



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

JULIANE GONÇALVES DOS SANTOS

**EFEITO LEISHMANICIDA *IN VITRO* CONTRA *Leishmania infantum* DOS
POLISSACARÍDEOS SULFATADOS DA ALGA MARINHA VERMELHA *Solieria*
*filiformis***

FORTALEZA

2026

JULIANE GONÇALVES DOS SANTOS

EFEITO LEISHMANICIDA *IN VITRO* CONTRA *Leishmania infantum* DOS
POLISSACARÍDEOS SULFATADOS DA ALGA MARINHA VERMELHA *Solieria*
filiformis

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Ciências Biológicas
do Centro de Ciências da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ticiane Monteiro
Abreu

FORTALEZA

2026

JULIANE GONÇALVES DOS SANTOS

EFEITO LEISHMANICIDA *IN VITRO* CONTRA *Leishmania infantum* DOS
POLISSACARÍDEOS SULFATADOS DA ALGA MARINHA *Solieria filiformis*

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Ciências Biológicas
do Centro de Ciências da Universidade Federal
do Ceará, como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em 29/06/2026

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Ticiane Monteiro Abreu (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof^ª. Dr^ª. Erika Freitas Mota
Universidade Federal do Ceará

M.^a Marla Jayssa Corrêa da Silva
Universidade Federal do Ceará

À minha mãe, Lucia Helena, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao esforço contínuo de meus pais, Lúcia e Jair, por me ajudar a chegar onde estou e muito além. Ao meu irmão, Jair, por, mesmo sem querer, ter me ajudado a descobrir um pouco mais de mim a cada momento juntos.

Agradeço à Nádia Damasceno, pelo apoio e palavras de conforto durante esse período. Acho que não há ninguém no mundo, nem eu mesma, que me conheça tanto e me ajude a ver o mundo quanto você. À Gabriel Chaves e Lucas Yuri, por fazerem parte do tripé que me apoiou em uma das jornadas mais difíceis da minha vida até o momento. Estar com vocês é como respirar depois de um longo mergulho na água.

Aos meus gatos, por apenas estarem ao meu lado e me trazerem um conforto silencioso. Compartilho minha vida com alguns de vocês há mais de dez anos, e espero continuar por muito mais tempo.

À Alexia, Arcelino, Davi, Edson, Julia, Kaylane, Milena, Thayna e Leonardo. Obrigada por cada almoço, risada, trabalho, ideia, ensinamento e horas de conteúdo para jovens cronicamente online. À Ana, Beatriz e João, amores de uma vida inteira, que estão comigo há tanto tempo. Agradeço por existirem e estarem sempre comigo, seja numa lembrança ou tentando marcar um encontro no qual ninguém se atrase.

À professora Prof^ª. Dr^ª. Érika Freitas Mota, agradeço por esses quatro anos de aprendizagem. Espero ter deixado um pouquinho de mim na senhora, pois levo em mim o exemplo de mulher e profissional que vi em ti. À Prof^ª. Dr^ª. Marina Duarte Pinto Lobo, por ter chegado sem avisar e ter me ajudado a crescer, mas nunca esquecendo de cuidar de mim e sempre me lembrar de sorrir.

Agradeço imensamente à Prof^ª. Dr^ª. Ticiane Monteiro Abreu por me orientar por todo esse tempo e ser um dos exemplos que pude conhecer ao longo de minha trajetória universitária. Aos companheiros de laboratório, Amanda, Andressa, Antônio, Gabriel, Jayssa e Sabrina, agradeço pelas risadas, ensinamentos, apoio e empenho em fazer as melhores comemorações.

Ao PET Biologia UFC e à Mata Branca Jr., por terem me proporcionado as incontáveis experiências que me auxiliaram a crescer e agora estão entrelaçadas em mim. Pude fazer amizades, rir, chorar, passar horas e horas me dedicando a ambos os programas e, com isso, pude viver verdadeiramente a universidade. Em especial, agradeço à minha Diretoria Executiva 2025.1, Nádia, Thayna e Sabrina, por termos dado o nosso melhor e apoiado umas às outras ao longo dessa jornada.

“Senti minha vida com ambas as mãos para ver se ela estava lá.”

— Emily Dickinson

RESUMO

As algas marinhas são organismos essenciais para a manutenção de ecossistemas marinhos, e possuem aplicações nos setores industrial, biotecnológico e farmacêutico. As rodofíceas, algas vermelhas, têm adquirido bastante atenção por sua grande capacidade extrativa de polissacarídeos sulfatados (PS), que são macromoléculas complexas constituídas por polímeros de açúcares com carga negativa, devido à existência de grupos sulfato em sua estrutura, o que proporciona inúmeras atividades biológicas, tais como a leishmanicida. No Brasil, a leishmaniose visceral (LV) é causada pelo protozoário *Leishmania infantum*, e é uma doença negligenciada e potencialmente fatal. O seu tratamento é baseado, principalmente, na utilização de antimoniatos de meglumina e anfotericina B, que causam efeitos adversos e levam ao desenvolvimento de cepas resistentes. Assim, torna-se imprescindível a busca por novas biomoléculas com potencial antileishmania. Diante disso, objetivou-se avaliar o efeito leishmanicida *in vitro* de PS extraídos da alga marinha vermelha *Solieria filiformis* (PSf) contra *L. infantum*. Para tanto, foi realizada a extração dos PSf através de digestão proteolítica com papaína (60 °C, 6 h). Posteriormente, as formas promastigotas (10^7 /mL) foram incubadas com esses PSf (5, 10, 25 e 50 µg/mL), por 24 e 48 h. Para avaliar o efeito contra as formas amastigotas, os PSf foram incubados com macrófagos J774 infectados com formas promastigota (10^7 /mL; 10 parasitos/macrófago), por 24 e 48 h. Após estes períodos, foram coletados os sobrenadantes, para dosagem de óxido nítrico (NO) e foi avaliada a carga parasitária. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (ANOVA; Teste de Tukey; $p < 0,05$). Apenas no tempo de 48 h, houve redução significativa das formas promastigotas, em todas as concentrações testadas (42,29%, $\pm$ 5,95; 39,54% $\pm$ 2,09; 37,30% $\pm$ 3,99; e 29,71% $\pm$ 4,55, respectivamente). Em ambos os tempos analisados, todas as concentrações testadas reduziram significativamente o número de amastigotas (24 h: 47,8% $\pm$ 5,1%; 51,4% $\pm$ 2,6%; 42,8% $\pm$ 4,2%; 34,0% $\pm$ 2,3%; e 48 h: 59,0% $\pm$ 1,9%; 52,7% $\pm$ 4,6%; 51,1% $\pm$ 6,0%; 51,4% $\pm$ 5,9%, respectivamente). Esse mecanismo anti-amastigota, provavelmente, está relacionado à imunomodulação, uma vez que houve um aumento significativo dos níveis de NO nos grupos tratados com os PSf, sugerindo que esses polissacarídeos têm potencial para o controle da LV. Porém, são necessários mais estudos para a melhor compreensão dos mecanismos de ação dessas biomoléculas.

Palavras-chave: Carragenanas; imunomodulação; leishmaniose visceral.

ABSTRACT

Marine algae are essential organism for the maintenance of marine ecosystems and have broad applications in the industrial, biotechnological, and pharmaceutical sectors. Among them, red algae (Rhodophyta) have attracted considerable attention due to their high capacity to produce sulfated polysaccharides (SPs), which are complex macromolecules composed of negatively charged sugar polymers resulting from the presence of sulfate groups in their structure. These compounds exhibit a wide range of biological activities, including antileishmanial effects. In Brazil, visceral leishmaniasis (VL), caused by the protozoan *Leishmania infantum*, is a neglected and potentially fatal disease. Current treatment relies on meglumine antimoniate and amphotericin B, which are associated with significant adverse effects and the emergence of drug-resistant strains. Therefore, the search for novel biomolecules with antileishmanial potential is of great importance. In this context, the present study aimed to evaluate the in vitro leishmanicidal activity of sulfated polysaccharides extracted from the red marine alga *Solieria filiformis* (SPf) against *L. infantum*. SPf were extracted by proteolytic digestion with papain (60 °C for 6 h). Subsequently, promastigote forms (10^7 cells/mL) were incubated with SPf at concentrations of 5, 10, 25, and 50 µg/mL for 24 and 48 h. To evaluate the effects against amastigote forms, J774 macrophages infected with promastigotes (10^7 parasites/mL; parasite-to-macrophage ratio of 10:1) were treated with SPf for 24 and 48 h. After the incubation periods, culture supernatants were collected for nitric oxide (NO) quantification, and parasite burden was determined. Data were expressed as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) and analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test ($p < 0.05$). A significant reduction in promastigote viability was observed only after 48 h of treatment at all tested concentrations ($42.29\% \pm 5.95$, $39.54\% \pm 2.09$, $37.30\% \pm 3.99$, and $29.71\% \pm 4.55$, respectively). In contrast, all SPf concentrations significantly reduced the number of intracellular amastigotes at both time points (24 h: $47.8\% \pm 5.1$, $51.4\% \pm 2.6$, $42.8\% \pm 4.2$, and $34.0\% \pm 2.3$; 48 h: $59.0\% \pm 1.9$, $52.7\% \pm 4.6$, $51.1\% \pm 6.0$, and $51.4\% \pm 5.9$, respectively). This anti-amastigote activity is associated with an immunomodulatory mechanism, as treatment with SPf significantly increased NO production, suggesting that these sulfated polysaccharides have potential as therapeutic agents for the control of VL. Nevertheless, further studies are required to elucidate the underlying mechanisms of action of these biomolecules.

Keywords: Leishmanicidal; carrageenans; visceral leishmaniasis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estágios evolutivos do gênero <i>Leishmania</i>	15
Figura 2 -	Ciclo biológico dos protozoários da espécie <i>Leishmania infantum</i>	16
Figura 3 -	Estrutura dos principais tipos de carragenanas	23
Figura 4 -	Alga marinha vermelha <i>Solieria filiformis</i>	24
Figura 5 -	Avaliação da atividade leishmanicida contra as formas promastigotas	33
Figura 6 -	Avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas	34
Figura 7 -	Concentração de óxido nítrico nos macrófagos	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANF B	Anfotericina B
BOD	Demanda Bioquímica de Oxigênio
CARBOLEC	Laboratório de Carboidratos e Lectinas
CCP	Cloreto de Cetilpiridínio
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPM	Erro Padrão da Média
EROs	Espécies reativas de oxigênio
GIPLs	Glicoinositolfosfolipídeos
GLU	Glucantime
GP63	Metaloprotease
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFN- γ	Interferon gama
IgG	Imunoglobulina Inespecífica do tipo G
IL	Interleucina
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase induzida
LAMP-PCR	Amplificação Isotérmica Mediada por Laço
Li	<i>Leishmania infantum</i>
LPG	Lipofosfoglicanos
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MIP-1 β	Proteína Inflamatória de Macrófagos 1 β
MØ	Macrófago

MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium brometo
N.N.N.	Meio Neal, Novy & Nicolle
NaCl	Cloreto de Sódio
NEED	N-(1- naftil)-etilenodiaminadihidrocloreto
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAMP	Padrão Molecular Associado ao Patógeno
PBS	Tampão Fosfato Salino
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PS	Polissacarídeos Sulfatados
PSf	Polissacarídeos Sulfatados Totais de <i>S. filiformis</i>
PST	Polissacarídeos Sulfatados Totais
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SBF	Soro bovino fetal
SbIII	Antimônio Trivalente
SbV	Antimônio Pentavalente
SisLeish	Sistema de Informação Regional de Leishmanioses nas Américas
SUS	Sistema Único de Saúde (SUS)
TGF- β	Fator de Crescimento Transformante β
Th	T Helper
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
WHO	World Health Organization
ι Car	iota-carragenana
κ Car	kappa-carragenana
λ Car	lambda-carragenana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Leishmanioses	13
1.2 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral	18
1.3 Polissacarídeos sulfatados da alga marinha vermelha <i>Solieria filiformis</i>	21
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1 Materiais	28
4.1.1 Alga marinha	28
4.1.2 Parasitos e macrófagos	28
4.1.3 Reagentes e meios de cultura	28
4.2 Métodos	29
4.2.1 Obtenção dos polissacarídeos sulfatados	29
4.2.2 Avaliação do potencial leishmanicida	30
4.2.2.1 Avaliação do efeito leishmanicida contra promastigotas	30
4.2.2.2 Avaliação do efeito leishmanicida contra amastigotas	30
4.2.2.3 Avaliação da produção de óxido nítrico (NO)	31
4.2.3 Análises estatísticas	32
5 RESULTADOS	33
5.1 Avaliação do efeito leishmanicida contra promastigotas	33
5.2 Avaliação do efeito leishmanicida contra amastigotas	33
5.3 Avaliação da produção de óxido nítrico	34
6 DISCUSSÃO	36
7 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leishmanioses

As leishmanioses são um grupo de doenças caracterizadas por sua abrangente distribuição mundial, sobretudo em regiões classificadas em vulnerabilidade socioeconômica (Conceição-Silva; Alves *et al.*, 2014). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2024), essa infecção situa-se entre as dez primeiras doenças tropicais negligenciadas, ressaltando sua dificuldade à saúde pública, em consequência de seus aspectos biológicos, clínicos e epidemiológicos.

Esse complexo de zoonoses detém como agente etiológico protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*, pertencentes à família *Trypanosomatidae* e à classe *Kinetoplastea* (Dias, 2024). No continente americano, a forma visceral da infecção é causada pela *Leishmania infantum*, espécie representada por caracteres genéticos semelhantes à *Leishmania chagasi*, o que leva a diversos autores a descrevê-las como uma espécie única (Brasil, 2010; Baptista 2009).

A leishmaniose visceral é uma doença infecciosa endêmica nas Américas, Europa e Norte da África (Moirano *et al.*, 2022). As ocorrências dessa infecção apontam para uma distribuição mundial em 76 países, sendo endêmica em 12 países das Américas e com perceptível expansão geográfica na Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela, mas com 96% dos casos notificados concentrados no Brasil (Gomes *et al.*, 2024). Numa visão mundial, os principais registros da doença são notificados na Índia, Sudão do Sul, Sudão, Etiópia, Quênia e Somália (Brasil, 2020).

Historicamente, os primeiros indivíduos infectados apontados na América do Sul datam de 1911-1912, advindos de estudos realizados por Carlos Chagas em regiões próximas ao Vale do Rio Amazonas e seus afluentes. Por conseguinte, o primeiro paciente documentado no Brasil foi diagnosticado pelo médico paraguaio Migonei Mieres, em 1912, no município de Boa Esperança, no estado do Mato Grosso. Posteriormente, ao longo da década de 1950, a LV tornou-se amplamente estabelecida em território nacional, particularmente na região Nordeste, e expandindo-se gradativamente para o restante das outras regiões brasileiras (Benchimol *et al.*, 2019). Por meio deste cenário, é possível observar que o padrão de distribuição espacial da doença pode ser aplicado como indicador das condições socioeconômicas, visto sua relação com fatores epidemiológicos e qualidade de vida da população (Aguiar; Rodrigues, 2017).

A LV tem um perfil epidemiológico heterogêneo, acometendo crianças menores de cinco anos, adultos acima de 50 anos e pacientes portadores de comorbidades ou imunossuprimidos, como indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (Cota *et al.*, 2014). Na ausência de tratamento adequado, essa infecção evolui gradativamente, podendo levar ao óbito na maioria dos casos. Dados analisados pelo Sistema de Informação Regional de Leishmanioses nas Américas (SisLeish, OPAS, 2025) pontuaram que, entre 2001 e 2024, foram notificados 74.440 novos casos, com média anual de 3.102 pacientes. Somente em 2024, seis países (Argentina, Brasil, Colômbia, México, Paraguai e Venezuela) informaram 1.348 diagnósticos da infecção.

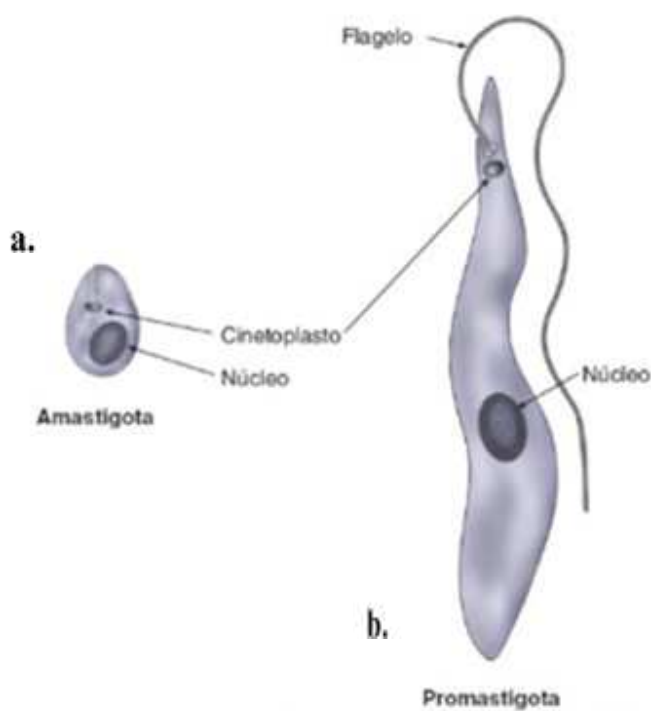
No Brasil, a transmissão é realizada pelo vetor flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, com sua primeira identificação tendo ocorrido em 1912 por Lutz & Neiva. Sua expansão geográfica é impulsionada por fatores como alterações ecológicas, urbanização desenfreada, crescimento da mobilidade populacional e vulnerabilidade socioeconômica das populações afetadas (Dantas-Torres, 2009; Santos, 2019). Até meados de 1980, a LV revelava-se predominante em áreas rurais. Todavia, juntamente com a modernidade, a doença encontra-se distribuída em ambientes periurbanos e urbanos, fixando-se em diferentes municípios nacionais. Contudo, ainda é alta a concentração de diagnósticos realizados no Nordeste brasileiro, com 50% das notificações feitas entre 2015 e 2024, seguida pelo Sudeste e Norte, com 13% e 12% dos registros, respectivamente (Santos *et al.*, 2025).

A propagação da LV também é impulsionada pelo transporte de cães entre as áreas endêmicas e não endêmicas, tendo em vista o papel primordial exercido por esses animais como reservatórios do parasito (Dantas-Torres, 2009). Os reservatórios da *Leishmania* são animais com potencial de assegurar a manutenção e propagação do protozoário no ambiente. Esses hospedeiros podem ser categorizados em mantenedores, no qual os animais apenas abrigam o parasito, e amplificadores, em que há a manutenção da infecção e contribuição para transmissão do agente a novos hospedeiros, viabilizando a circulação do parasito (Roque; Jansen, 2014). Em centros urbanos, o reservatório amplificador central é o cão, *Canis familiaris*, estando diretamente associado à ocorrência da infecção em humanos. Em ambiente silvestre, as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*), marsupiais (*Didelphis albiventris*) e roedores do gênero *Oligoryzomys* tornam-se os principais reservatórios (Roque; Jansen, 2014).

As espécies de *Leishmania* possuem duas formas evolutivas (Figura 1) principais ao longo do seu ciclo biológico: promastigota e amastigota (Figura 2). No trato digestivo do vetor invertebrado, os flebotomíneos, os protozoários percorrem estágios de desenvolvimento

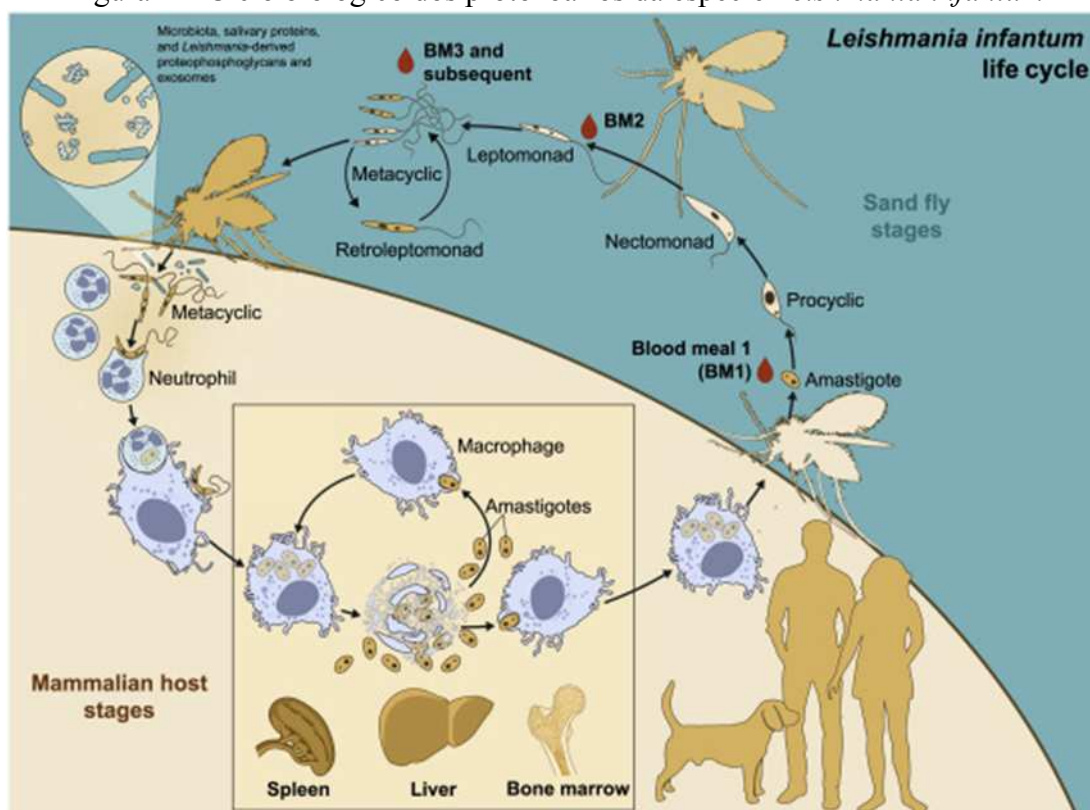
até atingirem a forma promastigota metacíclica, reconhecida pela presença de flagelo e alta ação infectante. Essas formas migram para a probóscide do inseto e são inoculadas no hospedeiro vertebrado durante o repasto sanguíneo da fêmea do vetor (Rios *et al.*, 2022).

Figura 1 – Estágios evolutivos do gênero *Leishmania*



Fonte: De Carvalho *et al.*, 2020 (modificada). (a) forma amastigota do parasito, encontrada no interior dos fagócitos do hospedeiro vertebrado. (b) forma promastigota, encontrada no trato digestivo do vetor.

Figura 2 – Ciclo biológico dos protozoários da espécie *Leishmania infantum*



Fonte: Serafim *et al.*, 2020. A fêmea do flebotomíneo injeta os protozoários na forma promastigota no hospedeiro, durante o repasto sanguíneo. No interior do hospedeiro vertebrado, o parasito infecta as células do sistema fagocítico mononuclear, onde transforma-se na forma amastigota e se multiplica, causando o rompimento da célula e a propagação do parasito em órgãos como fígado, baço e medula óssea. O ciclo se reinicia quando um flebotomíneo pica um hospedeiro infectado e ingere as amastigotas, que se transformam novamente em promastigotas no inseto vetor.

Após a inoculação, as formas metacíclicas são fagocitadas pelas células do sistema mononuclear fagocítico do hospedeiro, principalmente neutrófilos e macrófagos. No início da infecção, os neutrófilos representam as primeiras células acionadas para o local da lesão tecidual e tornam-se o abrigo transitório do parasito, auxiliando sua sobrevivência inicial até a infecção dos macrófagos. No interior dessas células, os promastigotas diferenciam-se em amastigotas, estágio adaptado ao ambiente intracelular, desencadeando sucessivas divisões binárias dentro dos fagossomos, podendo haver dezenas de parasitos em uma única célula infectada (Rios *et al.*, 2022; Zeibig, 2014). Após o início da multiplicação das amastigotas, quando estas ultrapassam o volume celular, o rompimento do macrófago é desencadeado (Da Mata, 2015), liberando os parasitos e recomeçando o ciclo infeccioso, espalhando-se por via hematogênica para órgãos linfóides primários e secundários (Kaye; Scott, 2011).

Durante um novo repasto sanguíneo em indivíduo infectado, os flebotomíneos ingerem macrófagos parasitados e amastigotas livres presentes no sangue ou tecidos do hospedeiro (Oliveira, 2016). Retornando ao trato digestivo do vetor, as novas amastigotas sofrem transformação para o estágio das promastigotas, aderindo ao epitélio intestinal do inseto, onde sofrem multiplicação e diferenciação até originarem as promastigotas infectantes, que migrarão para a probóscide do flebotomíneo e, posteriormente, serão inoculadas em um novo hospedeiro vertebrado, reiniciando o ciclo biológico do parasita (Rios *et al.*, 2022; Zeibig, 2014; Oliveira, 2016).

Após a infecção nos seres humanos, o processo inflamatório inicia-se no local de contato com o inseto, por meio da formação de pápulas ou nódulos. Vale ressaltar que essa infecção é facilitada por substâncias existentes na saliva do inseto vetor, incluindo componentes anticoagulantes, vasodilatadores, antiagregantes plaquetários e moléculas quimiotáticas e imunorreguladoras. Esses componentes relacionam-se diretamente com os macrófagos, favorecendo a propagação e reduzindo a atividade efetiva dessas células contra o parasito (Scott; Novais, 2016).

Com a inoculação dos parasitas, duas respostas imunológicas podem ser observadas: a celular e a humoral. A resposta imune celular caracteriza-se pelo processo fagocítico, inicialmente através dos neutrófilos, linha de frente da resposta imune inata, após a migração destes para o local da infecção (Costa *et al.*, 2022). Nos neutrófilos, os parasitas podem ser eliminados por mecanismos protetores, como produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) ou de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Ribeiro-Gomes *et al.* 2014; Tom *et al.*, 2024). Além disso, os neutrófilos também realizam a secreção de quimiocinas atrativas para atrair mais neutrófilos e macrófagos para a infecção, como a interleucina 8 (IL-8) e a proteína inflamatória de macrófagos 1β (MIP- 1β) (Ribeiro-Gomes *et al.* 2014). Por outro lado, a atividade humoral é descrita pela superprodução de imunoglobulina inespecífica do tipo G (IgG) por linfócitos B alterados pela invasão dos protozoários (Ribeiro-Gomes *et al.* 2014).

Macrófagos e células dendríticas desempenham o processamento e apresentação do antígeno por meio do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) às células T naive, viabilizando sua diferenciação em diferentes perfis efetores. A contenção da inflamação atrela-se à resposta imune através das células T auxiliares do tipo 1 (Th1), associadas à resposta pró-inflamatória e à resistência à infecção, sendo definida pela produção de citocinas como a IL-12, interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A ativação das células T CD4⁺ Th1 é mediada por células dendríticas que, ao serem

infectadas pelo protozoário, secretam IL-12, citocina crucial para a diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em células Th1 e células natural killer (NK) (Costa *et al.*, 2022). Enquanto isso, o IFN- γ é operante na ativação dos macrófagos, estimulando procedimentos microbicidas, como a produção de óxido nítrico (NO) (Pacheco-Fernandez *et al.* 2021). Além disso, por ser uma citocina pró-inflamatória, o TNF- α também exerce papel na resposta imune pois, quando em conjunto com IFN- γ , potencializa a ação leishmanicida dos macrófagos (Singh *et al.*, 2018). Além disso, o TNF- α também desencadeia a ativação da autofagia, atividade celular fundamental na restrição à replicação do parasito, por meio da manipulação dos elementos intracelulares que facilitam sua sobrevivência (Ghosh *et al.*, 2014; Franco *et al.*, 2017; Tavares *et al.*, 2016). Por outro lado, a resposta por linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2) relaciona-se ao fator de crescimento transformante β (TGF- β), citocina contribuinte para a permanência do protozoário ao estimular a desativação de macrófagos, inibir a ação do IFN- γ e suprimir a apresentação dos antígenos via redução da expressão do complexo principal de histocompatibilidade II (MHC-II). Ademais, a IL-10, produzida por macrófagos e linfócitos, regula negativamente a resposta pelas citocinas IL-6, IL-8 e TNF- α (Kong *et al.*, 2017; Medina-Colorado *et al.*, 2017)..

1.2 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral

A LV é uma doença crônica e sistêmica, com seus sintomas clínicos variando de acordo com fatores como idade, estado nutricional e resposta imunológica do hospedeiro (Passos, 2025). Suas manifestações clínicas em humanos são separadas em três estágios de evolução. O momento inicial é caracterizado por sinais discretos, semelhantes a outras infecções, como febre, palidez, suave esplenomegalia e fraqueza muscular. Seguindo para o segundo estágio, o indivíduo apresenta febre, palidez, emagrecimento progressivo, esplenomegalia e hepatomegalia acentuada. Sem a ocorrência de um diagnóstico correto seguido de tratamento, a doença progride para um quadro mais grave, com febre alta e contínua, esplenomegalia e hepatomegalia grave, edemas e anemia severa (Lourenço, 2023). A faixa etária infantil representa o grupo com maior susceptibilidade ao desenvolvimento da doença, devido à sua imaturidade imunológica, ausência de exposição prévia ao parasito e altas taxas de desnutrição (Gouvêa, 2012). Por ser uma doença negligenciada com grave evolução clínica, a leishmaniose visceral pode levar a óbito quando não tratada apropriadamente, gerando altos custos ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Existem técnicas variadas para o diagnóstico da LV, sendo elas: testes parasitológicos, imunológicos, imunofluorescência, imunocromatografia, reação intradérmica de Montenegro e testes moleculares (Srivastava *et al.*, 2011; Tacaci *et al.*, 2023).

Os métodos parasitológicos, por meio de cultura *in vitro* e microscopia direta, são extremamente acurados, pois permitem a análise direta dos parasitas. Para esse procedimento, amostras de linfonodos, baço e medula óssea podem ser utilizadas para análise via exame direto, isolamento *in vitro* em meios de cultura ou inoculação *in vivo* em animais suscetíveis (Assis *et al.*, 2008). Porém, esse teste proporciona baixa sensibilidade em amostras com baixa carga parasitária, além de demandar tempo, infraestrutura laboratorial, recursos e equipe especializada, limitando sua aplicação em grandes quantidades e em áreas periféricas (Faria *et al.*, 2012; Srivastava *et al.*, 2011; Passos, 2025).

As técnicas sorológicas são as mais aplicadas no diagnóstico, atuando na detecção de anticorpos leishmanicidas ou de antígenos derivados do parasito. No Brasil, até 2024, eram disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, através do SUS, duas técnicas para o diagnóstico humano: o teste rápido imunocromatográfico que utiliza a proteína rK39 como teste de triagem, e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) como teste confirmatório (Passos, 2025). Contudo, a Nota Técnica Conjunta Nº146/2024, emitida pelo Ministério da Saúde em setembro de 2024, informou sobre a descontinuidade do uso da RIFI como método diagnóstico no SUS (Brasil, 2024). A nota baseia-se em estudos demonstrativos que afirmaram uma menor acurácia da RIFI em comparação a outros métodos diagnósticos disponíveis, como o ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), que apresenta alta especificidade, padronização e aplicação em larga escala (Passos, 2025), e a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), o tornando insatisfatório para o diagnóstico da doença (Freire *et al.*, 2019; Souza Filho *et al.*, 2024). Desse modo, atualmente, apenas o teste rápido com antígeno rK39 é disponibilizado na rede pública de saúde para utilização no diagnóstico de LV. A proteína rK39, presente no teste rápido, corresponde a uma série de repetições de 39 aminoácidos presentes na proteína cinesina de *Leishmania infantum* (Burns *et al.*, 1993; Passos, 2025). As cinesinas, integrantes de uma superfamília de proteínas motoras, realizam funções essenciais na regulação dos processos mitóticos e no controle do comprimento do flagelo em espécies de *Leishmania* (Dubessay *et al.*, 2006; Blaineau *et al.*, 2007).

Os testes moleculares, como PCR convencional e LAMP-PCR (Amplificação Isotérmica Mediada por Laço), permitem a detecção do DNA do parasita e oferecem a identificação da espécie de *Leishmania* presente. Contudo, seu uso ainda é restrito por seu

custo elevado, limitações e necessidade de equipamentos especializados (Srivastava *et al.*, 2011).

Nacionalmente, o tratamento da LV é disponibilizado pelo SUS e sustenta-se na utilização de medicamentos de administração parenteral (Carvalho *et al.*, 2020). O tratamento clássico acontece via administração de fármacos tóxicos e pouco tolerados (Tiuman *et al.*, 2011). O medicamento de primeira escolha é o antimoníaco de meglumina (Glucantime®). O uso do Glucantime® é feito desde 1945, e é administrado de forma intramuscular ou intravenosa por longos períodos. O medicamento é eficaz apenas em amastigotas e usado em dosagem de 20 mg/kg ao dia (Siqueira, 2014). Em sua estrutura molecular, apresenta o antimônio pentavalente (SbV), mas a ação anti-amastigota é realizada pelo antimônio trivalente (SbIII). Seu mecanismo de ação ocorre quando o SbV acessa a célula hospedeira, atravessa a membrana do fagolisossoma e é reduzido a SbIII. Dessa forma, o SbIII prejudica o potencial redox tiol do parasita, induzindo efluxo de tióis intracelulares e, consequentemente, inibindo a tripanotona redutase. Ademais, os antimoníacos também proporcionam danos ao DNA do parasita (Lima *et al.*, 2010), ao inibir a enzima DNA topoisomerase I (Siqueira, 2014). Esse medicamento apresenta diversos efeitos adversos, como comprometimento hepático, pancreático e renal (Pham *et al.*, 2013). Além desses efeitos, é notável o desenvolvimento de resistência das espécies de *Leishmania* contra o referido medicamento (Siqueira, 2014).

A anfotericina B, um fármaco de segunda escolha, é um antifúngico poliênico e seu mecanismo de ação é baseado na alta afinidade pelo ergosterol existente na membrana plasmática do parasito, fomentando a desorganização da membrana, formação de poros aquosos, alteração da permeabilidade celular, extravasamento de íons e morte do parasito (Sampaio *et al.*, 2003; Kip *et al.*, 2018; Tiwari *et al.*, 2018). Contudo, a ANF B também apresenta efeitos adversos, relacionados, principalmente, com sua interação com o colesterol das membranas celulares humanas, incluindo nefrotoxicidade, hipocalcemia, miocardite e reações durante a infusão intravenosa (Alves *et al.*, 2018; Laniado-Laborín & Cabrales-Vargas, 2009). Além disso, a administração intravenosa dificulta sua utilização em locais com infraestrutura limitada (Croft; Coombs, 2003; Bastos *et al.*, 2016).

Diante disso, com essas problemáticas recorrentes ao tratamento contra leishmaniose visceral, torna-se essencial a amplificação de pesquisas por novos compostos, especialmente aqueles considerados bioinsumos, por possuírem, de maneira geral, menor taxa de efeitos adversos aos pacientes (Van Griensven *et al.*, 2024). Nesse contexto, têm-se os polissacarídeos sulfatados de algas marinhas.

1.3 Polissacarídeos sulfatados da alga marinha vermelha *Solieria filiformis*

As macroalgas são organismos pertencentes ao reino Protista e exercem ação fundamental em ecossistemas marinhos devido ao seu papel ecológico, capacidade de sequestro de carbono e variada utilização como recurso para a vida animal. Esses organismos possuem aplicações em vários setores industriais, como cosmética, farmacêutica e têxtil, além da fabricação de curativos e bioplásticos (Warren *et al.*, 2026). Essa diversidade de usos atribuídos às macroalgas está vinculada à variabilidade existente em suas composições bioquímicas, responsáveis pelas inúmeras propriedades apresentadas entre as espécies (Peñuela *et al.*, 2021).

Atualmente, são datadas globalmente cerca de 10.000 espécies de macroalgas, divididas em três grandes filos: *Rhodophytas* (algas vermelhas), *Chlorophytas* (algas verdes) e *Ochrophytas* (algas marrons) (Nauer; Lopes, 2017). Dentre esses grupos, as algas vermelhas compõem uma linhagem eucariótica distinta, analisada por dados filogenéticos de genes nucleares, plastidiais e mitocondriais (Yoon *et al.*, 2006). Essas algas não possuem clorofilas b e c, mas dispõem de proteínas acessórias ao fotossistema, como aloficocianinas, ficocianinas e ficoeritrinas, agrupadas em ficobilissomos localizados nos tilacóides, caracterizados por suas colorações azuladas e avermelhadas (Yoon *et al.*, 2006). As rodofíceas habitam ambientes protegidos, como baías, estuários e fozes de rios. Elas podem crescer sobre substratos rochosos, arenosos ou enlameados, em regiões entre marés ou submersas, além de afloramentos rochosos localizados em praias arenosas. Algumas espécies são identificadas em profundidades de até 20 metros, em áreas com boa circulação de água (Sumayya *et al.*, 2017).

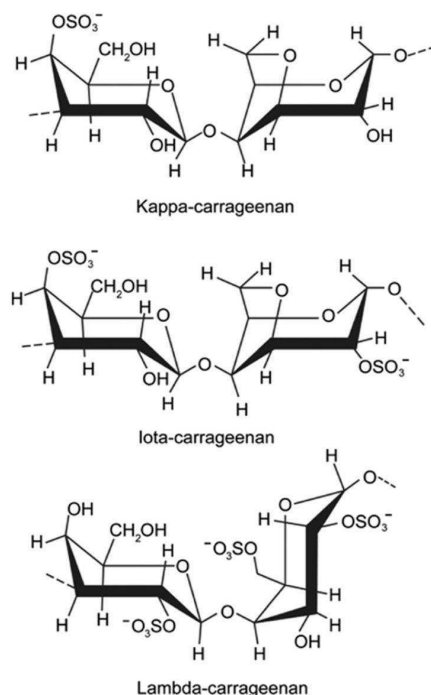
Ao longo dos últimos anos, as algas vermelhas vêm provocando crescente interesse da comunidade científica por sua produção de bioinsumos, como ácidos graxos, pigmentos e carboidratos, que possuem funções estruturais e protetoras nas paredes celulares das algas marinhas (Cotas *et al.*, 2020). Além do uso alimentício já conhecido, essas substâncias demonstram elevado potencial que favorecem a exploração biotecnológica. Dentre as famílias de maior pertinência econômica, destaca-se a Solieriaceae, grupo com representantes cultiváveis para extração de polissacarídeos sulfatados (PS), macromoléculas complexas constituídas por polímeros de açúcares, que têm recebido atenção devido às suas aplicações industriais e biomédicas (FAO, 2018). Os grupos sulfato ligados covalentemente à estrutura molecular desses polissacarídeos conferem diversas atividades biológicas, diferenciando-os de outros polissacarídeos complexos presentes em algas marinhas (Liyanage

et al., 2023). Assim, a relevância biológica dos PS está associada às suas características estruturais complexas, que possibilitam interações específicas com biomoléculas e células, influenciando importantes processos fisiológicos (Costa *et al.*, 2010). Além disso, os PS desempenham funções relacionadas à modulação de processos biológicos, apresentando atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticoagulantes, antivirais e cicatrizantes (Costa *et al.*, 2010; Little *et al.*, 2021). Vale ressaltar que, nas algas vermelhas, há predominância das galactanas sulfatadas carragenana e agarana, utilizados nas indústrias farmacêutica e alimentícia (Nagahawatta *et al.*, 2023).

As carragenanas, que são galactanas sulfatadas lineares formadas por unidades alternadas de β -D-galactose e α -D-galactose ou 3,6-anidro-D-galactose (Shi *et al.*, 2017), são os polissacarídeos sulfatados constituintes da estrutura celular das algas vermelhas, podem ser extraídas por meio de soluções aquosas para produção de insumos industriais, como alimentos, produtos farmacêuticos, termoestáveis, géis biodegradáveis e outros (Villanueva, 2003; Usov, 2011; Bixler; Porse, 2011). Ademais, essas biomoléculas também estão sendo empregadas na formulação de nanopartículas, microesferas, adesivos e filmes (Mišurcová *et al.*, 2012; Pereira *et al.*, 2013; Ramadan *et al.*, 2025). Suas atividades biocompatíveis, biodegradáveis, sua baixa toxicidade e sustentabilidade corroboram com o interesse industrial e científico (Torres *et al.*, 2019; Junaid *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2022). Essas moléculas são constituídas por .

As carragenanas podem ser classificadas em três tipos principais: κ -carragenana (κ Car), ι -carragenana (ι Car) e λ -carragenana (λ Car) (Figura 3), tendo essa classificação de acordo com o número de grupos sulfato existentes em sua estrutura (Silva, 2024). O tipo κ -carragenana é reconhecido por possuir um grupo sulfato por monômero, enquanto a ι -carragenana possui dois grupos sulfato, e a λ -carragenana possui três (Wahba *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2018; Alvarez-Lorenzo *et al.*, 2013).

Figura 3 – Estrutura dos principais tipos de carragenanas



Fonte: Ermakova *et al.*, 2025 (modificada). Estruturas dos dissacarídeos de κ -, ι - e λ -carragenana.

Dentre a família Solieriaceae, o gênero *Solieria* se sobressai por sua elevada produção de carragenanas. A espécie *Solieria filiformis* (Figura 4), uma alga rica em carragenanas, torna-se notável por sua distribuição em regiões costeiras ao longo de todo o litoral do país (Saito; Oliveira, 1990), particularmente no litoral do estado do Ceará. A Praia de Flecheiras exhibe extensos bancos naturais dessa alga associados a recifes de arenito, conhecidos por sua elevada diversidade de fauna e flora. Comumente, a economia local esteve entrelaçada à pesca artesanal e à coleta de algas marinhas, ações tradicionalmente mantidas pela Associação dos Produtores de Algas Marinhas de Flecheiras e Guajiru (SPAFG) (Holanda *et al.*, 2025). Essa espécie de *Solieria* é considerada uma fonte fundamental de ι -carragenana relativamente pura, podendo conter frações de carragenana do tipo κ Car (Zhou *et al.*, 2004; Peñuela *et al.*, 2021).

Figura 4 – Alga marinha vermelha *Solieria filiformis*



Fonte: Holanda *et al.*, 2025 (modificada). Cultivo em linha longa com estrutura de cordas verticais utilizado para o cultivo da alga marinha vermelha *Solieria filiformis* no mar da Praia das Flecheiras, Tairí, Ceará, Brasil.

As carragenanas vêm se destacando por suas propriedades farmacológicas (Jiao *et al.*, 2011). Estudos relataram atividades antioxidantes (Yuan; Song, 2005; Sun *et al.*, 2010), antivirais (Grassauer *et al.*, 2008), antibacteriana (Wang *et al.*, 2012), anticoagulantes (Carlucci *et al.*, 1997), antitumorais e imunomoduladoras (Zhou *et al.*, 2004; Yuan *et al.* 2006). Ademais, esses PS estão sendo explorados como biomaterial farmacêutico, contribuindo para o desenvolvimento de sistemas complexos de engenharia tecidual e cicatrização de feridas (Yegappan *et al.* 2018). Silva (2023), ao estudar o efeito leishmanicida *in vitro* de polissacarídeos sulfatados extraídos da alga marinha vermelha *Hypnea musciformis* contra formas promastigotas de *Leishmania braziliensis*, observou que esses polissacarídeos promoveram redução de até 76% dos parasitos. Ademais, este estudo indicou que a baixa citotoxicidade desses PS, especialmente, nas concentrações de 5 e 25 µg/mL.

Estudos específicos com *Solieria filiformis* descreveram atividades leishmanicida contra formas promastigota de *L. amazonenses* (Pires *et al.*, 2013), anti-inflamatórias e antinociceptivas (Araújo *et al.*, 2011), bem como efeitos vasculares (Assreuy *et al.*, 2010) e propriedades gastroprotetoras (Sousa *et al.*, 2016). Adicionalmente, Nascimento (2024) em estudos *in vitro* com os PS de *S. filiformis*, evidenciou a capacidade desses polissacarídeos de diminuir a sobrevivência das formas promastigotas de *L. braziliensis*, além de reduzir o número de amastigotas, via imunomodulação por produção de óxido nítrico e das citocinas TNF- α , IL-4, IL-10 e IL-12. Esses resultados reforçam o potencial biotecnológico dos polissacarídeos sulfatados de macroalgas marinhas como fontes promissoras para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos contra doenças parasitárias, especialmente frente às limitações dos tratamentos atualmente disponíveis para as leishmanioses.

2 JUSTIFICATIVA

A leishmaniose visceral caracteriza-se como uma das formas mais graves das leishmanioses, sendo considerada um importante problema de saúde pública, devido à sua elevada incidência e alta taxa de letalidade, que pode alcançar até 95% nos casos não tratados (Jervis *et al.*, 2017). Primeiramente catalogadas como zoonoses de transmissão predominantemente silvestre, restritas a áreas rurais e pequenas localidades urbanas, a LV passou a exibir significativas alterações em seu perfil epidemiológico. Esse cenário está conectado às intensas modificações socioambientais, como desmatamento, urbanização desordenada e processos migratórios decorrentes do êxodo rural, fatores que favoreceram a expansão da doença para grandes centros urbanos (Bachur, 2023).

Além da elevada gravidade clínica, o controle da LV enfrenta importantes limitações terapêuticas. Atualmente, os tratamentos disponíveis baseiam-se principalmente na utilização de antimoniais pentavalentes e anfotericina B. Entretanto, esses medicamentos não apresentam desvantagens significativas, tais como alta toxicidade, necessidade de administração prolongada, elevado custo e potencial desenvolvimento de resistência parasitária (Tiwari *et al.*, 2018). Nesse contexto, torna-se fundamental a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes, seguras e acessíveis, como os polissacarídeos sulfatados de algas marinhas.

Os polissacarídeos sulfatados vêm despertando crescente interesse científico, devido às suas diversas propriedades biológicas e farmacológicas. Estudos demonstram que a atividade biológica desses compostos está diretamente relacionada a características como peso molecular, composição química, estado conformacional e tipos de ligações glicosídicas presentes em sua estrutura. Além disso, os polissacarídeos sulfatados apresentam propriedades físico-químicas importantes, como biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade, solubilidade iônica e capacidade de reticulação, características que ampliam seu potencial de aplicação terapêutica e biotecnológica (Alipour *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020; Tran *et al.*, 2020).

Apesar desse crescente interesse científico, ainda são escassos os estudos que investigam o potencial leishmanicida desses compostos, sobretudo em espécies de algas do gênero *Solieria*. Dessa forma, o presente estudo justifica-se pela necessidade de investigar novas estratégias terapêuticas para o controle da LV, utilizando compostos naturais de origem marinha. A avaliação do potencial leishmanicida dos polissacarídeos sulfatados extraídos da alga vermelha *Solieria filiformis* poderá contribuir para a ampliação do conhecimento

científico acerca das propriedades bioativas dessas biomoléculas, além de representar uma alternativa promissora para o desenvolvimento futuro de agentes antiparasitários mais seguros e sustentáveis.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos leishmanicida *in vitro* contra *Leishmania infantum* dos polissacarídeos sulfatados da alga marinha vermelha *Solieria filiformis* (Kützinger) P.W. Gabrielson.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar o potencial leishmanicida *in vitro* dos polissacarídeos sulfatados da alga *S. filiformis* contra as formas promastigotas e amastigotas de *L. infantum*;
- Investigar o efeito do tratamento *in vitro* com os polissacarídeos sulfatados da alga *S. filiformis* na produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos infectados com *L. infantum*.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 *Alga marinha*

A alga marinha vermelha *Solieria filiformis* (Kützinger) P.W. Gabrielson, foi colhida da área de cultivo situada na praia de Flecheiras (3°13'06" S; 39°16'47" W), localizada no município de Trairi, a 130 km de Fortaleza, no litoral Oeste do Estado do Ceará, Brasil. Essa área tem, aproximadamente, 0,5 ha, com 3-5 m de profundidade, e está a 200 m da costa. Essa espécie está depositada na forma de exsicata (n° 35.682) no Herbário Prisco Bezerra da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Após as coletas, a alga foi acondicionada em sacos plásticos e transportada em recipientes isotérmicos para o Laboratório de Carboidratos e Lectinas (CarboLec) do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFC, sob a coordenação da Prof. Dra. Norma Maria Barros Benevides. No laboratório, a alga foi lavada, para retirada de epífitas e/ou organismos incrustantes, e estocada a -20 °C, para posterior utilização.

4.1.2 *Parasitas e macrófagos*

A cepa de *L. infantum* (MHOM/BR/BA-262) foi isolada por meio de amostras coletadas de paciente do estado do Ceará diagnosticado com LV. As promastigotas foram mantidas em meio Schneider (Aldrich-Sigma) suplementado com 10% de soro bovino fetal (SBF) inativado, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 20 mM de Hepes (Gibco). Para os experimentos, os parasitos foram utilizados até a quinta passagem em cultivo *in vitro*. Os macrófagos da linhagem J774 usados foram adquiridos da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia - Brasil.

4.1.3 *Reagentes e meios de cultura*

Foram utilizadas para o desenvolvimento deste trabalho os seguintes tratamentos e reagentes:

Para a extração dos polissacarídeos sulfatados: álcool etílico 96%, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), acetato de sódio, cisteína, papaína e cloreto de cetilpiridínio (CCP), que foram obtidos da Cequímica LTDA. (Ceará, Brasil).

Para os ensaios biológicos: meios Schneider e RPMI-1640, os antibióticos penicilina e estreptomicina, 2-mercaptoetanol, trypan blue, e L-glutamina que foram obtidos da Sigma-Aldrich Co. (St Louis, U.S.A.); soro fetal bovino (SBF) e Hepes, que foram obtidos da Gibco (Grand Island, NY); meio ágar base sangue, que foi obtido da KASVI (Paraná, Brasil); kit de coloração hematoxilina-eosina e tampão fosfato salino (PBS), que foram obtidos da Laborclin (Paraná, Brasil).

Os meios de cultura foram utilizados puros ou suplementados, como descritos a seguir:

O meio Schneider foi suplementado com 20% de SBF, urina humana estéril a 2% e antibióticos (100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina). Ao longo do presente trabalho, foi mencionado como “Schneider suplementado” o meio que apresentar todos os componentes citados acima e como “Schneider” aquele que não contiver a suplementação.

O Meio RPMI 1640 foi suplementado com 10% de SBF, 50 µM de 2-mercaptoetanol, 2 mM de L-glutamina, e antibióticos (100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina). Foi mencionado como meio “RPMI suplementado” aquele que tivesse em sua composição todos os reagentes supracitados e como apenas “RPMI” o meio ausente de suplementação.

O Meio Neal, Novy & Nicolle (N.N.N.) foi composto por meio ágar sangue a 10% em meio Schneider (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) e suplementado com antibióticos (100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina).

4.2 Métodos

4.2.1 Obtenção dos polissacarídeos sulfatados

A extração dos polissacarídeos sulfatados da alga marinha *S. filiformis* (PSf) foi realizada seguindo protocolo descrito por Farias *et al.* (2000), com algumas modificações. Inicialmente, 5 g da alga desidratada em temperatura ambiente e macerada com N₂ líquido foi hidratada em 250 mL de tampão acetato de sódio 100 mM, pH 6,0 (proporção de 1:50, m/v), contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético) e cisteína (ambos 5 mM) acrescido de 510 mg de papaína (30 mg/mL). Essa solução foi submetida a uma digestão proteolítica a 60 °C em banho-maria (MARCONI, modelo MA 159), durante 6 h. Após esse período, o homogenato foi filtrado em placa porosa e os polissacarídeos sulfatados presentes no filtrado foram precipitados através da adição de 25 mL de cloreto de cetilpiridínio (CCP) a 10 %, por

24 h. Após a precipitação, o extrato foi centrifugado (1000 x g, 20 min, 4 °C), o precipitado obtido foi lavado com 200 mL de CCP 0,05%, centrifugado nas mesmas condições acima descritas, e dissolvido em 160 mL de NaCl 2 M: etanol (100:15; v:v), sendo novamente precipitado através da adição de 300 mL de etanol absoluto (4 °C) por 18 h. Após centrifugação nas mesmas condições acima descritas, o precipitado obtido foi lavado duas vezes com 300 mL de etanol a 80 % e uma vez com 300 mL de etanol absoluto, sempre seguidas de centrifugação. O precipitado final obtido após diálise contra água destilada (24 h), foi liofilizado e denominado de PSf (Silva, 2023).

4.2.2 Avaliação do potencial leishmanicida

4.2.2.1 Avaliação do efeito leishmanicida contra promastigotas

Para a avaliação desse efeito, culturas contendo as formas promastigotas foram centrifugadas (3.000 rpm, por 15 min, a 4 °C), ressuspensas em meio Schneider, contadas em câmara de Neubauer e diluídas em meio Schneider suplementado, para obter a concentração de 10^7 promastigotas/mL. Posteriormente, as promastigotas foram distribuídas em placas de 48 poços no volume de 160 µL/poço e foram adicionados 40 µL dos PSf, na concentração final de 5, 10, 25 e 50 µg/mL. Para controle, foram utilizados anfotericina B, na concentração de 16 µg/mL, e meio Schneider suplementado, diluente no qual os polissacarídeos foram dissolvidos. Em seguida, as placas foram incubadas por 24 e 48 h em estufa de Demanda Bioquímica de Oxigênio (BOD), a 25 °C. Após o tempo determinado, as formas promastigotas viáveis foram fixadas e coradas em solução de Trypan blue a 0,2% e, em seguida, contadas em câmara de Neubauer. Os experimentos foram realizados em triplicata. Os resultados foram expressos como porcentagem (%) de sobrevivência.

4.2.2.2 Avaliação do efeito leishmanicida contra amastigotas

Para a avaliação desse efeito, macrófagos da linhagem J774 foram cultivados em garrafa de cultura em meio RPMI suplementado e mantidos em estufa de CO₂ a 5 % e a 37 °C. Esses macrófagos foram centrifugados a 1.500 rpm, por 10 min, a 4 °C, ressuspensos em RPMI suplementado, contados em câmara de Neubauer e diluídos em meio RPMI suplementado, para a concentração de 1×10^6 macrófagos/mL. Em seguida, em placas de 24 poços, de fundo chato, contendo lamínulas redondas de vidro (23 mm) no fundo, os macrófagos foram distribuídos e incubados a 37 °C e 5% de CO₂, por 12 h.

Para a infecção dos macrófagos, a cultura de promastigotas foi centrifugada a 3.000 rpm, por 15 min, a 4 °C e, em seguida, os parasitos foram contados em câmara de Neubauer e diluídos em meio RPMI suplementado, para a concentração de 10^7 parasitos/mL. As placas contendo apenas macrófagos foram lavadas com meio RPMI suplementado a 37 °C. Posteriormente, foram adicionados, em cada poço, 270 µL de RPMI suplementado e 30 µL da suspensão de promastigotas, na proporção de 1 macrófago para 10 parasitos, e as placas foram incubadas a 37 °C e 5% de CO₂, por 4 h. Após esse período, os poços foram lavados com meio RPMI a 37 °C, receberam as soluções dos PSf para as concentrações finais de 5, 10, 25 e 50 µg/mL e as placas foram incubadas a 37 °C e 5% de CO₂, por 24 e 48 h. Após esse período, os sobrenadantes foram coletados, para a realização da dosagem de óxido nítrico. Como controle, foram utilizados Glucantime® (2 mg/mL) e RPMI suplementado, diluente no qual os polissacarídeos foram dissolvidos.

Para a análise da carga parasitária dos macrófagos, as lamínulas foram retiradas de cada poço, lavadas com salina estéril, fixadas, coradas com Giemsa e coladas, após secas, em lâminas. Após o período de secagem das lâminas, a avaliação foi realizada em microscópio óptico (ZEISS, Brasil). Foram identificados 50 macrófagos típicos e as formas amastigotas dentro destas células, em cada lamínula, foram contadas, para determinar o valor de amastigotas por 50 macrófagos. Os experimentos foram realizados em triplicata. Os resultados foram expressos em número de amastigotas/50 macrófagos.

4.2.2.3 Avaliação da produção de óxido nítrico (NO)

Para avaliar a concentração de nitrito dos sobrenadantes, foi utilizado o método colorimétrico com Reagente de Griess (Green *et al.*, 1982). Por meio da reação de Griess, o nitrito presente na amostra reage em meio ácido com uma amina aromática (sulfanilamida), produzindo um sal diazônico. Este reage com NEED (N-(1-naftil)-etilenodiaminadihidroclorato), formando um complexo de coloração rósea, com pico de absorbância a 560 nm. O nitrito mensurado é, frequentemente, usado como marcador do NO. Para tanto, 100 µL dos sobrenadantes foram incubados com 100 µL do reagente Griess (1 mL de ácido fosfórico 5%; 1 mL de sulfonilamida 1% em ácido fosfórico 5%; 1 mL de NEED 0,1%; 1 mL de água destilada), à temperatura ambiente por 10 min. A absorbância foi medida com um filtro de 560 nm em leitor de microplacas e a concentração de nitrito, determinada usando uma curva padrão de nitrito de sódio. Os resultados foram expressos em µmol de nitrito/mL.

4.2.3 Análises estatísticas

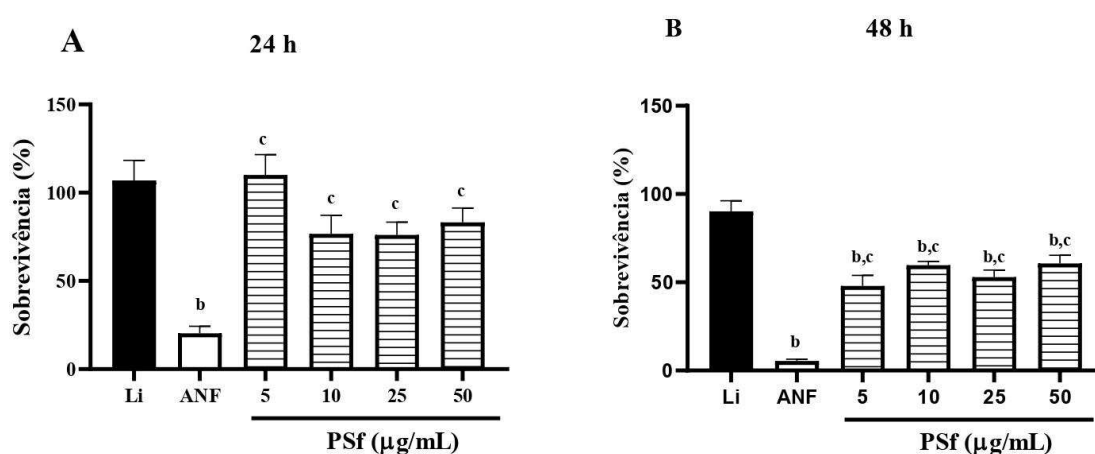
Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.) e a comparação estatística entre os diferentes grupos foi realizada por meio do teste one-way ANOVA, seguido pelo teste multivariado de Tukey. Para tanto, foi utilizado o programa GraphPad Prism® versão 8.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS

5.1 Avaliação do efeito leishmanicida contra promastigotas

Os PSf, em todas as concentrações testadas, reduziram significativamente o número de promastigotas apenas no tempo de 48 h, em comparação ao controle contendo apenas o protozoário (Li), em $42,29\% \pm 5,95\%$; $39,54\% \pm 2,09\%$; $37,3\% \pm 3,99\%$; $29,71 \pm 4,55\%$, respectivamente (Figuras 5A e 5B). Em contrapartida, o controle positivo ANF B reduziu esse número em ambos os tempos analisados (24 h: $84,76\% \pm 0,91\%$; e 48 h: $86,71\% \pm 4,07\%$) (Figura 5).

Figura 5 – Avaliação da atividade leishmanicida contra as formas promastigotas

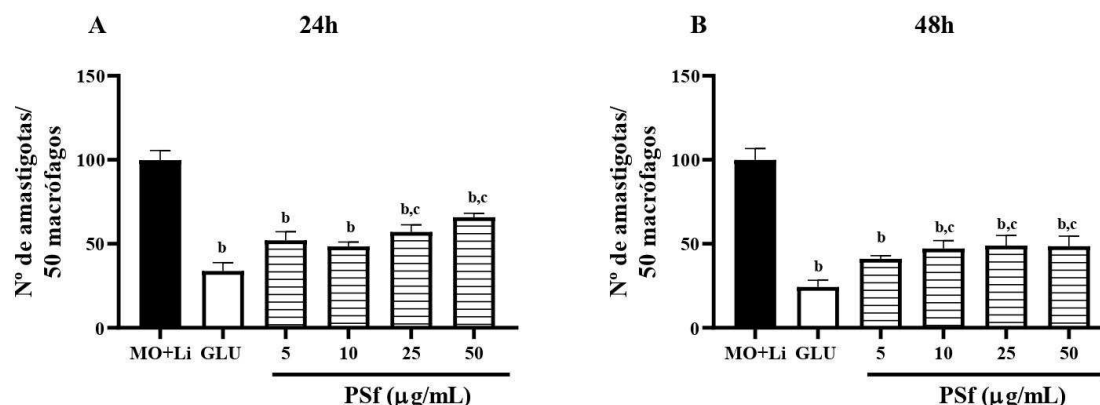


Fonte: Elaborada pela autora. Promastigotas (10^7 parasitos/mL) foram incubadas com anfotericina B (16 µg/mL - controle positivo) ou PSf, nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 µg/mL por 24 h (painel A) e 48 h (painel B). Li: promastigotas não tratadas (Schneider suplementado). Realizado em triplicata e resultados expressos como média $\pm$ E.P.M. Significância estatística ($p < 0,05$) vs (b: Li; c: ANF; d: [5 µg/mL]; e: [10 µg/mL]; e f: [25 µg/mL] (ANOVA, Teste de Tukey).

5.2 Avaliação do efeito leishmanicida contra amastigotas

Nas primeiras 24 h de tratamento com os PSf, em todas as concentrações testadas, foi observada uma redução significativa da carga parasitária, em comparação com o grupo controle composto por macrófagos infectados mas não tratados (MO+Li), com valores de $47,84\% \pm 5,15\%$; $51,44\% \pm 2,66\%$; $42,82\% \pm 4,24\%$; $34,01\% \pm 2,3\%$, respectivamente (Figura 6A). O controle positivo utilizado, Glucantime®, também ocasionou essa redução significativa em $65,87\% \pm 4,91\%$.

Figura 6 – Avaliação da atividade leishmanicida contra formas amastigotas



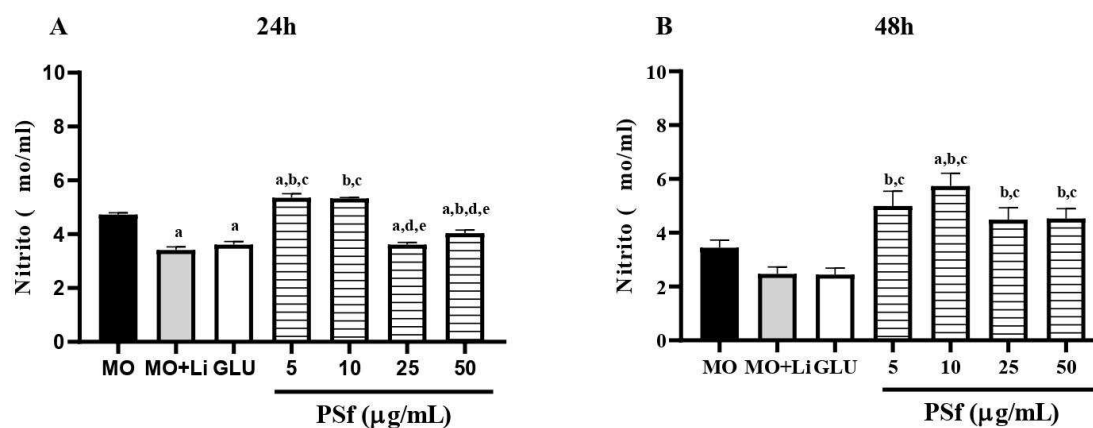
Fonte: Elaborada pela autora. Macrófagos da linhagem J774 foram infectados com *L. infantum* e tratados com Glucantime® (GLU; 2 mg/mL; controle positivo) ou PSf, nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 µg/mL, por 24 h (painel A) e 48 h (painel B). Por microscopia óptica (100x), foram identificados 50 macrófagos típicos e as formas amastigotas dentro destas células. MO+Li: macrófagos infectados e não tratados (controle negativo). Realizado em triplicata e resultados expressos como média ± E.P.M. Significância estatística ($p < 0,05$) vs (b: MO+Li, c: GLU; d: [5 µg/mL]; e: [10 µg/mL]; e f: [25 µg/mL] (ANOVA, Teste de Tukey).

Após as 48 h, os PSf permaneceram reduzindo o número de amastigotas de forma significativa em relação ao grupo MO+Li em $59,00\% \pm 1,92\%$; $52,78\% \pm 4,68\%$; $51,11\% \pm 6,07\%$; $51,42\% \pm 5,99\%$, respectivamente (Figura 6B). O controle positivo, GLU, também manteve a capacidade de reduzir significativamente as formas amastigotas quando comparado ao grupo controle, reduzindo em $75,71\% \pm 4,04\%$.

5.3 Avaliação da produção de óxido nítrico

Nas primeiras 24 h de tratamento, os PSf induziram de forma significativa o aumento da produção de NO, nas concentrações de 5, 10 e 50 µg/mL, quando comparado ao grupo controle infectado (MO+Li: $3,41 \pm 0,11$ µmol/mL), produzindo respectivamente $5,35 \pm 0,15$ µmol/mL; $5,33 \pm 0,08$ µmol/mL; e $4,03 \pm 0,12$ µmol/mL (Figura 7A). Entretanto, após 48 h (Figura 7B), todas as concentrações testadas induziram, de forma significativa, a produção de NO em relação ao grupo MO+Li ($2,46 \pm 0,26$ µmol/mL), produzindo, respectivamente, $4,99 \pm 0,55$ µmol/mL; $5,74 \pm 0,47$ µmol/mL; $4,49 \pm 0,43$ µmol/mL; $4,52 \pm 0,36$ µmol/mL. A produção de NO no grupo controle GLU (2 mg/mL) não apresentou diferença significativa em relação ao grupo MO+Li, em nenhum dos períodos analisados.

Figura 7 – Concentração de óxido nítrico nos macrófagos



Fonte: Elaborada pela autora. Macrófagos da linhagem J774 foram infectados ou não com *L. infantum* e tratados com Glucantime® (GLU; 2 mg/mL) ou PSf, nas concentrações de 5, 10, 25 e 50 µg/mL. Após 24 h (painel A) e 48 h (painel B), os sobrenadantes foram coletados e foi avaliada a produção de nitrito. MO: macrófagos não infectados e MO+Li: macrófagos infectados e não tratados (controle negativo). Realizado em triplicata e resultados expressos como média ± E.P.M. Significância estatística ($p < 0,05$) vs (a: MO; b: MO+Li, c: GLU; d: [5 µg/mL]; e: [10 µg/mL]; e f: [25 µg/mL] (ANOVA, Teste de Tukey).

6 DISCUSSÃO

Os protozoários do gênero *Leishmania* possuem sua superfície celular recoberta por uma membrana altamente especializada, que constitui o primeiro ponto de contato com os diferentes ambientes localizados em seus hospedeiros invertebrados e vertebrados (Alves *et al.*, 2014, p. 139). A expressão controlada dos componentes presentes nessa membrana está conectada ao sucesso da infecção, executando papel fundamental na interação parasito-hospedeiro e tornando-se alvos decisivos para a construção de estratégias de intervenção na transmissão da doença (Cardoso *et al.*, 2020). A membrana plasmática desses parasitos é externamente revestida por uma camada nomeada glicocálice, constituída por uma rede de carboidratos ligados covalentemente a lipídios e proteínas. Esse envoltório é liberado pela própria membrana plasmática por meio de vesículas secretoras, e permanece junto à superfície celular, assessorando as interações entre o parasito e as células do hospedeiro (Alves *et al.* 2014, p. 139).

De modo geral, esse glicocálice é estruturado por glicosilfosfatidilinositol (GPI), lipofosfoglicanos (LPG), glicoinositolfosfolipídeos (GIPLs), proteínas e enzimas (Teufel *et al.*, 2024; Assis *et al.*, 2012). Dentre os principais componentes da superfície das formas promastigotas, evidencia-se o lipofosfoglicano, molécula básica para a constituição do glicocálice e da interação parasito-hospedeiro (Cardoso *et al.*, 2020). Após a entrada do parasito no hospedeiro vertebrado, o LPG é conhecido como um padrão molecular associado ao patógeno (PAMP), sendo reconhecido por elementos do sistema imunológico inato (Forestier *et al.*, 2015; Lázaro-Souza *et al.*, 2018), e sua estrutura sofre alterações em sua composição durante o ciclo evolutivo do parasito. Ademais, essas moléculas realizam papel fundamental na resposta imunomoduladora, por interferirem na estabilidade entre as respostas Th1 e Th2, especialmente por meio da inibição da produção de IL-12 no início da infecção, e mitigam a atividade microbicida dos macrófagos, viabilizando a sobrevivência do protozoário (Assis *et al.*, 2012). Além disso, a metaloprotease GP63 (Leishmanolisina), existente na membrana da *Leishmania*, cliva C3b em iC3b e, portanto, ajuda o parasita a evitar a lise mediada pelo sistema complemento do hospedeiro (Barbalho, 2017), contribuindo para a evasão imunológica e permanência do parasito no hospedeiro vertebrado. Moléculas que interajam com esse glicocálice podem ser de grande valia para impedirem a infecção das células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro, e, conseqüentemente, controlarem a infecção.

Diante disso, os PSf reduziram a sobrevivência das formas promastigotas de *L. infantum*, no tempo de 48 h. Tal resultado sugere que o potencial analisado durante o estudo pode estar sujeito ao tempo de exposição necessário para a ocorrência de interações com componentes existentes na superfície do parasita. Corroborando com o presente estudo, Pires *et al.* (2013) demonstraram que os PS da *S. filiformis* e da alga marinha vermelha *Botryocladia occidentalis* exibiram ação redutora da porcentagem de crescimento e sobrevivência de promastigotas de *L. amazonensis* in vitro. Ademais, os autores sugeriram que esses efeitos estão relacionados à interação dos polissacarídeos com proteínas de ligação na membrana celular dos parasitas, como a heparina.

Mesmo com os resultados positivos sobre as formas promastigotas, seu fácil manejo e menor custo financeiro, existem algumas limitações e diferenças metabólicas frente aos estudos com a forma amastigota (Guimarães-Costa *et al.*, 2014). Os compostos que apresentam ação contra promastigotas poderiam ser inábeis de atravessar a membrana das células, ou de manter a estabilidade contra o baixo pH no interior dos macrófagos. Apesar dessa forma não representar a infecção do hospedeiro mamífero, é importante para a procura por novas alternativas terapêuticas potenciais (Guan; Maser, 2017). Porém, vale ressaltar que a principal desvantagem dos estudos com esse estágio evolutivo é a ausência da célula hospedeira durante os ensaios, descaracterizando o meio natural do parasita. Assim, seus aspectos biológicos, como interações parasita-hospedeiro ou acessibilidade do alvo não são avaliados (Muylder *et al.*, 2011). Por isso, o presente estudo deu continuidade às análises, avaliando o efeito desses polissacarídeos sulfatados contra as formas amastigota.

Nesse contexto, os PSf apresentaram ação leishmanicida contra as formas amastigotas, em ambos os tempos analisados, mesmo em baixas concentrações. Essa é uma grande vantagem na bioprospecção de novos tratamentos, devido à associação diretamente proporcional entre as menores concentrações e a redução de efeitos citotóxicos expressados. Em estudos prévios com os referidos polissacarídeos, Nascimento (2024) analisou a viabilidade de macrófagos J774 tratados com essas biomoléculas, visto que fornecem dados iniciais sobre possíveis alterações ou toxicidade nos rins e sistema imunológico de compostos candidatos a fármacos (Silva *et al.*, 2019). Além disso, esse teste, ao ser realizado em macrófagos, é fundamental, porque representa o ambiente onde acontece a reprodução assexuada do parasito no hospedeiro vertebrado. Nesse estudo, os autores demonstraram que os polissacarídeos sulfatados da *Solieria filiformis* apresentaram citotoxicidade celular acima de 50%, apenas na concentração de 100 µg/mL, no tempo de 48 h. Por isso, o presente estudo optou por utilizar os PSf na concentração máxima de 50 µg/mL.

Corroborando com o presente estudo, Nascimento (2024) demonstrou que os PS de *S. filiformis* e da alga marinha vermelha *Gracilaria birdiae* possuem efeito leishmanicida contra as formas amastigota de *Leishmania braziliensis*, nas mesmas concentrações. Kangussu-Marcolino *et al.* (2015) avaliaram *in vitro* a ação leishmanicida das carragenanas extraídas das algas vermelhas *Gymnogongrus griffithsiae* e *Eucheuma denticulatum*, que apresentaram redução das formas amastigotas de *L. amazonensis* de até 50% e 98% a 10 µg/mL, respectivamente.

Diversos estudos comprovam o efeito papel imunomodulador dos polissacarídeos sulfatados, via regulação positiva de NO e EROs, além da indução de citocinas pró-inflamatórias (Sharma *et al.*, 2014; Kar *et al.*, 2011). Visando isso, o presente estudo investigou a produção de óxido nítrico perante à infecção por *L. infantum* e tratamento com os PSf, uma vez que, macrófagos ativados podem produzir NO e, por meio dessa via, efetivar a eliminação de microrganismos fagocitados, especialmente parasitas, como a *Leishmania* (Scorza *et al.*, 2017; Kalantari *et al.*, 2014; Korhonen *et al.*, 2005).

Em ambos os tempos analisados, os PSf aumentaram os níveis de NO, favorecendo a hipótese de que esses polissacarídeos sulfatados podem impulsionar mecanismos intrínsecos à imunidade inata. Os dados obtidos são consistentes com o que é encontrado na literatura. Khongthong *et al.* (2021) observaram que galactanas sulfatadas isoladas da alga marinha vermelha *Gracilaria fisheri* apresentaram atividades imunoestimuladoras, aumentando a secreção de NO e de mRNA da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) por macrófagos J774. Da mesma forma, Teles *et al.* (2021) avaliaram o tratamento de macrófagos com as galactanas sulfatadas obtidas de três espécies de algas marinhas vermelhas, *Gracilaria cornea*, *G. birdiae* e *Solieria filiformis*, e observaram que esses PS estimularam a liberação de NO por macrófagos RAW 264.7. Em pesquisa realizada por Pérez-Recalde *et al.* (2014), foi evidenciado que o tratamento de macrófagos RAW 264.7 com PS da alga marinha vermelha *Nemalion helminthoides* apresentou alto efeito imunomodulador, com produção significativa de NO, que quase dobrou os níveis em relação ao controle.

Sabe-se que diferentes polissacarídeos podem se ligar a vários receptores na superfície dos macrófagos, evidenciando que os polissacarídeos podem ser reconhecidos por macrófagos pelos receptores manose-fucose (Martinez-Pomares *et al.*, 2006; Leung *et al.*, 2006; Bohn; Bemiller, 1995). Essa interação pode desencadear a ativação de moléculas alvo, resultando em contribuições intracelulares para o efeito leishmanicida. Os fatores associados com o efeito leishmanicida de PS para algumas espécies de algas marinhas não estão bem

esclarecidos. Entretanto, alguns autores constataram que a estimulação de células, como os macrófagos, por esses polissacarídeos depende da quantidade de grupos sulfato presentes em sua estrutura (Leiro *et al.*, 2007; Jiang *et al.*, 2013).

7 CONCLUSÃO

Os polissacarídeos sulfatados da alga marinha vermelha *Solieria filiformis* apresentaram atividade leishmanicida contra as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania infantum* e o efeito anti-amastigota está, provavelmente, relacionado com uma capacidade imunomoduladora desses polissacarídeos, uma vez que os referidos foram capazes de estimular a produção de óxido nítrico pelos macrófagos. Entretanto, mais estudos são necessários para melhor explicar seu mecanismo de ação.

REFERÊNCIAS

- AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. FISHERIES DEPARTMENT. **The state of world fisheries and aquaculture**. Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations, 2018. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiTkve47sWVAxVLrpUCHXwPM-YQFnoECBYQAAQ&url=https%3A%2F%2Fopenknowledge.fao.org%2Fserver%2Fapi%2Fcore%2Fbitstreams%2F6fb91ab9-6cb2-4d43-8a34-a680f65e82bd%2Fcontent&usg=AOvVaw3ikE5aWA9QM6HgLy6JtS0y&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr. 2026
- AGUIAR, P. F.; RODRIGUES, R. K. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. **Revista Unimontes Científica**, v. 19, n. 1, p. 192-204, 2017. Disponível em: <<https://www.studocu.com/pt-br/document/centro-universitario-mauricio-de-nassau/parasitologia/leishmaniose-visceral-no-brasil-revisao-critica-revista-unimontes-v-19-n1/157013850?sid=3dbc403c-dfbb-4e57-841e-501d56d9a9361783616625>>. Acesso em: 11 abr. 2026
- ALIPOUR, H. J. *et al.* Effects of sulfated polysaccharides from green alga *Ulva intestinalis* on physicochemical properties and microstructure of silver carp surimi. **Food Hydrocolloids**, v. 74, p. 87-96, 2018. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiG5uflicaVAXWJqZUCHR7wF_AQFnoECBoQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F318879632_Effects_of_sulfated_polysaccharides_from_green_alga_Ulva_intestinalis_on_physicochemical_properties_and_microstructure_of_silver_carp_surimi&usg=AOvVaw3NulWdLNcY4mHkGWcnfx17&opi=89978449>. Acesso em: 6 jun. 2026
- ALVAREZ-LORENZO, C. *et al.* Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 9, p. 1148-1171, 2013. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwinmf_0icaVAXUqq5UCHTuOAe8QFnoECBsQAAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fabs%2Fpii%2FS0169409X13001014&usg=AOvVaw0Sr5prJBteFhQGALuGrnoD&opi=89978449>. Acesso em: 6 jun. 2026
- ALVES, C. R. *et al.* Componentes de Superfície do Parasito eo Papel na Interação Parasito-Hospedeiro. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (org.). **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p. 138-157. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi0uY2DisaVAXVzkZUCHXKDLH8QFnoECCIQAQ&url=https%3A%2F%2Fbooks.scielo.org%2Fid%2Fdgkx2%2Fpdf%2Fconceicao-9788575415689.pdf&usg=AOvVaw1Dv9-BL-t-B17qryiPmPTk&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr. 2026
- ALVES, F. *et al.* Recent development of visceral leishmaniasis treatments: successes, pitfalls, and perspectives. **Clinical microbiology reviews**, v. 31, n. 4, p. 10.1128/cmr. 00048-18, 2018. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwisnYyQisaVAXV5lZUCHYxhBR4QFnoECBoQAAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F30158301%2F&usg=AOvVaw0_boB3SWcWYyYXg_OuuMJd&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr. 2026

ARAÚJO, I. W. F. *et al.* Effects of a sulfated polysaccharide isolated from the red seaweed *Solieria filiformis* on models of nociception and inflammation. **Carbohydrate polymers**, v. 86, n. 3, p. 1207-1215, 2011. Disponível em:
 <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwimipyWisaVAXUjs5UCHeTzOjoQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodico.ufc.br%2Fhandle%2Fuiucf%2F16953&usg=AOvVaw0DueE4TNLmPScArx1J7AUD&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr. 2026

ASSIS, R. R. *et al.* Glycoinositolphospholipids from *Leishmania braziliensis* and *L. infantum*: modulation of innate immune system and variations in carbohydrate structure. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 2, p. e1543, 2012. Disponível em:
 <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-vuedisaVAXUkl5UCHT_I0xwQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fjournals.plos.org%2Fplosntds%2Farticle%3Fid%3D10.1371%2Fjournal.pntd.0001543&usg=AOvVaw3hMfuztZzClVnV7hrrRbch&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

ASSIS, T. S. M. de *et al.* Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 17, n. 2, p. 107-116, 2008. Disponível em:
 <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjRrLmrisaVAXUWrpuCHbulLk4QFnoECB0QAQ&url=http%3A%2F%2Fscielo.iec.gov.br%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS1679-49742008000200004&usg=AOvVaw21xzgcJovNNHn98jL9kyqg&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr. 2026

ASSREUY, A. M. S. *et al.* Vascular effects of a sulfated polysaccharide from the red marine alga *Solieria filiformis*. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 8, p. 1934578X1000500825, 2010. Disponível em:
 <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwifra60isaVAXX3npUCHRCTLAsQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F20839633%2F&usg=AOvVaw2FaR9V4bBkEP9-ymtiSZaq&opi=89978449>>. Acesso em: 16 maio 2026

BACHUR, T. P. R. Fatores De Risco Para Recidiva Da Leishmaniose Visceral Em Pacientes Coinfectados Por *Leishmania*/Hiv. **Doenças infecciosas e parasitárias no contexto brasileiro –Volume 4**, 2023. Disponível em:
 <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiYhLy7isaVAXWlj5UCHQX_M2wQFnoECB0QAQ&url=https%3A%2F%2Fampllaeditora.com.br%2Fbooks%2F2023%2F04%2FDoencasInfecciosasParasitariasV4.pdf&usg=AOvVaw0JrX4n8aA1REoPIIeAk_k4&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

BAPTISTA, C. *et al.* *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. **Experimental Parasitology**, v. 121, n. 4, p. 317-322, 2009. Disponível em:
 <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiYsbjKisaVAXVMrZUCHWMSPVgQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F19135053%2F&usg=AOvVaw2jW9Ir8gwFnygkfz91hQVZ&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr. 2026

BARBALHO, M. S. **Potencial imunogênico da proteína GP63 codificada por múltiplos genes parálogos em *Leishmania braziliensis*** 2017. 2017. 89 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia em Saúde) - Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2017. Disponível em:

<<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/arc-28049>>. Acesso em: 11 abr. 2026

BASTOS, M. M. *et al.* Quimioterapia antileishmanias: uma revisão da literatura. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 2072-2104, 2016. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjFy-fgisaVAXXpkZUCHWphFw4QFnoECBwQAQ&url=https%3A%2F%2Frvq-sub.sbq.org.br%2Findex.php%2Frvq%2Farticle%2Fview%2F1836&usg=AOvVaw2D-veGm5JO6-u5i7DmTkJ_&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

BENCHIMOL, J. L. *et al.* Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 14, p. 611-626, 2019. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj675fnisaVAXUzIJUCHdfKFokQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fww.w.scielo.br%2Fj%2Fbgoeldi%2Fa%2FdRXYXKb5B6TJZV7HrvpjBRCL%2F&usg=AOvVaw3ZI_mlljGNXnpBOPHxnthW&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

BIXLER, H. J.; PORSE, H. A decade of change in the seaweed hydrocolloids industry. **Journal of applied Phycology**, v. 23, n. 3, p. 321-335, 2011. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjpkstntisaVAXVlqpUCHfhJIEAQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fww.w.algaebase.org%2Fsearch%2Fbibliography%2Fdetail%2F%3Fbiblio_id%3D46694&usg=AOvVaw0Pam0aW3xY2Om8GzBKmGbA&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr. 2026

BLAINEAU, C. *et al.* A novel microtubule-depolymerizing kinesin involved in length control of a eukaryotic flagellum. **Current Biology**, v. 17, n. 9, p. 778-782, 2007. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiOtqP2isaVAXV7r5UCHbtsHeoQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F17433682%2F&usg=AOvVaw2yERr5JH_bflmwLdq7odVP&opi=89978449>. Acesso em: : 16 maio 2026

BOHN, J. A.; BEMILLER, J. N. (1→3)-β-d-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. **Carbohydrate polymers**, v. 28, n. 1, p. 3-14, 1995. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0144861795000763?casa_token=FEv6r5haUmoAAAAA:-WGjMRVT8okB4L2XilXY-E_Tksfqoe3LCR9SmJLySqLvNDWu_Nc68IildLjTAUCi_GmWc6TVAug>. Acesso em: 16 maio 2026

BRASIL. Guia de Bolso Leishmaniose Visceral. Conselho Federal de Medicina Veterinária. **Comissão Nacional de Saúde Pública Veterinária**. 1. ed. Brasília, 2020. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiWuayWi8aVAXVxhJUCHdrgM9IQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Frmvsp.gov.br%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F02%2Fguia-bolso-leishmaniose_v2.pdf&usg=AOvVaw3kgrlW8YtLOj53RYOukYmE&opi=89978449>. Acesso em: 21 mar. 2026

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica Conjunta nº 146/2024-CGZV/DEDT/SVSA/MS e CGLAB/SVSA/MS**. Orientações para o uso do teste rápido para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana, com foco na ampliação da descentralização para unidades básicas de saúde. Brasília, DF: MS, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-conjunta-no-146-2024-cgzv-dedt-svsa-e-cglab-svsa-ms.pdf/view>>. Acesso em: 16 maio 2026

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: <[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwinvduei8aVAXUZs5UCHQePDgkQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fdiva.sc.gov.br%2Fphocadownload%2Fdoencas-agrivos%2FLeishmaniose%2520Tegumentar%2520Americana%2520\(LTA\)%2FPublica%25C3%25A7%25C3%25B5es%2FManual-orientaAao-LTA_V02.pdf&usg=AOvVaw0ptpOT00_UoooIzPccxIY3&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwinvduei8aVAXUZs5UCHQePDgkQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fdiva.sc.gov.br%2Fphocadownload%2Fdoencas-agrivos%2FLeishmaniose%2520Tegumentar%2520Americana%2520(LTA)%2FPublica%25C3%25A7%25C3%25B5es%2FManual-orientaAao-LTA_V02.pdf&usg=AOvVaw0ptpOT00_UoooIzPccxIY3&opi=89978449)>. Acesso em: 22 mar. 2026

BURNS JR, J. M. *et al.* Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 2, p. 775-779, 1993. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwipu8qwi8aVAXVUtJUCHSTIJf8QFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F8421715%2F&usg=AOvVaw1bXivGzlUMD4TgbfRx1jPy&opi=89978449>>. Acesso em: 16 maio 2026

CAO, Y. *et al.* Specific binding of trivalent metal ions to λ -carrageenan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 109, p. 350-356, 2018. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwinjoa8i8aVAXUCrZUCHZNtBqwQFnoECB0QAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F29269011%2F&usg=AOvVaw3WFzh9851Z-rYhIA-M0x5O&opi=89978449>>. Acesso em: 6 jun. 2026

CARDOSO, C. A. *et al.* Lipophosphoglycans from dermatropic *Leishmania infantum* are more pro-inflammatory than those from viscerotropic strains. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 115, p. e200140, 2020. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjg68HHi8aVAXUMpJUCHZgZLmQQFnoECB8QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fj%2Fmioc%2Fa%2F%2F5kDtxH7BbsW3yqC3bBZqrc%2Fabstract%2F%3Fflang%3Den&usg=AOvVaw3SMtT7Jf8f_juKYttdSLku&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

CARLUCCI, M. J. *et al.* Antiherpetic and anticoagulant properties of carrageenans from the red seaweed *Gigartina skottsbergii* and their cyclized derivatives: correlation between structure and biological activity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 20, n. 2, p. 97-105, 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813096011452>>. Acesso em: 20 maio 2026

CARVALHO, I. P. S. F. *et al.* Treatment with liposomal amphotericin b for all confirmed cases of human visceral leishmaniasis in Brazil: A budget impact analysis. **Value in Health Regional Issues**, v. 23, p. 77-84, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109920306282>>. Acesso em: 3 maio 2026

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (org.). **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p. 131-155. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi0uY2DisaVAXVzkZUCHXKDLH8QFnoECCIQAQ&url=https%3A%2F%2Fbooks.scielo.org%2Fid%2Fdgkx2%2Fpdf%2Fconceicao-9788575415689.pdf&usg=AOvVaw1Dv9-BL-t-B17qryiPmPTk&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr. 2026

COSTA A. C. S. *et al.* Immune Responses in Leishmaniasis: An Overview. **Trop Med Infect Dis**. 2022 Mar 31;7(4):54. doi: 10.3390/tropicalmed7040054. PMID: 35448829; PMCID: PMC9029249. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2414-6366/7/4/54>>. Acesso em: 3 maio 2026

COSTA, L. S. *et al.* Biological activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 64, n. 1, p. 21-28, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332209000432?casa_token=3n2qGQ3_w6cAAAAA:8brHE4YfOKvW4lNcvp7nHSTRZeAoEFbYMkFbYSIWPDhHtqZB9nNNwk2tfjsLwRT1OQ1V-P0ytbY>. Acesso em: 3 maio 2026

COTA, G. F. *et al.* Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 4, p. e2816, 2014. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002816>>. Acesso em: 28 abr 2026

COTAS, J. *et al.* A comprehensive review of the nutraceutical and therapeutic applications of red seaweeds (Rhodophyta). **Life**, v. 10, n. 3, p. 19, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-1729/10/3/19>>. Acesso em: 3 maio 2026

CROFT, S. L.; COOMBS, Graham H. Leishmaniasis—current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends in parasitology**, v. 19, n. 11, p. 502-508, 2003. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjrw d7_i8aVAXVlRpUCHfwgETUQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F14580961%2F&usg=AOvVaw0NhOPm7yvkjvK4AfcxRoj2&opi=89978449>. Acesso em: 3 maio 2026

DA MATA, J. P. **Morte celular de macrófagos infectados in vitro com Leishmania**: indução de apoptose por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e de necrose por *Leishmania (Viannia) guyanensis*. 2015. 117 f. Tese (Doutorado em Bioquímica e Imunologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiYvtaGjMaVAXW5uZUCHZSQGF4QFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fbdt.ibict.br%2Fvufind%2FRecord%2FUFGM_05774d6d069ed4a6c4ccfe8cfa4b247d%3Fp>

rint%3D1&usg=AOvVaw2kscpa1arvbTfKtun5vfaR&opi=89978449>. Acesso em: 3 maio 2026

DANTAS-TORRES, F.. Canine leishmaniosis in south america. **Parasites & Vectors**, v. 2, n. Suppl 1, p. S1, 2009. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiQrYqOjMaVaxWMpZUCHR8aFu8QFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1186%2F1756-3305-2-S1-S1&usg=AOvVaw0VcOvEHgJ6nhpoFaSRR1Ee&opi=89978449>>. Acesso em: 28 abr 2026

DIAS, G. M. C. *et al.* Leishmaniose: Revisão da Integrativa da Literatura. **Periódicos Brasil. Pesquisa Científica**, v. 3, n. 2, p. 435-449, 2024. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjRwLKUjMaVaxVopJUCHdegPNoQFnoECB4QAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicosbrasil.emnuvens.com.br%2Frevista%2Farticle%2Fview%2F68&usg=AOvVaw2SjBBomRuzAKIkH-HRe_tB&opi=89978449>. Acesso em: 28 abr 2026

DUBESSAY, P. *et al.* Cell cycle-dependent expression regulation by the proteasome pathway and characterization of the nuclear targeting signal of a Leishmania major Kin-13 kinesin.

Molecular Microbiology, v. 59, n. 4, p. 1162-1174, 2006. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2958.2005.05013.x>>. Acesso em: 28 maio 2026

ERMAKOVA, E.; SKVORTSOVA, P.; ZUEV, Y. Molecular structure and interactions in carrageenan-gelatin complexes: A combined computational and experimental study. **Journal of Molecular Structure**, p. 144185, 2025. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286025028315?casa_token=mylh9CtuNdEAAAAA:VpubcO3C5V29dqG0YzhHfe0Lv3eaUZ_aanH6S4nUO_Yy14daEe_r7Aubxk4SDNRd95PFRgJqZgc>. Acesso em: 18 jun 2026

FARIA, A. R.; DE ANDRADE, H. M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 3, n. 2, p. 11-11, 2012. Disponível em: <<https://ojs.iec.gov.br/rpas/article/view/901>>. Acesso em: 20 maio 2026

FARIAS, W. R. L. *et al.* Structure and Anticoagulant Activity of Sulfated Galactans: Isolation of a unique sulfated galactan from the red alga *Botryocladia occidentalis* and comparison of its anticoagulant action with that of sulfated galactans from invertebrates. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 38, p. 29299-29307, 2000. Disponível em:

<[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)79404-6/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)79404-6/fulltext)>. Acesso em: 16 maio 2026

FORESTIER, C.; GAO, Q.; BOONS, G. Leishmania lipophosphoglycan: how to establish structure-activity relationships for this highly complex and multifunctional glycoconjugate?. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 4, p. 193, 2015. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2014.00193/full>>. Acesso em: 20 maio 2026

FRANCO, L. H. *et al.* Autophagy downstream of endosomal Toll-like receptor signaling in macrophages is a key mechanism for resistance to Leishmania major infection. **Journal of Biological Chemistry**, v. 292, n. 32, p. 13087-13096, 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820385392>>. Acesso em: 14 jun 2026

FREIRE, M. L. *et al.* Performance of serological tests available in Brazil for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 7, p. e0007484, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007484>>. Acesso em: 28 abr 2026

GREEN, L. C. *et al.* Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. **Analytical biochemistry**, v. 126, n. 1, p. 131-138, 1982. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwje6p_TjMaVAXWmlZUCHW1KDk0QFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F7181105%2F&usg=AOvVaw0SUuxHj-aM-QoaHRKxIJRJ&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

GHOSH, J. *et al.* Liposomal cholesterol delivery activates the macrophage innate immune arm to facilitate intracellular *Leishmania donovani* killing. **Infection and immunity**, v. 82, n. 2, p. 607-617, 2014. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwihwZ_bjMaVAXXAq5UCHUuTCWgQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F24478076%2F&usg=AOvVaw2Crj-12LKRVIff4vgbj-z_&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

GOMES, L. O. S. *et al.* Comportamento dos índices relacionados à morbidade hospitalar por Leishmaniose Visceral no Brasil: Retrato de 6 anos (2018-2023). **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 6, p. 555-566, 2024. Disponível em: <<https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2293>>. Acesso em: 28 abr 2026

GOUVÊA, T. G. **Associação entre estado nutricional e infecção assintomática por *Leishmania infantum* em moradores de áreas endêmicas para leishmaniose visceral no município de Teresina, Piauí**. 88 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<https://www.bdt.uerj.br:8443/handle/1/7270>>. Acesso em: 28 abr 2026

GRASSAUER, A. *et al.* Iota-Carrageenan is a potent inhibitor of rhinovirus infection. **Virology journal**, v. 5, n. 1, p. 107, 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/1743-422X-5-107>>. Acesso em: 14 jun 2026

GUAN, X. L.; MÄSER, P. Comparative sphingolipidomics of disease-causing trypanosomatids reveal unique lifecycle-and taxonomy-specific lipid chemistries. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 13617, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-017-13931-x>>. Acesso em: 7 jun 2026

GUIMARÃES-COSTA, A. B. *et al.* 3'-nucleotidase/nuclease activity allows *Leishmania* parasites to escape killing by neutrophil extracellular traps. **Infection and immunity**, v. 82, n. 4, p. 1732-1740, 2014. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.01232-13>>. Acesso em: 28 abr 2026

HOLANDA, T. B. L. *et al.* Growth and iota-carrageenan from the red seaweed *Solieria filiformis* (Rhodophyta, Solieriaceae) cultivated in the Ceara State coast, Brazil. **Aquaculture International**, v. 33, n. 3, p. 186, 2025. Disponível em:

<https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s10499-025-01864-6&casa_token=UYE0GK_CLJcAAAAA:TwfyiRIZxUHtECGooA4AX20Exe_wctVeCwh1ec9ZFTQK5Q-4aMcspi_NFUOVP7k9bNdprXZXFAb_4yjbIA>. Acesso em: 14 jun 2026

JERVIS, S. *et al.* Variations in visceral leishmaniasis burden, mortality and the pathway to care within Bihar, India. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 601, 2017. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-017-2530-9>>. Acesso em: 28 abr 2026

JIANG, Z. *et al.* Importance of sulfate groups for the macrophage-stimulating activities of ascophyllan isolated from the brown alga *Ascophyllum nodosum*. **Carbohydrate research**, v. 380, p. 124-129, 2013. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https%3A%2F%2Fwww.science-direct.com%2Fscience%2Farticle%2Fabs%2Fpii%2FS0008621513002243&ved=0CAEQ1fkOahcKEwjgpxyqjcaVAXUAAAAAHQAAAAAQAw&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

JIAO, G. *et al.* Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. **Marine drugs**, v. 9, n. 2, p. 196-223, 2011. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi-j5mxjcaVAXXkp5UCHdNvPd8QLFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F21566795%2F&usg=AOvVaw0Y_udqcYRFe_PzmSHJe60t&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

JUNAID, P. M. *et al.* Polysaccharide-based hydrogels for microencapsulation of bioactive compounds: A review. **Journal of Agriculture and Food Research**, v. 15, p. 101038, 2024. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666154324000759>>. Acesso em: 14 jun 2026

KALANTARI, H. *et al.* Effect of topical nanoliposomes of paromomycin on rats liver and kidney. **Jundishapur journal of natural pharmaceutical products**, v. 9, n. 4, p. e17565, 2014. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4302405/>>. Acesso em: 7 jun 2026

KANGUSSU-MARCOLINO, M. M. *et al.* Acid heteropolysaccharides with potent antileishmanial effects. **International journal of biological macromolecules**, v. 81, p. 165-170, 2015. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813015004675>>. Acesso em: 20 maio 2026

KAR, S.; SHARMA, G.; DAS, P. K. Fucoidan cures infection with both antimony-susceptible and-resistant strains of *Leishmania donovani* through Th1 response and macrophage-derived oxidants. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n. 3, p. 618-625, 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article-abstract/66/3/618/732291>>. Acesso em: 14 jun 2026

KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: complexity at the host–pathogen interface. **Nature reviews microbiology**, v. 9, n. 8, p. 604-615, 2011. Disponível em:

<https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nrmicro2608/briefing/signup&casa_token=JACQqYUcPBcAAAAA:84CPWu3EiohPYcRWX1WCukKY_VDGqQNtAMAL76CUkj-l-Pktak-pGmcsZc1jVBfANaCIsuTl6XFQX4rwQQ>. Acesso em: 28 abr 2026

KHONGTHONG, S. et al. Characterization and immunomodulatory activity of sulfated galactan from the red seaweed *Gracilaria fisheri*. **International journal of biological macromolecules**, v. 189, p. 705-714, 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813021018560?casa_token=SXQj7LUBxT4AAAAA:NQA2sCjrohv2rnW5wU13hkhzTlJCjKsE-hhyYllw6VbeeuzG3o_t5w9CMgoLKavraayrKQ42o-s>. Acesso em: 14 jun 2026

KIP, A. E. *et al.* Clinical pharmacokinetics of systemically administered antileishmanial drugs. **Clinical pharmacokinetics**, v. 57, n. 2, p. 151-176, 2018. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-017-0570-0>>. Acesso em: 28 abr 2026

KONG, F. *et al.* Transcriptional profiling in experimental visceral leishmaniasis reveals a broad splenic inflammatory environment that conditions macrophages toward a disease-promoting phenotype. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 1, p. e1006165, 2017. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006165>>. Acesso em: 28 abr 2026

KORHONEN, R. *et al.* Nitric oxide production and signaling in inflammation. **Current Drug Targets-Inflammation & Allergy**, v. 4, n. 4, p. 471-479, 2005. Disponível em:

<<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdtia/2005/00000004/00000004/art00008>>. Acesso em: 14 jun 2026

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Revista iberoamericana de micología**, v. 26, n. 4, p. 223-227, 2009. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwig6LGejsaVAXWFqZUCHcw7Fq4QFnoECBoQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.reviberoammicol.com%2F2009-26%2F223227.pdf&usg=AOvVaw2WX3fHuPpbiAmja4xrxNry&opi=89978449>>. Acesso em: 28 abr 2026

LÁZARO-SOUZA, M. *et al.* Leishmania infantum lipophosphoglycan-deficient mutants: a tool to study host cell-parasite interplay. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 626, 2018. Disponível em:

<<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2018.00626/full>>. Acesso em: 7 mar 2026

LEIRO, J. M. *et al.* Immunomodulating activities of acidic sulphated polysaccharides obtained from the seaweed *Ulva rigida* C. Agardh. **International immunopharmacology**, v. 7, n. 7, p. 879-888, 2007. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576907000586?casa_token=X5zrqR_7rVQAAAAA:97J14HZYSw9n9Oz6ZgUUPAMkpm2rSlcyxzaFbQg_5BTYptUiHcABmCIq5mZ1SzmOkGWP7TPlASQ>. Acesso em: 3 jun 2026

LEUNG, M. Y. K. *et al.* Polysaccharide biological response modifiers. **Immunology letters**, v. 105, n. 2, p. 101-114, 2006. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247806000770?casa_token=GduzGIiLJs4AAAAA:zmjwhC33MXtwDl6L0SGCuZgJH9UZvN9qmQd6N65dDtPggjMbw9_mOVXw5gWidjJvDdfv-7aTBVQ>. Acesso em: 14 abr. 2026

LIMA, M. I. S. *et al.* Genotoxic effects of the antileishmanial drug glucantime®. **Archives of toxicology**, v. 84, n. 3, p. 227-232, 2010. Disponível em:

<https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-009-0485-0&casa_token=5myDWq-lG6EAAAAA:rooywImdbS-hSigmHXXkRcD2lTIDAFxBARCivBQy0TEvHDyetmm3SOsOnI2b_68bGUhB4_5KKdskOF4-ag>. Acesso em: 28 abr 2026

LITTLE, S. M. *et al.* Antibacterial compounds in green microalgae from extreme environments: a review. **Algae**, v. 36, n. 1, p. 61-72, 2021. Disponível em:

<<http://www.e-algae.org/journal/view.php?number=2940>>. Acesso em: 14 jun 2026

LIU, J. *et al.* Different extraction methods bring about distinct physicochemical properties and antioxidant activities of Sargassum fusiforme fucoidans. **International journal of biological macromolecules**, v. 155, p. 1385-1392, 2020. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiRweSPj8aVAXwXwjZUCHQ6fEYcQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fabs%2Fpii%2FS0141813019365043&usg=AOvVaw1odlOV1ZGXZxRPtrHXaGru&opi=89978449>>. Acesso em: 13 maio 2026

LIYANAGE, N. M. *et al.* Sulfated polysaccharides from seaweeds: A promising strategy for combatting viral diseases—A review. **Marine Drugs**, v. 21, n. 9, p. 461, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-3397/21/9/461>>. Acesso em: 14 abr. 2026

LOURENÇO, V. F. **Leishmaniose visceral e coinfeções em seres humanos e animais domésticos**: uma revisão de literatura. 2023. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) –Bacharelado em Medicina Veterinária, Centro de Saúde e Tecnologia Rural,

Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2023. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiv8oyoj8aVAXXSrJUCHRP3KFIQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Fdspace.sti.ufcg.edu.br%2Fhandle%2Friuufcg%2F44006&usg=AOvVaw1A9f9GnFLGdLw1DzBsQSHO&opi=89978449>>. Acesso em: 14 abr. 2026

LUTZ, A.; NEIVA, A. Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 4, n. 1, p. 84-95, 1912. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/mioc/a/zJmRfQPrKFyG9Z6DvnnQcyr/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 14 abr. 2026

MARTINEZ-POMARES, L. *et al.* Carbohydrate-independent recognition of collagens by the macrophage mannose receptor. **European journal of immunology**, v. 36, n. 5, p. 1074-1082, 2006. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.200535685?casa_token=_JkzZJoRZwsAAAAA:7OF16oLira9WeybcE93DoxDVxPtVIDLMNA_FATAQykbY1cM54DS1CyHHTRPSLaNT0_ZheTo_5l6QuYJ9>. Acesso em: 14 jun 2026

MEDINA-COLORADO, A. A. *et al.* Splenic CD4⁺ T cells in progressive visceral leishmaniasis show a mixed effector-regulatory phenotype and impair macrophage effector function through inhibitory receptor expression. **PLoS one**, v. 12, n. 1, p. e0169496, 2017. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169496>>. Acesso em: 14 jun 2026

MIŠURCOVÁ, L. *et al.* Health benefits of algal polysaccharides in human nutrition. **Advances in food and nutrition research**, v. 66, p. 75-145, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123945976000033>>. Acesso em: 14 jun 2026

MOIRANO, G. *et al.* Spatio-temporal pattern and meteo-climatic determinants of visceral leishmaniasis in Italy. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 7, n. 11, p. 337, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2414-6366/7/11/337>>. Acesso em: 14 abr 2026

MUYLDER, G. *et al.* A screen against Leishmania intracellular amastigotes: comparison to a promastigote screen and identification of a host cell-specific hit. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 5, n. 7, p. e1253, 2011. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001253>>. Acesso em: 25 mar 2026

NAGAHAWATTA, D. P. *et al.* Functions and values of sulfated polysaccharides from seaweed. **Algae**, v. 38, n. 4, p. 217-240, 2023. Disponível em: <<https://www.e-algae.org/upload/pdf/algae-2023-38-12-1.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2026

NASCIMENTO, R. P. **Efeito Leishmanicida in vitro contra Leishmania braziliensis dos Polissacarídeos Sulfatados das Algas Marinhas Solieria filiformis e Gracilaria birdiae**. 2024. Dissertação (Mestrado em Patologia - Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2024).

NAUER, F.; LOPES FILHO, E. A. P. Introdução às macroalgas marinhas. In: RAYMUNDO, C. E. V. *et al.* (Org.). **VII Botânica no Inverno 2017**. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Departamento de Botânica, 2017. 15-22 p. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Leyde-Nayane-Silva/publication/334429808_Anatomia_floral_esporogenese_e_gametogenese/links/5d28ad67299bf1547cb10a7d/Anatomia-floral-esporogenese-e-gametogenese.pdf#page=15>. Acesso em: 25 mar 2026

OLIVEIRA, C. B. S. **Atividade dos constituintes da saliva de flebotomíneos na infecção por Leishmania e sua possível utilização no controle da Leishmaniose**: uma revisão. 2016 63 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)- Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/bitstreams/b9a621f2-bdec-482e-9749-99fb5efbd238/download>>. Acesso em: 14 abr 2026

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Leishmanioses**: informe epidemiológico das Américas, n. 14, dezembro de 2025. Washington, DC: OPAS, 2025. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiwyKvokMaVAxVBqpUCHRB_H1MQFnoECB4QAQ&url=https%3A%2F%2F>

2Fwww.paho.org%2Fpt%2Fdocumentos%2Fleishmanioses-informe-epidemiologico-da-regiao-das-americas-no-14-dezembro-2025&usg=AOvVaw2uuyoA3CAFZdUVbqdy54aQ&opi=89978449>. Acesso em: 21 mar 2026

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Plano de ação para fortalecer a vigilância e o controle das leishmanioses nas Américas, 2023-2030**. Washington, DC: OPAS, 2024. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/61620>>. Acesso em: 21 mar 2026

PACHECO-FERNANDEZ, T. *et al.* Understanding the immune responses involved in mediating protection or immunopathology during leishmaniasis. **Biochemical Society Transactions**, v. 49, n. 1, p. 297-311, 2021. Disponível em: <<https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/49/1/297/227607>>. Acesso em: 29 maio 2026

PASSOS, N. M. **Avaliação do desempenho de proteínas recombinantes no diagnóstico de leishmaniose visceral humana (estudo de fase I)**. 2025. 66 f. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana e Experimental) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2025. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/handle/ri/43722>>. Acesso em: 29 maio 2026

PEÑUELA, A. *et al.* Anti-Herpes simplex virus (HSV-1) activity and antioxidant capacity of carrageenan-rich enzymatic extracts from *Solieria filiformis* (Gigartinales, Rhodophyta). **International journal of biological macromolecules**, v. 168, p. 322-330, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020352223?casa_token=zoQfoxWXOm4AAAAA:2rPrQzgwEYUfLgKzsRsFh9TkP96pgBKbtvm8idAgdPuOYeI3NaAPs7k3-OU-Fclt6JeHLtylk2s>. Acesso em: 29 maio 2026

PEREIRA, L.; GHEDA, S. F.; RIBEIRO-CLARO, P. J. A. Analysis by vibrational spectroscopy of seaweed polysaccharides with potential use in food, pharmaceutical, and cosmetic industries. **International Journal of Carbohydrate Chemistry**, v. 2013, n. 1, p. 537202, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128098165000062>>. Acesso em: 10 jun 2026

PÉREZ-RECALDE, M. *et al.* In vitro and in vivo immunomodulatory activity of sulfated polysaccharides from red seaweed *Nemalion helminthoides*. **International journal of biological macromolecules**, v. 63, p. 38-42, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813013005680?casa_token=xW0Rv8Piw6MAAAAA:deG0wkpyoVWzC6a_ftG04aERisaY7p_kJp7d9MfPLW25hHM4g9LQ_qZSkWOfNJbMotS19zykQtE>. Acesso em: 14 jun 2026

PHAM, T. T. H.; LOISEAU, P. M.; BARRATT, G. Strategies for the design of orally bioavailable antileishmanial treatments. **International journal of pharmaceuticals**, v. 454, n. 1, p. 539-552, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517313006613>>. Acesso em: 14 jun 2026

PIRES, C. L. *et al.* Evaluation of macroalgae sulfated polysaccharides on the Leishmania (L.) amazonensis promastigote. **Marine drugs**, v. 11, n. 3, p. 934-943, 2013.

RAMADAN, N. E. *et al.* Marine algal polysaccharides for drug delivery applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 295, p. 139551, 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-3397/11/3/934>>. Acesso em: 20 jun 2026

RIBEIRO-GOMES, F. L. *et al.* Site-dependent recruitment of inflammatory cells determines the effective dose of Leishmania major. **Infection and immunity**, v. 82, n. 7, p. 2713-2727, 2014. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/iai.01600-13>>. Acesso em: 20 jun 2026

RIOS, L. C. *et al.* Leishmaniose visceral: Histórico, agente etiológico, ciclo biológico, vetor, diagnóstico e tratamento. **Tópicos nas ciências da saúde Volume X**, 2022. Disponível em: <<https://www.editorapantanal.com.br/ebooks/2022/topicos-nas-ciencias-da-saude-volume-x/ebook.pdf#page=99>>. Acesso em: 14 mar 2026

ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Hospedeiros e reservatórios de Leishmania spp. e sua importância na manutenção dos ciclos de transmissão nos ambientes silvestre e sinantrópico. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (org.). **Leishmanioses do continente americano**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p. 131-155. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/pdf/10.7476/9788575415689.17.pdf>>. Acesso em: 14 mar 2026

SAITO, R. M.; DE OLIVEIRA, E. C. Chemical screening of Brazilian marine algae producing carrageenans. **Hydrobiologia**, v. 204, n. 1, p. 585-588, 1990. Disponível em: <https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/BF00040291&casa_token=soiknzvz6_QAAAAA:-YVS91vbLgAqWo5ryuvsy8WR96R-Xu0f0_5Leb6W-TDM3eyCn8CbxxkHYibCGoG3o86ZINNV_JQq9GO3dA>. Acesso em: 29 maio 2026

SAMPAIO, R. N. R. *et al.* Terbinafine in vivo inefficacy on cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Leishmania) amazonensis in C57BL/6 mice. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 4, 2003. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjZg_zm8sWVAxW7p5UCHTT8KpAQFnoECB4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fj%2Frsbmt%2Fa%2Ffn7MdF65b9Q5wy8yC9WNYxt%2F%3Fang%3Dpt&usg=AOvVaw18SgVUZzVTZSES2PPIOrIf&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

SANTOS, G. C. O.; SILVA, M. V. C. M.; SILVA, C. D. C. M. Leishmaniose visceral na região nordeste do Brasil: análise epidemiológica nos anos de 2018 a 2022. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 18, n. 1, p. e14976, 2025. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwingITa8sWVAxVwr5UCHdp0BEoQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.revistacontribuciones.com%2Foj%2Findex.php%2Fclcs%2Farticle%2Fview%2F14976&usg=AOvVaw3BNuHWvDCENGGeUuZUE3AFT&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr 2026

SANTOS, R. J. **A influência das alterações climáticas na ocorrência de leishmaniose visceral no Brasil**. 2019. 128 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&>

ved=2ahUKEwiGo6LP8sWVAxWbjZUCHUXEH4EQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpesquisa.bvsalud.org%2Ffiocruz%2Fresource%2Fpt%2Farc-48809&usg=AOvVaw2e30kC8e7fkuHFMGK_luod&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

SCORZA, B. M.; CARVALHO, E. M.; WILSON, M. E. Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 6, p. 1296, 2017. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi3ksu-8sWVAxX9p5UCHaKFL8QFnoECCEQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F28629171%2F&usg=AOvVaw0B1noCOKRVsHFDu_bxTEL4&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr 2026

SCOTT, P.; NOVAIS, F. O. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 9, p. 581-592, 2016. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwido6y28sWVAxX4s5UCHQ5_KSYQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F27424773%2F&usg=AOvVaw2Ce5lL2UarXfnNn64wlUgI&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr 2026

SERAFIM, T. D.; INIGUEZ, E.; OLIVEIRA, F. Leishmania infantum. **Trends in parasitology**, v. 36, n. 1, p. 80-81, 2020. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj9ZCw8sWVAxVnrpUCHe1YG9IQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F31757772%2F&usg=AOvVaw30eKbNAy_WnEsM_kq5oLKh&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

SHARMA, G. *et al.* The curative effect of fucoidan on visceral leishmaniasis is mediated by activation of MAP kinases through specific protein kinase C isoforms. **Cellular & molecular immunology**, v. 11, n. 3, p. 263-274, 2014. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiGr5mp8sWVAxWblJUCHeEEFAXQFnoECCcQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F24561457%2F&usg=AOvVaw1dI4j5YuKrZUB_kHqy9lqe&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

SHI, Q. *et al.* Overview on the antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides from seaweeds. **Carbohydrate Research**, v. 453, p. 1-9, 2017. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjLqbCh8sWVAxW7p5UCHbxSKEMQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fabs%2Fpii%2FS0008621517306225&usg=AOvVaw0XFgCCAqEWWhISGhLqQ-MRv&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

SILVA, M. J. C. **Avaliação do potencial Leishmanicida in vitro contra Leishmania braziliensis dos Polissacarídeos Sulfatados das Algas Marinhas Hypnea musciformis e Sphaerococcus coronopifolius**. 2025. 79 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjXsLyb8sWVAxVotJUCHfRAA1AQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Frepositorio.ufc.br%2Fhandle%2Ffriufc%2F83659&usg=AOvVaw35CQAOT7pft1k9t4Yp7ULR&opi=89978449>>. Acesso em: 11 abr 2026

SILVA, M. M. *et al.* Effect of acute exposure in swiss mice (*Mus musculus*) to a fibrinolytic protease produced by *Mucor subtilissimus* UCP 1262: an histomorphometric, genotoxic and cytological approach. **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, [S.L.], v. 103, p. 282-291, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.02.009>. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiEy-CU8sWVAxWapZUCHR9AFSoQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F30790607%2F&usg=AOvVaw3nfRoRKJ6EItJSOACcn0nz&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

SILVA, O. L. T. **Explorando o potencial farmacológico de dissacarídeos de carragenanas como agentes antitumorais: uma abordagem in silico**. 2024. 67 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular) - Programa de Pós-graduação de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal - RN, 2024. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiz2PqM8sWVAxW9lZUCHVmiNCYQFnoECCAQAQ&url=https%3A%2F%2Frepositorio.ufrn.br%2Fitems%2F27f9ac4b-81ae-4e7a-9f3d-c23fe933dd2f&usg=AOvVaw3U0ExvD0hUmQYzdum0gqWf&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

SINGH, R. S.; WALIA, A. K. Lectins from red algae and their biomedical potential. **Journal of applied phycology**, v. 30, n. 3, p. 1833-1858, 2018. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiszp-F8sWVAxXQqZUCHfcLO_0QFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F32214665%2F&usg=AOvVaw2ifycW0B-UKKS4caiX_KLU&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

SIQUEIRA, L. M. **Ação do Glucantime® sobre macrófagos de camundongos**. 2014. 59 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas, Rio de Janeiro, 2014. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiarYr_8cWVAxVhq5UCHQUNJE0QFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.bdtd.uerj.br%3A8443%2Fhandle%2F1%2F14428&usg=AOvVaw3vH5vwH9OGW_ZDtR066H13&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

SOUSA, W. M. *et al.* Sulfated polysaccharide fraction from marine algae *Solieria filiformis*: Structural characterization, gastroprotective and antioxidant effects. **Carbohydrate polymers**, v. 152, p. 140-148, 2016. Disponível em:

<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwia0Yz48cWVAxU5pJUCHRL9AN4QFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F27516258%2F&usg=AOvVaw1q686rsNNb4B4WPqgebyGK&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

SOUZA FILHO, J. A.; MOL, M. P. G.; MEDEIROS, F. A. C.. An algorithm for visceral leishmaniasis diagnosis in Brazil from a 10-year analysis of National Reference Laboratory data. **Parasitology Research**, v. 123, n. 1, p. 87, 2024. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj8hMHx8cWVAxXbqJUCHQ3JmNMQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F38182696%2F&usg=AOvVaw2CRWT3FeH_haXiiWzQEFL_o&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr 2026

SRIVASTAVA, P. *et al.* Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 1, p. 1-6, 2011. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwivz9vo8cWVAXVoqpUCHWSGIEkQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F21074233%2F&usg=AOvVaw2PrDfuTFI5QltWuM_XFfXK&opi=89978449>. Acesso em: 13 maio 2026

SUMAYYA, S. S.; SREELEKSHMI, S. G.; MURUGAN, K. Cultivation and Economical Perspectives of Gracillaria: Marine Seaweed. **Kongunadu Research Journal**, v. 4, n. 2, p. 73-79, 2017. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwix53f8cWVAXU_IJUCHaSAHaYQFnoECCAQAQ&url=https%3A%2F%2Fscholar.google.com%2Fcitations%3Fuser%3Dk3MR_JcAAAAJ%26hl%3Den&usg=AOvVaw2uDLQgQNe0bPjJum4a3IPB&opi=89978449>. Acesso em: 13 maio 2026

SUN, T. *et al.* Degradation and antioxidant activity of κ -carrageenans. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 117, n. 1, p. 194-199, 2010. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiRjIfY8cWVAXXmIZUCHVQfLYUQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F243894820_Degradation_and_Antioxidant_Activity_of_kappa-Carrageenans&usg=AOvVaw25uh33JmoO_M3Ir6fNa8Db&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

TACACI, T.; FERRO, R. S.; SILVA, V.; FRANÇA, H. H. Q.; SILVA, B. P. Panorama das novas tecnologias no diagnóstico da Leishmaniose Visceral em vigência de coinfeção com o vírus HIV: uma revisão integrativa da literatura. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 13960–13979, 2023. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjNk4TR8cWVAXWCmZUCHS-AKLQQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Ffojs.brazilianjournals.com.br%2Ffojs%2Findex.php%2FBRJD%2Farticle%2Fview%2F59025%2F42839&usg=AOvVaw00vxf2NINZkl-dnh5H1vCm&opi=89978449>>. Acesso em: 22 mar 2026

TAVARES, N. *et al.* Degranulating neutrophils promote leukotriene B4 production by infected macrophages to kill Leishmania amazonensis parasites. **The Journal of Immunology**, v. 196, n. 4, p. 1865-1873, 2016. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjtori98cWVAXXwkJUCHRZzA7wQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F26800873%2F&usg=AOvVaw3vluGOMtOWp3JiTzyhuccV&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

TELES, F. B. *et al.* Sulfated agarans from red seaweed Gracilaria cornea induce macrophages polarization to an antitumor M1 phenotype. **bioRxiv**, p. 2021.07. 01.450714, 2021. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj_oeCz8cWVAXU6q5UCHfZ5K6EQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.biorxiv.org%2Fcontent%2F10.1101%2F2021.07.01.450714v1&usg=AOvVaw15qtrWDQw3iRkt9nYVVccr&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

TEUFEL, L. U.; JOOSTEN, L. A. B.; DOS SANTOS, J. C. Differential structure and immunomodulatory functions of lipophosphoglycan between *Leishmania* spp. **Immunology Letters**, v. 268, p. 106885, 2024. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiiy92q8cWVAXXWs5UCHaeaKqkQFnoECBwQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F38901739%2F&usg=AOvVaw2YOUh3GbGfG-m2xuS1btQ0&opi=89978449>>. Acesso em: 22 mar 2026

TIUMAN, T. S. *et al.* Recent advances in leishmaniasis treatment. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 8, p. e525-e532, 2011. Disponível em: <[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjGte-i8cWVAXUArJUCHbqIMf8QFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ijidonline.com%2Farticle%2FS1201-9712\(11\)00086-5%2Ffulltext&usg=AOvVaw3499WskL9yZqv1qMZ1HRVW&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjGte-i8cWVAXUArJUCHbqIMf8QFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.ijidonline.com%2Farticle%2FS1201-9712(11)00086-5%2Ffulltext&usg=AOvVaw3499WskL9yZqv1qMZ1HRVW&opi=89978449)>. Acesso em: 12 mar 2026

TIWARI, N. *et al.* Limitations of current therapeutic options, possible drug targets and scope of natural products in control of leishmaniasis. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 26-41, 2018. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwie5vib8cWVAXU4qpUCHe0rCGAQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F28443518%2F&usg=AOvVaw1GTP4EB32eyCHR04OX025x&opi=89978449>>. Acesso em: 22 mar 2026

TOM, A. *et al.* Interactions between *Leishmania* parasite and sandfly: a review. **Parasitology research**, v. 123, n. 1, p. 6, 2024. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj1wsqU8cWVAXWOqpUCHUMAKGYQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F38052752%2F&usg=AOvVaw0iNQiZ_xf77QF78BggmaxQ&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr 2026

TORRES, M. D.; FLÓREZ-FERNÁNDEZ, N.; DOMÍNGUEZ, H. Integral utilization of red seaweed for bioactive production. **Marine drugs**, v. 17, n. 6, p. 314, 2019. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj3MSN8cWVAXVZr5UCHVYNLrEQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F31142051%2F&usg=AOvVaw0sNH5_JHZAjK5fPo5AkOgk&opi=89978449>. Acesso em: 16 maio 2026

TRAN, P. H. L.; DUAN, W.; TRAN, T. T. D. Fucoidan-based nanostructures: A focus on its combination with chitosan and the surface functionalization of metallic nanoparticles for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 575, p. 118956, 2020. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjAzNeG8cWVAXVXqJUCHbNPGkgQFnoECBwQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F31838176%2F&usg=AOvVaw2zoeLTITuT8PsXzBAu5PAQ&opi=89978449>>. Acesso em: 14 jun 2026

USOV, A. I. Polysaccharides of the red algae. In: *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*. **Academic Press**, 2011. p. 115-217. Disponível em: <[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj02J768MWVAXVKqZUCHXKmHqMQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scrip.org%2F\(S\(y23rubfv45z345vbrepxrl\)\)%2Freference%2Freferencespapers%3](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj02J768MWVAXVKqZUCHXKmHqMQFnoECBgQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scrip.org%2F(S(y23rubfv45z345vbrepxrl))%2Freference%2Freferencespapers%3)>

Preferenceid%3D3929359&usg=AOvVaw2v6WOxYzwuGZPk-UR7ZNF&i&opi=89978449>. Acesso em: 27 maio 2026

VAN GRIENSVEN, J. *et al.* The status of combination therapy for visceral leishmaniasis: an updated review. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. e36-e46, 2024. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj_vMXz8MWVAXWNrpUCHWgGCMEQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F37640031%2F&usg=AOvVaw3TA-qn-rCYzdltn8InElNx&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr 2026

VILLANUEVA, R. D.; MONTAÑO, M. N. E. Fine chemical structure of carrageenan from the commercially cultivated *Kappaphycus striatum* (Sacol variety)(Solieriaceae, Gigartinales, Rhodophyta) 1. **Journal of phycology**, v. 39, n. 3, p. 513-518, 2003. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjP1pjo8MWVAXX5lpUCHRwxE6wQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fprepositorio.ufc.br%2Fbitstream%2Fuiufc%2F76907%2F1%2F2007_tese_mlhola.pdf&usg=AOvVaw1G1Yfw8qKfb3Y5DpPdE2&opi=89978449>. Acesso em: 27 maio 2026

WAHBA, M. I.; HASSAN, M. E.; ALI, K. A. Chitosan-glutaraldehyde activated carrageenan-alginate beads for β -D-galactosidase covalent immobilisation. **Biocatalysis and Biotransformation**, v. 39, n. 2, p. 138-151, 2021. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjb2YHa8MWVAXX0qJUCHYmnMkUQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F344748526_Chitosan-glutaraldehyde_activated_carrageenanalginat_beads_for_b-D-galactosidase_covalent_immobilisation&usg=AOvVaw2wvx8XBfsdBS7WL_ZjkHc&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

WANG, F. F. *et al.* Antibacterial activities of kappa-carrageenan oligosaccharides. **Applied Mechanics and Materials**, v. 108, p. 194-199, 2012. Disponível em:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjg8PDS8MWVAXXwprUCHRohAnkQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F253735145_Antibacterial_Activities_of_Kappa-Carrageenan_Oligosaccharides&usg=AOvVaw1Yz5O-yMpPGBQwdHv5JfIO&opi=89978449>. Acesso em: 9 de jun 2026

WARREN, P. *et al.* A review of current and potential applications of macroalgae to equine veterinary science. **Journal of Equine Veterinary Science**, p. 105709, 2025. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjktDzM8MWVAXUjs5UCHeTzOjoQFnoECBcQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F41173114%2F&usg=AOvVaw2PIRdCReW_E8Yscz9bXhn5&opi=89978449>. Acesso em: 11 abr 2026

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leishmaniasis**. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 11 abr 2026

YEGAPPAN, R. *et al.* Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing. **Carbohydrate polymers**, v. 198, p. 385-400, 2018. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&>

ved=2ahUKEwiMu5vG8MWVAXWvq5UCHXuqPPkQFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fabs%2Fpii%2FS0144861718307410&usg=AOvVaw1EL0IfOLMGxsjbjy4H_UY3&opi=89978449>. Acesso em: 6 jun 2026

YOON, H. S. et al. Defining the major lineages of red algae (RHODOPHYTA) 1. **Journal of phycology**, v. 42, n. 2, p. 482-492, 2006. Disponível em:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjwpdC88MWVAXWar5UCHSedOi8QFnoECBkQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F227539069_Defining_the_major_lineages_of_red_algae_Rhodophyta&usg=AOvVaw2notjLJ68aa4XfE43Jzvha&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

YUAN, H. *et al.* Immunomodulation and antitumor activity of κ -carrageenan oligosaccharides. **Cancer letters**, v. 243, n. 2, p. 228-234, 2006. Disponível em:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwih8Jy18MWVAXVupZUCHUF7L3wQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F16410037%2F&usg=AOvVaw0bf2m4_z8V76pm0D9HkF2t&opi=89978449>. Acesso em: 14 jun 2026

YUAN, H.; SONG, J. Preparation, structural characterization and in vitro antitumor activity of kappa-carrageenan oligosaccharide fraction from Kappaphycus striatum. **Journal of Applied Phycology**, v. 17, n. 1, p. 7-13, 2005. Disponível em:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjOyayu8MWVAXVopJUCHdegPNoQFnoECBsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fpublication%2F226954070_Preparation_structural_characterization_and_in_vitro_antitumor_activity_of_kappa-carrageenan_oligosaccharide_fraction_from_Kappaphycus_striatum&usg=AOvVaw3ZJyT_T0tCtIKDbQQX-Ggs&opi=89978449>. Acesso em: 6 jun 2026

ZEIBIG, E. **Parasitologia Clínica**: Uma abordagem clínico-laboratorial. Elsevier Brasil, 2014.

ZHANG, L. *et al.* Global seaweed farming and processing in the past 20 years. **Food Production, Processing and Nutrition**, v. 4, n. 1, p. 23, 2022. Disponível em:
<<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi8zpj578WVAXUWppUCHQQtEBQQFnoECB0QAQ&url=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs43014-022-00103-2&usg=AOvVaw32bGrDVMBYMTtH5c55apjVd&opi=89978449>>. Acesso em: 6 jun 2026

ZHOU, G. *et al.* In vivo antitumor and immunomodulation activities of different molecular weight lambda-carrageenans from Chondrus ocellatus. **Pharmacological research**, v. 50, n. 1, p. 47-53, 2004. Disponível em:
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjJ96_v78WVAXUCppUCHWw0GVEQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F15082028%2F&usg=AOvVaw3bYjXUGC8tnNMwKYT65LE1&opi=89978449>. Acesso em: 6 jun 2026