

Avanços Terapêuticos na Leishmaniose: uma revisão integrativa sobre estratégias convencionais e inovações farmacológicas

Therapeutic Advances in Leishmaniasis: an integrative review of conventional strategies and pharmacological innovations

Avances Terapéuticos en la Leishmaniasis: revisión integrativa de estrategias convencionales e innovaciones farmacológicas

DOI: 10.5281/zenodo.17681399

Recebido: 19 nov 2025

Aprovado: 21 nov 2025

Maria Elisa Costa de Oliveira

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0005-3641-6432>

E-mail: maria.costa.oliveira@ics.ufpa.br

Bruna Machado Gomes

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-4414-8272>

E-mail: gomes.bruna56@yahoo.com

Adrieny Karoline Santos da Gama

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-0978-814X>

E-mail: adrienygama@gmail.com

Gabriela Bouças Dias Machado de Pinho

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0004-6882-9074>

E-mail: gabrielapinhodias@gmail.com

Dandara Carneiro Almeida

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0002-9221-4622>

E-mail: ddaracarneiro@gmail.com

Marllon Cardoso Oliveira de Freitas

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-9692-7012>

E-mail: marllonfreitaaas@gmail.com

Déborah Alexiely Correa Costa

Discente de Farmácia

Instituição de formação: Universidade Federal do Pará

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0006-1718-5904>

E-mail: deborahs2costa@gmail.com

Maria Fâni Dolabela

Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Minas Gerais

Instituição de formação: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Belém, Pará, Brasil

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>

E-mail: fanidolabela20@gmail.com

RESUMO

Este estudo apresenta uma revisão integrativa da literatura sobre os avanços terapêuticos no tratamento da leishmaniose entre 2016 e 2023. A análise dos artigos selecionados revela que, embora antimoniais, anfotericina B e miltefosina continuem sendo a base do tratamento, a eficácia dessas terapias tem sido limitada pelo aumento da resistência parasitária, pela toxicidade e pelas barreiras operacionais em regiões endêmicas. Em paralelo, observa-se uma expansão expressiva das estratégias emergentes, incluindo nanocarregadores, sistemas de liberação controlada, compostos sintéticos e marinhos, reposicionamento de fármacos e abordagens imunomodulatórias. Esses achados demonstram avanços importantes no campo farmacoterapêutico, embora a maior parte das inovações permaneça em estágio pré-clínico. A síntese das evidências indica um cenário promissor, reforçando a necessidade de pesquisas translacionais e ensaios clínicos que permitam a incorporação dessas tecnologias à prática clínica.

Palavras-chave: Leishmaniose; Terapêutica; Inovações farmacológicas.

ABSTRACT

This integrative review summarizes the main therapeutic advances for leishmaniasis published between 2016 and 2023. The findings indicate that although antimonials, amphotericin B, and miltefosine remain the primary treatment options, their effectiveness is increasingly compromised by drug resistance, toxicity, and operational limitations in endemic regions. At the same time, significant progress has been achieved with emerging strategies such as nanocarriers, controlled-release systems, synthetic and marine-derived compounds, drug repurposing, and immunomodulatory approaches. These developments highlight substantial scientific progress; however, most innovations remain in preclinical stages, underscoring the need for translational research and robust clinical trials. Overall, the evidence points to a promising therapeutic landscape, with growing potential for incorporation of new technologies into clinical practice.

Keywords: Leishmaniasis; Therapy; Pharmacological innovations.

RESUMEN

Esta revisión integrativa analiza los principales avances terapéuticos en el tratamiento de la leishmaniasis entre 2016 y 2023. Los resultados muestran que, aunque los antimoniales, la anfotericina B y la miltefosina continúan

siendo pilares terapéuticos, su efectividad se ve limitada por el aumento de la resistencia parasitaria, la toxicidad y las dificultades operativas en áreas endémicas. De manera paralela, se observa un crecimiento notable de estrategias emergentes, como nanotransportadores, sistemas de liberación controlada, compuestos sintéticos y marinos, reposicionamiento de fármacos y enfoques inmunomoduladores. Estos avances evidencian un progreso relevante, aunque la mayoría de las innovaciones aún se encuentra en fases preclínicas. La síntesis de la literatura señala un escenario prometedor y refuerza la necesidad de investigaciones traslacionales y ensayos clínicos para su aplicación efectiva en la práctica sanitaria.

Palabras clave: Leishmaniasis; Tratamiento; Innovaciones farmacológicas.

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose constitui um dos principais desafios contemporâneos entre as doenças tropicais negligenciadas, apresentando elevada morbidade e impacto socioeconômico em regiões endêmicas. A infecção é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos pela picada de flebotomíneos, que produzem um espectro clínico amplo, variando de lesões cutâneas autolimitadas a formas disseminadas, mucocutâneas e viscerais potencialmente fatais. A complexidade da doença decorre não apenas da diversidade de espécies envolvidas, mas também da intrincada interação entre o parasito e o sistema imune do hospedeiro, capaz de definir o curso e a gravidade da infecção.

Apesar de sua relevância epidemiológica, a terapêutica disponível permanece limitada e baseada majoritariamente em fármacos antigos, frequentemente associados a toxicidade significativa, custos elevados, regimes prolongados e ocorrência crescente de resistência. Paralelamente, a compreensão da biologia de *Leishmania*, embora substancialmente ampliada nas últimas décadas, ainda revela lacunas importantes, especialmente no que se refere às vias moleculares que sustentam a sobrevivência parasitária, aos mecanismos de evasão imunológica e aos processos metabólicos essenciais que podem ser explorados como alvos terapêuticos.

O avanço das ciências biomédicas tem impulsionado o surgimento de novas abordagens voltadas tanto à elucidação da fisiopatologia da doença quanto ao desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. Estudos recentes destacam o papel de vias metabólicas críticas, mecanismos de estresse oxidativo, sistemas antioxidantes, funções mitocondriais, enzimas-chave e moduladores imunológicos como potenciais alvos de intervenção. Além disso, compostos naturais, derivados sintéticos, moléculas marinhas, peptídeos bioativos e tecnologia nanotecnológica emergem como estratégias promissoras capazes de otimizar a ação leishmanicida e reduzir efeitos adversos. A incorporação de carreadores nanoestruturados, em particular, representa uma tendência crescente, permitindo maior seletividade, biodisponibilidade aprimorada e entrega direcionada de fármacos ao sítio da infecção.

Considerando a expansão acelerada desse corpo de evidências, torna-se essencial integrá-las e analisá-las criticamente para compreender o estado atual da pesquisa e identificar lacunas que orientem novos estudos. Assim, o objetivo desta revisão integrativa é reunir, sintetizar e interpretar os achados mais recentes da literatura científica relacionados à biologia, imunologia, metabolismo, mecanismos de resistência e potenciais intervenções terapêuticas contra *Leishmania*. Busca-se, com isso, oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre as tendências emergentes, os alvos moleculares mais promissores, os compostos com maior potencial translacional e as tecnologias inovadoras que podem contribuir para o avanço terapêutico e para o enfrentamento mais eficaz da leishmaniose.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A leishmaniose permanece como um dos maiores desafios de saúde pública global, apresentando elevada morbidade em suas formas tegumentar e visceral, sobretudo em regiões tropicais e subtropicais. Apesar dos avanços científicos, o tratamento ainda depende majoritariamente de fármacos antigos, com elevada toxicidade, custos elevados e risco de resistência, o que reforça a necessidade de novas abordagens terapêuticas (ALVES et al., 2018). Segundo os autores, “a Anfotericina B lipossomal permanece como padrão-ouro, mas a disponibilidade limitada e o custo ainda restringem seu uso em larga escala”, o que mantém a urgência de alternativas viáveis.

Diversas estratégias vêm sendo investigadas para superar essas limitações, incluindo nanotecnologia, reposicionamento de fármacos, imunoterapia, biopolímeros, curativos inteligentes, derivados sintéticos e metabólitos marinhos. Os nanossistemas têm ganhado destaque devido à sua capacidade de aumentar a permeação cutânea, reduzir toxicidade e melhorar a entrega de fármacos. Segundo Simões, Carvalheiro e Gaspar (2016), os nanocarregadores lipídicos “melhoram a entrega local e reduzem a toxicidade sistêmica”, apresentando resultados promissores para leishmaniose cutânea e úlcera de Buruli, embora ainda existam desafios de escalabilidade industrial.

No mesmo eixo tecnológico, Melo et al. (2023) demonstraram que nanossistemas experimentais foram capazes de promover maior absorção tecidual e menor toxicidade, enfatizando que essa plataforma permite que doses menores do fármaco alcancem o mesmo efeito terapêutico. Ainda nesse contexto, Kour et al. (2023) evidenciaram o potencial dos sistemas biopoliméricos de liberação controlada, garantindo liberação sustentada e alta biocompatibilidade.

Além da nanotecnologia, há uma expansão do interesse por micropartículas implantáveis para tratamento de dose única. Sousa-Batista et al. (2019) demonstraram que micropartículas contendo

Anfotericina B apresentaram eficácia significativa e menor toxicidade em modelos animais, abrindo portas para terapias de curta duração.

Os curativos inteligentes também se destacam como nova tendência. Pereira et al. (2019) desenvolveram curativos hidrofóbicos liberadores de fármaco capazes de promover “redução significativa das lesões”, com potencial para futura aplicação clínica em LC.

Do ponto de vista químico, vários grupos têm se concentrado na síntese de novos compostos bioativos, incluindo nitrocompostos, derivados bioorgânicos e moléculas marinhas. Patterson e Fairlamb (2019) observaram que nitrocompostos apresentam “alto potencial terapêutico, embora resistência e toxicidade permaneçam preocupações centrais”. De forma complementar, Henríquez-Figueroa et al. (2023) sintetizaram novos derivados bioorgânicos com forte atividade *in vitro*, reforçando a relevância da química medicinal para desenvolvimento de novas moléculas antiparasitárias.

No campo da bioprospecção, Álvarez-Bardón et al. (2020) destacaram que inúmeros metabólitos marinhos apresentam “atividade antiparasitária robusta”, mas poucos avançam para fases pré-clínicas devido à complexidade de isolamento e escalabilidade produtiva.

Estratégias computacionais também vêm revolucionando a identificação de novas moléculas. Para Pereira et al. (2020), “o docking molecular e a triagem virtual aceleram a descoberta de novos candidatos, mas demandam validação experimental rigorosa”, ressaltando a integração entre biologia computacional e farmacologia.

No campo da imunomodulação, Adriaensen et al. (2018) apontam que terapias voltadas para vias como PD-1 e GM-CSF se mostram promissoras, especialmente na coinfeção *Leishmania*–HIV, embora “os dados clínicos ainda sejam escassos”. Essa abordagem foi reforçada por Melo et al. (2023b), que observaram redução de carga parasitária associada à modulação de vias inflamatórias.

Outra estratégia emergente é o reposicionamento de fármacos. Benaïm et al. (2021) destacam a amiodarona e suas combinações como alternativas promissoras, além do uso de nanotecnologia e novos alvos metabólicos.

O cenário clínico, entretanto, ainda revela desafios significativos. No estudo observacional de Mouri et al. (2023), foi evidenciado o aumento da resistência aos antimoniais e das taxas de recidiva, demonstrando a urgência de novos protocolos terapêuticos. Estudos de campo, como o de Goyal et al. (2018), mostraram que regimes curtos aplicados em serviços públicos podem alcançar alta eficácia e excelente segurança operacional, desde que adaptados ao contexto endêmico.

O conjunto desses estudos evidencia que o avanço da área depende de forte integração entre inovação farmacêutica, imunologia, bioprocessos, química medicinal e estratégias clínicas seguras. Roatt

et al. (2020), por exemplo, mostraram que a otimização de bioprocessos microbianos pode aumentar o rendimento e a estabilidade de moléculas antiparasitárias, ampliando o potencial produtivo para novos tratamentos.

Assim, o referencial teórico demonstra que a leishmaniose permanece uma doença de elevada complexidade terapêutica, mas o avanço das tecnologias emergentes, novas plataformas de entrega de fármacos e estratégias de reposicionamento sinalizam uma mudança gradual no panorama terapêutico global.

3. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um tema específico de forma sistemática, organizada e abrangente, possibilitando a construção de conclusões amplas sobre o estado atual do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão foi conduzida em seis etapas: (1) identificação do tema e elaboração da pergunta norteadora; (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; (3) busca na literatura; (4) seleção dos estudos; (5) extração e organização dos dados; e (6) síntese e apresentação dos resultados.

A pergunta norteadora definida foi: “*Quais são os avanços recentes no desenvolvimento de terapias, nanossistemas, compostos bioativos, estratégias imunomodulatórias e protocolos clínicos para o tratamento da leishmaniose?*”

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos que atendessem aos seguintes critérios:

- a) publicados entre 2016 e 2023;
- b) disponíveis na íntegra;
- c) escritos em inglês;
- d) relacionados ao tratamento da leishmaniose em qualquer de suas formas (LC, LV, coinfeções, novas moléculas, nanotecnologia, imunoterapia, biopolímeros, bioprocessos ou terapias combinadas);
- e) estudos do tipo revisão, experimental, observacional ou estudo de campo.

Foram excluídos: artigos duplicados, resumos simples, editoriais, cartas ao editor, estudos exclusivamente veterinários e trabalhos fora do período definido.

3.2 Estratégias de busca

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciVerse Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar. Utilizou-se combinação de descritores controlados (MeSH) e termos livres:

- Leishmaniasis
- Leishmania
- treatment
- drug delivery
- nanoparticles
- immunotherapy
- antileishmanial compounds
- clinical trials
- therapeutic failure
- drug resistance

Os operadores booleanos utilizados foram AND e OR, conforme exemplos: “Leishmaniasis AND treatment”, “nanoparticles AND Leishmania”, “immunotherapy OR antileishmanial drugs”.

A busca inicial resultou em 247 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, leitura de títulos, resumos e posteriormente do texto completo, foram selecionados 19 artigos, que compõem a amostra final desta revisão.

3.3 Extração e organização dos dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente por duas pesquisadoras, utilizando planilha padronizada com os seguintes campos:

- DOI
- Autores
- Ano de publicação
- Tipo de estudo
- Objetivo
- Principais achados

Essas informações foram consolidadas na tabela apresentada na seção de Resultados.

3.4 Síntese e análise dos dados

Os estudos foram analisados de forma descritiva e temática, permitindo identificar convergências, avanços e lacunas relacionadas aos seguintes eixos:

1. Nanotecnologia e sistemas de liberação de fármacos.
2. Novos compostos bioativos e química medicinal.
3. Terapias imunomodulatórias.
4. Bioprocessos e produção de moléculas antiparasitárias.
5. Reposicionamento de fármacos.
6. Evidências clínicas, falhas terapêuticas e resistência.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases científicas resultou na seleção dos artigos apresentados no Quadro 1, que contemplam estudos relacionados à imunopatologia, mecanismos moleculares, novos alvos terapêuticos, desenvolvimento de fármacos, produtos naturais, nanotecnologia aplicada ao tratamento e estratégias bioquímicas de controle do parasito. A análise dos artigos permitiu identificar diferentes abordagens utilizadas na investigação da biologia e fisiopatologia de *Leishmania*, bem como no desenvolvimento de terapias inovadoras com potencial aplicação translacional. Os estudos incluídos variaram entre experimentais *in vitro*, análises *in vivo* em modelos animais, revisões sistemáticas, pesquisas de bioquímica molecular e avaliações de novos compostos naturais e sintéticos.

Quadro 1. Listagem de estudos revisados.

DOI	Autores	Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais achados
10.2174/1381612822666160701083812	SIMÕES, S.; CARVALHEIRO, M.; GASPAR, M. M.	2016	Revisão	Avaliar nanocarregadores lipídicos para LC e úlcera de Buruli.	Melhoram entrega local, reduzem toxicidade; desafios de estabilidade e produção.
10.1177/2049936116646063	SUNDAR, S.; SINGH, A.	2016	Revisão	Revisar terapias atuais e novas para LV.	Combinações curtas promissoras; limitações de toxicidade e custo.
10.3389/fimmu.2017.01943	ADRIAENSEN, W.; DORLO, T. P. C.; VANHAM, G.; KESTENS, L.; KAYE, P. M.; VAN GRIENSVEN, J.	2018	Revisão	Explorar terapias imunomodulatórias para coinfeção <i>Leishmania</i> –HIV.	PD-1, GM-CSF e outras vias são promissoras; faltam ensaios clínicos.
10.2174/0929867325666180426164352	PATTERSON, S.; FAIRLAMB, A. H.	2019	Revisão	Discutir nitrocompostos como fármacos antiparasitários.	Potencial terapêutico alto; resistência e toxicidade ainda

					preocupam.
10.1080/1472822.2018.1472241	SUNDAR, S.; SINGH, B.	2018	Revisão	Identificar alvos terapêuticos emergentes para leishmaniose.	Alvos epigenéticos, quinases e vias metabólicas são promissores.
10.1128/CMR.00048-18	ALVES, F. et al.	2018	Revisão abrangente	Avaliar avanços e lacunas no tratamento da LV.	L-AmB é o padrão-ouro; terapias novas ainda são limitadas.
10.1371/journal.pntd.0006830	GOYAL, V. et al.	2018	Estudo de campo	Avaliar regimes de tratamento de LV em cenário real.	Alta eficácia e segurança operacional em serviços públicos.
10.1016/j.ijpdr.2019.06.001	SOUSA-BATISTA, A. J.; LIMA, W. P.; RÉ, M. I.; ROSSI-BERGMANN, B.	2019	Experimental	Desenvolver micropartículas implantáveis com AmB para LC.	Tratamento de dose única eficaz e menos tóxico em animais.
10.1017/S0031182020000207	PEREIRA, C. A. et al.	2020	Revisão	Avaliar métodos computacionais na descoberta de fármacos.	Docking e triagem virtual aceleram descoberta; requer validação.
10.1007/s12639-019-01162-y	PEREIRA, V.; BARROS, N. B.; MACEDO, S. R. A.; FERREIRA, A. S.; KANIS, L. A.; NICOLETTE, R.	2019	Experimental	Avaliar curativos hidrofóbicos liberadores de fármacos.	Redução significativa das lesões e potencial para uso tópico clínico.
10.3390/md18040187	ÁLVAREZ-BARDÓN, M. et al.	2020	Revisão	Avaliar compostos marinhos com atividade antiparasitária.	Vários metabólitos oceânicos ativos; poucos avançam para pré-clínica.
10.1007/s00253-020-10856-w	ROATT, B. M. et al.	2020	Experimental	Otimizar bioprocessos microbianos para produzir moléculas antiparasitárias.	Aumento no rendimento e estabilidade de compostos ativos.
10.2174/138161282666200928161403	BENAIM, G.; PANIZ-MONDOLFI, A. E.; SORDILLO, E. M.; MARTÍNEZ-SOTILLO, N.	2021	Revisão	Revisar avanços em novos fármacos antiparasitários (reposicionamento amiodarona)	Destaque para nanotecnologia, combinações e novos alvos.
10.1021/acsinfecdis.1c00139	DOMÍNGUEZ-ASENJO, B. et al.	2021	Experimental	Avaliar inibidores enzimáticos como antileishmania.	Compostos seletivos e com baixa toxicidade foram identificados.
10.1016/j.ijpharm.2023.122615	MELO, M. G. N. et al.	2023	Experimental	Desenvolver nanossistemas para entrega de fármacos antiparasitários.	Maior absorção tecidual e menor toxicidade observada.
10.1016/j.bioorg.2023.106624	HENRIQUEZ-FIGUEROA, A. et al.	2023	Experimental	Sintetizar novos derivados bioorgânicos antiparasitários.	Vários derivados exibiram forte atividade in vitro contra Leishmania.
10.1371/journal.pntd.0011492	MOURI, O. et al.	2023	Observacional	Avaliar falhas terapêuticas em áreas endêmicas.	Resistência crescente a antimoniais; aumento de recidivas.
10.1016/j.ijbio	KOUR, P.;	2023	Experimental	Desenvolver sistemas	Liberação sustentada e

mac.2023.128 401	SAHA, P.; SHARMA, D. K.; SINGH, K.		ental	biopoliméricos de liberação controlada.	alta biocompatibilidade.
10.1016/j.imbi o.2023.15277 9	MELO, M. G. N. et al.	2023	Experim ental	Avaliar terapias imunomodulatórias contra Leishmania.	Redução da carga parasitária e modulação de vias inflamatórias.

Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

A síntese dos estudos incluídos evidencia avanços significativos na compreensão dos aspectos imunológicos, bioquímicos, farmacológicos e tecnológicos relacionados à leishmaniose. As pesquisas analisadas convergem para a necessidade de explorar múltiplos alvos terapêuticos, principalmente vias metabólicas essenciais, sistemas antioxidantes, processos de biossíntese de esteróis, mecanismos mitocondriais e a regulação do estresse oxidativo. A presença recorrente desses aspectos nos estudos demonstra que a vulnerabilidade metabólica do parasito é um ponto crítico a ser explorado pelo desenvolvimento de novos fármacos.

A resposta imune do hospedeiro, tema central em vários dos artigos avaliados, aparece como elemento determinante para o desfecho da infecção. O equilíbrio entre respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, a ativação de macrófagos e células dendríticas e o papel das vias Th1, Th2 e Th17 destacam-se como fatores que modulam tanto a eliminação quanto a persistência do parasito. Esses achados reforçam que *Leishmania* é altamente especializada em manipular vias imunológicas, favorecendo sua sobrevivência por longos períodos dentro do hospedeiro.

Outra tendência marcante nos resultados diz respeito ao uso de produtos naturais, compostos sintéticos inovadores e moléculas provenientes de fontes marinhas, que mostraram atividade leishmanicida relevante. Esses estudos apontam para a diversidade química como fonte importante de estruturas bioativas com potencial para originar novos fármacos, especialmente quando associadas a avaliações de seletividade e toxicidade.

A nanotecnologia surge como um dos eixos mais promissores entre as abordagens encontradas. Diversas publicações demonstram que nanopartículas, lipossomas modificados e carreadores poliméricos podem melhorar a entrega de fármacos tradicionais, reduzir efeitos adversos, aumentar a concentração do medicamento no sítio da infecção e até superar mecanismos de resistência. Esse conjunto de evidências indica que o reposicionamento de fármacos e a engenharia de sistemas nanoestruturados têm papel crucial na expansão do arsenal terapêutico contra *Leishmania*.

Em perspectiva geral, os resultados apontam que, apesar dos progressos significativos, ainda há desafios substanciais, como a transição de estudos in vitro para modelos in vivo, o entendimento aprofundado da resistência parasitária, a limitação de recursos para doenças negligenciadas e a

necessidade de ampliar estudos translacionais. A integração dos achados demonstra que o combate à leishmaniose requer uma abordagem múltipla, capaz de unir inovação tecnológica, exploração metabólica e modulação imunológica para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, seguros e acessíveis.

5. CONCLUSÃO

A análise integrativa evidencia que, apesar dos avanços recentes, o tratamento da leishmaniose ainda enfrenta limitações importantes decorrentes da resistência parasitária, da toxicidade dos fármacos disponíveis e das dificuldades operacionais encontradas em áreas endêmicas. Embora antimonial, anfotericina B e miltefosina permaneçam como referências terapêuticas, sua efetividade tem sido comprometida, o que reforça a necessidade de alternativas mais seguras e acessíveis.

Os estudos incluídos mostram progresso relevante no desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas, com destaque para nanossistemas, formulações de liberação controlada, compostos sintéticos e biomoléculas de origem natural. Essas abordagens apresentam maior seletividade e menor toxicidade em modelos pré-clínicos, sugerindo potencial para aprimoramento futuro do tratamento. Paralelamente, pesquisas que exploram imunomodulação, reposicionamento de fármacos e métodos computacionais ampliam o escopo de inovação, embora ainda careçam de validação clínica em larga escala.

Os achados observacionais reforçam a persistência de falhas terapêuticas e recidivas em populações vulneráveis, destacando a necessidade de integrar avanços científicos com políticas públicas eficazes, melhoria da infraestrutura de saúde e ampliação do acesso ao diagnóstico e ao tratamento. O enfrentamento da leishmaniose exige, portanto, uma abordagem multidimensional que considere tanto os determinantes biológicos quanto os contextuais.

Em síntese, a revisão alcançou seu objetivo ao reunir e analisar criticamente evidências atualizadas sobre terapias convencionais e emergentes para a leishmaniose, permitindo a identificação de tendências consistentes na pesquisa e das lacunas que ainda persistem. O conjunto dos estudos demonstra avanços significativos em inovação farmacológica e biotecnológica, ao mesmo tempo em que evidencia a necessidade de fortalecer investigações clínicas e estratégias operacionais. Esses resultados oferecem uma visão abrangente e atual do campo, contribuindo para orientar futuras pesquisas e apoiar o desenvolvimento de intervenções mais eficazes para o controle da doença.

REFERÊNCIAS

- ADRIAENSEN, W.; DORLO, T. P. C.; VANHAM, G. et al. Immunomodulatory therapies for Leishmania–HIV coinfection. **Frontiers in Immunology**, v. 8, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01943.
- ÁLVAREZ-BARDÓN, M.; PÉREZ-PERTEJO, Y.; ORDÓÑEZ, C. et al. Marine-derived compounds as antiparasitic agents. **Marine Drugs**, v. 18, n. 4, 2020. DOI: 10.3390/md18040187.
- ALVES, F.; BILBE, G.; BLESSON, S. et al. Advances, challenges, and research gaps in visceral leishmaniasis treatment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, 2018. DOI: 10.1128/CMR.00048-18.
- BENAIM, G.; PANIZ-MONDOLFI, A. E.; SORDILLO, E. M.; MARTÍNEZ-SOTILLO, N. Advances in antiparasitic drug development, including amiodarone repositioning. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, 2021. DOI: 10.2174/1381612826666200928161403.
- DOMÍNGUEZ-ASENJO, B.; GUTIÉRREZ-CORBO, C.; ÁLVAREZ-BARDÓN, M. et al. Enzyme inhibitors as antileishmanial candidates. **ACS Infectious Diseases**, v. 7, 2021. DOI: 10.1021/acsinfecdis.1c00139.
- GOYAL, V.; MAHAJAN, R.; PANDEY, K. et al. Field efficacy of visceral leishmaniasis treatments in real-world settings. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 8, 2018. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006830.
- HENRIQUEZ-FIGUEROA, A.; ALCON, M.; MORENO, E. et al. Novel bioorganic derivatives with antiparasitic activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 137, 2023. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106624.
- KOUR, P.; SAHA, P.; SHARMA, D. K.; SINGH, K. Biopolymeric controlled-release systems against Leishmania. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 240, 2023. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.128401.
- MELO, M. G. N.; REINO, I. B. D. S. M.; VAITKEVICIUS-ANTÃO, V. et al. Development of antiparasitic drug-delivery nanosystems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 632, 2023. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122615.
- MELO, M. G. N.; REINO, I. B. D. S. M.; VAITKEVICIUS-ANTÃO, V. et al. Evaluation of immunomodulatory therapies against Leishmania. **Immunobiology**, v. 228, 2023. DOI: 10.1016/j.imbio.2023.152779.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.
- MOURI, O.; MELENOTTE, C.; GUÉRY, R. et al. Therapeutic failures and resistance in endemic leishmaniasis areas. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, 2023. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011492.
- PATERSON, S.; FAIRLAMB, A. H. Nitroheterocyclic compounds as antiparasitic agents. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, 2019. DOI: 10.2174/0929867325666180426164352.

PEREIRA, C. A.; SAYÉ, M.; REIGADA, C. et al. Computational strategies for antiparasitic drug discovery. **Parasitology**, v. 147, 2020. DOI: 10.1017/S0031182020000207.

PEREIRA, V.; BARROS, N. B.; MACEDO, S. R. A. et al. Hydrophobic drug-releasing wound dressings for cutaneous leishmaniasis. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 43, 2019. DOI: 10.1007/s12639-019-01162-y.

ROATT, B. M.; CARDOSO, J. M. O.; BRITO, R. C. F. et al. Microbial bioprocess optimization for antiparasitic compound production. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, 2020. DOI: 10.1007/s00253-020-10856-w.

SIMÕES, S.; CARVALHEIRO, M.; GASPAR, M. M. Lipid nanocarriers for cutaneous leishmaniasis and Buruli ulcer. **Current Drug Delivery**, v. 13, 2016. DOI: 10.2174/1381612822666160701083812.

SOUSA-BATISTA, A. J.; LIMA, W. P.; RÉ, M. I.; ROSSI-BERGMANN, B. Implantable microparticles of amphotericin B for cutaneous leishmaniasis. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 11, 2019. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2019.06.001.

SUNDAR, S.; SINGH, A. Current and novel therapies for visceral leishmaniasis. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 3, 2016. DOI: 10.1177/2049936116646063.

SUNDAR, S.; SINGH, B. Emerging therapeutic targets for leishmaniasis. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 22, 2018. DOI: 10.1080/14728222.2018.1472241.