaction with the host immune response.

Keywords: Pentavalent Antimonials; Neglected Diseases; Therapeutic Failure; Parasitology.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1	Epidemiologia da LV	7
2.2	Vetor da LV	9
2.2.1	Reservatórios	10
2.3	Ciclo da LV	11
2.4	Manifestações da LV	13
2.5	Diagnóstico da LV	16
2.6	Tratamento da LV	17
2.6.1	Os Antimoniais Pentavalentes	18
2.6.1.1	Antimoniato de meglumina	19
3	OBJETIVOS	22
3.1	Objetivo geral	22
3.2	Objetivos específicos	22
4	METODOLOGIA	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1	Epidemiologia da Resistência ao Antimoniato de Meglumina	24
5.2	Resistência ao Antimoniato de Meglumina e seus Mecanismos	26
6	CONCLUSÃO	32
7	REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV), conhecida também como calazar, é uma doença infecciosa de elevado impacto na saúde pública, cujo o agente etiológico é um protozoário do gênero *Leishmania* spp., sendo a espécie *Leishmania (Leishmania) infantum* a principal responsável pelos casos no Brasil, mas a *L. donovani* também é distribuída em outras áreas endêmicas em todo o mundo (Brasil, 2025; Costa *et al.*, 2023). O protozoário é transmitido por espécies de flebotomíneos, especialmente *Lutzomyia longipalpis* (Neves, 2016). A LV, apesar de ser uma infecção datada antes de a.C e amplamente estudada, ainda representa um dos maiores desafios entre as doenças tropicais negligenciadas, apresentando alta morbimortalidade quando não tratada adequadamente (Brasil, 2025; Costa *et al.*, 2023).

A LV apresenta sintomas como febre persistente, perda de peso progressiva, hepatoesplenomegalia, anemia e imunossupressão, podendo evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (Brasil, 2025). A doença comete preferencialmente órgãos linfoides como fígado, baço e medula óssea, além de poder atingir outros tecidos, como rins e pulmões (Brasil, 2025; Neves, 2016).

Desde a primeira metade do século XX, os antimoniais pentavalentes têm sido amplamente utilizados com êxito no tratamento da LV em diversas regiões do mundo. No Brasil, o tratamento de primeira escolha permanece sendo o antimoniato de meglumina (Glucantime®). No entanto, nas últimas décadas, tem-se observado um aumento expressivo nos casos de falha terapêutica, frequentemente associados à resistência adquirida por cepas de *Leishmania* ao fármaco. Essa resistência compromete significativamente a eficácia clínica do tratamento, sendo agravada por fatores como os efeitos adversos do medicamento e o consequente abandono terapêutico por parte dos pacientes (Ponte-Sucre *et al.*, 2017; Bhusal *et al.*, 2025).

A crescente falha terapêutica observada no tratamento da LV com antimoniais pentavalentes está associada a mecanismos moleculares específicos de resistência adquirida por cepas de *Leishmania (L.) infantum*. A necessidade de se compreender a caracterização desses mecanismos permitirá a identificação de novos alvos terapêuticos e contribuirá para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas mais seguras e eficazes, capazes de superar a resistência e melhorar a adesão ao tratamento.

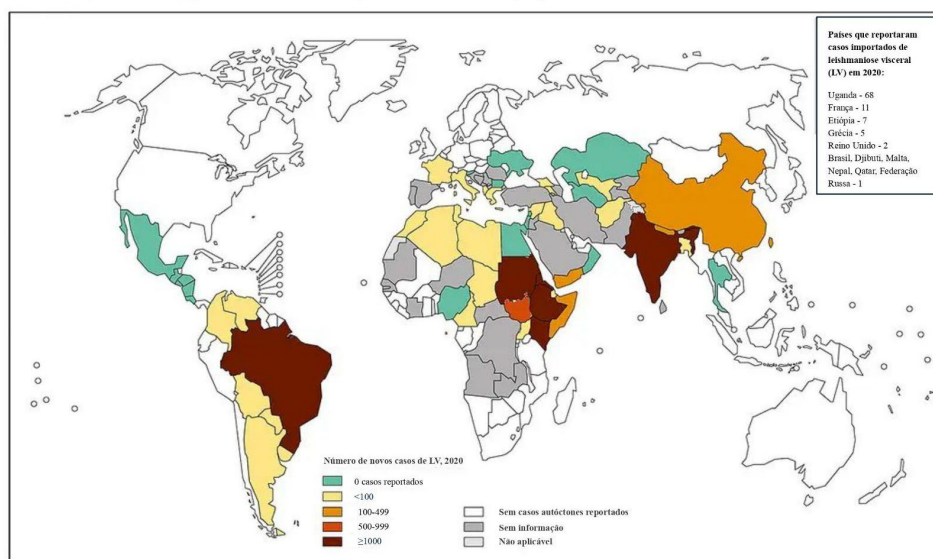
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Epidemiologia da LV

A LV é uma doença infecciosa, zoonótica e de transmissão vetorial, causada por protozoários do gênero *Leishmania* spp., transmitidos ao homem principalmente pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectados, notadamente do gênero *Lutzomyia* nas Américas e *Phlebotomus* em regiões da Ásia e África (Neves, 2016). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LV representa um grave problema de saúde pública em escala global, sendo considerada das principais doenças tropicais negligenciadas com altas taxas de morbidade e letalidade, sobretudo em populações vulneráveis e em áreas de pobreza extrema (WHO, 2023).

A LV é endêmica em mais de 80 países (Figura 1), em sua maioria, países de regiões tropicais e subtropicais, no qual Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia concentram cerca de 90% dos casos de ocorrência global (Wamai *et al.*, 2020). Estima-se ainda que ocorram anualmente entre 50 e 90 mil novos casos de LV em todo o mundo, sendo que apenas 25- 45% dos casos são relatados a OMS (WHO, 2023). Devido à essa subnotificação, estima-se que na a incidência real desta infecção varie entre 200.000- 400.000 novos casos por ano em âmbito mundial (Cruz *et al.*, 2021).

Figura 1: Epidemiologia mundial da Leishmaniose Visceral Humana (LVH)



Fonte: Traduzido da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2021).

Na América Latina, 13 países apresentam endemicidade, dentre eles,

Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Paraguai, Uruguai e Venezuela. Entre 2001 e 2023, foram notificados 73.092 novos casos de LV na América Latina, com média anual de 3.178 casos e taxa de letalidade de cerca de 8%, taxa considerada a mais alta entre os continentes. O Brasil concentra a maioria dos casos anuais de LV, destacando-se como o principal da América Latina e sendo responsável por 94% dos registros na região (OPAS, 2025).

O Brasil vivenciou uma expressiva expansão geográfica da LV, uma doença anteriormente confinada às áreas rurais do Nordeste, que se disseminou para as periferias das principais regiões metropolitanas do país (Toledo *et al.*, 2017). São notificados em média 3.500 novos casos em todo o país, com índice geral de 2/100.000 habitantes e fatalidade de aproximadamente 7% (Cruz *et al.*, 2021). Casos autóctones foram identificados em 19 dos 27 estados brasileiros, evidenciando a transformação da doença de um agravo rural para uma realidade urbana disseminada em todo o país (Gontijo; Melo, 2004).

No estado de Pernambuco, 76 municípios já notificaram casos de LV. No período, entre 2009 e 2019, foram registrados 1.340 casos. Deste total, a cidade do Recife registrou 30,82%, sendo a cidade com maior prevalência (Silva *et al.*, 2021).

A introdução da LV no meio urbano altera significativamente o perfil epidemiológico da doença, anteriormente restrita ao contexto rural, e impõe a necessidade de revisão e adaptação das ações de vigilância e controle (Werner *et al.*, 2023; OPAS, 2024). Na maioria, os casos estão associados ao aumento da pobreza (Toledo *et al.*, 2017). Estima-se que a LV esteja presente em todas as regiões brasileiras e se adaptou a áreas urbanas e periurbanas (D'Andrea; Guimarães, 2018). Embora os fatores que contribuíram para a urbanização da LV ainda não sejam completamente compreendidos, é uma realidade inegável que as transformações ambientais, aliadas a processos migratórios, expansão urbana desordenada, condições precárias de saneamento básico e habitação, além da desnutrição da população exposta contribuíram para isso (Werner *et al.*, 2023; OPAS, 2024).

2.2 Vetor da LV

No Brasil, o principal vetor de espécies responsáveis pela LV é o

flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, pertencente à ordem *Diptera*, família *Psychodidae* e subfamília *Phlebotominae*. Popularmente, esse inseto é conhecido por diferentes nomes, como mosquito-palha e birigui, entre outros, dependendo da região. Esse flebotomíneo se caracteriza por seu tamanho, variando entre 1 e 3 mm de comprimento, com corpo coberto por finos pelos e coloração clara (Benchimol; Sá, 2006; Neves, 2016) (Figura 2).

Figura 2 - Mosquito Palha



Fonte: Charro (2011).

Um dos aspectos que facilita sua identificação é o modo peculiar de voo, realizado em pequenos saltos, e o hábito de pousar com as asas parcialmente abertas. Esse vetor apresenta ampla distribuição nas Américas e demonstra grande capacidade de adaptação a áreas urbanizadas ou alteradas pelo ser humano. Sendo comumente encontrados em locais como galinheiros, canis, áreas próximas às residências, depósitos e até mesmo dentro das casas (Brasil, 2025; Neves, 2016).

Enquanto os adultos conseguem se adaptar a diferentes tipos de ambientes, suas larvas requerem locais específicos para se desenvolver: solos úmidos, ricos em matéria orgânica e com pouca incidência de luz (Benchimol; Sá, 2006). Apenas as fêmeas realizam hematofagia, uma exigência biológica necessária para o desenvolvimento de seus ovos. Essa característica confere a elas grande relevância epidemiológica, já que são capazes de se alimentar de diversas espécies

de vertebrados, como cães e humanos. Além disso, a atividade desses vetores ocorre principalmente durante a noite, período em que estão mais ativas em busca de hospedeiros (Missawa; Lorosa; Dias, 2008).

A ingestão de sangue juntamente com células teciduais infectadas é facilitada pela presença de uma peça bucal curta que causa uma dilaceração da epiderme, rompendo pequenos vasos e levando a formação de uma pequena hemorragia (pool feeding) (Barral; Costa, 2011). A atividade do flebótomo inicia-se ao entardecer, mantendo-se, muitas vezes, até o amanhecer, ou finalizando-se aproximadamente às 23 horas. No intra-domicílio, a *L. longipalpis* é encontrada em repouso principalmente nas paredes dos dormitórios, até o amanhecer. No peridomicílio sua maior atividade ocorre nos abrigos de animais domésticos, durante o mesmo horário (Missawa; Lorosa; Dias, 2008).

2.2.1 Reservatórios

No ambiente urbano, o cão doméstico (*Canis familiaris*) é amplamente reconhecido como o principal reservatório da *L. infantum*, atuando como a principal fonte de infecção para o vetor e, conseqüentemente, para os seres humanos (Brasil, 2025). Diversos estudos epidemiológicos apontam que a enzootia canina frequentemente antecede a ocorrência de casos humanos, funcionando como um importante indicador da presença do parasito em determinada área. Além disso, a taxa de infecção em cães costuma ser significativamente mais elevada do que em humanos, o que reforça o papel do cão como elo essencial na cadeia de transmissão da LV em áreas urbanizadas (Brasil, 2025; Neves, 2016).

Já nos ambientes silvestres, reservatórios naturais incluem as raposas, como *Dusicyon vetulus* (raposa-do-campo) e *Cerdocyon thous* (raposa-do-mato), bem como alguns marsupiais, especialmente *Didelphis albiventris* (gambá-de-orelha-branca). No Brasil, raposas infectadas foram identificadas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica, indicando que esses animais podem manter o ciclo silvestre da doença em diferentes biomas, mesmo na ausência de cães ou humanos infectados. Quanto aos marsupiais, particularmente os didelfídeos, há registros de infecção por *Leishmania* tanto no Brasil quanto na Colômbia, sugerindo um papel potencial desses animais como reservatórios secundários em áreas periurbanas e rurais, onde o ambiente natural e o urbano frequentemente se sobrepõem. A capacidade desses animais de abrigar o parasito sem apresentar

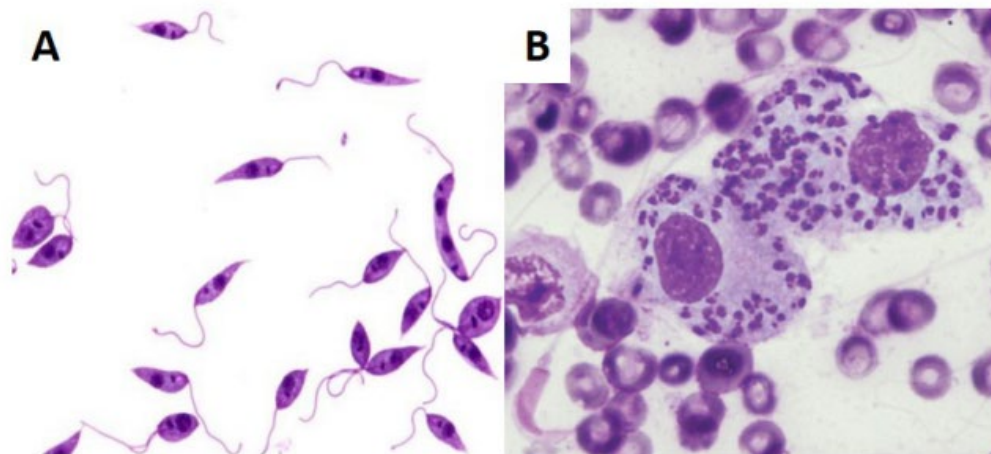
sinais clínicos graves pode favorecer a manutenção silenciosa do ciclo enzoótico (D'Andrea; Guimarães, 2018, OPAS, 2024).

A identificação de diferentes espécies de mamíferos como reservatórios em distintos contextos geográficos destaca a complexidade ecológica da LV e reforça a necessidade de abordagens integradas de vigilância epidemiológica que considerem tanto o ciclo urbano quanto o silvestre da doença (Brasi, 2025).

2.3 Ciclo biológico da *Leishmania* spp.

Os protozoários do gênero *Leishmania* são heteroxênicos e para o seu desenvolvimento biológico ser completo necessitam passar por mais de um hospedeiro, sendo um invertebrado, o flebotomíneo, e o outro vertebrado, que pode ser o homem ou outro mamífero, incluindo animais domésticos (Rey, 2010). *Leishmania* spp. apresenta duas formas, a promastigota (Figura 3 A), que são formas extracelulares, alongadas e móveis encontradas no trato digestivo do inseto vetor e a amastigota (Figura 3 B), que são formas intracelulares arredondadas, com aproximadamente 10µm diâmetro, núcleo oval grande e excêntrico, que habitam macrófagos nos hospedeiros vertebrados (Neves, 2016).

Figura 3: Forma promastigota de *Leishmania* spp. (A) e forma amastigota de *Leishmania* spp. (B).



Fonte: Martins (2016).

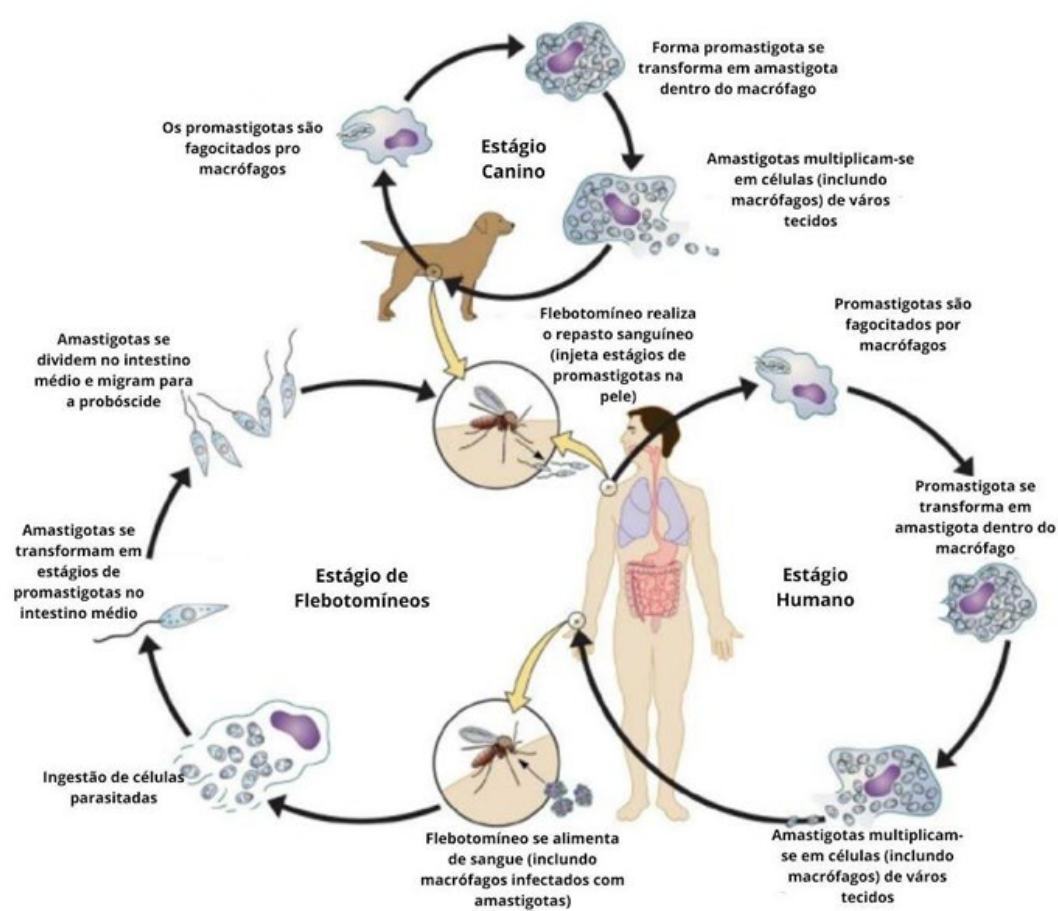
O ciclo do protozoário (Figura 4) pode ter início no vetor quando as amastigotas ingeridas começam o processo de diferenciação em promastigotas, forma essa que consegue resistir ao processo de digestão por serem recobertas pela lipofosfoglicana,

a principal molécula de superfície do parasito (Barral; Costa, 2011). Ao escaparem do processo digestório, promastigotas se aderem ao epitélio intestinal, começam a se reproduzir de forma assexuada por divisão binária longitudinal e posteriormente sua diferenciação em formas metacíclicas, por um processo denominado metaciclogênese. Os promastigotas metacíclicos então se deslocam para a porção anterior do intestino médio, atingindo o proventrículo onde causam um bloqueio. Para se alimentar o inseto regurgita os parasito o que permite a transmissão (Barral; Costa, 2011).

A infecção no hospedeiro se inicia quando a fêmea do flebotomíneo, ao fazer o repasto sanguíneo, inocula promastigotas infectantes. Estas são rapidamente fagocitadas por diversas células, incluindo macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (Neves, 2016). As formas metacíclicas depositadas no hospedeiro vertebrado são então fagocitadas pelas células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro, inicialmente pelos neutrófilos, que são os primeiros leucócitos a chegar ao local da infecção. Os neutrófilos inflamatórios apresentam um tempo curto de vida, entram rapidamente em processo de morte celular por apoptose, com isso são fagocitados pelos macrófagos. Assim as formas promastigotas metacíclicas entram no macrófago de forma silenciosa, sem disparar os mecanismos microbicidas dessas células, favorecendo a infecção (Neves, 2016).

Dentro do fagolisossomo formado pela célula para eliminar o parasito, as formas metacíclicas sofrem o processo de diferenciação para a forma amastigota, que é capaz de resistir à ação microbicida da célula. Na forma intracelular o parasito se multiplica por divisão binária e leva a célula a se romper, liberando assim as formas amastigotas. Após o rompimento da célula ocorre a liberação das amastigotas e o processo se repetirá com a internalização por outros macrófagos, até que a fêmea de um novo flebotomíneo durante o repasto em um indivíduo infectado vai ingerir as formas amastigotas e o ciclo vai recomeçar (Neves, 2016).

Figura 4: Ciclo da LV.



Fonte: Santos *et al.* (2024).

2.4 Manifestações da LV

A LV é uma doença que se manifesta de três formas clínicas diferentes, sendo elas: forma assintomática, forma oligossintomática e forma clássica sintomática (Quadro 1).

Quadro 1: Sintomas das formas de LV.

Forma Clínica	Características Principais	Sintomas/Manifestações
Assintomática	Infecção com presença do parasito ou anticorpos, mas sem sinais clínicos evidentes	- Ausência de sintomas - Pode apresentar: dor, febre baixa recorrente, tosse seca, diarreia, sudorese, prostração - Possível cura espontânea ou manutenção do parasito sem evolução clínica - Importância epidemiológica como reservatório

Oligossintomática	Mais frequente em áreas endêmicas; sintomas leves e inespecíficos; pode evoluir para a forma clássica	- Febre - Tosse seca - Diarreia - Sudorese - Adinamia - Discreta distensão abdominal - Pancitopenia leve - Perda de peso discreta - Pode durar ~15 dias e evoluir para cura espontânea ou forma clássica
Clássica (Calazar)	Evolução prolongada, sintomas intensos e progressivos; quadro mais grave	- Febre irregular (períodos de apirexia) - Palidez de mucosas - Hepatoesplenomegalia acentuada - Distensão abdominal importante - Distúrbios gastrointestinais (diarreia, vômito, icterícia) - Prostração, mal-estar, adinamia, sonolência - Emagrecimento progressivo (caquexia, mas com apetite preservado) - Anemia, leucopenia, trombocitopenia → manifestações hemorrágicas (petéquias, epistaxe, sangramento gengival) - Edema periférico - Dispneia aos mínimos esforços - Sopro sistólico, insuficiência cardíaca - Infecções bacterianas associadas (<i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>)

Fonte: Autoria própria.

A forma assintomática é caracterizada pela infecção comprovada pela presença do parasito ou anticorpos, mas sem sinais ou sintomas clínicos evidentes (Aguilar, Rodrigues, 2017). Nesse tipo de LV, os indivíduos não apresentam manifestações clínicas aparentes da doença, podendo desenvolver sintomatologias pouco específicas, como dor, febre baixa recorrente, tosse seca, diarreia, sudorese, prostração e apresentar cura espontânea ou manter o parasito, sem nenhuma evolução clínica por toda a vida, entretanto, pessoas assintomáticas podem atuar como reservatórios epidemiológicos da *Leishmania*, sendo de elevada importância na

manutenção da infecção e para os serviços de vigilância epidemiologia (Neves, 2016).

Nas áreas endêmicas, a forma oligossintomática é a mais frequente da doença, se caracterizando pela presença de febre, tosse seca, diarreia, sudorese e adinamia associada à discreta distensão abdominal. Nessa forma, as amastigotas podem ser encontradas em macrófagos do baço, dos pulmões, no intestino, linfonodos e em outros órgãos inespecíficos. A maioria dos casos de LV ainda apresentam pancitopenia, perda de peso, diarreia, dor e distensão abdominal. Essa forma geralmente dura cerca de quinze dias e pode apresentar cura espontânea em pacientes com resposta imunológica eficiente, embora alguns indivíduos possam progredir para a forma clássica da doença (Aguilar, Rodrigues, 2017; Prado *et al.*, 2024).

A forma clássica do Calazar é uma doença de evolução prolongada. Nos casos agudos, a febre pode ser abrupta e persistente ou intermitente, associando-se com palidez de mucosas, hepatoesplenomegalia discreta, tosse e diarreia. No período de estado, fase de progressão dos sintomas, a doença assume características mais marcantes, onde há a irregularidade da febre com período de uma ou duas semanas de apirexia, a presença de distúrbios gastrointestinais, prostração, mal-estar, adinamia, sonolência, icterícia, vômito, edema periférico e progressivo emagrecimento (Aguilar, Rodrigues, 2017, Neves, 2016).

Podem ocorrer sinais de anemia, leucopenia e trombocitopenia e consequentemente manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxes, sangramento gengival. As manifestações respiratórias presentes na LV lembram um resfriado comum (Aguilar, Rodrigues, 2017). O emagrecimento, que é progressivo e leva o paciente a uma caquexia acentuada com manutenção do apetite. O abdômen fica muito volumoso, devido a hepatoesplenomegalia expressiva, que foi causada pela invasão do sistema fagocitário. Há dispnéia aos mínimos esforços, assim como sopro sistólico plurifocal e insuficiência cardíaca. Podendo também haver agravos pelo desenvolvimento de infecções bacterianas principalmente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Aguilar, Rodrigues, 2017; Neves, 2016).

O período de incubação da LV pode variar de dois a oito meses, sendo fundamental o diagnóstico precoce para evitar evolução desfavorável, todavia, devido a essa diversidade clínica e ausência de sinais patognomônicos, o quadro clínico permite apenas uma suspeita de diagnóstico, necessitando de confirmação por

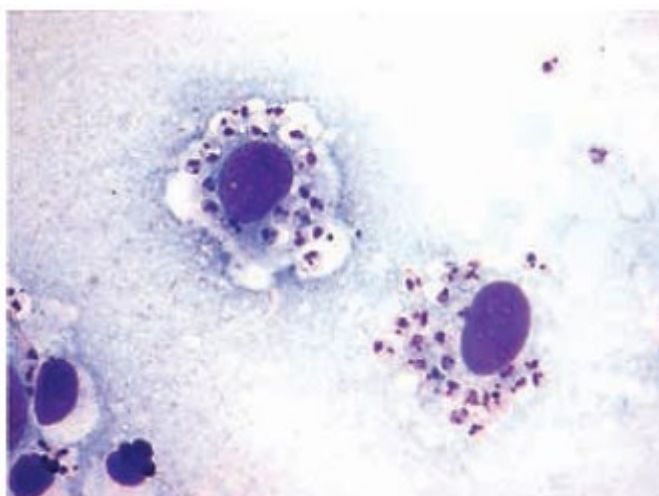
métodos laboratoriais (Neves, 2016).

2.5 Diagnóstico da LV

O diagnóstico precoce e preciso é essencial para garantir um tratamento eficaz da LV e prevenir complicações graves. Dessa forma, existem três principais métodos para o diagnóstico da LV, que são as técnicas parasitológicas, imunológicas e moleculares. Cada diagnóstico possui suas particularidades, vantagens e desvantagens que determinam sua aplicação em diferentes contextos clínicos e epidemiológicos (Farias *et al.*, 2020).

O diagnóstico parasitológico, reconhecido amplamente como o mais confiável, assim considerado o padrão-ouro no diagnóstico da LV. Ele baseia-se na análise direta das formas amastigotas do parasito em amostras biológicas dos pacientes, feito principalmente através de aspirado de medula óssea (Figura 5).

Figura 5: Amastigota de *Leishmania* presentes em aspirado medular.



Fonte: Ulhôa *et al.* (2013).

Este procedimento relativamente simples e seguro e permite uma boa visualização do parasito, contudo enfrenta limitações, por falta de recursos nas áreas afetadas (Sakkas; Gartzonika; Levidiotou, 2016). Outra técnica parasitológica é a punção aspirativa esplênica, que oferece maior sensibilidade, entre 90% e 95%, mas apresenta riscos significativos, como ruptura do baço e hemorragias fatais. Além dessas técnicas, temos o uso de culturas de material de biópsia, um método que possibilita uma análise mais detalhada, incluindo a identificação de espécies e traços

do parasito (Brasil, 2014). No entanto, essas técnicas apresentam um diagnóstico mais demorado e exigem um alto nível de especialização técnica.

Além dos métodos parasitológicos, os métodos imunológicos também desempenham um papel importante no diagnóstico da LV. Identificam anticorpos circulantes no sangue utilizando técnicas como o Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), o Teste de Anticorpo Fluorescente Indireto (IFAT) e o Teste de Aglutinação. Entre estas técnicas, o ELISA destaca-se por sua rapidez, relativa simplicidade e flexibilidade, afinal emprega diversas moléculas antigênicas para detectar o parasito (van Griensven; Diro, 2019). Por outro lado, o IFAT, embora eficiente, é uma técnica de alto custo e que leva muito tempo, exige equipamentos específicos, como microscópios de fluorescência, e profissionais preparados para aplicar (Sakkas; Gartzonika; Levidiotou, 2016).

Os métodos moleculares, por sua vez, representam uma abordagem moderna e altamente eficaz para o diagnóstico da LV. A reação em cadeia da polimerase (PCR) é um dos principais métodos utilizados, por sua alta sensibilidade e especificidade. Essa técnica é especialmente útil para detectar o parasito em amostras com baixa carga parasitária, além de permitir o monitoramento da resposta do paciente ao tratamento. A PCR convencional identifica o DNA do parasito e pode ser adaptada para estratégias específicas, como a PCR quantitativa (qPCR) e a Nested-PCR, que proporcionam maior precisão por meio de amplificações em etapas. Contudo, limitações como alto custo, necessidade de infraestrutura laboratorial avançada e disponibilidade de profissionais qualificados restringem a aplicação desses métodos em regiões mais carentes (Sakkas; Gartzonika; Levidiotou, 2016).

De maneira geral, cada processo apresenta particularidades que influenciam a escolha do procedimento. A combinação de diferentes técnicas pode potencializar a exatidão do diagnóstico e contribuir para o controle dessa doença infecciosa.

2.6 Tratamento da LV

A terapia medicamentosa para as diferentes formas de leishmaniose não se limita à obtenção da cura parasitológica. Ela também visa assegurar a adesão ao tratamento, promover o alívio dos sintomas e do desconforto provocado pela doença, garantir a administração segura dos medicamentos indicados e controlar, ou ao menos minimizar, a ocorrência de efeitos adversos (Santiago; da Rocha Pita;

Guimarães, 2021). No entanto, apesar de utilizado a décadas, todos os fármacos disponíveis atualmente para o tratamento desta enfermidade mostram-se insatisfatórios em termos de eficácia, custo, facilidade de administração e/ou segurança (Hendrickx; Caljon; Maes, 2019).

A terapêutica da LV varia de acordo com a situação econômica do país e resistência das espécies e cepas de determinada região. Atualmente, para o tratamento da LV podem ser utilizados cinco medicamentos: os Antimoniais Pentavalentes (antimoniato de meglumina ou estibogluconato de sódio), Anfotericina B (na sua versão normal ou lipossomal), Miltefosina, Pentamidina e Paramomicina (Hendrickx; Caljon; Maes, 2019).

Contudo, a terapia da LV é complexa, pois, todas as opções de fármacos disponíveis apresentam limitações importantes, como a baixa eficácia terapêutica, alto custo de aquisição, difícil administração e/ou alta toxicidade, contribuindo assim para a baixa adesão ao tratamento (Santiago; da Rocha Pita; Guimarães, 2021).

2.6.1 Os Antimoniais Pentavalentes

Nos últimos 60 anos, os compostos de antimônio pentavalente têm sido os medicamentos de primeira linha para o tratamento de todas as formas de leishmaniose humana na América Central, América do Sul, Norte da África, Turquia, Bangladesh, Nepal e Índia (exceto Bihar). O antimônio pentavalente (SbV) é geralmente considerado um pró-fármaco, exigindo redução biológica para antimônio trivalente (SbIII), convertido na forma ativa trivalente sob condições de pH baixo nos fagócitos hospedeiros, gera-se toxicidade contra parasito ou os macrófagos do hospedeiro (Frézard; Demicheli; Ribeiro, 2009).

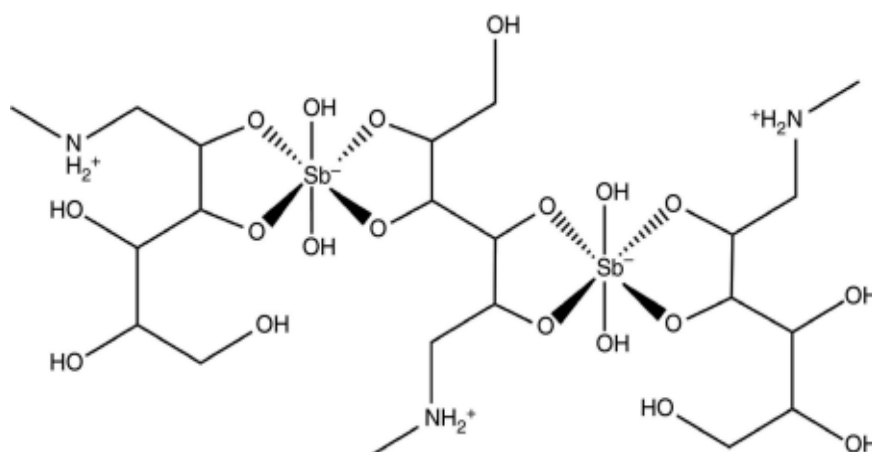
Os SbIII já eram usados no Brasil em 1912 como o primeiro tratamento eficaz para leishmaniose, sendo posteriormente substituídos pelos pentavalentes (SbV) na tentativa de reduzir seus diversos efeitos secundários graves (Hendrickx; Caljon; Maes, 2019). Os antimoniais pentavalentes são usados para o tratamento de todas as formas de leishmaniose, os quais são administrados por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) (Brasil, 2014). Atualmente, dois complexos de SbV estão disponíveis comercialmente: o antimoniato de meglumina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostan®) (Sundar; Singh, 2016). No Brasil, o medicamento de escolha é o Glucantime® (Brasil, 2014).

2.6.1.1 Antimoniato de meglumina

O antimonio de meglumina é o fármaco de primeira escolha recomendado pela organização mundial de saúde para o tratamento das leishmanioses. Preparado pela reação de antimônio pentavalente com N-metil-d-glucamina (Figura 6), o Glucantime® surgiu na França em 1945 (Moreira, 2017). Sua síntese pode ser realizada a partir de SbCl_3 ou SbCl_5 . No caso do SbCl_3 , ocorre primeiramente sua oxidação com H_2O_2 , resultando na formação de Sb^{5+} , que é então combinado com N-metil-D-glucamina. Já o SbCl_5 é dissolvido em clorofórmio em baixa temperatura, e a fase orgânica obtida é posteriormente misturada à solução aquosa do ligante (Rath, 2003).

Figura 6: Estrutura química do antimonio de meglumina.

19



Fonte: Carvalho *et al.* (2019).

Apesar de 80 anos do seu surgimento, seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, todavia, sabe-se que antimonio de meglumina atua nas formas amastigotas do parasito, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos, levando a uma depleção dos níveis de ATP intracelular nos parasitos (Brasil, 2014). Acredita-se também que o antimônio possua uma atividade intrínseca contra a *Leishmania*, sendo que seu mecanismo de ação pode estar relacionado à formação de complexos estáveis entre SbV e a adenina. Esses complexos atuariam como inibidores dos transportadores de purinas no parasito, levando, consequentemente, à sua morte (Haldar; Sen; Roy, 2011).

O SbV também apresenta atividade antiparasitária através da inibição da

atividade da topoisomerase. As topoisomerasas são as enzimas responsáveis por controlar a homeostase topológica do DNA durante os processos de replicação, transcrição e condensação da cromatina, estando envolvidas em vários processos celulares, desde o ciclo celular, a proliferação e a diferenciação celular (Santiago; da Rocha Pita; Guimarães, 2021). Na *Leishmania*, essa enzima se encontra presente no núcleo e na mitocôndria e como existem diferenças claras na estrutura e expressão entre as enzimas do parasito e do hospedeiro, demonstra-se assim o grande potencial terapêutico dos inibidores topoisomerase como droga com atividade leishmanicida (Reguera *et al.*, 2019).

Outra hipótese sugere que o SbV atue ativando o sistema imunológico do hospedeiro, uma vez que, em estudos que utilizaram infecções de macrófagos *in vitro*, o antimônio pentavalente demonstrou ação leishmanicida. No entanto, em modelos animais, sua eficácia depende da presença de citocinas e de subtipos específicos de células T. Há ainda evidências que indicam que o antimônio pode levar à morte dos parasitos por meio da indução de apoptose, caracterizada pela fragmentação do DNA e pela exposição de fosfatidilserina na face externa da membrana celular (Haldar; Sen; Roy, 2011).

Já na forma trivalente, há relatos que o SbIII induz apoptose nos parasitos através da inibição da tripanotiona redutase (TR). Essa enzima essencial, exclusiva dos parasitos da família Trypanosomatidae, é responsável pelo metabolismo redox do tiol, sendo essencial para a manutenção da vida nos protozoários do gênero *Leishmania*. A TR é dependente de NADPH que catalisa a redução do dissulfeto de tripanotiona em ditiol tripanotiona. Desse modo, através da TR a tripanotiona é mantida reduzida e como ela também estará inibida, há um desequilíbrio do sistema antioxidante celular, aumentando o estresse oxidativo (Santiago; da Rocha Pita; Guimarães, 2021).

No Brasil, o tratamento recomendado para a LV é realizado com uma dose de 20 mg de SbV/kg/dia, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias. A administração da droga pode ser realizada por via IM e IV, em dosagens de 1-5 ml por sessão, com intervalos de 3 a 7 dias, sendo de 1 a 5 infiltrações. Os estudos sobre farmacocinética dos SbV mostram que esses compostos são rapidamente eliminados da circulação através dos rins (vida média de ± 2 horas) (Brasil, 2014; WHO, 2010).

O antimoniato de meglumina ainda apresenta efeitos adversos, sendo o principal aquele que ocorre no sistema cardiovascular no qual depende da dose e do

tempo de utilização, podendo acarretar distúrbios de repolarização, sendo necessário o acompanhamento do paciente com a finalidade de detectar arritmias cardíacas. Outros efeitos incluem artralgias, adinamia, anorexia, dor no local da aplicação quando é IM e aumento da diurese por perda transitória da capacidade de concentração urinária (Brasil, 2014).

Considerando que o mecanismo de ação do antimoniato de meglumina ainda não está completamente elucidado, especialmente em relação à sua ação antiparasitária e aos efeitos adversos sistêmicos observados, é possível que múltiplas vias bioquímicas e celulares estejam envolvidas, tanto no parasito quanto no hospedeiro. Assim, acredita-se que a consolidação do conhecimento existente por meio de uma revisão narrativa possa revelar lacunas conceituais e experimentais nas pesquisas atuais, além de apontar possíveis vias moleculares relevantes para a eficácia terapêutica e a toxicidade do fármaco.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever, através de uma revisão de literatura narrativa, os mecanismos moleculares e bioquímicos de resistência de *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani* ao antimoníato meglumina.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Reunir evidências epidemiológicas sobre reinfecções e fatores intrínsecos ao hospedeiro humano que possam contribuir para a seleção de cepas resistentes/tolerantes;
- ✓ Investigar os principais mecanismos moleculares associados à resistência ao antimoníato de meglumina em *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*, incluindo alterações na expressão gênica, mutações em genes-chave e vias de sinalização celular envolvidas;
- ✓ Analisar os principais mecanismos bioquímicos relacionados à captação, metabolismo e detoxificação do antimônio, com ênfase no papel de transportadores de membrana, como a aquagliceroporina 1 (AQP1), e enzimas antioxidantes como a tripanotona redutase;
- ✓ Explorar as principais participações de vias metabólicas, como o metabolismo de poliaminas e a função da ornitina descarboxilase (ODC), na resistência ao estresse oxidativo induzido pelo fármaco.

4. METODOLOGIA

A estratégia metodológica adotada neste estudo foi a revisão narrativa da literatura. Esse tipo de revisão se caracteriza por uma abordagem ampla, que tem como objetivo descrever e discutir o estado da arte de um determinado tema, a partir de uma perspectiva teórica e/ou contextual. As revisões narrativas desempenham um papel relevante na educação continuada, pois permitem ao leitor acessar, sintetizar e atualizar conhecimentos sobre uma temática específica em um curto período de tempo (Silva *et al.*, 2021).

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada entre abril e agosto de 2025 a partir das bases de dados científicas online: PUBMED (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information) e MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) empregando o cruzamento dos descritores, a saber: leishmaniose visceral, resistência ao tratamento, antimonio de meglumina, resistência molecular e mecanismos bioquímicos. O critério de seleção foi baseado na leitura crítica do título e resumo dos artigos. Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra para análise crítica e elaboração dos resultados e discussões através de informações atuais e cientificamente embasadas sobre os mecanismos que contribuem para a resistência ao antimonio de meglumina no tratamento da LV, nos idiomas inglês e português, sem limitar o ano de publicação em periódicos e que abordassem o tema. Em contrapartida, foram excluídos da análise artigos abordassem exclusivamente outras formas clínicas, artigos incompletos, teses, dissertações, TCCs, e artigos publicados em anais de eventos científicos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Epidemiologia da resistência ao antimoniato de meglumina

A meta-análise conduzida por Jones, Welburn e Jones (2019) reuniu evidências de múltiplos estudos envolvendo pacientes com LV e apontou taxas expressivas de falha terapêutica, especialmente associadas à resistência ao SbV. Os dados revelaram que, em alguns contextos, particularmente na Índia, os índices de insucesso no tratamento chegaram a 65,6%, onde o tratamento de primeira escolha não é mais SbV. Os achados indicam um padrão preocupante de resistência crescente ao SbV, o que compromete sua eficácia e destaca a necessidade de reavaliação das diretrizes terapêuticas em áreas endêmicas. Assim, O tratamento da LV ainda é muito difícil e insatisfatório. Os antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina ainda continuam sendo a primeira opção em grande parte do mundo, contudo é evidente o aumento da falha no tratamento da LV, assim como a reincidiva da doença (Wijnant *et al.*, 2022).

No estudo realizado por Tanir, Taylan Özkan e Dağlar (2006), conduzido em um hospital pediátrico na Turquia, foram avaliadas 15 crianças diagnosticadas com LV e tratadas com antimoniato de antimoniato de meglumina. Dentre os pacientes, um caso apresentou recidiva clínica cinco semanas após o término do tratamento, exigindo a realização de um segundo ciclo terapêutico com antimoniato de meglumina, além de intervenção cirúrgica por meio de esplenectomia. Este relato evidencia que, embora o tratamento apresente eficácia na maioria dos casos, ainda podem ocorrer falhas terapêuticas que demandam abordagens mais individualizadas, especialmente em casos com recidivas.

O estudo de Arbozi *et al.* (2017), conduzido no Irã ao longo de 13 anos (1997–2010), avaliou 258 pacientes com LV tratados com antimoniato de meglumina. Dentre os participantes, 53 (20,5%) apresentaram falha terapêutica, atribuída a diferentes fatores. Além disso, mesmo entre os 205 pacientes que inicialmente responderam positivamente ao tratamento, sete apresentaram recidiva da doença dentro de um período de seis meses. Esses dados sugerem não apenas limitações na eficácia do antimoniato de meglumina, mas também a possibilidade de recaídas tardias, mesmo após aparente cura clínica.

De forma complementar, o estudo de Vélez, Colmenares e Muñoz (2009), realizado na Colômbia, relatou dois casos de pacientes submetidos a múltiplos ciclos

de tratamento com antimoniato de meglumina. Ambos evoluíram com recorrência da doença após as terapias, sendo posteriormente confirmado que as cepas de *Leishmania* envolvidas apresentavam resistência ao antimoniato de meglumina. Faraut-Gambarelli *et al.* (1997) corroboram com esses achados, ao destacarem que a sensibilidade *in vitro* das cepas diminuiu progressivamente em pacientes que tiveram recidiva da LV e foram tratadas mais de uma vez com o antimoniato de meglumina. Esses achados reforçam a crescente preocupação com a resistência medicamentosa e a necessidade de alternativas terapêuticas mais eficazes em regiões endêmicas.

Conforme discutido por Haldar, Sen e Roy (2011), as causas da falha terapêutica e da recidiva na LV são multifatoriais, sendo a resistência ao antimônio pentavalente um dos principais fatores envolvidos. Essa resistência tem sido amplamente atribuída ao uso indiscriminado do medicamento, facilitado pela sua disponibilidade irrestrita em muitas regiões endêmicas, o que favorece o uso inadequado e sem supervisão médica e diagnóstico correto.

Além disso, esquemas terapêuticos incorretos também contribuem significativamente para o desenvolvimento da resistência de cepas. Práticas como a administração do fármaco em doses fracionadas ao longo do dia, ou a redução do tempo total de tratamento, submetem os parasitos a uma pressão seletiva, favorecendo o surgimento de cepas progressivamente mais tolerantes ao SbV. Esses fatores apontam para a necessidade urgente de protocolos terapêuticos padronizados, bem como a prática de políticas de controle mais rígidas quanto à distribuição e prescrição do medicamento (Haldar; Sen; Roy, 2011).

Desde o início da década de 1980, percebeu-se que um subconjunto significativo de pacientes com LV já não respondia ao tratamento com SbV no estado de Bihar, na Índia, desde então, a resistência crescente aos antimoniais, como o antimoniato de meglumina tem sido observada no mundo inteiro (Wijnant *et al.*, 2022). No estudo realizado por Faraut-Gambarelli *et al.* (1997), foram isoladas 37 cepas de *L. infantum* provenientes de 23 pacientes com LV. A análise de sensibilidade revelou que 14 dessas cepas apresentaram uma dose efetiva média (DE₅₀) superior a 70 mg/mL, valor que ultrapassa o limiar de toxicidade estabelecido para o antimoniato de meglumina (60 mg/mL). Esse nível elevado de resistência torna o tratamento não apenas ineficaz, mas também potencialmente perigoso para o paciente, uma vez que doses terapêuticas eficazes superariam a margem de segurança do fármaco. Esses

achados estabelecem uma relação direta entre as falhas terapêuticas observadas nos pacientes portadores dessas cepas e a resistência aos antimoniais, destacando a limitação do uso desse medicamento em contextos de resistência confirmada.

Estudos envolvendo pacientes com falha terapêutica e recidiva de LV têm buscado avaliar a suscetibilidade das cepas de *Leishmania*. No estudo conduzido por Sundar *et al.* (2001), foram coletadas 241 amostras clínicas de pacientes do nordeste da Índia, região endêmica. Destas, 159 amostras foram isoladas com sucesso e todas identificadas como *Leishmania donovani*. A análise de sensibilidade revelou que aproximadamente 80% dos isolados apresentaram resistência aos compostos antimoniais. Este achado é particularmente preocupante, pois evidencia um comprometimento expressivo na eficácia da terapia convencional em determinadas áreas.

5.2 Resistência ao antimoniato de meglumina e seus mecanismos

A resistência de espécies de *Leishmania* spp. ao antimoniato de meglumina pode ser classificada como natural ou adquirida. A resistência natural está associada a diferenças intrínsecas entre cepas, como variações na virulência e na sensibilidade ao fármaco. Já a resistência adquirida ocorre quando os parasitos são expostos repetidamente a concentrações subterapêuticas ou subinibitórias do medicamento, o que pode favorecer a seleção de cepas resistentes (Haldar, Sen e Roy, 2011).

O estudo de Ribeiro *et al.* (2020) demonstrou que *L. infantum* induz um perfil de citocinas pró-inflamatórias distinto, caracterizado por níveis significativamente mais elevados de TNF- α em comparação com *L. braziliensis*. Esse achado indica que diferentes espécies de *Leishmania* são capazes de modular a resposta imune do hospedeiro de forma específica, favorecendo sua própria sobrevivência por meio de mecanismos de evasão imunológica. Complementarmente, Ouakad *et al.* (2011) observaram que o processo de metaciclogênese, etapa fundamental para a infectividade do parasito, ocorre de maneira mais acentuada em determinadas linhagens clínicas de *L. donovani*, o que lhes confere maior resistência. Esses dados sugerem que cepas naturalmente mais virulentas podem apresentar vantagens adaptativas que favorecem tanto a resistência ao tratamento quanto sua persistência em ambientes sob pressão seletiva.

No estudo de Gramiccia, Gradoni e Orsini (1992) uma diminuição de sensibilidade semelhante foi observada em isolados de *L. infantum* isolados de cães

antes e depois do múltiplos tratamentos com antimoniato de meglumina, chegando a haver um aumento de resistência significativo, sugerindo assim, que o uso reiterado do mesmo fármaco exerce uma pressão seletiva sobre a população parasitária. Essa pressão favorece a sobrevivência e posterior multiplicação de subpopulações naturalmente menos sensíveis ou já parcialmente resistentes ao fármaco.

A resistência ao antimoniato pentavalente (SbV) também pode estar associada à exposição a fontes ambientais de antimônio ou de outros elementos com propriedades químicas semelhantes, como o arsênio. Embora as concentrações de antimônio em ambientes não contaminados sejam geralmente muito baixas, os níveis de arsênio podem ser significativamente elevados. Devido à semelhança estrutural entre esses elementos, mecanismos celulares envolvidos na resistência ao arsênio podem igualmente conferir resistência ao antimônio. Assim, a exposição ambiental tanto ao antimônio quanto ao arsênio pode influenciar a suscetibilidade de *Leishmania* ao SbV. Esse fator ambiental pode ter implicações relevantes, sobretudo se considerar a possibilidade de eventos de recombinação genética entre parasitos no hospedeiro invertebrado, os quais podem afetar o perfil de resistência das cepas circulantes (Aït-Oudhia *et al.*, 2011).

Os mecanismos de resistência sugeridos para explicar a resistência da *Leishmania* spp. aos antimoniais, como o antimoniato de meglumina não são totalmente elucidados, contudo a redução da concentração do fármaco dentro do parasito parecer ser o principal mecanismo, seja por diminuição da captação do fármaco, aumento do efluxo ou sequestro do composto. Além disso, outros mecanismos potenciais incluem a formação de conjugados Sb-tripantonina na presença de excesso de tripantonina e sua rápida extrusão, mudanças no citoesqueleto do parasito e resistência a nível do hospedeiro (Haldar; Sen; Roy, 2011; Madusanka *et al.*, 2023).

A proteína de resistência a múltiplas drogas A (MRPA) é um transportador da família ABC localizado em vesículas de membrana próximas a bolsa flagelar da *Leishmania*. Responsável por atuar na desintoxicação do SbV por meio da sua exportação direta através da membrana para o meio extracelular, esse transportador já demonstrou de forma consistente seu papel na resistência aos SbV, principalmente por sua capacidade de sequestrar complexos de SbV conjugados a tióis no interior de vesículas intracelulares (Ponte-Sucre *et al.*, 2017).

A superexpressão da MRPA em *L. donovani* foi associada ao aumento da

resistência ao fármaco, com alterações na fluidez da membrana celular e redução no acúmulo do medicamento, havendo uma diminuição do influxo de SbIII e um aumento do efluxo. Assim, a superexpressão da MRPA pode ser considerada uma característica chave na resistência aos antimoniais pentavalentes, como o antimonial de meglumina (Frézard; Monte-Neto; Reis, 2014; Madusanka *et al.*, 2023).

No estudo de Khanra *et al.* (2022), observou-se um aumento marcante na expressão de MRPA (4 vezes mais) em isolados indianos resistentes ao SbV de *L. donovani*, quando comparados a cepas sensíveis. Já no estudo de Douanne *et al.* (2020), mostrou-se que a inibição da expressão de MRPA resultou em maior sensibilidade aos SbV nas formas amastigotas e promastigota da *Leishmania*. Portanto, essas evidências reforçam que a superexpressão dessa proteína permite aos parasitos resistirem ou atenuarem o efeito terapêutico do antimônio como um mecanismo de sobrevivência eficiente.

A aquagliceroporina 1 (AQP1) é uma proteína de membrana pertencente à família das aquaporinas, responsável pelo transporte de pequenas moléculas como água, glicerol e, notadamente, trióxido de antimônio (SbIII) através da membrana plasmática das formas promastigotas de *Leishmania*. A entrada de SbIII é fundamental, pois o antimoniato pentavalente (SbV), utilizado no tratamento da leishmaniose, é convertido intracelularmente em sua forma trivalente ativa (SbIII), que exerce efeito citotóxico sobre o parasito. Dessa forma, a AQP1 desempenha um papel central na eficácia do tratamento com antimoniais. A AQP1 está localizada predominantemente no flagelo da forma promastigota e, após eventos de fosforilação pós-traducional, pode ser relocada para a superfície celular, aumentando sua disponibilidade funcional. A expressão da AQP1 está diretamente correlacionada ao acúmulo intracelular de SbIII. Estudos têm demonstrado que a diminuição na expressão dessa proteína, seja por mutações, deleções no gene codificante ou mecanismos epigenéticos de silenciamento, está fortemente associada à resistência aos antimoniais pentavalentes (Gourbal *et al.*, 2004; Uzcategui *et al.*, 2008).

Além disso, alterações na regulação transcricional e pós-transcricional de AQP1, como mutações nos elementos regulatórios do gene ou modificações na estabilidade do RNA mensageiro, também podem contribuir para a diminuição de sua expressão funcional. Em cepas resistentes, frequentemente observa-se uma menor captação de SbIII devido à disfunção ou redução de AQP1, resultando em menor concentração intracelular do fármaco e, conseqüentemente, na perda de sua eficácia

terapêutica. Portanto, a AQP1 é considerada um marcador molecular importante na avaliação da resistência ao SbV e pode representar uma potencial via-alvo para estratégias terapêuticas alternativas ou adjuvantes que visem restaurar a sensibilidade ao tratamento (Madusanka *et al.*, 2023). A superexpressão da AQP1 aumenta o acúmulo intracelular de SbIII pela *Leishmania*, por essa razão, parasitos resistentes tendem a suprimir a transcrição de AQP1, enquanto os sensíveis mantêm sua expressão. O estudo de Khanra *et al.* (2022) comprova isso, quando é observado que a AQP1 estava quatro vezes menos expressa nos isolados indianos resistentes ao SbV de *L. donovani*, quando comparados a cepas sensíveis.

A gama-glutamylcisteína sintetase (γ -GCS) catalisa uma etapa da biossíntese de glutathione que leva à superexpressão de tripanotona. É constatado que a γ -GCS é uma proteína que desencadeia vias de desintoxicação de Sb e sua superexpressão está presente em cepas de *Leishmania* spp. resistentes a SbV, conferindo aumento de virulência, viabilidade celular e resistência ao medicamento (Madusanka *et al.*, 2023).

No estudo de Kumar *et al.* (2012), a expressão de γ -GCS se encontrava bem maior em cepas de *L. donovani* resistentes, comparadas às sensíveis, γ -GCS de 4.18 ± 1.48 e -5.22 ± 2.01 , respectivamente. Esses dados também são corroborados pelo o estudo de Khanra *et al.* (2022), onde o γ -GCS estava 3,3 vezes mais expresso nas cepas *L. donovani* resistentes, comparadas às sensíveis. É importante ressaltar que essa correlação de superexpressão e resistência foi comprovada pela EC_{50} maior nas cepas com mais expressão de γ -GCS.

A ornitina descarboxilase (ODC) é uma enzima-chave envolvida na biossíntese de poliaminas, catalisando a conversão de ornitina em putrescina, que é subsequentemente convertida em espermidina e espermina, compostos essenciais para a proliferação e viabilidade celular. Esses metabólitos desempenham funções cruciais na estabilização do DNA, na regulação da transcrição e tradução, e na modulação de respostas ao estresse oxidativo, sendo particularmente importantes em organismos unicelulares como *Leishmania* spp. (Mukherjee *et al.*, 2007; de Khanra *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, evidências têm demonstrado que a superexpressão da ODC está correlacionada à resistência de *Leishmania* spp. ao tratamento com antimoniatto pentavalente (SbV). A amplificação do gene codificante da ODC pode contribuir funcionalmente para mitigar os efeitos antiproliferativos do SbV, favorecendo a

sobrevivência do parasito mesmo em presença do fármaco (Madusanka *et al.*, 2023). Este mecanismo pode estar relacionado à capacidade das poliaminas de proteger a célula contra danos induzidos por espécies reativas de oxigênio (ROS), cuja produção é estimulada pelo tratamento com SbV.

Mukherjee *et al.* (2007) relataram a superexpressão de ODC em cepas de *L. donovani* resistentes ao SbV, em comparação com linhagens sensíveis, sugerindo um papel adaptativo da enzima na manutenção da viabilidade parasitária sob pressão farmacológica. De forma semelhante, Khanra *et al.* (2022) observaram que a expressão de ODC foi 2,8 vezes maior em cepas resistentes de *L. donovani*, reforçando sua possível contribuição para o fenótipo de resistência. Além disso, a ODC pode estar funcionalmente associada a outros elementos do metabolismo de poliaminas, como a espermidina sintase e a tripanotiona redutase (TR), componentes que participam da defesa antioxidante do parasito. A elevação dos níveis de espermidina, produto downstream da atividade da ODC, pode favorecer a regeneração da tripanotiona, um tiol essencial na neutralização de ROS, fortalecendo a capacidade do parasito de resistir ao estresse oxidativo induzido pelo SbV. Portanto, a ODC não apenas participa de vias metabólicas vitais ao crescimento de *Leishmania*, mas também representa um fator determinante na modulação da resposta ao tratamento antimonial, sendo um potencial alvo para o desenvolvimento de terapias adjuvantes no combate à LV.

A triparedoxina peroxidase (TryP) é uma das principais enzima relacionadas a defesa antioxidante de parasitos por meio da desintoxicação de peróxidos nocivos. Como o tratamento da LV com SbV está amplamente associado ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), logo sugere-se que a expressão aumentada dessa enzima tem um papel importante no desenvolvimento da resistência aos SbV (Madusanka *et al.*, 2023). No estudo de Matrangalo *et al.* (2013) foi constatado que TryP está superexpresso em cepas de *L. infantum* resistentes, quando comparadas as sensíveis, evidenciando o papel da TryP na resistência aos SbV como o antimoniato de meglumina.

As proteínas de choque térmico (HSP) também parecem estar relacionadas com a resistência aos SbV, um vez que sua inibição é uma estratégia para a produção de fármacos antileishmania atualmente. A proteína de choque térmico-83 (HSP83) e a proteína de choque térmico-70 (HSP70) estão envolvidas na morte celular programada mediada por fármacos antileishmania, interferindo no potencial da

membrana mitocondrial (Madusanka *et al.*, 2023). No estudo de Biyani *et al.* (2011), a HSP70 se encontra aumentada em cepas de *L. donovani* resistentes, quando comparadas as cepas sensíveis. Nos estudos de Kumar *et al.* (2012) e Vergnes *et al.* (2007), a HSP83 se apresenta super expressa em cepas *L. donovani* resistentes, quando comparadas as cepas sensíveis. Já o estudo de Matrangolo *et al.* (2013) demonstrou perfis de superexpressão de HSP83, e HSP70 nas linhagens celulares resistentes a SbV de *L. infantum*, quando comparadas com as cepas sensíveis.

É evidente que a resistência apresentada nos tratamento de LV com o antimoníaco de meglumina é multifatorial sendo alguns desses fatores relacionados ao parasito e outros dependentes da resposta do hospedeiro. No estudo de Moura *et al.* (2016), a infecção por macrófagos foi maior com isolados de *L. infantum* resistentes, assim como aumentou a produção da interleucina pró-inflamatória 1- β . O estudo de Magalhães *et al.* (2021) ainda relatou que a resistência aos SbV pode estar relacionada com a diminuição das funções microbicidas dos macrófagos.

Esses achados reforçam que a resistência ao antimoníaco de meglumina na LV não se limita apenas a mecanismos intrínsecos do parasito, mas envolve mudanças nas proteínas de transporte de membrana, na resposta a ROS, nos genes relacionados ao metabolismo do tiol e ao processo de oxidação-redução, nos genes codificadores de proteínas relacionados ao estresse, assim como na complexa interação com a resposta imune do hospedeiro. A maior capacidade de infecção por isolados resistentes, aliada a modulação da resposta inflamatória, a redução da atividade microbicida dos macrófagos e aos outros mecanismos citados anteriormente, indica que o parasito pode explorar falhas ou adaptações na imunidade do hospedeiro para persistir e resistir ao tratamento.

6. CONCLUSÃO

A LV continua representando um grave problema de saúde pública, inclusive no Brasil. O antimonio de meglumina, apesar de ser o principal fármaco utilizado no tratamento da LV por décadas, apresenta eficácia comprometida devido à crescente resistência do parasito. Os resultados demonstram que a resistência ao antimonial pentavalente é multifatorial, envolvendo alterações na expressão de proteínas transportadoras, como a MRPA e a AQP1, modificações em enzimas antioxidantes, metabólitos de tióis e mecanismos imunológicos do hospedeiro. A compreensão aprofundada desses mecanismos é fundamental para preservar a eficácia dos tratamentos atuais, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, bem como para a melhoria das estratégias de monitoramento da eficácia do tratamento. A superexpressão de genes relacionados a desintoxicação do fármaco, a proteção contra estresse oxidativo e ao metabolismo celular revela a capacidade adaptativa de *Leishmania* spp., sendo um dos principais entraves no controle da doença. Dessa forma, fica evidente a necessidade urgente de investimento em pesquisas, no desenvolvimento de terapias alternativas mais eficazes, além da implementação de políticas públicas para o controle da LV e para garantir o uso racional dos medicamentos disponíveis, evitando o uso indiscriminado que favorece a seleção de cepas resistentes.

7. REFERÊNCIAS

AGUIAR, Paulo Fernando; RODRIGUES, Raíssa Katherine. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, n. 1, p. 192-204, 2017.

ALBORZI, Abdolvahab et al. Effectiveness of short-course meglumine antimoniate (Glucantime®) for treatment of Visceral Leishmaniasis: a 13-year, multistage, non-inferiority study in Iran. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 1, p. 182, 2017.

AÏT-OUDHIA, Khatima et al. Leishmania antimony resistance: what we know what we can learn from the field. **Parasitology Research**, v. 109, p. 1225-1232, 2011.

BENCHIMOL, Jaime L.; SÁ, Magali Romero (Orgs.). **Adolpho Lutz – Entomologia**. Volume 2, Livro 4. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2006. 1056 p.

BARRAL A, COSTA J. **Leishmanias e a Leishmaniose tegumentar nas Américas**. 1ª edição. Salvador: Editora Gráfica, 2011.

BHUSAL, Chandra Kanta et al. Unravelling drug resistance in leishmaniasis: genomic adaptations and emerging therapies. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 12, p. 1573618, 2025.

BIYANI, Neha et al. Differential expression of proteins in antimony-susceptible and-resistant isolates of *Leishmania donovani*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 179, n. 2, p. 91-99, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 17 jul. 2025.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose**

visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

CARVALHO, Sílvia H. et al. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 4, p. 380-391, 2019.

CHARRO, Franciele. Mosquito-palha. 2011. Disponível em:< <https://www.infoescola.com/insetos/mosquito-palha/>>. Acesso em: 20 jun. 2025.

CORDEIRO, Laísa Vilar; DE ANDRADE JÚNIOR, Francisco Patricio; DE OLIVEIRA, Edeltrudes. Antimony Resistance in Leishmania Parasites may be Related to an Increased Virulence. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, v. 3, n. 5, p. 529-530, 2019.

COSTA, Carlos HN et al. From infection to death: an overview of the pathogenesis of visceral leishmaniasis. **Pathogens**, v. 12, n. 7, p. 969, 2023.

CRUZ, Cleya da Silva Santana et al. Factors associated with human visceral leishmaniasis cases during urban epidemics in Brazil: a systematic review. **Parasitology**, v. 148, n. 6, p. 639-647, 2021.

D'ANDREA, Lourdes Aparecida Zampieri; GUIMARÃES, Raul Borges. A importância da análise de distribuição espacial da leishmaniose visceral humana e canina para as ações de vigilância em saúde. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e Da Saúde**, v. 14, n. 28, p. 121, 2018.

FARAUT-GAMBARELLI, Francoise et al. In vitro and in vivo resistance of *Leishmania infantum* to meglumine antimoniate: a study of 37 strains collected from patients with visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 4, p. 827-830, 1997.

FARIAS, Roberto Coelho de et al. Estudo comparativo entre metodologias para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 71398-71409, 2020.

FRÉZARD, Frédéric; DEMICHELI, Cynthia; RIBEIRO, Raul R. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. **Molecules**, v. 14, n. 7, p. 2317-2336, 2009.

FRÉZARD, Frédéric; MONTE-NETO, Rubens; REIS, Priscila G. Antimony transport mechanisms in resistant leishmania parasites. **Biophysical reviews**, v. 6, p. 119-132, 2014.

GHOSH, Ayan Kumar et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and Trypanothione reductase interaction protects *Leishmania donovani* from metalloid mediated oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 106, p. 10-23, 2017.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, p. 338-349, 2004.

GRAMICCIA, M.; GRADONI, L.; ORSINI, S. Decreased sensitivity to meglumine antimoniate (Glucantime) of *Leishmania infantum* isolated from dogs after several courses of drug treatment. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 86, n. 6, p. 613-620, 1992.

HALDAR, Arun Kumar; SEN, Pradip; ROY, Syamal. Use of antimony in the treatment of leishmaniasis: current status and future directions. **Molecular Biology International**, v. 2011, n. 1, p. 571242, 2011.

HENDRICKX, Sarah; CALJON, G.; MAES, L. Need for sustainable approaches in antileishmanial drug discovery. **Parasitology Research**, v. 118, n. 10, p. 2743-2752, 2019.

JONES, Caitlin M.; WELBURN, Susan C.; JONES, Joshua D. Treatment failure of pentavalent antimonial therapy for human visceral leishmaniasis: a meta-analysis. **Journal of Global Health Reports**, v. 3, p. e2019048, 2019.

KHANRA, Supriya et al. Antimony resistance mechanism in genetically different clinical isolates of Indian Kala-azar patients. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 1021464, 2022.

KUMAR, Dhiraj et al. Biomarkers of antimony resistance: need for expression analysis of multiple genes to distinguish resistance phenotype in clinical isolates of *Leishmania donovani*. **Parasitology Research**, v. 111, p. 223-230, 2012.

MADUSANKA, Rajamanthrilage Kasun et al. Antimony resistance and gene expression in *Leishmania*: spotlight on molecular and proteomic aspects. **Parasitology**, v. 151, n. 1, p. 1-14, 2024.

MAGALHÃES, Lucas Sousa et al. Antimony resistance associated with persistence of *Leishmania (Leishmania) infantum* infection in macrophages. **Parasitology Research**, v. 120, n. 8, p. 2959-2964, 2021.

MATRANGOLO, Fabiana SV et al. Comparative proteomic analysis of antimony-resistant and-susceptible *Leishmania braziliensis* and *Leishmania infantum chagasi* lines. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 190, n. 2, p. 63-75, 2013.

MARTINS, LIGIA FERREIRA. **Avaliação in vitro do potencial anti-Leishmania infantum e anti-Trypanosoma cruzi de compostos sintéticos marinhos**. 2016. Tese de Doutorado. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

MISSAWA, Nanci Akemi; LOROSA, Elias Seixas; DIAS, Edelberto Santos. Preferência alimentar de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) em área de transmissão de leishmaniose visceral em Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 365-368, 2008.

MOREIRA, Vanessa Ribeiro et al. Meglumine antimoniate (Glucantime) causes

oxidative stress-derived DNA damage in BALB/c mice infected by *Leishmania (Leishmania) infantum*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 6, p. 10.1128/aac. 02360-16, 2017.

MOURA, Tatiana R. et al. Cross-resistance of *Leishmania infantum* isolates to nitric oxide from patients refractory to antimony treatment, and greater tolerance to antileishmanial responses by macrophages. **Parasitology research**, v. 115, n. 2, p. 713-721, 2016.

MUKHERJEE, Angana et al. Role of ABC transporter MRPA, γ -glutamylcysteine synthetase and ornithine decarboxylase in natural antimony-resistant isolates of *Leishmania donovani*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 2, p. 204-211, 2007.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 13 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Editora Atheneu, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmaniose. OPAS, 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>. Acesso em: 21 jul. 2025.

OUAKAD, M. et al. Increased metacyclogenesis of antimony-resistant *Leishmania donovani* clinical lines. **Parasitology**, v. 138, n. 11, p. 1392-1399, 2011.

PONTE-SUCRE, Alicia et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 12, p. e0006052, 2017.

PRADO, Camila Dourado et al. O desafio da Leishmaniose Visceral: uma revisão bibliográfica sobre seus aspectos clínicos e epidemiológicos no centro sul da Bahia. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 2, p. e68207-e68207, 2024.

RATH, S et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quim Nova**, v. 26, n.4, p. 550-555, 2003.

REGUERA, Rosa M. et al. DNA topoisomerases of *Leishmania* parasites; druggable targets for drug discovery. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 32, p. 5900-5923, 2019.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica** – 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010, 127.

RIBEIRO, Christiana Vargas et al. *Leishmania infantum* induces high phagocytic capacity and intracellular nitric oxide production by human proinflammatory monocyte. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, p. e190408, 2020.

SAKKAS, Hercules; GARTZONIKA, Constantina; LEVIDIOTOU, Stamatina. Laboratory diagnosis of human visceral leishmaniasis. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 53, n. 1, p. 8-16, 2016.

SANTIAGO, Alexandre Silva; DA ROCHA PITA, Samuel Silva; GUIMARÃES, Elisalva Teixeira. Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e29510716543-e29510716543, 2021.

SANTOS, João Victor Batista dos et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose canina. In: OLIVEIRA, Lidia Rocha de; SOUZA, José Erivelton de; FERREIRA, Maciel (org.). **Multiplicidade das Ciências da Saúde**. Volume 4. [S.I.]: Editora In Vivo, p. 13-21, 2024

SILVA, A. M. et al. Imunopatologia induzida por *Trichomonas vaginalis* durante a gestação e o risco de aborto e parto prematuro. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 8, n. 1, 2021.

SILVA, Márcia Marília de Souza et al. Epidemiologia da leishmaniose visceral humana em Petrolina, Pernambuco, no período de 2009 a 2020: uma análise descritiva. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e202101421848-e202101421848, 2021.

SUNDAR, Shyam et al. Resistance to treatment in Kala-azar: speciation of isolates from northeast India. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 3, p. 193-196, 2001.

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.

TANIR, Gönül; TAYLAN ÖZKAN, AysegÜL; DAĞLAR, Eda. Pediatric visceral leishmaniasis in Turkey. **Pediatrics International**, v. 48, n. 1, p. 66-69, 2006.

TOLEDO, Celina Roma Sánchez de et al. Vulnerability to the transmission of human visceral leishmaniasis in a Brazilian urban area. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 49, 2017.

ULHÔA, Juliana da Cunha Pimentel et al. Paciente feminina, 57 anos, natural e residente em Belo Horizonte, é atendida na Unidade Básica de Saúde com queixa de hiporrexia, emagrecimento progressivo. **Rev Med Minas Gerais**, v. 23, n. 3, p. 405-408, 2013.

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

VÉLEZ, Iván Darío; COLMENARES, Lina María; MUÑOZ, Carlos Aguirre. Two cases of visceral leishmaniasis in Colombia resistant to meglumine antimonial treatment. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, p. 231-236, 2009.

VERGNES, Baptiste et al. A proteomics screen implicates HSP83 and a small kinetoplastid calpain-related protein in drug resistance in *Leishmania donovani* clinical field isolates by modulating drug-induced programmed cell death. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 6, n. 1, p. 88-101, 2007.

WAMAI, Richard G. et al. Visceral leishmaniasis: a global overview. **Journal of**

Global Health Science, v. 2, n. 1, 2020.

WIJNANT, Gert-Jan et al. Tackling drug resistance and other causes of treatment failure in leishmaniasis. **Frontiers in Tropical Diseases**, v. 3, p. 837460, 2022.

World Health Organization (WHO). **Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases**, Geneva 22-26 March 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Geneva: WHO, 2023.

Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.

Acesso em: 21 mai. 2025.