

Saulo Cockles Crisanto da Silva¹;

¹Instituto Keizo Asami (iLIKA), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/4091489754723852>

Igor Soares Gouveia²;

²Instituto Keizo Asami (iLIKA), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/8150604312901033>

Rosemary Gonçalves de Aguiar³;

³Instituto Keizo Asami (iLIKA), Recife, PE.

<https://lattes.cnpq.br/6023155448274896>

Antônio Maurício Alves Neto⁴;

⁴Instituto Keizo Asami (iLIKA), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/8856809880695040>

Ariane Pereira da Costa⁵;

⁵Instituto Keizo Asami (iLIKA), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/2335435910706716>

Rayane Maria Castro da Silva⁶;

⁶Instituto Keizo Asami (iLIKA), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/3707039654204066>

Lucas Gabriel Bento de Souza Aleixo Correia⁷;

⁷Centro universitário São Miguel (UNISM), Recife, PE.

<https://lattes.cnpq.br/6417936710899673>

Brenda Rocha Lima⁸;

⁸Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/7578031018270111>

Andréa Regina Alves da Rocha Diniz⁹;

⁹Instituto Aggeu Magalhães (Fiocruz/IAM), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/6087172856821014>

Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva¹⁰;

¹⁰Instituto Aggeu Magalhães (Fiocruz/IAM), Recife, PE.

<http://lattes.cnpq.br/1939325935708228>

Fábio André Brayner¹¹;

¹¹Instituto Keizo Asami (iLIKA), Instituto Aggeu Magalhães (Fiocruz/IAM), Recife, PE.
<http://lattes.cnpq.br/7464633588638483>

Luiz Carlos Alves¹².

¹²Instituto Keizo Asami (iLIKA), Instituto Aggeu Magalhães (Fiocruz/IAM), Recife, PE.
<http://lattes.cnpq.br/4951638470777523>

RESUMO: A Leishmania Visceral (LV) é uma zoonose vetorial causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, que tem o cão como o principal reservatório na área urbana, de modo que a prevalência da infecção canina precede o risco de transmissão para a população humana. As diferentes manifestações clínicas da leishmania, são determinadas pela resposta imune do hospedeiro, mediada pelas respostas dos linfócitos T auxiliares tipo 1 ou tipo 2, favorecendo ou não a presença da infecção. O serviço de vigilância tem um grande desafio que é a compreensão do cão assintomático e do falso negativo, através dos exames convencionais realizados pelo sistema público. Essa questão deve ser solucionada, pois, pode estar gerando reservatórios silenciosos. Cães com quadro clínico mais característicos para leishmaniose quase sempre são reagentes aos testes sorológicos, enquanto nos cães assintomáticos, é menos frequente a soropositividade. Portanto, existe a necessidade da busca por ensaios para a detecção nesse grupo de animais.

PALAVRAS-CHAVES: Leishmania. Imunologia. Resposta inata.

IMMUNE RESPONSE IN CANINE VISCERAL LEISHMANIASIS

ABSTRACT: Visceral leishmaniasis is a vector-borne zoonosis caused by a protozoan of the genus *Leishmania*, with dogs being the main reservoir in urban areas, such that the prevalence of canine infection precedes the risk of transmission to the human population. The different clinical manifestations of leishmaniasis are determined by the host's immune response, mediated by the responses of type 1 or type 2 helper T lymphocytes, which may or may not favor the presence of infection. The surveillance service faces a major challenge in understanding asymptomatic dogs and false negatives through conventional tests performed by the public system. This issue must be resolved, as it may be creating silent reservoirs of disease. Dogs with clinical symptoms characteristic of leishmaniasis are almost always reactive to serological tests, while seropositivity is less frequent in asymptomatic dogs. Therefore, there is a need to search for assays for detection in this group of animals.

KEYWORDS: Leishmania. Immunology. Innate response.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que é transmitida zoonoticamente por flebotomíneos, sendo que os animais reservatórios desempenham um papel crucial na transmissão e endemidade da doença (BRASIL, 2024; KATO, 2025). O vetor responsável pela transmissão pertence à

família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, sendo a espécie *Lutzomyia (Lu.) longipalpis* a mais reconhecida como o vetor da LV no Brasil (RÊGO e SOARES, 2021). A espécie *Lu. cruzi* é considerada de importância secundária, em regiões específicas do Centro Oeste do Brasil. Ainda é possível que uma terceira espécie, a *Lu. migonei*, também participe da transmissão de LV, em áreas com ausência de *Lu. longipalpis* e/ou *Lu. Cruzi* (BRASIL, 2024).

O cão doméstico (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório urbano do parasito (VILAS-BOAS *et al.*, 2024). A transmissão se dá quando o vetor transmissor ao realizar o seu repasto no mamífero hospedeiro, transmite a forma promastigota metacíclicas que tem o formato alongado e móvel. O parasito ao atingir o macrófago do hospedeiro, se diferencia na forma amastigota e se multiplica (FREITAS-MESQUITA *et al.*, 2021).

Após a inoculação da forma promastigota no organismo vertebrado, inicia-se o processo de invasão celular, as células do sistema fagocítico iniciam o processo de defesa (BANETH *et al.*, 2023).

As células de predileção são os macrófagos, que tem dois importantes papéis na infecção: podem hospedar os parasitos, permitindo sua replicação e propagação, ou serem responsáveis por sua eliminação, dependendo da resposta imune do hospedeiro (SILVA-MOREIRA *et al.*, 2025). Isso faz com que possamos ter animais assintomáticos (ausência de sinais clínicos observáveis) ou com um amplo espectro de alterações clínicas e graus de severidade, que pode levar o animal a morte (GALÁN-RELAÑO *et al.*, 2022). A infecção assintomática pode resultar em imunidade duradoura (COSTA *et al.*, 2023).

Variando conforme a resposta imunológica do animal e o estágio da doença (BANETH *et al.*, 2023), podendo levar a uma forma sistêmica, com sinais e graus de gravidade variáveis, afetando a pele, os linfonodos, os olhos, a medula óssea, os rins e outros órgãos (BANETH e SOLANO-GALLEGO, 2022; BIA *et al.*, 2022; RUIZ *et al.*, 2025). Esplenomegalia e linfadenomegalia se apresentam como alterações frequentes em animais reagentes para Leishmaniose Canina (LCan) (MAGALHÃES *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

O desenvolvimento do presente capítulo de livro, foi por meio de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e reflexivo. A construção do corpus de análise seguiu um protocolo estruturado em quatro etapas principais: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos.

O período da busca bibliográfica foi de maio a junho de 2026 através do acesso online às bases de dados eletrônicas PubMed (via National Library of Medicine), Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics). Para a delimitação dos estudos, foram utilizados descritores controlados selecionados nos vocabulários estruturados DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), além de termos livres (palavras-chave). Para os critérios de Inclusão, foram utilizados artigos originais e de revisão publicados em periódicos revisados por pares; textos disponíveis na íntegra e

excluídos artigos em duplicidade entre as bases de dados consultadas. Foi considerado artigos publicados nos últimos 5 anos, sendo selecionados 38 artigos para compor a revisão.

BARREIRAS INICIAIS E IMUNIDADE INATA

Mediadores da imunidade inata provavelmente influenciam o fenótipo clínico da leishmaniose por meio de respostas primárias que limitam ou facilitam a disseminação do parasita, bem como pela modulação da imunidade adaptativa (WIJESOORIYA *et al.*, 2023).

A pele é um importante sítio de infecção que contribui para a transmissão do parasito aos flebotomíneos. Processos patológicos do parasito e mecanismos imunológicos controlam a carga parasitária na pele. Antígenos salivares do flebotomíneo e a indução da expressão da enzima heme oxigenase-1 (HO-1) promovem tanto inflamação quanto imunossupressão, além da atração dos macrófagos. O parasitismo dos macrófagos recrutados e a propagação para as áreas parasitárias estabelecem a persistência do parasito. A imunologia da pele, por sua vez, influencia a carga parasitária cutânea, que proporciona uma situação ideal de infecção dos flebotomíneos nos reservatórios naturalmente infectados. (ARUMUGAM *et al.*, 2022).

Neutrófilos

Os neutrófilos são as células imunes inatas mais abundantes e desempenham um papel fundamental na resposta imune do hospedeiro. Exibem heterogeneidade funcional e participam da regulação imune por meio de processos como a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), que ampliam o repertório defensivo dos neutrófilos, além da fagocitose (MA, *et al.*, 2026; SHAHZAD *et al.*, 2025).

Apesar da importância dos macrófagos na leishmaniose, são os neutrófilos as primeiras células a chegarem no sítio da lesão (OHMS *et al.*, 2021; SILVA-MOREIRA *et al.*, 2025). As proteínas presentes na saliva dos flebotomíneos são quimioatraentes de neutrófilos. Os neutrófilos são fundamentais na inflamação aguda causada por mediadores específicos da picada (SERAFIM *et al.*, 2021).

O que levam os neutrófilos servirem como hospedeiros transitórios do parasito, atuando como “cavalos de Troia” para transferir os parasitos aos macrófagos que, juntamente com as células dendríticas, transportam o parasito para os órgãos linfoides para iniciar a visceralização (SAHA *et al.*, 2021).

Ao iniciar a infecção na pele, as proteínas salivares tem um papel importante no suporte à infecção ou na resposta do hospedeiro a essas proteínas, influenciando a indução da memória imunológica. (SAHA *et al.*, 2021).

Macrófagos

Os monócitos constituem 3% a 8 % dos leucócitos circulantes e, no tecido conjuntivo ou parênquima de órgãos, dão origem a macrófagos e células dendríticas mieloides. Os monócitos e macrófagos são fagócitos eficientes, engolfando patógenos e debris celulares.

Os macrófagos, como células da imunidade inata, exercem um papel crucial na iniciação da resposta inflamatória contra os patógenos responsáveis por essa doença. A polarização de macrófagos, processo de diferenciação dessas células em fenótipos pró-inflamatórios (M1) ou anti-inflamatórios (M2), é essencial para a resposta imune na leishmaniose. O fenótipo M1 está associado à resistência à infecção, enquanto o fenótipo M2 é predominante em ambientes suscetíveis. Notavelmente, diversas células imunes, incluindo as células T, desempenham um papel significativo na modulação da polarização de macrófagos, liberando citocinas que influenciam a maturação e a função dessas células (ALMEIDA *et al.*, 2023; PALOMINO-CANO *et al.*, 2024).

Como um parasita intracelular obrigatório, a *Leishmania* coloniza células fagocíticas (BICHIOU *et al.*, 2021), sendo os macrófagos as principais células que hospedam o parasito da Leishmania, independente da espécie do mamífero infectado. Dependendo de sua atuação, o curso da *infecção*, desempenha papéis cruciais tanto na imunidade protetora quanto na imunopatogenia da leishmaniose (GOTO e MIZOBUCHI, 2023).

A heterogeneidade de neutrófilos e macrófagos contribui tanto para a cura quanto para a progressão da doença. A diferenciação dos subconjuntos de células T auxiliares apresenta outro paradoxo da leishmaniose visceral, visto que os subconjuntos de células T antagonistas influenciam o desfecho, curativo ou não. O clássico paradigma da imunologia para as leishmanioses defende que o perfil Th1 confere resistência (cura) e o perfil Th2 está associado à suscetibilidade (doença). Contudo, a LV apresenta um paradoxo (SAHA *et al.*, 2021).

Células dendríticas

As Células Dendríticas (DCs) desempenham um papel fundamental no reconhecimento de patógenos e iniciam a defesa, elas agem como sentinelas que reconhecem invasores e se comunicam com as células linfoides inatas (ILCs), respondem às citocinas liberadas pelas DCs. Essa resposta desencadeia a produção de citocinas efetoras específicas que ajudam a controlar os patógenos e a manter a integridade da barreira imunológica. O sucesso no controle de doenças causadas por patógenos depende principalmente da ação combinada de DCs e ILCs, que trabalham para suprimir e eliminar os patógenos, também desempenham um papel crucial na ativação de subconjuntos de células imunes inatas e adaptativas (MEHRANI *et al.*, 2025).

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

Linfócitos T CD4+

As células T auxiliares (Th) CD4⁺ desempenham papéis cruciais na mediação de respostas imunes adaptativas, fornecendo auxílio na forma de citocinas pró-inflamatórias para ativar vias microbidas em macrófagos infectados. As células T CD4⁺ se diferenciam em células ativadoras e/ou de memória incluindo células Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras (Treg), definidas por citocinas características e fatores de transcrição. A

interleucina (IL)-12 e o interferon gama (IFN- γ) são os principais indutores de células Th1. Células Th pró-inflamatórias ativadas, incluindo células Th1 e Th17, impulsionam respostas imunes contra patógenos (YUK *et al.*, 2025). As variáveis de manifestação e a severidade da doença são induzidas pelas características do parasito, do hospedeiro e do vetor, com uma inter-relação imunológica (PAREYN *et al.*, 2025). É fundamental saber que resposta imune mediada nas diferentes citocinas pode variar em diferentes hospedeiros mamíferos (SAMANT *et al.*, 2021).

Perfil Th1 e resistência à infecção - O controle da LV depende de células Th1 pró-inflamatórias ao ativar os macrófagos para eliminar os parasitos (EDWARDS *et al.*, 2023). Os estudos relacionam a ausência de sintomatologia clínica a uma resposta proliferativa aumentada e a um perfil de citocinas Th1 com a presença dos mediadores inflamatórios IFN- γ , TNF- α , IL-2. A forma assintomática é uma grande preocupação no diagnóstico da LVC e no controle da transmissão da infecção por *Leishmania*. Cães assintomáticos em áreas endêmicas representam uma fonte incalculável de infecção (GARCÍA-CASTRO *et al.*, 2022). Cães assintomáticos parecem ter uma resposta Th1 predominante.

Perfil Th2 e susceptibilidade - Diversas citocinas, desempenham um papel importante na progressão da doença, como IL-10, IL-6, IL-17, TGF- β , entre outras, elas estão associadas a cães sintomáticos com LCan (SAMANT *et al.*, 2021). O aumento de macrófagos infectados favorece a proliferação da doença, o aumento da produção de interleucina-10 (IL-10) promove a replicação do parasita e o aumento da doença (CARDOSO *et al.*, 2021). O bloqueio da indução de IL-12, favorece também a progressão da doença (IHEDIOHA *et al.*, 2025).

Linfócitos T CD8+

As células T CD8+, ou linfócitos T citotóxicos, são os “soldados” do sistema imunológico adaptativo, representa um componente crítico deste sistema, especializadas na identificação e eliminação de células infectadas ou anormais. Essas células reconhecem peptídeos antigênicos apresentados por moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I através de seu receptor de células T (TCR) e, após a ativação, diferenciam-se em células T efetoras capazes de produzir citocinas inflamatórias e moléculas citotóxicas. Sua ativação requer não apenas o engajamento do TCR, mas também sinais coestimulatórios e citocinas fornecidas por células apresentadoras de antígenos. Uma vez ativadas, as células T CD8 expandem-se clonalmente, migram para os tecidos infectados e exercem uma série de funções dependendo da natureza da infecção e do microambiente local (FOWLER e NOVAIS, 2025).

LINFÓCITOS B E RESPOSTA HUMORAL

A imunidade humoral é caracterizada pela produção de anticorpos capazes de promover neutralização, marcação de antígenos e ativação do sistema complemento. Nesse cenário, os linfócitos B produzem anticorpos que desempenham um papel importante na

infecção por *Leishmania* (CONDE *et al.*, 2022).

Resposta adaptativa humoral é caracterizada pela produção precoce de anticorpos específicos do tipo IgG1, seguida pela produção de anticorpos do tipo IgG2a. Estudos *in situ* revelam um recrutamento abundante de células mieloides e de linfócitos T produtores de IFN γ e IL-4 para o local da infecção (MUÑOZ-DURANGO *et al.*, 2022).

A LCan ativa é caracterizada por uma maior reatividade dos anticorpos específicos IgG2, e apresenta maior reatividade para IgG1 em estágios mais avançados da doença. (MHADHBI *et al.*, 2021).

Cães assintomáticos que apresentam níveis baixos de anticorpos com resultados negativos em testes moleculares e/ou parasitológicos podem refletir exposição prévia ou os estágios iniciais da infecção por *Leishmania*. Entretanto, altos níveis de anticorpos geralmente estão correlacionados com alta carga parasitária e doença ativa. A ausência de uma resposta humoral específica deve ser considerada, enfatizando a importância da utilização de outros métodos de diagnósticos, entre eles a citologia e histopatologia. Ressaltando a necessidade de uma abordagem abrangente no diagnóstico e manejo da LCan (VILLANUEVA-SAZ *et al.*, 2025).

IMUNOPATOGÊNESE DA DOENÇA CLÍNICA

Os parasitas podem se disseminar sistemicamente pelo corpo, infectando diversos órgãos, como fígado, baço, medula óssea e linfonodos. Alterações na medula podem ser observadas incluindo anemia, leucopenia com linfocitose, neutropenia e trombocitopenia, contribuindo significativamente para a compreensão dos mecanismos hematológicos e da medula óssea. A hepatoesplenomegalia é o aumento patológico simultâneo do fígado e do baço. Em doenças como a leishmaniose visceral (ou Calazar), essa condição ocorre devido à hiperplasia e hipertrofia do sistema fagocítico mononuclear (macrófagos) no parênquima desses órgãos, resultante da intensa multiplicação e infecção pelos parasitos (COSTA *et al.*, 2023; VERAS *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunopatogênese da LCan demonstra que a manifestação clínica e a evolução da infecção no hospedeiro vertebrado dependem de uma complexa interação entre a resposta imune celular e humoral, e não apenas da presença do parasito. Esta revisão reforça a importância da integração entre a imunidade inata e adaptativa na determinação do desfecho da infecção. Neutrófilos e macrófagos atuam tanto na tentativa de eliminação do parasito quanto em sua sobrevivência e disseminação, enquanto os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ exercem papel fundamental nos mecanismos de resistência (Th1) ou susceptibilidade à doença (Th2).

Os animais assintomáticos representam um importante desafio para os programas de vigilância da leishmaniose visceral canina. Frequentemente associados a um perfil imunológico predominantemente Th1 e a baixos níveis de anticorpos circulantes,

esses animais podem dificultar a identificação da infecção pelos métodos diagnósticos convencionais. Dessa forma, torna-se fundamental o desenvolvimento de novos ensaios imunológicos capazes de identificar precocemente a infecção com elevada sensibilidade e especificidade.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, F. S. *et al.* Leishmaniose: Crosstalk de células imunológicas na polarização de macrófagos. **Medicina Tropical e Doenças Infecciosas**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 276, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8050276>.
- ARUMUGAM, S.; SCORZA, B. M.; PETERSEN, C. Leishmaniose visceral e a pele: transmissão do parasita dérmico para flebotomíneos. **Pathogens**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 610, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens11060610>.
- BANETH, G.; SOLANO-GALLEGU, L. Leishmaniasis. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 1359–1375, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.06.012>.
- BANETH, G. *et al.* Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in Parasitology**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 98–112, 2023.
- BIA, T. *et al.* Diagnosis and prevalence of canine leishmaniasis in the Atlas shepherd dog. **Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports**, [s. l.], v. 36, p. 100787, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2022.100787>.
- BICHIOU, H. *et al.* Transcription Factors Interplay Orchestrates the Immune-Metabolic Response of Leishmania Infected Macrophages. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 660415, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.660415>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Ações Estratégicas de Epidemiologia e Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume 2. 6. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 3 v. Disponível em: eletrônico.
- CARDOSO, J. M. de O. *et al.* IL-10 receptor blockade controls the in vitro infectivity of Leishmania infantum and promotes a Th1 activation in PBMC of dogs with visceral leishmaniasis. **Molecular Immunology**, London, v. 137, p. 20–27, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.06.014>.
- CONDE, L. *et al.* Humoral response in Leishmaniasis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 12, p. 1063291, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1063291>.
- COSTA, C. H. N. *et al.* From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis. **Pathogens**, Basel, v. 12, n. 7, p. 969, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens12070969>.
- EDWARDS, C. L. *et al.* A molecular signature for IL-10-producing Th1 cells in protozoan parasitic diseases. **JCI Insight**, [s. l.], v. 8, n. 24, p. e169362, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.169362>.

doi.org/10.1172/jci.insight.169362.

FOWLER, E. A.; NOVAIS, F. O. Step-by-step: the CD8 T cell journey in leishmaniasis. **mBio**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. e0353723, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mbio.03537-23>.

FREITAS-MESQUITA, A. L.; DOS-SANTOS, A. L. A.; MEYER-FERNANDES, J. R. Involvement of Leishmania Phosphatases in Parasite Biology and Pathogeny. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 633146, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.633146>.

GALÁN-RELAÑO, Á. *et al.* Pre-test probability and likelihood ratios for clinical findings in canine leishmaniasis. **Transboundary and Emerging Diseases**, [s. l.], v. 69, n. 6, p. 3540–3547, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tbed.14717>.

GARCÍA-CASTRO, A. *et al.* Humoral and Cellular Immune Response in Asymptomatic Dogs with Visceral Leishmaniasis: A Review. **Vaccines**, Basel, v. 10, n. 6, p. 947, jun. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/6/947>. Acesso em: 26 maio 2026.

GOTO, Y.; MIZOBUCHI, H. Pathological roles of macrophages in Leishmania infections. **Parasitology International**, [s. l.], v. 94, p. 102738, jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2023.102738>.

IHEDIOHA, O. C. *et al.* Platelet DKK1 promotes tolerogenic dendritic cells and non-healing responses in cutaneous leishmaniasis. **bioRxiv**, [s. l.], p. 2025.05.27.656395, 2025. Preprint. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2025.05.27.656395>.

KATO, H. Epidemiology of Leishmaniasis: Risk factors for its pathology and infection. **Parasitology International**, [s. l.], v. 105, p. 102999, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2024.102999>.

MA, Z. *et al.* O papel dos neutrófilos e da NETose em doenças: implicações para a terapia. **MedComm**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. e70770, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mco2.70770>.

MAGALHÃES, A. O. *et al.* Anatomopathological and immunohistochemical analyses of the spleen and lymph node of dogs seropositives for leishmaniasis in serological tests. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 22, p. e-68909, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/k7QXxLNVYbmX49XWn4sWcbw/>. Acesso em: 24 maio 2026.

MEHRANI, Y. *et al.* Dendritic Cells and Their Crucial Role in Modulating Innate Lymphoid Cells for Treating and Preventing Infectious Diseases. **Pathogens**, Basel, v. 14, n. 8, p. 794, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens14080794>.

MHADHBI, M. *et al.* Relationships between specific antibody responses and clinical signs of dogs living in Tunisian endemic areas of canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 218, p. 105906, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105906>.

MUÑOZ-DURANGO, N. *et al.* A Mouse Model of Ulcerative Cutaneous Leishmaniasis by *Leishmania (Viannia) panamensis* to Investigate Infection, Pathogenesis, Immunity, and Therapeutics. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 907631, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.907631>.

OHMS, M. *et al.* Enhanced Glycolysis Is Required for Antileishmanial Functions of Neutrophils Upon Infection With *Leishmania donovani*. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, p. 632512, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632512>.

PALOMINO-CANO, C. *et al.* Targeting and activation of macrophages in leishmaniasis. A focus on iron oxide nanoparticles. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 15, p. 1437430, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1437430>.

PAREYN, M. *et al.* Leishmaniasis. **Nature Reviews Disease Primers**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 81, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00663-w>.

RÊGO, F. D.; SOARES, R. P. *Lutzomyia longipalpis*: an update on this sand fly vector. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s. l.], v. 93, n. 3, p. e20200254, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0001-37652021XXXX>.

RUIZ, R. T.; BATISTA, A. C. A.; RUIZ, J. L. M. DNA damage in canine leishmaniasis infection is detectable by micronucleus and comet assay in peripheral blood samples. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, [s. l.], v. 47, p. e001425, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm001425>.

SAHA, B. *et al.* Conundrums in leishmaniasis. **Cytokine**, [s. l.], v. 145, p. 155304, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155304>.

SAMANT, M. *et al.* Role of Cytokines in Experimental and Human Visceral Leishmaniasis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 624009, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.624009>.

SERAFIM, T. D. *et al.* Leishmaniasis: the act of transmission. **Trends in Parasitology**, [s. l.], v. 37, n. 11, p. 976–987, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2021.07.003>.

SHAHZAD, A. *et al.* Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in health and disease. **Molecular Biomedicine**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 130, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00337-9>.

SILVA-MOREIRA, A. L. *et al.* New insights into the life cycle, host cell tropism, and infection amplification of *Leishmania* spp. **Infection and Immunity**, [s. l.], v. 93, n. 7, p. e0012325, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/iai.00123-25>.

VERAS, P. S. T. *et al.* Elucidating the role played by bone marrow in visceral leishmaniasis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 1261074, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1261074>.

VILAS-BOAS, D. F. *et al.* Global Distribution of Canine Visceral Leishmaniasis and the Role of the Dog in the Epidemiology of the Disease. **Pathogens**, Basel, v. 13, n. 6, p. 455, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens13060455>.

VILLANUEVA-SAZ, S. *et al.* Absence of specific humoral response in three dogs with clinical leishmaniosis. **Acta Veterinaria Scandinavica**, [s. l.], v. 67, n. 1, p. 31, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13028-025-00814-9>.

WIJESOORIYA, H.; SAMARANAYAKE, N.; KARUNaweera, N. D. Cytokine and phenotypic cell profiles in human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani*. **PLoS**

ONE, [s. l.], v. 18, n. 1, p. e0270722, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270722>.

YUK, C. M. *et al.* Inositol polyphosphate multikinase regulates Th1 and Th17 cell differentiation by controlling Akt-mTOR signaling. **Cell Reports**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 115281, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115281>.