

PANORAMA MUNDIAL DE PATENTES PUBLICADAS ENTRE 2008 E 2012 COM FOCO EM LEISHMANIOSE

Cristina Lima Carrara Carvalho¹; Mayara Martins Mello¹; Samuel Miguel Abdala Júnior¹

¹Núcleo de Inovação Tecnológica. Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30190-002 (nit@cpqrr.fiocruz.br)

Rec.: 23.07.2014. Ace.: 25.06.2015

RESUMO

Este trabalho possibilitou a construção de um panorama da proteção patentária no campo das leishmanioses, analisando documentos de patentes publicados entre 2008-2012, por meio de informações disponíveis a partir da base de dados *Espacenet*. Foram identificadas 132 patentes ou pedidos de patente relacionados ao tratamento, a profilaxia, ao diagnóstico, ao suporte à pesquisa ou ao combate ao vetor invertebrado. A maior parte das invenções representam soluções voltadas ao tratamento da doença. Com relação às instituições titulares dos documentos, percebe-se que as tecnologias são produzidas prioritariamente em instituições acadêmicas, apesar de haver um número significativo de empresas investindo em pesquisas nesta área. Ressalta-se também a grande participação de instituições norte-americanas como depositantes de documentos de patente, sendo a participação brasileira também expressiva. Por fim, o trabalho detalha os campos tecnológicos explorados pelos documentos de patente identificados, fornecendo, assim, uma perspectiva sobre o possível lançamento de novas tecnologias.

Palavras chave: Leishmaniose. Patentes. Propriedade Intelectual.

ABSTRACT

This work enabled the construction of an overview of patent protection in the field of leishmaniasis, analyzing patent documents published between 2008 e 2012, using information available from the database *Espacenet*. 132 patents or patent applications related to treatment, prophylaxis, diagnosis, research support, or invertebrate vector control were identified. Most of the invention represent solutions aimed at treating the disease. With respect to the applicants of patent documents, it is perceived that the technologies are produced primarily in academic institutions, despite a significant number of companies investing in research in this area. It is also emphasized the strong participation of American institutions as patent holders, and Brazilian participation is also significant. Finally, this work details the technological fields exploited by patent documents identified, thus providing a perspective on the possible launch of new technologies.

Keywords: Leishmaniasis. Patents. Intellectual Property.

Área tecnológica: Ciências da saúde. Propriedade Intelectual.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é prevalente em 88 países, distribuídos em 4 continentes, ocorrendo 1.6 milhões de novos casos anualmente, dos quais estima-se que 500.000 sejam de leishmaniose visceral (90% deles ocorrendo em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Nepal e Sudão), e 1.1 milhão sejam de leishmaniose cutânea (90% deles ocorrendo no Afeganistão, Algéria, Brasil, Irã, Arábia Saudita, Síria) ou mucocutânea (90% dos casos ocorrendo no Brasil, Peru e Bolívia) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

O controle da leishmaniose se baseia principalmente na quimioterapia. O conjunto de drogas disponíveis para o tratamento da doença é limitado e inclui drogas originalmente lançadas há décadas e poucas outras drogas em processo de desenvolvimento (OUELLETTE et al., 2004). Além disto, muitas desvantagens associadas limitam o uso das drogas atualmente disponíveis, como a ocorrência de resistência, alto custo, necessidade de administração parenteral, longa duração do tratamento e efeitos colaterais potencialmente graves (MORAIS-TEIXEIRA et al., 2013). Apesar de melhorias recentes terem sido alcançadas através de terapias de combinação, reduzindo tempo e custo de tratamento, novas drogas são ainda uma necessidade urgente (FREITAS-JUNIOR et al., 2012).

Uma vacina efetiva contra leishmaniose é ainda um desafio para ciência. A complexidade da resposta imune contra os parasitas e problemas de ordem técnica claramente contribuem para a ausência de uma vacina para a prevenção da leishmaniose (SINGH; SUNDAR, 2012).

A melhoria do diagnóstico da leishmaniose visceral e cutânea, também representa uma necessidade não atendida. Estão disponíveis técnicas invasivas, como aspirado de medula óssea e baço, além de testes sorológicos e moleculares. Entretanto, ainda temos limitações com cada um destes métodos, sendo imprescindível o desenvolvimento de métodos mais precisos e sensíveis, que possibilitem um tratamento precoce, além da determinação da evolução da infecção (NEITZKE-ABREU et al., 2013).

Diante deste cenário, foi realizado um levantamento e análise de documentos de patente ou pedidos de patente publicados entre 2008 e 2012, com o objetivo de obter um panorama do desenvolvimento tecnológico em curso no campo das leishmanioses, que possa ser útil na determinação de lacunas tecnológicas e possível direcionamento de pesquisas na área, no conhecimento de produtos comerciais que poderão estar disponíveis no futuro e na identificação das principais instituições envolvidas nestas atividades.

METODOLOGIA

Como ferramenta para o levantamento dos documentos de patente, utilizou-se a base de dados Espacenet, administrada pelo EPO - *European Patent Office*, que possui cobertura de dados de patentes de mais de 90 países, oferecendo livre acesso a mais de 80 milhões de documentos de patentes em todo o mundo, e contendo informação sobre invenções e técnicas desenvolvidas desde 1836 até hoje.

Para a estruturação da estratégia de busca, utilizou-se a combinação e truncagem de palavras-chave. Foram combinados termos relacionados à doença selecionada, ao agente etiológico e ao vetor. Especificamente, foi utilizada a seguinte combinação de palavras chave: leishmani* OR phlebotom* OR flebotom*, para busca no título ou resumo.

O caractere (*) permite a truncagem, viabilizando a localização de palavras que possuem radical comum e sufixos diferentes. Além disto, foi elegida, para a busca, a data de publicação entre 2008 e 2012.

Durante o processo de triagem, foram selecionados os documentos de patente que protegem soluções técnicas aplicadas a leishmanioses, publicados neste período por uma autoridade nacional de patente onde a tecnologia foi depositada.

Desta forma, considerou-se, para a análise, 1 documento representativo por família de patente, conforme agrupamento fornecido pelo *Espacenet*.

Após a triagem, foi realizada avaliação dos titulares dos documentos de patente e análise sobre as aplicações técnicas de cada patente.

A avaliação dos titulares envolveu a determinação dos principais depositantes, e a análise quanto à nacionalidade e quanto ao tipo de instituição depositante. A nacionalidade dos depositantes foi identificada através do código do país apresentado pela base de dados *Espacenet* junto à denominação do titular do documento de patente.

A análise do tipo de depositante considerou como categorias “empresa”, “universidade”, “centro de pesquisa”, “pessoa física” e “outros”. O enquadramento se deu com base em informações institucionais, disponibilizadas no sítio eletrônico de cada instituição.

A análise das aplicações técnicas levou em consideração o tipo de abordagem envolvida na invenção – se relacionada ao tratamento, profilaxia, diagnóstico, suporte a pesquisa e/ou combate ao vetor.

A determinação do tipo de abordagem envolvida na patente ou pedido de patente se deu com base nas reivindicações do documento, que define a matéria protegida, sendo importante salientar que uma patente ou pedido de patente pode reivindicar mais de um tipo de aplicação para uma dada tecnologia. Neste trabalho foi definido como Profilaxia as tecnologias relacionadas a vacinas, imunógenos e quimioprofilaxia.

A aplicação Combate ao Vetor, mesmo sendo uma medida profilática, foi tratada separadamente por suas especificidades. Por sua vez, em Suporte à Pesquisa foram agrupadas tecnologias que representam técnicas laboratoriais passíveis de serem incorporadas aos processos de experimentação na área das leishmanioses.

Por fim, a base de dados Thomson Reuters Integrity foi utilizada para verificar informações sobre o desenvolvimento adicional das pesquisas relacionadas a cada documento de patente identificado. Através do módulo “Patente” da base de dados, foi averiguada a existência de estudo clínico associado ao documento de patente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificadas, após triagem, 132 documentos (patentes ou pedidos de patentes), que representam 184 aplicações técnicas, já que alguns documentos apresentam soluções para mais de um tipo de aplicação.

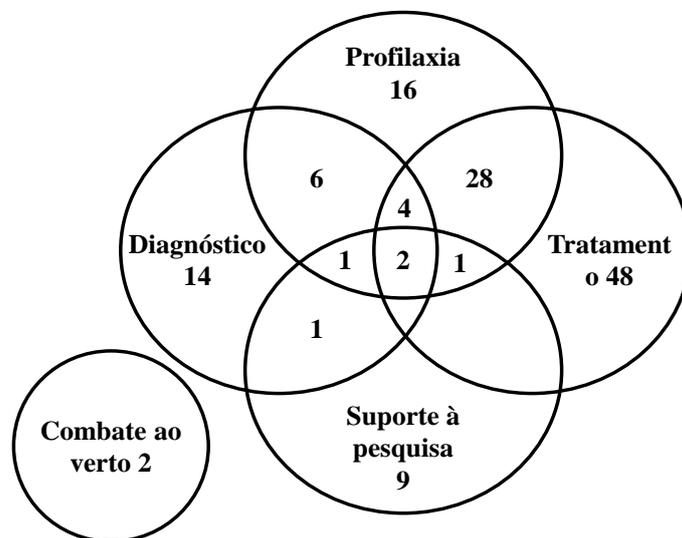
Na Figura 1 podemos ver a representação gráfica dos documentos por aplicação. Destas, 83 (45,0%) são relacionadas ao Tratamento, 57 (31,0%) a Profilaxia, 28 (15,0%) ao Diagnóstico, 14 (8,0%) a tecnologias de Suporte à Pesquisa e, 2 (1,0%) ao Combate ao Vetor (Figura 1).

Foram responsáveis pelo depósito dos documentos selecionados 123 instituições titulares, que representam, ao todo, 24 países.

Com relação à origem dos depositantes dos documentos selecionados, pode-se perceber pela Figura 2 que titulares norte-americanos realizaram o maior número de depósitos no período, ao todo, 41 documentos. A seguir, foram contabilizados 16 depósitos realizados por instituições francesas e 15, por instituições brasileiras.

É importante ressaltar que, em alguns casos, há instituições de nacionalidades diferentes como depositantes de um mesmo documento de patente.

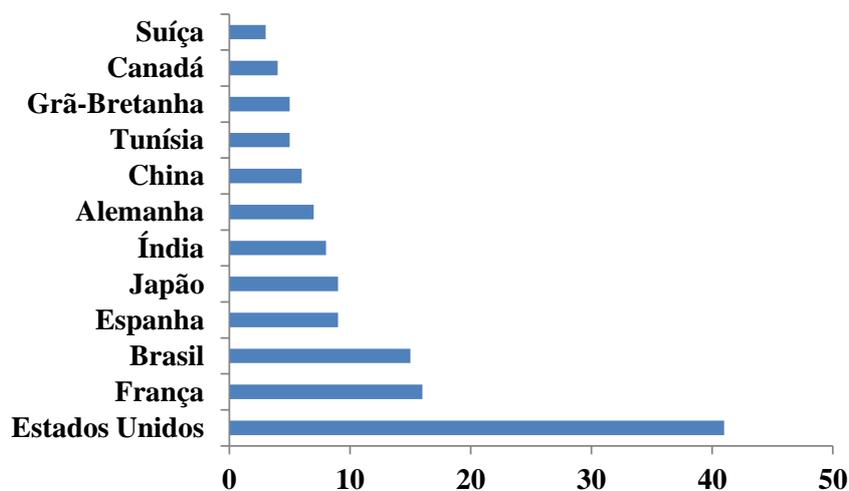
Figura 1 - Representação gráfica dos documentos de patente por aplicação



Fonte: Autoria própria, 2015.

Com relação à origem dos depositantes dos documentos selecionados, pode-se perceber pela Figura 2 que titulares norte-americanos realizaram o maior número de depósitos no período, ao todo, 41 documentos. A seguir, foram contabilizados 16 depósitos realizados por instituições francesas e 15, por instituições brasileiras. É importante ressaltar que, em alguns casos, há instituições de nacionalidades diferentes como depositantes de um mesmo documento de patente.

Figura 2 - Número de depósitos em relação ao país do titular



Fonte: Autoria própria, 2015.

No Quadro 1, podem ser visualizadas as principais instituições titulares, consideradas como aquelas que possuem dois ou mais depósitos de documentos de patente, agrupadas por seu país de origem.

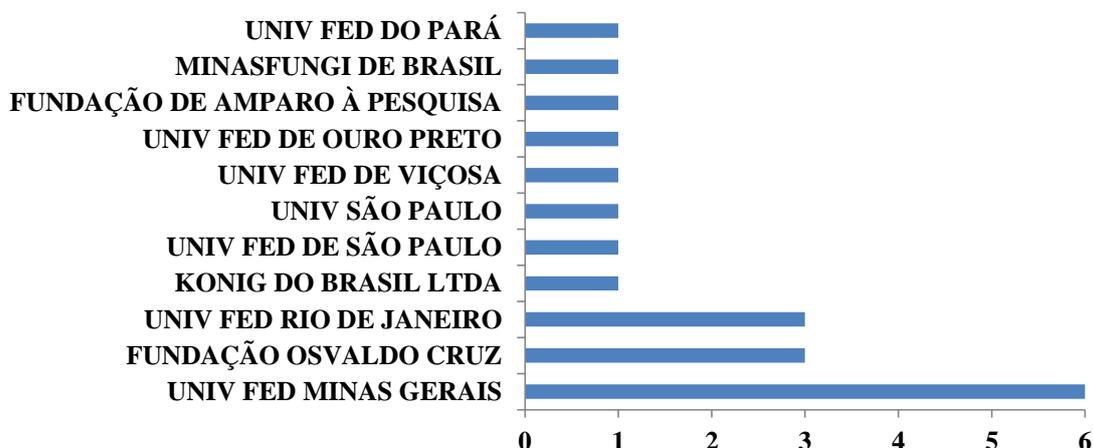
Quadro 1 - Instituições com dois ou mais depósitos, e seus países de origem		
País	Instituição	Nº Depósitos
ESTADOS UNIDOS	Infectious Disease Research Institute	5
	United States Department of Health and Human Services	5
	Merial LTD	4
	University of North Carolina	3
	Georgia State University Research Foundation	2
	Scynexis Inc	2
BRASIL	Universidade Federal de Minas Gerais	6
	Fundação Oswaldo Cruz	3
	Universidade Federal do Rio de Janeiro	3
FRANÇA	Institut de Recherche Pour le Développement	5
	Institut Pasteur de France	5
ÍNDIA	Council of Scientific & Industrial Research	4
	Department of Biotechnology India	2
	All India Institute of Medical Sciences	2
TUNÍSIA	Institut Pasteur de Tunis	5
ESPANHA	Action Medicines S.L	2
	Consejo Superior de Investigaciones Cientificas	2
	Laboratórios LETI	2
JAPÃO	Aoyama Gakuin Educational Foundation	2
	Hoshi University	2
	Fujifilm Corporation	2
CANADÁ	Merck Frosst Canada LTD	3
CHINA	Chinese Center for Diseases Control and Prevention	2
BÉLGICA	Dafra Pharma Research & Development BVBA	2
ALEMANHA	Max Planck Gesellschaft	2
SUÍÇA	Novartis AG	2

Fonte: Autoria própria, 2015.

Apesar dos Estados Unidos abrigarem o maior número de instituições consideradas neste trabalho como principais depositantes, a instituição com o maior número de depósitos individualmente é brasileira, a Universidade Federal de Minas Gerais.

A Figura 3 apresenta todas as instituições brasileiras titulares de patentes relacionadas à leishmaniose. Novamente é importante ressaltar que em alguns casos, há instituições diferentes como depositantes de um mesmo documento de patente.

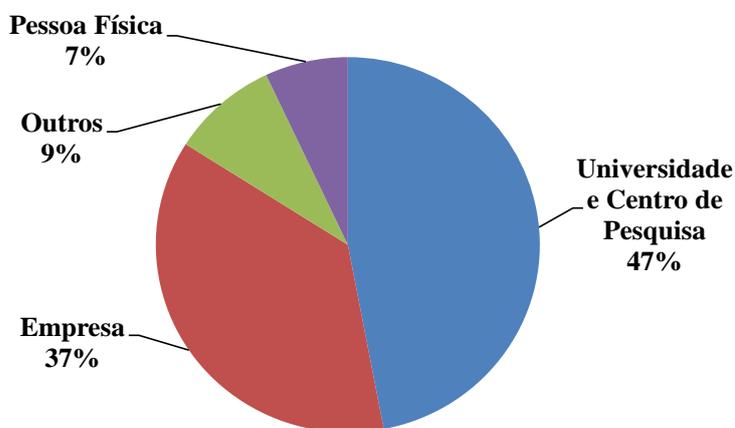
Figura 3 - Instituições brasileiras titulares de patentes relacionadas a Leishmaniose



Fonte: Autoria própria, 2015.

Com relação ao perfil das instituições titulares das patentes, pode-se observar no Figura 4 um destaque expressivo (47%) para depósitos realizados por Universidades e Centros de Pesquisa, seguidos pelos depósitos realizados por Empresas (37%). Outras instituições como Órgãos Governamentais, Hospitais e Agências de Fomento representam apenas 7%, e 9% dos depósitos foram realizados por Pessoa Física.

Figura 4 - Perfil das instituições depositantes de patente



Fonte: Autoria própria, 2015.

A análise das aplicações técnicas envolveu a determinação do foco para o qual a tecnologia descrita no documento de patente é direcionada, e a identificação da abordagem tecnológica utilizada.

Foram identificados 83 patentes ou pedidos de patente relacionados ao tratamento das leishmanioses, incluindo diversas abordagens.

Novos compostos ou o uso de compostos específicos, de diferentes classes químicas, representaram o foco mais recorrente nestes documentos. Dentre estes, alguns documentos são relacionados a compostos om aplicação ao tratamento da leishmaniose especificamente, ou com ação contra doenças causadas por protozoários, incluindo a leishmaniose. Outros se relacionam a compostos

com aplicação ao tratamento de leishmaniose, além de outras condições menos relacionadas, como câncer e doenças bacterianas.

É possível notar que, além da proteção de novos compostos, é explorado o uso de substâncias já conhecidas e atualmente utilizadas na clínica de outras doenças, para tratar leishmaniose. Exemplos são a pirazinamida, o riluzol e a domperidona. Além disto, invenções relacionadas a fármacos com ação já estabelecida para leishmaniose foram também identificadas. Novas formulações de paromomicina com efeito clínico melhorado e formulações farmacêuticas baseadas na combinação de fármacos leishmanicidas já conhecidos com novas substâncias são exemplificadas nestas abordagens. Interessante ressaltar que entre esse grupo de patentes há um número importante de tecnologias que exploram substâncias que têm como alvo cisteíno-proteases.

Outro grupo de patentes identificado diz respeito a tecnologias baseadas em compostos naturais bioativos. Nesta vertente, foram identificadas invenções que exploram, por exemplo, compostos oriundos de planta da família Apocynaceae, extrato da planta *Physalis mínima*, análogos sintéticos da Curcumina, composto isolado da alga marrom *Sargassum yamadae*, o uso da Alicina e da Betulina, assim como formulações baseadas em extrato de *Agaricus blazei* e metabólitos produzidos por *Aspergillus*. Além disto, enfocando a dificuldade de se obter alguns produtos naturais, foi localizado um documento de patente que apresenta um método para sintetizar quimicamente composto isolado de esponja marinha, que apresenta alta ação leishmanicida. Há ainda patentes que protegem composições imunogênicas ou imunomodulatórias baseadas em antígenos ou proteínas específicas, aplicáveis ao tratamento de leishmanioses.

Além dos enfoques já citados, outros tipos de tecnologia são explorados. Dentre estes, destaca-se um sistema de terapia fotodinâmica para tratamento de leishmaniose cutânea e um método que utiliza laser, útil para aplicação em pacientes acometidos por diversas doenças, incluindo leishmaniose cutânea.

Uma tecnologia aplicada à liberação de fármacos também foi apresentada. Trata-se de um dispositivo composto por múltiplas camadas de quitosana para liberação controlada, testado em modelo de leishmaniose cutânea.

Dentre as patentes ou pedidos de patente identificados, 57 possuem aplicações relacionadas à profilaxia da doença, com foco no hospedeiro humano ou no cão.

Número relevante das patentes direcionadas à profilaxia de leishmanioses está relacionado à aplicação de antígenos de *Leishmania* em composições vacinais. Alguns dos antígenos explorados nesta abordagem abrangem proteínas secretadas/excretadas, nucleosídeo hidrolase, antígenos K26, K39, K9, KP11, A2, P36, proteína dissulfeto isomerase, 24-c-metiltransferase, histonas, proteína LACK, nucleosídeo hidrolase, entre outros. Tais patentes apresentam construções de DNA ou proteínas recombinantes baseadas nestes antígenos, ou vetores carreando tais proteínas, como os vetores virais.

Além das invenções baseadas em antígenos já conhecidos de *Leishmania*, outras patentes protegem composições baseadas em antígenos recém identificados por estudos de genômica, proteômica ou phage display.

Outras patentes são relacionadas a composições imunogênicas ou vacinais baseadas em antígenos presentes na saliva do vetor invertebrado. Dentre estas, foram explorados antígenos salivares de *Phlebotomus papatasi*, *Lutzomyia longipalpis*, *Phlebotomus ariasi* e *Phlebotomus perniciosus*.

No campo da profilaxia, foram também identificadas patentes relacionadas a compostos químicos ou moléculas aplicáveis à administração profilática, além da terapêutica.

Algumas tecnologias identificadas na busca apresentam também linhagens atenuadas de *Leishmania*, a partir de modificações em genes específicos, úteis para aplicação em composições imunogênicas.

No campo do desenvolvimento de adjuvantes e imunomodulação, foram identificados dois documentos de patente. Um deles é representado por uma composição imunogênica baseada em um lipopolissacarídeo de *Ochrobactrum intermedium* para uso como adjuvante em vacina contra leishmaniose, entre outras condições. Outro diz respeito a uma composição imunomoduladora baseada em RNA helicase, aplicada como adjuvante, sendo capaz de desencadear uma resposta imune do tipo Th1.

Entre os 28 documentos de patente ou pedidos de patente que protegem soluções técnicas para o diagnóstico de leishmaniose, é possível identificar dois grupos principais de documentos de patente, tomando por base o foco das tecnologias: invenções relacionadas a antígenos ou proteínas específicas, e tecnologias focadas em métodos ou dispositivos.

A grande maioria está voltada para a aplicação diagnóstica de polipeptídeos, genes ou anticorpos específicos, recombinantes ou não, baseados em antígenos ou proteínas de *Leishmania*. Como alvos destas abordagens, podemos citar proteínas ribossomais, nucleosídeo hidrolase, histonas, proteínas excretadas/secretadas, entre outras, além de novos antígenos identificados por estudos de proteômica. O método principal de operação nos testes envolve imunoenaios.

Além da utilização de polipeptídeos, genes ou anticorpos nos testes diagnósticos identificados, um documento de patente apresenta a aplicação de aptâmeros específicos para proteínas de superfície de *Leishmania* em diversos modelos de teste para a identificação da doença.

Foi detectado também pedido de patente que protege um ensaio direcionado para qualificar o status da doença, qual seja, doença crônica sintomática, doença crônica assintomática, aguda ou indivíduo não infectado.

Outro grupo de tecnologias engloba patentes que descrevem métodos e/ou dispositivos, estes últimos especialmente relacionados a imunocromatografia. Entre os métodos protegidos, foram identificados ensaios moleculares baseados na reação em cadeia da polimerase- PCR, além de um método para promover a ligação de antígenos de *Leishmania* em esferas de látex.

Foram identificadas, na busca realizada, 14 tecnologias que podem ser aplicadas como suporte à pesquisa na área de leishmaniose.

Dois das invenções se relacionam a cultivo celular. Uma delas apresenta meio livre de proteínas e método para obter antígeno solúvel de *Leishmania*, e outra se relaciona a meio de cultivo e método de preparação, específicos para o crescimento de *Leishmania*.

Foram também identificadas, entre as patentes selecionadas, tecnologias que relatam metodologias para expressão heteróloga de proteínas de *Leishmania*, como a tripanotona redutase, antígenos secretados/excretados e glicoproteínas de *Leishmania*.

Outras tecnologias identificadas fornecem suporte para a pesquisa de drogas ou vacinas, a partir da avaliação da modulação de alvos específicos, como a proteína PDI e proteína excretada/secretada de *Leishmania*. Ainda nesse sentido, uma patente protege modelo animal humanizado para avaliação de vacinas contra *Leishmania* e outros patógenos.

Há ainda documentos relacionados ao entendimento da biologia do parasito e sua interação com o hospedeiro. Um destes apresenta método para identificar genes diferencialmente expressos entre amostras de *Leishmania* e outro revela linhagens de células de hepatoma capazes de serem naturalmente infectadas por *Leishmania*. A invenção é útil para estudos relacionados ao entendimento detalhado do ciclo de vida do parasito.

Por fim, um pedido de patente detalha um método para infectar caninos com *Leishmania infantum* utilizando flebotomíneos como vetores.

Entre as tecnologias específicas para combate ao vetor, foram identificados apenas dois documentos. Um deles, de titularidade da empresa Konig do Brasil, protege sistema para liberação controlada de composição de pesticidas. Além desta tecnologia, outra, de titularidade da Universidade de Aberdeen e Rothamsted Research, apresenta formulação repelente de insetos, incluindo flebotomíneos.

CONCLUSÃO

Com base no levantamento dos documentos de patente publicados nos anos de 2008 a 2012 relacionadas à leishmaniose, foi possível construir um panorama das tecnologias, relativas a esta doença, que têm sido desenvolvidas nos últimos anos.

Em relação à participação relativa dos países na geração das tecnologias patenteadas, apesar de haver instituições oriundas de diferentes países – ao todo 24 –, como titulares de documentos de patente, há uma concentração significativa da geração das tecnologias entre instituições norte-americanas. Por outro lado, é pertinente ressaltar a considerável participação de instituições brasileiras como titulares de patentes relacionadas a leishmaniose, considerando, inclusive, que a Universidade Federal de Minas Gerais é a instituição com o maior número de depósitos individualmente, entre todos os depositantes identificados. Além disto, pode-se afirmar que existe uma baixa participação de instituições de países endêmicos para a doença como titulares de patentes, com exceção do Brasil e da Índia.

Entre os principais titulares, aqueles com dois ou mais depósitos de documentos de patente, figuram, em sua maioria, instituições de projeção e renome internacional. De forma geral, pode-se perceber que, apesar de haver uma participação significativa de empresas como depositantes de patente, a geração das tecnologias ocorreu prioritariamente em instituições acadêmicas, representadas por universidades e centros de pesquisa. Este cenário é ainda mais evidente quando se considera o panorama brasileiro.

Em relação às aplicações técnicas, há um claro predomínio de tecnologias voltadas para o tratamento e profilaxia da doença, enquanto novas soluções técnicas para combate ao vetor são muito pouco exploradas. As tecnologias identificadas neste estudo englobam, em geral, técnicas modernas, com destaque para as abordagens moleculares utilizadas na construção de moléculas e organismos recombinantes. Os esforços para realizar sequenciamento do genoma de espécies de *Leishmania* têm contribuído e facilitado a identificação de novos alvos a serem explorados

Alguns autores já revisaram documentos de patentes relacionadas a leishmaniose, e os resultados corroboram com as conclusões deste trabalho. Monzote (2011) analisou 867 documentos publicados de 1969 a 2009, relacionados ao desenvolvimento de produtos com ação anti leishmanicida (vacinas, imunomoduladores, drogas). E esse, assim como o presente estudo, demonstra a prevalência de alternativas relacionadas a drogas.

No que diz respeito às tecnologias relacionadas ao tratamento, Monzote (2011) também identificou como soluções técnicas protegidas, além de novos compostos, o desenvolvimento de análogos de drogas já utilizadas, a combinação de terapia com drogas convencionais, e a exploração de produtos naturais como fonte de substâncias leishmanicidas.

Tendo em vista as diversas demandas técnicas ainda não atendidas no campo das leishmanioses, pode-se perceber a existência de alguns investimentos para desenvolvimento de novas soluções. Espera-se que em médio prazo algumas das tecnologias identificadas tenham sofrido suficiente validação para tornarem-se inovações disponíveis aos pacientes sob risco da doença.

REFERÊNCIAS

ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; BOER, M. D. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**. v. 7, n. 5, p. e35671, mai. 2012.

ANTUNES, A. M. S.; FIERRO, I. M.; GUERRANTE, R. D. S.; SANTOS, P. R.; MENDES, F. M. L. R&D Landscape for Breast Cancer through Patent Documents. **Journal of Cancer Therapy**, v. 4, p. 56-64, 2013.

BARRETO, M. L.; TEXEIRA, M. G.; BASTOS, F. I.; XIMENES, R. A.; BARATA, R. B.; RODRIGUES, L. C. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **The Lancet**., v. 377, n. 9780, p. 1877–1889, 28 mai. 2011.

CAVALCANTI, M. P.; TORRES, F. D.; ALBUQUERQUER, S.C. G.; MORAIS, R. C. S.; BRITO, M. E.; OTRANTO, D.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Quantitative real time PCR assays for the detection of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in animals and humans. **Molecular and Cellular Probes**., v. 27, n. 3-4, p. 122-128, jun-ago. 2013.

FREITAS-JUNIOR, L. H.; CHATELAIN, E.; KIM, H. A.; SIQUEIRA-NETO, J. L. Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**. v. 2, p. 11–19, dez. 2012.

MAURER, S. M.; RAI, A.; SALI, A. Finding Cures for Tropical Diseases: Is Open Source an Answer? **PLoS Medicine**. v. 1, n. 3, e56, dez. 2004.

MONZOTE, L. Antileishmanial Patents Antileishmanial Current Drugs and Relevant Patents. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**. v. 6, n. 1, p. 1-26, jan. 2011.

MORAIS-TEIXEIRA, E.; GALLUPO, M. K.; RODRIGUES, L. F.; ROMANHA, A. J.; RABELLO, A. In vitro interaction between paromomycin sulphate and four drugs whit leshmanicidal activity against three New World *Leishmania* species. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 69, n. 1, p. 150-154, 2013.

NEITZKE-ABREU, H. C.; VENZAZZI, M. S.; BERNAL, M. V. Z.; REINHOLD-CASTRO, K. R.; VAGETTI, F.; MOTA, C. A.; SILVA, N. R.; ARISTILDES, S. M. A.; SILVEIRA, T. G. V.; LONARDONI, M. V. C. Detection of DNA from *Leishmania (Viannia)*: Accuracy of Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis. **PLoS ONE**. v. 8, n. 7, p. e62473, 2013.

OUELLETTE, M.; DRUMMELSMITH, J.; PAPADOPOULOU, B. Leishmaniasis: drugs in the clinic, resistance and new developments. **Drug Resistance Updates**. v. 7, n. 4, p. 257–266, ago. 2004.

SINGH, B.; SUNDAR, S. Leishmaniasis: Vaccine candidates and perspectives. **Vaccine**. v. 30, n. 26, p. 3834-3842, 6 jun. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. First WHO report on neglected tropical diseases. 2010.