

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: RELATO DE CASO DE SUCESSO COM TRATAMENTO EXCLUSIVAMENTE HOMEOPÁTICO

AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS: CASE REPORT OF SUCCESSFUL EXCLUSIVE HOMEOPATHIC TREATMENT

ANA AMÉLIA CAMPOS CLARO OLANDIM*
FERNANDA MARIA SIMÕES DA COSTA FUJINO**
FABIANA RODRIGUES DE SANTANA***
EDUARDO NISHIMIYA TAKEYAMA****
VAGNER DOJA BARNABÉ*****

Descritores:

Leishmaniose Cutânea; Relatos de casos; Homeopatia; Terapêutica Homeopática

Médicos homeopatas* ** **** ***** , membros do Instituto Hahnemanniano George Galvão (IHGG)
Médica veterinária*** , pesquisadora na Universidade Federal de São Paulo
anaolandim@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*.¹ A doença é transmitida ao homem pela picada da fêmea infectada do mosquito *Phlebotomus*, gênero *Lutzomyia*.² Como regra geral, os hospedeiros são animais selvagens e mais raramente domésticos, incluindo marsupiais, mamíferos desdentados e carnívoros, eventualmente também primatas. Os humanos são hospedeiros acidentais e não parecem desempenhar um papel relevante na manutenção do parasita na natureza.³

A Leishmaniose ocorre em todas as zonas tropicais e subtropicais do planeta e é considerada endêmica em 98 países. A forma da doença que ocorre nas Américas compromete a pele e as mucosas e é denominada leishmaniose tegumentar americana (LTA). Brasil, Colômbia e Peru são os países que registraram o maior número de casos nos últimos anos.⁴ Sete espécies de *Leishmania* estão associadas à LTA no Brasil, entre as quais as mais relevantes são *L. (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (Viannia) braziliensis*.^{4,5}

As manifestações clínicas não dependem apenas das espécies envolvidas, mas também do estado imunológico, particularmente da resposta celular dos indivíduos infectados. Como resultado, a infecção pode dar origem a um amplo espectro de formas clínicas.⁵ Esta doença é considerada uma preocupação de saúde pública em função de sua alta incidência, ampla distribuição geográfica e consequências destrutivas, desfigurantes e incapacitantes.⁵⁻⁷

A LTA causa exclusivamente lesões cutâneas e/ou mucosas. Após uma picada do inseto, o primeiro sinal de infecção é uma pápula eritematosa, que evolui para nódulo, com frequente envolvimento do linfonodo regional, constituindo assim o complexo primário. Isso é seguido por lesões polimorfas, incluindo manifestações impetigosas, liquenoides, tuberculoídes, lupoides, nodulares, vegetativas e semelhantes a ectimoides.³ Úlceras com margens endurecidas, elevadas e tecido de granulação grosseiro ocorrem com frequência, particularmente em áreas expostas da pele e são, de fato, consideradas a apresentação clássica da doença. Essas lesões geralmente são indolores, mas podem apresentar prurido e sensação de ardor e calor.⁴

A Leishmaniose Tegumentar Cutânea, na qual apenas a pele está envolvida, é a forma clínica mais comum de LTA.^{4,5} As lesões são geralmente únicas ou ocorrem em pequeno número. Em casos raros, o número de lesões é maior, uma condição conhecida como Leishmaniose Cutânea Disseminada. As lesões têm aspecto variável e uma infecção bacteriana secundária pode aumentar a inflamação, prurido e dor.⁵ As lesões também podem ter uma evolução crônica, sem tendência a cura ou agravação, outras vezes

tendem a cura espontânea com permanência de uma cicatriz deformante.³

Uma pequena fração (3% a 5%) dos casos de LTA causados pela *L. braziliensis* progride para leishmaniose mucosa (LM), que é uma forma mais grave e de difícil de tratamento. As lesões metastáticas aparecem meses ou anos após a LM ou mesmo após uma infecção subclínica ou assintomática.⁴ A LM afeta mais frequentemente o nariz, boca e garganta, apresentando-se como placas verrucosas, papulosas ou nodulares, localizadas ou difusas⁸, que evoluem para úlceras crônicas, vegetativas, com graus variáveis de destruição tecidual, eventualmente causando perfuração do septo nasal, deformação do nariz e destruição do palato ou cartilagens laringeas.⁴

O diagnóstico de LTA é estabelecido com base na avaliação clínica (características da lesão e aspectos epidemiológicos) e exames laboratoriais,⁹ incluindo reação intradérmica de Montenegro, pesquisa de parasitas (formas amastigotas em esfregaço de tecido ou exame histopatológico e isolamento de formas promastigotas na cultura), detecção de anticorpos séricos anti-*Leishmania* e detecção de DNA de parasitas por reação em cadeia de polimerase (PCR). Observa-se que essas técnicas são eficazes apenas para o diagnóstico, mas não para monitorar a progressão ou caracterizar a cura⁴. A cura, de fato, é estabelecida exclusivamente com base em critérios clínicos, enquanto nenhum parâmetro ideal ainda foi estabelecido. A reativação da doença é possível mesmo após ciclos completos de tratamento e cura clínica.⁴

O tratamento de escolha é o antimonial pentavalente N-metil glucamina (Glucantime®)^{10,11}. Outras opções incluem anfotericina B e pentamidina, para casos mais graves ou por não responderem ao tratamento inicial¹¹. O tratamento convencional está associado a efeitos adversos graves, incluindo distúrbios cardíacos, renais e musculoesqueléticos⁴, o que pode resultar em abandono da terapia¹².

Os objetivos do presente estudo foram descrever um caso de LTA tratado com sucesso apenas com homeopatia e discutir evidências de pesquisas fundamentais que apontam para possíveis mecanismos envolvidos na ação de medicamentos homeopáticos na LTA.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de um caso de leishmaniose tegumentar americana atendido em um consultório particular. A paciente já vinha sendo tratada com homeopatia clássica por um longo tempo. A intervenção foi feita por um medicamento individualizado a cada consulta. Vários medicamentos homeopáticos foram administrados, sendo um de cada vez.

A Tabela 1 (HOM-CASE) usada neste artigo foi baseada em uma diretriz específica para relatos de casos clínicos de alta qualidade em homeopatia para

fins de ensino e pesquisa e com a intenção de melhorar a qualidade e a confiabilidade destes relatos.²⁶

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 42 anos de idade, residente em região endêmica da leishmaniose. Ela nos consultou pela primeira vez em 04/05/2007 devido a uma lesão de pele que havia aparecido 3 dias antes na área perimaleolar medial esquerda, uma pápula após uma picada de inseto, evoluiu para uma lesão ulcerada, acompanhada de linfadenomegalia na região inguinal esquerda. Os sintomas ainda incluíam: tristeza e desânimo; choro intenso; medo de doença grave; perdendo-se em lugares conhecidos; e hipersensibilidade ao frio. Com isso, prescrevemos *Petroleum* 30 cH, 5 gotas, 3 manhãs consecutivas.

Em 28/05/2007 (24 dias depois), a paciente relatou melhora geral dos sintomas mentais, mas piorando a lesão cutânea — inchaço e forte dor em ferroadas, com sensação de ardor e intenso prurido, pior pelo toque; inchaço dos linfonodos inguinais esquerdos, pior antes do período menstrual. Prescrevemos *Hepar sulphuris* 6 cH, doses repetidas a cada 10 minutos pelo método plus por 1 hora. Alguns dias depois, o paciente relatou melhora substancial dos sintomas locais, incluindo o inchaço do linfonodo.

No dia 09/07/2007, 45 dias após, a paciente foi encaminhada ao departamento de dermatologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Na ocasião, ela ainda exibia a úlcera na região perimaleolar esquerda, medindo 2,5 x 2,0 cm, com crosta hemática central e margens infiltradas (Fig. 1).

Figura 1. Úlcera perimaleolar esquerda após tratamento com *Hepar sulphuris* 6 cH (09/07/2007). Cortesia Dr. Maria Inês Fernandes Pimentel, ambulatório de dermatologia, CECLIN, FIOCRUZ.



Tabela 1. HOM-CASE ²⁶

Item	Conteúdo	Número da página/tabela do manuscrito
Título	As palavras "relatório de caso" devem estar no título	1
Palavras-chave	Devem estar presente de 2 a 5 palavras	1
Resumo	Introdução — o que é único neste caso? O que isso acrescenta à literatura médica? Os principais sintomas do paciente e os importantes achados clínicos Os principais diagnósticos, intervenções terapêuticas e desfechos Conclusão — quais são as principais lições a "tirar" deste caso?	1
Introdução	Breve resumo de antecedentes deste caso fazendo referência à literatura médica relevante	2, 3 e 4
Informações da paciente	Informações demográficas (como idade, sexo, etnia, ocupação) principais sintomas do paciente (suas principais queixas) História médica, familiar e psicossocial, incluindo comorbidades e informações genéticas relevantes Intervenções passadas relevantes e seus resultados	4, 5 e 6
Evidências Clínicas	Descreva os achados clínicos relevantes. Detalhes da história clínica. Sintomas homeopáticos usados para escolher o medicamento	4 e 5
Linha do tempo	Descreva dados importantes relacionados aos seus diagnósticos e intervenções (tabela ou figura)	
Diagnóstico	Métodos de diagnóstico (exames laboratoriais, imagens, questionários) Desafios de diagnóstico (como financeiros, linguísticos ou culturais) Raciocínio diagnóstico, incluindo outros diagnósticos considerados Características prognósticas (como estadiamento em oncologia), quando aplicável	4, 5 e 6
Intervenção terapêutica	Tipos de intervenção (farmacológica, cirúrgica, preventiva, autocuidado) Tipo de homeopatia: individualizada, medicamento único, complexo etc. Medicamento(s), (nomenclatura, nomes comerciais), fabricação, potência, escala e forma galênica Administração (dose, força, duração) Mudanças na intervenção (com justificativa)	4 e 5
Evolução	Resultados avaliados pelo clínico e pelo paciente Resultados importantes do acompanhamento Aderência e tolerabilidade da intervenção Eventos adversos e imprevistos Evidência objetiva Agravação homeopática Atribuição causal de mudanças explicitamente avaliadas/discutidas	Tabela 1
Discussão	Discussão dos pontos fortes e limitações no manejo deste caso Discussão da literatura médica relevante A justificativa para as conclusões (possíveis causas) As principais lições deste relato de caso	7, 8 e 9
Perspectiva do Paciente	Paciente compartilhou sua perspectiva ou experiência? (sempre que possível)	Sim
Consentimento livre e esclarecido	O paciente deu o consentimento?	Sim

Considerando a LTA e a esporotricose como possíveis diagnósticos, foram realizadas biópsia e cultura, testes de sorologia e Reação Intradérmica de Montenegro, o que confirmou a LTA. Vimos o paciente novamente em 28/07/2007 (após 20 dias) com queixas de flatulência há uma semana, distensão abdominal e constipação intestinal, que ela não sofria há muitos anos, além de desejo por doces exagerado e irritabilidade intensa sendo que a lesão cutânea não apresentou alterações. Prescrição: *Lycopodium clavatum* 12cH, 5 gotas, 3 manhãs consecutivas.

Figura 2. Úlcera perimaleolar esquerda após tratamento com *Lycopodium clavatum* 12 cH (12/09/2007). Cortesia Dr. Maria Inês Fernandes Pimentel, ambulatório de dermatologia, CECLIN, FIOCRUZ.



Figura 3. Úlcera curada após tratamento com *Lycopodium clavatum* 18 cH (08/10/2007). Cortesia Dr. Maria Inês Fernandes Pimentel, ambulatório de dermatologia, CECLIN, FIOCRUZ.



Figura 4. Cicatriz atrófica de úlcera (17 de março de 2008). Cortesia Dr. Maria Inês Fernandes Pimentel, ambulatório de dermatologia, CECLIN, FIOCRUZ.



Figura 5. Linha do Tempo. 42 anos, F, residente em área endêmica de leishmaniose, recebendo tratamento homeopático exclusivo.

04/05/2007	→	Úlcera severa da perna; tristeza e desânimo; choro; medo de uma doença grave; perde-se em lugares conhecidos e hipersensibilidade ao frio. Prescrito: <i>Petroleum</i> 30 cH
28/05/2007	→	Melhora dos sintomas mentais, mas piorando a lesão cutânea. Prescrito: <i>Hepar sulphuris</i> 6 cH
09/07/2007	→	Consulta dermatológica na FIOCRUZ para realizar exames que confirmaram diagnóstico de LTA.
28/07/2007	→	A paciente apresentou flatulência, inchaço abdominal e prisão de ventre, desejo por doces e irritabilidade, lesão cutânea sem alterações. Prescrito: <i>Lycopodium clavatum</i> 12 cH
03/09/2007	→	Nova consulta com dermatologista da FIOCRUZ. Úlcera com borda eritematosa e crosta pio-hemática.
12/09/2007	→	Melhora geral dos sintomas mentais e locais. Prescrito: <i>Lycopodium clavatum</i> 18 cH
08/10/2007	→	Cicatrização completa da úlcera, paciente foi incluída no protocolo de monitoramento de cura na FIOCRUZ, onde foi acompanhada por 3 anos. Mantido o tratamento homeopático regular.

Em 06/08/2007, em consulta na FIOCRUZ, o envolvimento da mucosa não foi detectado pelo otorrinolaringologista. No mês seguinte, em 03/09/2007 (34 dias depois), a úlcera apresentava bordas eritematosas e espessa crosta pio-hemática, segundo avaliação realizada no departamento de dermatologia da FIOCRUZ (Fig. 2).

Na nossa avaliação em 12/09/2007 evidenciamos melhora geral dos sintomas mentais e locais. Prescrição: *Lycopodium clavatum* 18cH. No mês seguinte, em 08/10/2007, a úlcera havia cicatrizado totalmente (Fig. 3) e a paciente foi incluída no protocolo de monitoramento de cura da FIOCRUZ.

Ela foi acompanhada na FIOCRUZ ao longo dos 3 anos seguintes e permanece em tratamento homeopático até hoje. Não apareceram mais lesões relacionadas à LTA. O paciente não reclamou de nenhum efeito colateral do tratamento homeopático e a úlcera deixou uma cicatriz atrófica superficial (Figs. 4 e 5).

A pontuação total do Critério de Naranjo Modificado²⁷ para este caso foi +12/13 (Tabela 2).

Os Critérios de Naranjo Modificados para Homeopatia (MONARCH) foram desenvolvidos para avaliar causalidades terapêuticas e reações adversas a medicamentos em casos clínicos tratados com homeopatia, sendo úteis para melhorar a documentação e a avaliação do caso. Portanto, com base nas pontuações do Critério de Naranjo Modificado, podemos concluir que há uma atribuição causal do tratamento à melhora da doença. Experiência do paciente - Ela compartilhou que este resultado foi apenas com a homeopatia e ela queria continuar a homeopatia pelo tempo que for necessário.

DISCUSSÃO

O presente relatório diz respeito a um caso de LTA com progressão favorável, resultando em plena cura apenas com tratamento homeopático. Aparentemente, há alguns relatos anteriores de tratamento homeopático da Leishmaniose¹³, no entanto, eles não estão disponíveis para nós.

Tabela 2. Resposta do paciente à terapia com base nos Critérios de Naranjo Modificado.²⁷

Critério	Avaliação	Score
1. Houve melhora no sintoma principal ou condição para a qual o medicamento homeopático foi prescrito?	O tratamento homeopático sozinho foi eficaz para curar o caso de LTA	+2
2. A melhora clínica ocorreu dentro de um prazo plausível em relação ao início do tratamento?	Ocorreu melhora dos sintomas mentais e agravação dos locais em alguns dias	+1
3. Houve um agravamento inicial dos sintomas?	Sim, houve um agravamento inicial dos sintomas	+1
4. O efeito atingiu mais do que o sintoma ou condição principal, ou seja, outros sintomas foram melhorados ou alterados?	Houve melhora dos sintomas mentais	+1
5. Houve sensação subjetiva de bem-estar geral?	Sim, houve melhora do bem-estar geral	+1
6 (A) Direção de cura: houve melhora dos sintomas na ordem oposta do aparecimento deles?	Não foi observado	0
6 (B) Direção de cura: aplica-se pelo menos dois das seguintes leis de cura: melhora dos sintomas dos órgãos mais importantes para os menos importantes – dos mais profundos para os mais superficiais – de cima para baixo	Sim, estes aspectos foram observados na melhoria dos sintomas	+1
7. Houve aparecimento de sintomas antigos?	Flatulência, distensão abdominal e constipação, que não estavam presentes há muitos anos	+1
8. Existem outras causas que – com alta probabilidade – poderiam ter causado a melhora? (Considere o curso conhecido da doença, outras formas de tratamento e outras intervenções clinicamente relevantes)	Não, não havia outras causas que poderiam ter causado a melhora.	+1
9. Houve evidência objetiva da melhora?	Sim,	+2
10. A intervenção homeopática causou melhora clínica importante?	Sim, foi observado	+1
Pontuação total		+ 12/13

Vários aspectos merecem ser discutidos a começar pela escolha dos remédios. Seguimos a abordagem clássica hahnemanniana (um único remédio de cada vez, individualmente selecionado de acordo com o conjunto completo de sintomas característicos exibidos pelo paciente).¹⁴ A administração da primeira medicação (*Petroleum*) foi seguida pela melhora imediata dos sintomas mentais, porém, com piora da lesão local. Esta situação pode ser vista como um clássico agravamento homeopático. Dada a condição do paciente, optamos por prescrever um novo medicamento. O *Hepar sulphuris* foi então selecionado, pois seus sintomas patogênicos coincidiram com as queixas do paciente: úlceras fortemente inflamadas, dor mesquinha e ardente, agravamento pelo toque.¹⁵ Após esta prescrição, os efeitos locais e sistêmicos da LTA melhoraram. Essas alterações foram seguidas por um novo conjunto de sintomas (incluindo retorno de sintomas antigos) que levou à prescrição de *Lycopodium clavatum* (irritabilidade, desejo por doces, flatulência, distensão abdominal e prisão de ventre).¹⁶ Após essa prescrição, a melhora foi nítida e a úlcera foi curada em menos de 30 dias. Essa evolução exemplifica o padrão clássico de cura homeopática: melhora dos sintomas mentais seguidos de cura/melhora dos locais, após prescrição individualizada baseada no conjunto característico dos sintomas do paciente.

O mais interessante é que há evidências consideráveis de outras pesquisas sobre os efeitos e possíveis mecanismos de ação do tratamento homeopático na Leishmaniose Cutânea¹⁷⁻²² Como foi mencionado acima, a interação do parasita com a resposta imune mediada por células hospedeiras tem relevância primordial na progressão e manifestações clínicas da doença. Estudos *in vivo* evidenciaram redução do inchaço local entre camundongos BALB/c infectados experimentalmente com *L. Amazonensis* e tratados com *Antimonium crudum* 30CH, ou seja, o equivalente homeopático da droga de escolha para o tratamento convencional.¹⁹ Este desfecho foi explicado por achados em um experimento *in vitro*, que evidência a redução de citocinas inflamatórias (interferon gama, interleucina-IL-6 e proteína quimiofost-1-MCP-1).²⁰

Em outro conjunto de experimentos, também combinando modelos *in vivo* e *in vitro*, duas medicações homeopáticas foram testadas em camundongos infectados experimentalmente.^{21,22} A melhora clínica esteve associada a alterações no perfil da citocina, aumento da produção de óxido nítrico, redução da carga de parasitas e alterações na maturação e biogênese de vacúolos de parasitas. A medicação testada reduziu o índice endocítico e o percentual de macrófagos infectados, impedindo assim o desenvolvimento de lesões.²¹ Achados semelhantes que apontam para a natureza imunomodulante do tratamento homeopático também foram relatados por Pereira et al.¹⁸ Um estudo posterior sugere que os desfechos

estão associados à prevalência da resposta de Th1.²² Esses achados são consistentes com a forte hipótese de que os medicamentos homeopáticos não atuam com base na ação direta como parasiticida, mas através da regulação da resposta imune.^{19,20}

No caso particular de *Lycopodium*, administrado em diluição de 13cH para camundongos infectados experimentalmente com *Trypanosoma cruzi*, um parasita Trypanosomatidae assim como *Leishmania*, induziu um efeito imunomodulatório que envolveu uma resposta Th1 mais pronunciada, com aumento do fator de necrose tumoral (TF- α) e concentração de IL-10, e diminuição do IL-6; esta modulação da produção de citocinas foi associada a uma melhor progressão da infecção em relação aos controles, como demonstrado pelos parâmetros histológicos e clínicos.²³ Curiosamente, também foram observadas alterações no trato gastrointestinal (maior número de neurônios mientéricos no cólon distal) — um órgão alvo do *Lycopodium*, como também visto no caso relatado aqui — em outra série de experimentos do mesmo grupo.²³

Por fim, o presente relato corrobora os resultados das recentes meta-análises, que mostraram que a homeopatia individualizada pode ter efeitos suaves e específicos nos tratamentos, enquanto o tratamento homeopático não individualizado não pode ser distinguido do placebo.^{24,25}

CONCLUSÃO

O tratamento homeopático individualizado sozinho foi eficaz para curar um caso de LTA em apenas alguns meses e seus efeitos duraram após anos de seguimento. Portanto, o tratamento homeopático individualizado pode ser considerado no tratamento da LTA, poupando assim os pacientes dos efeitos tóxicos do tratamento convencional. Estudos clínicos controlados randomizados são necessários para demonstrar a eficácia do tratamento homeopático.

RESUMO

Base/Contexto: A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa, que evolui com destruição tecidual. O tratamento convencional é associado a efeitos adversos graves que podem resultar em abandono da terapia. **Objetivo:** Mostrar a homeopatia como uma opção terapêutica para o tratamento da LTA sem submeter o paciente aos efeitos deletérios do tratamento convencional. **Métodos:** Trata-se de um estudo de um caso de leishmaniose tegumentar americana atendido em um consultório particular. O paciente havia sido tratado com homeopatia clássica por um longo tempo. A intervenção foi feita por um medicamento individualizado a cada consulta. Vários medicamentos homeopáticos foram adminis-

trados, sendo um de cada vez. **Resultados:** Todas as manifestações da doença, incluindo a úlcera, foram curadas em 5 meses, sem efeitos colaterais e sem sinais de recaída após 12 anos de seguimento. **Conclusão:** O tratamento homeopático individualizado isoladamente foi eficaz para curar um caso de LTA em apenas alguns meses e seus efeitos permaneceram após 15 anos de seguimento. Ensaios clínicos controlados randomizados são necessários para demonstrar a eficácia do tratamento homeopático.

ABSTRACT

Background: American cutaneous leishmaniasis (ACL) is a tissue destructing, potentially disfiguring vector-borne disease. Conventional treatment is associated with severe adverse effects which might result in dropout. **Methods:** Case report of an ACL patient presenting with a severe leg ulcer. The patient was followed up at a conventional specialized service but received individualized homeopathic treatment alone. **Results:** All manifestations of disease including the ulcer were healed in 5 months with no side effects and no signs of relapse after 13-year follow up. **Conclusion:** Individualized homeopathic treatment alone was effective to heal a case of ACL in just few months, the effects lasting after 15-year follow up. Randomized controlled trials are necessary to demonstrate the efficacy of the homeopathic treatment for ACL.

REFERÊNCIAS

- Kobets, T; Grekov, I; Lipoldova, M. Leishmaniasis: prevention, parasite detection e treatment. *Curr Med Chem.* 2012; 19 (10): 1443-1474.
- Bates, PA; Depaquit, J; Galati, EAB et al. Avanços recentes na pesquisa de flebotomina e moscas relacionadas ao controle da leishmaniose. *Parasites & Vectors.* 2015; 8:131.
- Gontijo, B; Carvalho, MLR. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36 (1): 71-80.
- Gonçalves, RV. *Evidências clínicas e imunológicas da eficácia do tratamento da leishmaniose cutânea com baixas doses de antimonial pentavalente na manutenção de cura por longo tempo.* [PhD dissertation]. R. Janeiro: I. Oswaldo Cruz, 2014.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana.* 2a ed. Brasília, 2010.
- Negrão, GN; Ferreira, MEMC. Considerações sobre leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. *Percursos, Maringá.* 2014; 6 (1): 147-168.
- McGwire, BS; Satoskar, AR. Leishmaniose: síndromes clínicas e tratamento. *QJM.* 2014; 107 (1): 7-14
- Pires, MAS; Costa, GC; Gonçalves, EGR et al. Aspectos imunológicos e clínicos

da leishmaniose tegumentar americana: uma revisão. *Ciênc. Saúde, São Luís.* 2012; 14 (1): 30-39.

- Oliveira, AR; Fernandes, CA. Focos e fatores associados ao aparecimento de leishmaniose tegumentar americana (LTA) no Cariri Cearense. *Interfaces* 2014; 2 (5). doi:10.16891/2317.434X.93.
- Murback, NDN; Nascimento, RAF; Dorval, MEMC et al. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86 (1): 55-63.
- Moreira, C; Segundo, AS; Carvalhosa, AA et al. Bahavior geoespacial of American Tegumentary Laeishmaniasis na cidade de Tangará da Serra – MT. *J. Health Sci.* 2016; 18 (13): 171-176.
- Pelissari, DM; Cechine, MP; Gomes MLS et al. Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Rev. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília.* 2011; 20 (1): 107-110.
- Tolonskaia, NP; Chabanov, DA; Lapitskaia, NM; Litinova, MA. [Uso de drogas homeopáticas para o tratamento da leishmaniose cutânea]. *Med Parazitol (Mosk).* 2: 42-44.
- Hahnemann, S. *Exposição da doutrina homeopática ou Organon da arte de curar.* 6a ed. São Paulo: Grupo de Estudos Homeopáticos de São Paulo (GEHSP) “Benito Mure”; 2017.
- Hahnemann, S. *The chronic diseases, their peculiar nature and the homeopathic cure.* 2nd ed. Nova Deli: B. Jain Publisher Pvt. Ltd, 2005 -1: 779.
- Hahnemann, S. *The chronic diseases, their peculiar nature and the homeopathic cure.* 2nd ed. Nova Deli: B. Jain Publisher Pvt. Ltd, 2005 - 2: 859, 860, 864, 882-884.
- Bonamin, LV. A solidez da pesquisa básica em homeopatia. *Rev Homeopatia.* 2017; 80 (1/2): 89-97.
- Pereira, WK; Lonardoni, MV; Grespan, R et al. Efeito imunomodulatório da medicação Canova sobre infecção experimental da Leishmania amazonensis. *J Infect.* 2005; 51 (2): 157-64.
- Santana, FR; Coelho, CP; Cardoso, TN et al. Modulação da resposta inflamatória à Leishmaniose cutânea murina por medicamentos homeopáticos: Crudum de antimonium 30cH. *Homeopatia.* 2014; 103 (4): 264-74.
- Santana, FR; Dalboni, LC; Nascimento, KF et al. Altas diluições de antimonial modulam a produção de citocinas e a interação macrófago-leishmania (L.) amazonensis in vitro. *Citocinas.* 2017; 92: 33-47.
- Nascimento, KF; Santana, FR; Da Costa, CRV et al. M1 complexo homeopático desencadeiam respostas efetivas contra leishmania (L) amazonensis in vivo e in vitro. *Citocinas.* 2017; 99: 80-90.
- Cajueiro, APB; Goma, EP; Dos Santos, HAM et al. Medicamentos homeopáticos causam predominância th1 e induzem alterações de baço e megacariócitos em camundongos BALB/c infectados com leishmania infantum. *Citocinas.* 2017; 95: 97-101.
- Ferraz, FN; Ciupa, L; Aleixo, DL; Araujo SM. Homeopatia e doenças tropicais: exploração dos efeitos da homeopatia na infecção por murina com Trypanosoma cruzi. In: Bonamin, LV; Waisse, S, eds. *Transdisciplinaridade e Translacionalidade em Pesquisa de Alta Diluição: Sinais e Imagens* SÉRIE GIRI. Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publishing; 2019: 193-210.
- Mathie, RT; Lloyd, SM; Legg, LA et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2014; 3: 142.
- Mathie, RT; Ramparsad, N; Legg, LA et al. Ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo de tratamento homeopático não individualizado: revisão sistemática e meta-análise. *Syst Rev.* 2017; 6: 63.
- van Haselen, RA. Homeopathic clinical case reports: development of a supplement (HOM-CASE) to the CARE clinical case reporting guideline. *Complementary Therapies in Medicine.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2015.12.019>
- Naranjo, CA; Busto, U; Sellers, EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.