



ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTOS PARA A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM CRIANÇAS: uma revisão sistemática

Treatments for american tegumentary leishmaniasis in children: a systematic review

Tratamientos para la leishmaniasis tegumentária americana en niños: una revisión sistemática

Submetido em: 03/07/2025

Revisado em: 19/10/2025

Aprovado em: 04/11/2025

Disponibilizado online: 01/06/2026

e-20518

Manoella Pereira de Souza¹  Luiz Henrique Santos Guimarães¹ 

¹ Universidade Federal do Sul da Bahia – UFSB, Teixeira de Freitas, Bahia, Brasil

² Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Bahia, Brasil

Autor correspondente: Manoella Pereira de Souza - enfmanuellasouza83@gmail.com

RESUMO

Introdução: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma enfermidade infecciosa não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que causa lesões ulcerosas na pele e mucosas. O manejo terapêutico dessa condição é diverso e particularmente adequado para populações vulneráveis, como gestantes, lactantes, crianças, idosos e indivíduos com comorbidades ou imunossupressão. **Objetivo:** investigar os principais tratamentos utilizados para Leishmaniose Tegumentar Americana em crianças e suas implicações. **Método:** foi conduzida uma revisão sistemática da literatura com foco nos fármacos utilizados para tratar a LT em pacientes pediátricos. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados LILACS, SCIELO e PUBMED. A busca eletrônica combinou os descritores "cutaneous Leishmaniasis", "treatment" e "children" com o operador booleano AND. Foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2023 que abordavam especificamente o tratamento da leishmaniose em crianças, e excluídos os que não estavam focados nesse tema. **Resultado:** a revisão identificou cinco tratamentos primários para a leishmaniose em pacientes pediátricos: antimoniais pentavalentes, anfotericinas, pentamidina, miltefosina e azóis. Os resultados destacam a preocupação significativa com a toxicidade e os efeitos adversos desses medicamentos, especialmente em crianças. Os antimoniais pentavalentes foram identificados como os principais responsáveis por reações adversas e toxicidade. **Conclusão:** as anfotericinas e a miltefosina demonstraram um elevado potencial terapêutico para o tratamento da LTA em pacientes pediátricos. Contudo, é fundamental ressaltar a necessidade de pesquisas com maior número de amostragem para validar a viabilidade e a aplicabilidade desses fármacos e possíveis desdobramentos.

Palavras-chave: Preparações farmacêuticas. Leishmaniose. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is a non-contagious infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, which causes ulcerative lesions on the skin and mucous membranes. The therapeutic management of this condition is diverse and particularly suitable for vulnerable populations, such as pregnant and lactating women, children, the elderly, and individuals with comorbidities or immunosuppression. **Objective:** To investigate the main treatments used for American Cutaneous Leishmaniasis in children and their implications. **Method:** A systematic literature review was conducted focusing on drugs used to treat TL in pediatric patients. The literature search was conducted in LILACS, SCIELO, and PUBMED databases. The electronic search combined the descriptors "cutaneous Leishmaniasis," "treatment," and "children" with the Boolean operator AND. Articles published between 2018 and 2023 that specifically addressed the treatment of leishmaniasis in children were included, and those not focused on this topic were excluded. **Results:** The review identified five primary treatments for leishmaniasis in pediatric patients: pentavalent antimonials, amphotericins, pentamidine, miltefosine, and azoles. The results highlight the significant concern regarding the toxicity and adverse effects of these medications, especially in children. Pentavalent antimonials were identified as the main culprits of adverse reactions and toxicity. **Conclusion:** Amphotericins and miltefosine demonstrated high therapeutic potential for the treatment of ATL in pediatric patients. However, it is essential to emphasize the need for research with larger sample sizes to validate the viability and applicability of these drugs and their potential implications.

Keywords: Pharmaceutical preparations. Leishmaniasis. Pediatrics.

RESUMEN

Introducción: La leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) es una enfermedad infecciosa no contagiosa causada por protozoos del género *Leishmania*, que causa lesiones ulcerativas en la piel y las mucosas. El manejo terapéutico de esta afección es diverso y especialmente adecuado para poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas y lactantes, niños, ancianos y personas con comorbilidades o inmunosupresión. **Objetivo:** Investigar los principales tratamientos utilizados para la leishmaniasis cutánea americana en niños y sus implicaciones. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura, centrada en los fármacos utilizados para tratar la leishmaniasis cutánea en pacientes pediátricos. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos LILACS, SCIELO y PUBMED. La búsqueda electrónica combinó los descriptores "leishmaniasis cutánea", "tratamiento" y "niños" con el operador booleano AND. Se incluyeron artículos publicados entre 2018 y 2023 que abordaron específicamente el tratamiento de la leishmaniasis en niños, y se excluyeron aquellos que no se centraban en este tema. **Resultados:** La revisión identificó cinco tratamientos principales para la leishmaniasis en pacientes pediátricos: antimoniales pentavalentes, anfotericinas, pentamidina, miltefosina y azoles. Los resultados resaltan la gran preocupación por la toxicidad y los efectos adversos de estos medicamentos, especialmente en niños. Los antimoniales pentavalentes se identificaron como los principales responsables de reacciones adversas y toxicidad. **Conclusión:** Las anfotericinas y la miltefosina demostraron un alto potencial terapéutico para el tratamiento de la LTA en pacientes pediátricos. Sin embargo, es fundamental enfatizar la necesidad de investigaciones con muestras más grandes para validar la viabilidad y aplicabilidad de estos fármacos y sus posibles implicaciones.

Palabra Clave: Preparaciones farmacéuticas. Leishmaniasis. Pediatría.



INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Estima-se que sua incidência global varie entre 700.000 e 1.200.000 casos anuais, com aproximadamente 75% desses registros concentrados no Brasil, Afeganistão, Argélia, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria¹. A LTA compreende um grupo de patologias que apresentam manifestações clínicas, imunológicas e patológicas variadas. Essas características são influenciadas por múltiplos fatores, tanto do parasita quanto do hospedeiro². No Brasil, os principais parasitas associados à LTA incluem as espécies *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (Leishmania) amazonensis*. Mais recentemente, foram identificadas também as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* nas regiões Norte e Nordeste³. A LTA pode se manifestar em quatro formas clínicas distintas: cutânea, mucocutânea, disseminada e difusa^{4,5}.

Além dessa diversidade, a resposta imune humana é modulada por componentes presentes na saliva dos flebotomos, como proteínas, enzimas e prostaglandinas. Essas substâncias vão além das funções de anticoagulação e vasodilatação, atuando na supressão da resposta inflamatória e na modulação de citocinas⁶. A quimioterapia atual apresenta desafios como a resistência a medicamentos e a toxicidade, o que evidencia a necessidade urgente de uma vacina eficaz contra a leishmaniose capaz de induzir uma resposta imune adequada⁷. Os primeiros esforços para o desenvolvimento de uma vacina ocorreram em países asiáticos, onde se utilizou a "leishmanização" - a inoculação de cepas virulentas de *Leishmania* vivas. O objetivo era conferir imunidade duradoura contra a reinfecção após a cura da lesão, uma estratégia que se mostrou eficaz no Velho Mundo⁸.

Atualmente, não existe um consenso sobre um esquema terapêutico universal para a leishmaniose, uma vez que a resposta aos medicamentos pode variar entre diferentes cepas parasitárias e entre indivíduos⁹. Fatores como o contexto, as condições de saúde e a situação fisiológica do paciente influenciam a eficácia do tratamento⁹. Diante disso, a definição de um protocolo terapêutico específico para a LTA continua em aberto, especialmente para grupos vulneráveis, como gestantes, lactantes, crianças, idosos e pessoas com doenças crônicas ou sistema imunológico comprometido.

O sistema imunológico é uma rede complexa e coordenada de células, tecidos e moléculas que protege o organismo contra patógenos, como bactérias, protozoários, vírus, entre outros¹⁰. Em adultos, o sistema imunológico é mais maduro e desenvolvido, apresentando respostas amplas e diversificadas, com destaque para a imunidade adquirida, a produção de anticorpos específicos e uma memória imunológica robusta. Em contrapartida, o sistema imunológico infantil está em constante desenvolvimento. Nas fases iniciais da vida, a criança depende da imunidade materna e prioriza a resposta inata, com o uso de barreiras físicas e células fagocíticas, enquanto a resposta adaptativa se constrói gradualmente. Em resumo, adultos possuem um sistema mais especializado e com memória imunológica, enquanto o das crianças é mais adaptável e em constante maturação. Compreender essas diferenças é fundamental para o manejo adequado de infecções em cada fase da vida¹⁰.

A busca por orientação terapêutica para a LTA permanece uma lacuna, visto que a maioria dos medicamentos é de administração parenteral e apresenta efeitos colaterais frequentes⁽⁹⁾. A ausência de consenso e as particularidades do grupo pediátrico, em especial, agravam essa situação. Adicionalmente, o fato de a doença ser endêmica em zonas rurais, onde a estrutura de saúde é muitas vezes precária, contribui para dificuldades¹¹.

O objetivo do presente estudo foi investigar os principais tratamentos utilizados para Leishmaniose Tegumentar Americana em crianças e suas implicações.

MÉTODO

Esse estudo é uma revisão sistemática da literatura. Envolvemos várias etapas essenciais: a definição da questão de pesquisa, a seleção de bases de dados, a formulação de estratégias de busca avançada, a triagem dos textos, a sistematização das informações encontradas e a estruturação da própria revisão¹².

Com natureza descritiva e exploratória, esse estudo possui abordagem qualitativa. A seleção dos artigos foi conduzida por ambos os autores, utilizando um fluxograma e seguindo as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽¹³⁾. O acrônimo PICO foi empregado para estabelecer os critérios de elegibilidade (Tabela 1), que incluíram a população infantil, os tratamentos disponíveis, os cuidados de suporte, as recidivas e a cura. Assim, a questão norteadora deste estudo foi: "Quais são os principais fármacos utilizados no tratamento da LTA em crianças?".

A busca por artigos foi realizada nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (NLM - PUBMED). Após o mapeamento terminológico, foram utilizados os operadores booleanos "AND" para combinar os seguintes descritores: "cutaneous leishmaniasis", "treatment", "pediatric" e "children".

Foram excluídos da análise estudos que não focavam diretamente no tratamento da LT, estudos acadêmicos e resumos de eventos científicos. A seleção final incluiu apenas artigos e relatos de caso sobre tratamentos de LTA publicados entre 2018 e 2023, com textos completos disponíveis em português, inglês ou espanhol.

Tabela 1 – Componentes da pergunta de pesquisa de acordo com o anagrama PICO.

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Crianças
Intervenção	I	Medicamentosa
Comparação	C	Entre os fármacos utilizados
Desfecho	O	Potencial de cura

Fonte: Adaptado de Galvão e Pereira.¹²

A qualidade das evidências foi classificada pelo sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que categoriza a confiança na estimativa do efeito do tratamento em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa¹⁴. Essa avaliação é fundamental para interpretar os resultados obtidos a partir de uma revisão sistemática e serve de base para decisões clínicas e de saúde pública, sublinhando a importância dessas revisões para o avanço científico¹⁴.

As variáveis apresentadas neste trabalho enfocaram os tratamentos medicamentosos utilizados para a LTA especificamente no público infantil. Vale ressaltar essa especificidade, pois foram encontrados diversos outros possíveis tratamentos para a LTA, como a crioterapia, o uso de lasers e entre outros. O recorte populacional e amostral considerou apenas os grupos pediátricos dos trabalhos analisados, uma vez que esse grupo é considerado uma população especial, visto que a definição de dosagens e a efetividade de determinados fármacos encontram dificuldades de aplicação diante da toxicidade dos mesmos, além de formas invasivas de administração que imputam dor em seu processo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação dos procedimentos metodológicos resultou na seleção de 185 estudos, 157 foram excluídos por não abordarem tratamentos para LTA em crianças, 8 foram utilizados apenas para a discussão por se tratar de outras revisões bibliográficas, restando 20 artigos para análise completa. Estes estudos revelaram cinco categorias de abordagens medicamentosas para LTA, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização dos artigos incluídos na revisão sistemática

Artigo	Base de Dados	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Tratamento	GRADE
1 ⁽¹⁵⁾	SCIELO	2019	Caso clínico	2	Anfotericina B Antimoniato de meglumina	Baixo
2 ⁽¹⁶⁾	LILACS	2022	Caso clínico	6	Anfotericina B	Baixo
3 ⁽¹⁷⁾	PubMed	2023	Prevalência	979	Antimoniato de meglumina, Anfotericina B lipossomal Pentamidina Miltefosina	Alto
4 ⁽¹⁸⁾	PubMed	2022	Caso clínico	4	Paromomicina Fluconazol	Baixo
5 ⁽¹⁹⁾	PubMed	2020	Ecológico	581	Antimoniato pentavalente	Alto
6 ⁽²⁰⁾	PubMed	2022	Caso clínico	1	Anfotericina B	Muito baixo
7 ⁽²¹⁾	PubMed	2021	Coorte	12	Anfotericina B lipossomal	Moderado
8 ⁽²²⁾	PubMed	2020	Coorte	94	Estibogluconato de sódio	Baixo
9 ⁽²³⁾	PubMed	2020	Caso clínico	3	Antimoniato pentavalente Fluconazol Anfotericina B lipossomal	Baixo
10 ⁽²⁴⁾	PubMed	2019	Coorte	48	Estibogluconato de sódio	Baixo
11 ⁽²⁵⁾	PubMed	2023	Coorte	55	Pentamidina	Moderado
12 ⁽²⁶⁾	PubMed	2018	Coorte	10	Estibogluconato de sódio	Baixo
13 ⁽²⁷⁾	PubMed	2021	Coorte	376	Estibogluconato de sódio	Alto
14 ⁽²⁸⁾	PubMed	2019	Coorte	294	Estibogluconato de sódio	Moderado
15 ⁽²⁹⁾	PubMed	2020	Caso clínico	10	Miltefosina	Baixo
16 ⁽³⁰⁾	PubMed	2018	Caso clínico	3	Fluconazol	Baixo
17 ⁽³¹⁾	PubMed	2019	Coorte	131	Antimoniais	Moderado
18 ⁽³²⁾	PubMed	2020	Caso clínico	1	Estibogluconato de sódio	Muito baixo
19 ⁽³³⁾	PubMed	2021	Coorte	24	Anfotericina B lipossomal	Baixo
20 ⁽³⁴⁾	PubMed	2023	Caso clínico	5	Cetoconazol	Baixo

Antimoniais Pentavalentes

Entre os estudos avaliados, 11 utilizaram os antimoniais pentavalentes no tratamento da LTA. A análise desses artigos permitiu a identificação de suas características e o estabelecimento de conexões entre os resultados apresentados. Um aspecto central e recorrente na análise desse eixo foram os efeitos colaterais descritos.

O emprego de compostos antimoniais pentavalentes, como o antimonato de meglumina (Glucantime) e o estibogluconato de sódio (Pentostam), é uma das terapias preponderantes³⁰. Os antimoniais pentavalentes são administrados por via parenteral (intramuscular ou intravenosa), com a via de administração selecionada com base na gravidade da doença e nas características do paciente^{21,30-31}. A ação desses compostos consiste na inibição do metabolismo do parasita, o que leva à sua eliminação. No entanto, eles podem afetar as células do hospedeiro, causando reações adversas²¹. A eficácia desses medicamentos no tratamento da LTA é amplamente reconhecida, apresentando altas taxas de cura e acessibilidade econômica em áreas endêmicas. Contudo, a resposta terapêutica pode variar dependendo da espécie de *Leishmania* e da localização das lesões^{17,21,35}.

O antimonato de meglumina é considerado a primeira escolha terapêutica³⁶. Apesar disso, sua toxicidade sistêmica e a dificuldade em determinar dosagens seguras limitam seu uso em pacientes pediátricos³⁵. Portanto, o monitoramento clínico e laboratorial contínuo é essencial para avaliar a resposta ao tratamento e identificar precocemente os efeitos colaterais³⁷.

As reações adversas ao antimonato de meglumina são variáveis entre os pacientes, inclusive em crianças. Efeitos colaterais comuns incluem desconforto, dor e inchaço no local da injeção¹⁹. Também podem ocorrer reações cutâneas, como coceira e erupções. Sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos, são possíveis em alguns casos. Exames laboratoriais podem revelar alterações temporárias, como a elevação das enzimas hepáticas²⁸. Distúrbios eletrolíticos, que afetam os níveis de sódio e potássio, são raros, mas podem ocorrer²³. Adicionalmente, algumas crianças podem desenvolver febre, dores musculares e fraqueza durante o tratamento.

A segurança e a eficácia do antimonato de meglumina em crianças dependem de múltiplos fatores, como a idade, a dose e a duração do tratamento²⁷. A supervisão de um profissional de saúde experiente é crucial para avaliar os riscos e os benefícios em cada caso individual. Em relação ao tratamento com antimoniais pentavalentes³⁷, destaca-se que:

O tratamento com antimônio pentavalente pode levar a toxicidade significativa que implica eventos adversos potencialmente graves com sérios riscos de morbidade e morte. Portanto, tal tratamento deve ser evitado em um subgrupo de pacientes, incluindo crianças muito pequenas, idosos e aqueles com doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares. Embora a dose padrão de antimônio deva continuar sendo o tratamento recomendado para LTA, o tratamento com baixa dose de antimônio pode ser preferido quando a toxicidade é uma preocupação primária. (Cataldo *et al.*, 2018, p. 778. Tradução livre)

O outro estudo³⁸ destaca a dificuldade do tratamento da LTA em crianças e defende a necessidade de alternativas aos antimoniais sistêmicos. Dentre os medicamentos testados nesse estudo, a anfotericina B lipossomal demonstrou a maior taxa de cura isolada, indicando ser uma opção viável para mitigar a toxicidade dos antimoniais.

Uma pesquisa bibliográfica³⁹, evidenciou a ausência de diretrizes e de evidências robustas para o manejo da LTA em crianças. Além disso, essa pesquisa revelou a falta de plataformas de compartilhamento de dados que permitam a análise de informações de pacientes, essenciais para a realização de estudos e ensaios clínicos de alta qualidade. Tais dados seriam cruciais para o desenvolvimento de diretrizes e a implementação de intervenções eficazes e seguras para crianças com LTA. Para os autores, a carência de informações e a falta de compartilhamento do conhecimento científico contribuem para a dificuldade de tratar a LTA em pacientes pediátricos³⁹.

Estudos sobre a eficácia dos antimoniais pentavalentes revelam taxas de insucesso significativas. Em uma pesquisa no Mato Grosso, a taxa de falha do Antimonato de Meglumina (Glucantime) foi de 47%, pois não houve cicatrização das lesões em três meses após o primeiro ciclo de tratamento⁴⁰. Na Bahia, um estudo similar indicou uma taxa de insucesso de 49%⁴¹.

Na Colômbia, um levantamento mostrou que a eficácia do tratamento com Glucantime em crianças menores de cinco anos foi de apenas 25%⁴². Devido à escassez de pesquisas sobre LTA pediátrica, a resposta à terapia tem sido particularmente baixa nessa faixa etária, especialmente abaixo dos oito anos, em comparação com adultos. A falha terapêutica dos antimoniais pentavalentes em pediatria varia de 40% a 70%, com um risco três vezes maior em crianças com menos de cinco anos⁴³.

A taxa de cura do Glucantime, que era de 95% há 30 anos, diminuiu para 45% a 53% nos últimos 15 anos. Por essa razão, é recomendada uma avaliação clínica completa antes e durante o tratamento, incluindo acompanhamento eletrocardiográfico, hemograma e exames bioquímicos para monitorar as funções renal, pancreática e hepática, devido à alta toxicidade do medicamento⁴⁴.

O Artigo 13²⁷ acompanhou duas crianças com menos de dois anos de idade que iniciaram o tratamento com Glucantime por via intramuscular em Minas Gerais, apresentando boa evolução inicial. No entanto, ambas retornaram com recidiva em menos de três meses. Posteriormente, foram tratadas com anfotericina B desoxicolato, e as lesões regrediram após 20 dias²⁷. Esse caso ilustra como a falha do tratamento inicial pode expor as crianças a um segundo medicamento, com seus próprios efeitos colaterais e desconforto adicional.

Em relação ao estibogluconato de sódio, estudos indicam uma alta taxa de sucesso em pacientes pediátricos, considerada bem-sucedida quando promove a regressão das feridas e a melhora do quadro geral^{22, 24, 26-28, 32}. O Artigo 13²⁷ ressalta que a eficácia desse medicamento no tratamento da LTA foi similar tanto na administração sistêmica quanto na intralesional. No entanto, os autores sugerem a via intralesional para uso pediátrico, pois a eficácia é comparável, mas os efeitos colaterais são reduzidos. O tratamento com estibogluconato de sódio apresentou melhores resultados em pacientes com apenas uma lesão cutânea.

Apesar da toxicidade e dos riscos de efeitos adversos, especialmente em pacientes pediátricos, os antimoniais pentavalentes permanecem como a primeira escolha terapêutica no Brasil devido à sua elevada taxa de cura e ao custo significativamente menor em comparação com outras alternativas. Contudo, é fundamental explorar tratamentos alternativos que sejam financeiramente viáveis e com eficácia comprovada.

Anfotericina B

A anfotericina foi um dos tratamentos mais citados, sendo utilizada e apresentada em 7 artigos analisados. Em casos graves de LTA ou resistentes aos antimoniais pentavalentes, a anfotericina B surge como uma alternativa terapêutica eficaz³³. Esta seção discute o uso da anfotericina B, abordando suas duas principais formulações³³.

A anfotericina B é um polieno antifúngico e atua inibindo a síntese de ergosterol na membrana celular da *Leishmania*, levando à morte do parasita⁴⁵. A formulação convencional (desoxicolato) é eficaz, mas está associada à nefrotoxicidade e reações adversas graves. Para mitigar esses efeitos, foram desenvolvidas formulações lipídicas, como a anfotericina B lipossomal, que demonstram menor toxicidade e eficácia similar¹⁷.

Independentemente da formulação, o uso da anfotericina B requer monitoramento rigoroso da função renal e dos eletrólitos, além da observação de efeitos adversos como febre, calafrios e náuseas¹⁵. A escolha da formulação depende da gravidade da doença, da tolerância do paciente e da disponibilidade do medicamento^{15, 17}.

O uso pediátrico da anfotericina B para crianças exige atenção especial³⁶, destacada como uma opção relevante em cenários de maior gravidade ou resistência a outros tratamentos. No entanto, sua toxicidade e possíveis efeitos colaterais reforçam a necessidade de cautela³⁶.

A dose e a via de administração variam conforme a idade, peso e gravidade da condição da criança¹⁶. A via intravenosa é geralmente preferida para um controle de dosagem mais

preciso. A anfotericina B desoxicolato pode causar efeitos colaterais significativos, como toxicidade renal e reações no local da infusão⁴⁵, tornando o monitoramento da função renal indispensável.

A anfotericina B lipossomal tem se mostrado promissora no tratamento pediátrico da LTA⁴⁵. Vários estudos confirmam sua eficácia e segurança, destacando sua capacidade de combater o parasita de forma efetiva com menor incidência de reações adversas^(21, 33, 45). O Artigo 2¹⁶ apresentou resultados otimistas, com a anfotericina B promovendo a remissão e cicatrização completa das lesões em seis pacientes pediátricos, sem nenhuma complicação ou efeito adverso.

Outro dado relevante é de um artigo que analisou casos de LTA em um hospital brasileiro³⁶. Embora diversas terapias tenham sido utilizadas e a maioria tenha exigido um segundo tratamento devido à ineficácia inicial, nenhum paciente tratado com anfotericina B, pediátrico ou adulto, precisou de uma segunda droga, demonstrando a alta eficácia desse fármaco já na primeira tentativa.

Os resultados obtidos com a anfotericina B lipossomal são particularmente notáveis. O Artigo 7²¹ relatou o uso bem-sucedido em casos de leishmaniose cutânea difusa, uma forma rara e delicada da infecção. Embora tenha sido necessária atenção redobrada para os efeitos colaterais, não houve registros desses eventos. Os autores concluíram que os benefícios superam os riscos, especialmente pela reversibilidade dos efeitos adversos.

A literatura científica⁽⁴⁰⁾ aponta que, embora a anfotericina B lipossomal tenha um custo mais elevado que os antimoniais, ela está associada a um menor número de eventos adversos. Portanto, deve-se priorizar a saúde dos pacientes em detrimento do custo financeiro, considerando, inclusive, políticas públicas para viabilizar o acesso a esse medicamento⁽⁴⁰⁾. Diante disso, propõe-se o uso da anfotericina B lipossomal, não apenas como um tratamento secundário, mas como um protocolo no tratamento inicial da LTA em pacientes pediátricos, uma vez que essa administração reduz os efeitos adversos, a toxicidade e a dor localizada.

Pentamidina

A pentamidina é tida como uma solução medicamentosa alternativa para a LTA, com seu uso em pacientes pediátricos sendo discutido em 2 artigos. A pentamidina atua como um agente antimicrobiano que inibe a síntese de DNA do parasita *Leishmania*, interferindo em sua replicação e levando à morte²⁵.

A eficácia da pentamidina varia conforme a espécie de *Leishmania* e a forma clínica da doença⁴⁵. Em algumas regiões, tem sido utilizada com sucesso contra infecções por *L. braziliensis* e *L. mexicana*, mas em outras, os antimoniais pentavalentes ainda são os mais usados por sua eficácia superior.

A administração pode ser intramuscular ou intravenosa. A dose e a duração do tratamento variam³⁵. Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos, dor no local da injeção, febre e tontura. Efeitos mais graves, como distúrbios cardíacos e renais, pancreatite e hipoglicemia, podem ocorrer, exigindo monitoramento cuidadoso³⁵.

Esse mesmo estudo indica que a taxa de cura da pentamidina (35%) é baixa em comparação com os antimoniais pentavalentes (78%) quando usados isoladamente³⁵. No entanto, pode ser uma opção para pacientes intolerantes aos antimoniais ou em casos de falha de outros tratamentos³⁵. No Artigo 3, a pentamidina demonstrou uma taxa de cura de 33,3% em crianças com leishmaniose cutânea¹⁷. Contudo, a pequena amostra do estudo impede inferências mais amplas. Os dados sugerem alguma eficácia, mas são necessários estudos com uma maior amostragem para elaborar conclusões mais contundentes.

Miltefosina

A miltefosina é outra via alternativa de tratamento para a LTA, citada em 2 artigos para a administração em crianças. Ela atua inibindo as membranas celulares da *Leishmania*, prejudicando seu metabolismo lipídico e levando à morte do parasita³⁵.

Sua eficácia foi demonstrada contra as espécies *L. braziliensis* e *L. mexicana*⁴⁵. A administração oral facilita o uso em comparação com medicamentos injetáveis⁴⁵. O tratamento dura cerca de 28 dias, mas pode variar. Efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, são geralmente toleráveis^{17,29}. Efeitos mais raros incluem elevações de enzimas hepáticas e renais²⁹.

A miltefosina é uma alternativa valiosa, especialmente em casos de resistência parasitária e pela sua via de administração menos invasiva³⁹. Contudo, é contraindicada na gravidez, exigindo controle de natalidade durante e após o tratamento³⁹.

O Artigo 15 avaliou a miltefosina em crianças infectadas por *L. tropica* e *L. major*, observando cura completa em 80% dos pacientes, os outros 20% apresentaram falha terapêutica²⁹. A amostra reduzida impede conclusões definitivas sobre a taxa de cura e efeitos adversos. No entanto, a miltefosina demonstrou certo grau de viabilidade e eficácia, principalmente pela sua via de administração menos dolorosa para pacientes pediátricos.

A literatura também aborda o uso da miltefosina em combinação com outros medicamentos, como o antimoniato de meglumina³⁹ e o fator tóxico estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos^{41,46}. O tratamento combinado visa aumentar a eficácia, reduzir efeitos colaterais e minimizar a resistência parasitária. Ambas as combinações demonstraram eficácia, sendo que um estudo³⁹, em particular, ressalta o sucesso da miltefosina para tratar a LTA em crianças.

Azóis ou Azólicos

Os medicamentos da classe dos azóis foram amplamente citados e são indicados em diversos casos de LTA. Os artigos analisados enfatizam dois tipos: fluconazol^{18,23,30} e cetoconazol³⁴. Ambos são antifúngicos que atuam inibindo a enzima lanosterol 14-alfa-demetilase, essencial para a síntese de ergosterol, um componente da membrana celular dos parasitas, levando à morte³⁰.

A eficácia desses azóis varia com a espécie de *Leishmania* e a forma clínica da doença⁴⁵. Eles têm sido usados com sucesso terapêutico, mas sua eficácia pode ser limitada em comparação com antimoniais e anfotericina³⁵. O fluconazol pode ser administrado por via oral, tópica ou intravenosa, enquanto o cetoconazol é mais usado topicamente⁴⁵.

Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos e desconforto gastrointestinal⁴⁷. Casos raros de hepatotoxicidade e reações alérgicas também podem ocorrer⁴⁷.

Um estudo descreveu dois casos de crianças com *L. tropica* tratadas com fluconazol oral por seis semanas, resultando na cura das úlceras em três meses²⁹. No Artigo 16³⁰, três crianças infectadas por *L. tropica* e *L. major* foram tratadas com fluconazol oral, demonstrando cura e recuperação tecidual sem efeitos colaterais.

Alguns artigos reportam o uso de azóis em combinação com outros medicamentos, como antimoniais pentavalentes^{41,46}, visando diminuir a toxicidade ou o desconforto na administração. Assim como a miltefosina, os azóis oferecem a possibilidade de administração menos invasiva.

No entanto, dois artigos reportaram ineficiência. No Artigo 9²³, o fluconazol não promoveu a melhora em uma criança com *L. tropica*, sendo necessária a substituição pela anfotericina B lipossomal, que levou à cura. Outro estudo mostrou que o fluconazol curou apenas um paciente com *L. guyanensis* e piorou o quadro clínico em 65% dos casos⁴⁷. Esses

dados sugerem que os azóis têm potencial de atuação contra a LTA causada por *L. tropica* e *L. major*, mas podem ser ineficazes contra a *L. guyanensis*.

Algumas limitações podem ser destacadas, como a escassez de estudos robustos e ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e a falta de consenso em relação a um esquema terapêutico universal. A ausência de diretrizes e de plataformas para o compartilhamento de dados clínicos de pacientes pediátricos também dificulta a conclusão da eficiência dos diferentes tratamentos. A toxicidade e os efeitos adversos significativos de muitos medicamentos, especialmente dos antimoniais pentavalentes, que são a primeira escolha terapêutica no Brasil, representam um desafio adicional.

Para mitigar essas limitações, sugere-se a necessidade de mais estudos, como ensaios clínicos duplo-cegos com amostras mais amplas, para validar a viabilidade e a aplicabilidade de fármacos como as anfotericinas e a miltefosina, que demonstraram potencial terapêutico. Também é fundamental o desenvolvimento de terapias menos tóxicas e a implementação de políticas públicas que viabilizem o acesso a medicamentos mais seguros, como a anfotericina B lipossomal, mesmo que tenham um custo mais elevado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa identificou os cinco principais grupos de medicamentos para tratar leishmaniose tegumentar em crianças: antimoniais pentavalentes (como o antimonato de meglumina, primeira escolha, mas com toxicidade e efeitos adversos significativos), anfotericinas (em especial a forma lipossomal, mais segura e eficaz, porém de alto custo), pentamidina (baixa eficácia, com apenas 30% de cura), miltefosina (administração menos dolorosa e boa eficácia, mas com estudos limitados) e azóis (como fluconazol e cetoconazol, úteis apenas em casos específicos). Os estudos ainda devem explorar mais resultados, com desafios como a diversidade de espécies de *Leishmania* e a escassez de pesquisas robustas com amostragens significativas para a adoção de protocolos regionais e nacional. Conclui-se que são necessários mais ensaios clínicos, preferencialmente duplo-cegos e com maior amostragem, além do desenvolvimento de terapias menos tóxicas e mais acessíveis, pois as LTA permanecem negligenciadas, afetando populações em cerca de 40 países endêmicos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
2. Vargas Brasil AM, Franco AMR. Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil em 2022. Peer Review, 2023; 5(11):294–305.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
4. Burza S, Croft SL, Boelaert M. *Leishmaniasis*. Lancet, 2018; 392:951-970. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31204-2).
5. Rosa MEA, Machado PRL. Disseminated *Leishmaniasis*: Clinical, Immunological and Therapeutic Aspects. Drug Development Research, 2019; 94(1):09-16. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198775>.

6. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human Leishmaniasis. *J Clin Invest*. 1993; 91: 1390-95. doi: <https://doi.org/10.1172/jci116341>.
7. Coler RN, Reed SG. Second-generation vaccines against Leishmaniasis. *Trends Parasitol*. 2005; 21: 244-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.03.006>.
8. Khamesipour A, Dowlati Y, Asilian A, Hashemi-Fesharki R, Javadi A, Noazin S, Modabber F. Leishmanization: use of an old method for evaluation of candidate vaccines against *Leishmaniasis*. *Vaccine*. 2005; 23: 3642-3648. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.02.015>.
9. Moreira Borges BF; Silva de Oliveira Júnior G; Logrado Júnior V; Almeida da Silva Rosa RT, Fernandes da Costa N. Indicadores epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no estado do Tocantins no período de 2001 a 2018. *Revista de Patologia do Tocantins*. 2021; 8(1):42-7. doi: <https://doi.org/10.20873/10.20873/uft.2446-6492.2021v8n1p42>.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Shiv Pillai, Al E. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
11. Brito FF, Pinto ACVD, Cavalcante MLLL, Silva GV, Wachholz PA, Nascimento DC. Estudo clínico, epidemiológico e imunológico para Leishmaniose Tegumentar Americana em centro de referência em dermatologia. *Hansenologia Internationalis*, 2015; 30;40(1):17-24. doi: <https://doi.org/10.47878/hi.2015.v40.35004>.
12. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2014; 23(1):183-4.
13. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24(2).
14. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE. Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
15. Maio I, Teixeira C, Prior C, Machado S, Selores M, Marques L. Cutaneous Leishmaniasis - two cases, two perspectives. *Birth and Growth Medical Journal*, 2019; 28(2): 90-92.
16. Huanca Huanca ML, Calderon Lopez ME, Rojas Cabrera E, Saavedra Borda CR. Anfotericina B Liposomal, Tratamiento Pediátrico en Leishmaniasis Cutánea con Falla Terapéutica. *Gaceta Médica Boliviana*, 2021; 44(2):254-259.
17. Castro M del M, Rode J, Machado PRL, Llanos-Cuentas A, Hueb M, Cota G, Rojas IV, Orobio Y, Sarmiento OO, Rojas E, Quintero J, Pimentel MIF, Soto J, Suprien C, Alvarez F, Ramos AP, Arantes RBS, Silva RE, Arenas CM, Vélez ID, Lyra MR, Saravia NG, Arana B, Alexander N. Cutaneous Leishmaniasis treatment and therapeutic outcomes in special populations: A collaborative retrospective study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2023; 17(1):e0011029. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011029>.

18. Hill N, Irwin A, Graham N, Leung C, Francis JR, Wall N, Nourse C. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in a Nonendemic Country: A Case Series of Children in Australia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2021; 41(4):e177–81. doi: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003445>.
19. Rezaee N; Raissi V; Rajaeipour A; Nazari M, Getso M, Taghipour A, Ibrahim A. Epidemiology, Associated Factors and Treatment Methods of Cutaneous Leishmaniasis Based on Previous Data from 2013 to 2018 in Ilam, Western Iran. *Acta Parasitologica*. 2020; 65(3):760–7. doi: <https://doi.org/10.2478/s11686-020-00198-y>.
20. Knapp C, Vaz L, Onoday H, Small A. Dual treatment of cutaneous Leishmaniasis with topical amphotericin B and photodynamic therapy in a pediatric patient. *Pediatric dermatology*. 2022; 39(5):761–3. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15042>.
21. Ubals M, Bosch-Nicolau P, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Aparicio-Español G, Sulleiro E, Silgado A, Soriano-Arandes A, Espiau M, Ferrer B, Pou D, Treviño B, Molina I, García-Patos V. Treatment of Complex Cutaneous Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B. *Pathogens*. 2021; 10(10):1253. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10101253>.
22. Hussein NR, Salih HM. The efficacy and safety of intralesional sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous Leishmaniasis in children under the age of two years. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2020; 12(1):e2020027–7. doi: <https://doi.org/10.4084/mjhid.2020.027>.
23. Van Kesteren L; Maniewski U; Bottieau E; Cnops L, Huits R. Cutaneous Leishmaniasis in Syrian Refugee Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020; 39(7):e154–6. doi: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002676>.
24. Renert-Yuval Y, Enk CD, Murad S, Yofe V, Gozal D, Molho-Pessach V. Intralesional sodium stibogluconate under inhaled anesthesia for the treatment of cutaneous Leishmaniasis in children: A retrospective cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019; 81(4):1013–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.083>.
25. Heleine M, Elenga N, Njuieyon F, Martin E, Piat C, Pansart C, Couppie P, Hernandez M, Demar M, Blaizot R. Using pentamidine to treat cutaneous Leishmaniasis in children: a 10-year study in French Guiana. *Clinical and experimental dermatology*, 2023; 48(8):913–5. doi: <https://doi.org/10.1093/ced/llad146>.
26. Hilerowicz Y, Koren A, Mashiah J, Katz O, Sprecher E, Artzi O. Fractional ablative carbon dioxide laser followed by topical sodium stibogluconate application: A treatment option for pediatric cutaneous Leishmaniasis. *Pediatric Dermatology*. 2018; 35(3):366–9. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13457>.
27. Rather S, Yaseen A, Shah FY, Wani M, Krishan K, Zirak S, Sharma R, Hassan I, Dogra D, Rishi R. Pediatric cutaneous Leishmaniasis: A clinico-epidemiological study from North India. *Indian Dermatology Online Journal*. 2021; 12(6):852. doi: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_49_21.

28. Hussein NR. A Clinicoepidemiological Study of Pediatric Cutaneous Leishmaniasis in Sinjar Province, Iraq. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019; 101(5):1111–3. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0508>.
29. Ollech A, Solomon M, Horev A, Reiss-Huss S, Ben-Amitai D, Zvulunov A, Friedland R, Atar-Snir V, Pessach-Molcho V, Barzilai A, Greenberger S. Cutaneous Leishmaniasis Treated with Miltefosine: A Case Series of 10 Paediatric Patients. *Acta Derm Venereol*. 2020; 100(18):adv00322. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3669>.
30. Michelerio A, Barruscotti S, Bossi G, Brazzelli V. Pediatric Old World cutaneous Leishmaniasis treated with oral fluconazole: A case series. *Pediatric Dermatology*. 2018; 35(3):384–7. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13493>.
31. Senna TCR, Pimentel MIF, Oliveira LFA, Lyra MR, Saheki MN, Salgueiro MM, Valete-Rosalino CM, Martins ACC, Schubach AO, Bedoya-Pacheco SJ. Clinical features and therapeutic response in adult and pediatric patients with American Tegumentary Leishmaniasis in Rio de Janeiro. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020; 114(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz095>.
32. Arteaga-Livias K, Santos-Huerta M, Dámaso-Mata B, Panduro-Correa V, Gonzales-Zamora JA, Rodriguez-Morales AJ. Disseminated Cutaneous Leishmaniasis in a Pediatric Patient from Peru. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2020; 67(3). doi: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmaa051>.
33. Noyman Y, Levi A, Amitai DB, Huss SR, Sabbah F, Hodak E, Mimouni T, Friedland R. Treating pediatric cutaneous *Leishmania tropica* with systemic liposomal amphotericin B: A retrospective, single-center study. *Dermatologic therapy*. 2021; 35(1). doi: <https://doi.org/10.1111/dth.15185>.
34. Jubulis J, Goddard A, Seiverling E, Kimball M, McCarthy C. Everything old is new again: a case series of pediatric cutaneous Leishmaniasis in Portland, Maine. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2022; 69(1). doi: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmad003>.
35. Johanning PL, Elizondo EP, Morales LA, Zúñiga CW, Torres MS. Leishmaniasis: Opciones terapéuticas en la población pediátrica. 2018; 35(1):52–64.
36. Detoni MB, Lima DM, Silva TP, Machado LF, Tomiotto-Pellissier F, Costa IN, Pavanelli WR, Oliveira FJA, Custódio LA, Conchon-Costa I, Melanda FN. Temporal and spatial distribution of American Tegumentary Leishmaniasis in north Paraná: 2010-2015. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2019; 52:e20180119. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0119-2018>.
37. Iglesias Cataldo J, Antônio LF, Schubach AO, Marzochi MCA, Valete-Rosalino CM, Pimentel MIF, Lyra MR, Oliveira RVC, Barros JHS, Pacheco RS, Madeira MF. Favorable responses to treatment with 5 mg SbV/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary Leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2018; 51(6):769–80. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0464-2017>.

38. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022; 1–18. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00726-8>.

39. Ubals M, Bosch-Nicolau P, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Aparicio-Español G, Sulleiro E, Silgado A, Soriano-Arandes A, Espiau M, Ferrer B, Pou D, Treviño B, Molina I, García-Patos V. Interventions to treat cutaneous Leishmaniasis in children: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12(12):e0006986. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens10101253>.

40. Ferreira DT. Leishmaniose visceral em crianças: dispensação e controle da utilização dos medicamentos antimoniato de meglumina e anfotericinas b lipossomal no tratamento específico da leishmaniose visceral em um hospital de referência no Mato Grosso do Sul. Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica [Dissertação]. Campo Grande (MS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2019.

41. Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, Lago T, Guimarães LH, Schriefer A, Corte TWF, Penna G, Barral A, Barral-Netto M, Carvalho EM. A Double-blind, Randomized Trial to Evaluate Miltefosine and Topical Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 73(7):e2465–9. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1337>.

42. Suprien C, Rocha PN, Teixeira M, Carvalho LP, Guimarães LH, Bonvoisin T, Machado PRL, Carvalho EM. Clinical Presentation and Response to Therapy in Children with Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 102(4):777-781. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0531>.

43. Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(2):111–24. doi: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000200002>.

44. Bomfim G, Nascimento C, Costa J, Carvalho EM, Barral-Netto M, Barral A. Variation of Cytokine Patterns Related to Therapeutic Response in Diffuse Cutaneous Leishmaniasis. *Experimental Parasitology*. 1996; 84(2):188–94. doi: <https://doi.org/10.1006/expr.1996.0104>.

45. Ness T, Martin-Blais R, Weatherhead JE. How I Approach Leishmaniasis: Diagnosis and Treatment in the United States. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2022; 11(11):525–32. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piac087>.

46. Peixoto F, Nascimento MT, Costa R, Silva J, Renard G, Guimarães LH, Penna G., Barral-Netto M, Carvalho LP, Machado PRL, Carvalho EM. Evaluation of the Ability of Miltefosine Associated with Topical GM-CSF in Modulating the Immune Response of Patients with Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of immunology research*. 2020; 2020:1–9. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2789859>.

47. Francesconi VA, Francesconi F, Ramasawmy R, Romero GAS, Alecrim MGC. Failure of fluconazole in treating cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania guyanensis* in the Brazilian Amazon: An open, nonrandomized phase 2 trial. Deye G, editor. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12(2):e0006225. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006225>.