

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E CLÍNICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: UMA REVISÃO.

PIRES, Andréa Marques S.^{1,2*}

COSTA, Graciomar C.³

GONÇALVES, Eloisa G.R.²

ALVIM, Aymoré de Castro²

NASCIMENTO, Flávia Raquel F.²

Resumo: Leishmanioses são doenças infecciosas, zoonóticas, causadas por protozoários do gênero *Leishmania* que, ainda hoje, se constituem em importantes problemas de saúde pública mundial. Caracterizam-se como um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica e de acordo com a espécie de *Leishmania* inoculada pelo vetor, o indivíduo infectado apresentará quadros diferentes, variando desde o aparecimento de lesões cutâneas, até a visceralização da infecção. A resposta imune nos seres humanos, devido a sua complexidade, ainda não está tão bem caracterizada como em camundongos. Essa resposta envolve citocinas, moléculas coestimulatórias e ativação de linfócitos T auxiliares. De maneira geral, é aceito que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção está relacionada à expansão de células T auxiliares (Th) dos tipos 1 e 2 (Th1 e Th2). Pacientes com a forma cutânea localizada desenvolvem ativação de linfócitos Th1, na região da lesão, enquanto, aqueles com a forma cutâneo-mucosa apresentam ativação mista de linfócitos Th1 e Th2. Já os pacientes com a forma cutâneo-difusa exibem quase exclusivamente a ativação de linfócitos Th2. O estudo da interação entre parasitas e hospedeiros, mediante a avaliação da biologia parasitária, a saliva do inseto- vetor, e mecanismos imunológicos da resposta do hospedeiro vertebrado têm dado uma nova luz ao entendimento dos mecanismos que regem essa relação. Revisamos aqui alguns desses aspectos.

Descritores: Leishmaniose Tegumentar Americana; Clínica; Epidemiologia; Imunologia.

Abstract: Immunological and clinical aspects of american cutaneous leishmaniasis: a review. Leishmaniasis are zoonotic infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania* that still today constitute important public health problems worldwide. Characterized as a complex spectrum of diseases with significant clinical and epidemiological and diversity according to the species of *Leishmania* inoculated by the vector and infected individuals will present different conditions, ranging from the development of cutaneous lesions to visceral infection. The immune response in humans, due to its complexity, is still not as well characterized as in mice. This response involves cytokines, co-stimulatory molecules and activation of helper T lymphocytes. In general, it is assumed that the difference between resistance and susceptibility to infection is related to the expansion of T helper cells (Th) type 1 and type 2 (Th2 and Th1). Patients diagnosed with localized skin develop activation of Th1 lymphocytes in the region of the lesion, while those with the present form mucocutaneous activation mixed Th1 and Th2 lymphocytes. Patients with diffuse cutaneous-form exhibit almost exclusively the activation of Th2 lymphocytes. The study of the interaction between parasites and hosts, through the assessment, parasite biology, insect saliva-vector and vertebrate host response has given birth to a new understanding of the engine that governs this relationship. We review here some of these aspects.

Descriptors: American Tegumentar Leishmaniasis; Clinics; Epidemiology; Immunology.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças infecciosas zoonóticas causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas por dípteros da família Psychodidae, que ainda hoje, se constituem em importantes problemas de saúde pública mundial, de tal maneira que estão incluídas entre as doenças do *Program of Tropical Diseases Research*, e classificadas como uma das seis doenças endêmicas mais importantes no mundo²³.

Consistem em um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica, as quais, de acordo com a espécie de *Leishmania* inoculada pelo vetor, ocasionarão no indivíduo infectado, quadros diferentes que vão desde o aparecimento de lesões cutâneas, no local da picada, até a visceralização da infecção^{9,10}.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) parece ser uma doença antiga, que afligia humanos em áreas tropicais e subtropicais do Novo Mundo, como sugerido em antigas peças de cerâmica

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (RENORBIO).

² Professores do Departamento de Patologia (UFMA).

³ Doutorando em Patologia Experimental (Fiocruz- BA).

originárias do Peru e Equador (*huacos*) que, em geral, retratavam rostos humanos com deformações graves bastante similares às causadas pela leishmaniose mucocutânea²⁶.

Na leishmaniose, a resposta imune dos seres humanos envolve citocinas, moléculas co-estimulatórias e ativação de linfócitos T auxiliares, sendo aceito que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção está relacionada à expansão de células T auxiliares, Th₁ e Th₂⁴².

A relevância do estudo reside na ampla distribuição e incidência da doença, bem como, da necessidade de constantes discussões sobre seus aspectos clínicos e imunológicos.

MÉTODOS

Foram utilizados os bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP, PUBMED, LILACS- BIREME (Base de dados da literatura Latino Americana, em Ciência da Saúde) e MEDLINE (Base de dados *Comprehensive Medline*), nos quais foram selecionados artigos que abordam os principais aspectos imunológicos e clínicos da leishmaniose tegumentar americana. A pesquisa abrangeu artigos originais, artigos de revisão, além de livros, anais de congressos e manuais do Ministério da Saúde, sendo utilizados 61 referenciais, do período de 1976 a 2011.

Foram utilizados como termos de pesquisas: leishmaniose tegumentar americana, *Leishmania (Viannia) braziliense*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, sistema imune, manifestações clínicas, patogenia, epidemiologia.

PARASITOS, VETORES E HOSPEDEIROS

O gênero *Leishmania* inclui protozoários da família Trypanosomatidae, pertencentes à ordem Kinetoplastida, caracterizada por apresentar uma única mitocôndria, o cinetoplasto, rica em DNA, o kDNA^{56,43}.

Esses parasitos compreendem espécies de grande complexidade, nas suas características biológicas, o que gera diferentes graus de especificidade e interação com seus hospedeiros.

Existem cerca de trinta espécies conhecidas de *Leishmania*, das quais dez estão presentes na Europa, Ásia e África e as outras vinte no continente americano. A maioria delas é capaz de infectar diferentes tipos de hospedeiros vertebrados, como roedores, marsupiais, edentados, felinos, canídeos e humanos^{5,17,22,41,49}. Dentre todas estas espécies, especula-se que aproximadamente vinte e uma infectam o homem podendo ocasionar doenças⁴⁸.

O gênero *Leishmania* pode também infectar hospedeiros invertebrados, sendo transmitidos pela picada de dípteros fêmeas da família Psychodidae, dos gêneros *Lutzomyia*, nas Américas e *Phlebotomus*, na Europa, Ásia e África. Esses vetores são conhecidos no Brasil, popularmente, como mosquito palha, arrepiado, furrupa, dentre outros^{8,32,49}. Embora os flebotomíneos sejam classicamente aceitos como vetores de *Leishmania*, modos secundários de transmissão através de outros artrópodes, como a participação de pulgas e carrapatos, têm sido amplamente discutidos e especulados nos últimos anos^{15,16}.

Apresentam duas formas evolutivas: promastigota, extracelular flagelada, encontrada no hospedeiro invertebrado e amastigota, intracelular obrigatória de hospedeiros vertebrados, de aspecto arredondado, que apresenta um flagelo restrito a uma bolsa flagelar (Figura 1A). As formas amastigotas têm como habitat as células do sistema mononuclear fagocitário sendo o macrófago a sua principal célula hospedeira (Figura 1B)^{2,58}.

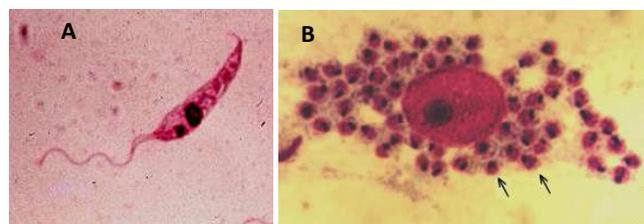


Figura 1 - Formas evolutivas de *Leishmania*. (A) forma promastigota; (B) formas amastigotas no interior de macrófago. (Disponível: <http://www.ufrgs.br/parasite/siteantigo/imagensatlas/protozoa/leishmania.htm>)

Devido à grande diversidade de gêneros do protozoário, foi proposta uma classificação por Laison; Shaw²⁵ (1987) que divide os subgêneros em grandes “complexos”. São de interesse parasitológico, os complexos: *mexicana* (subgênero

Leishmania) e *braziliensis* (subgênero *Viannia*), causadores das formas de manifestação tegumentares e o complexo *donovani* (subgênero *Leishmania*) que engloba as causadoras das manifestações viscerais.

Os vetores infectam-se ao realizarem o hematofagismo em mamíferos silvestres ou domésticos infectados, através da ingestão das formas amastigotas que, no intestino do inseto, sofrem diferenciação em formas promastigotas procíclicas, que aderidas à parede do intestino do inseto, estão sob constante divisão binária, evitando assim, sua expulsão^{32,36}.

Essas formas se diferenciam, posteriormente, em forma infectante promastigota metacíclica, através de um processo denominado metaciclogênese, por adquirirem características que vão auxiliá-las na evasão da complexa barreira imune do hospedeiro vertebrado³⁶.

As promastigotas metacíclicas devido à sua incapacidade de se ligar a parede do intestino e à alta capacidade de locomoção, migram para a região anterior do aparelho digestório do inseto (esôfago, faringe e probóscida) e, em um novo repasto sanguíneo, serão introduzidas no hospedeiro vertebrado, juntamente com a saliva do vetor, que tem papel importante na resposta do tipo Th1 ou Th2^{12,42}.

As moléculas mais estudadas da saliva do vetor são: maxadilan, peptídeo vasodilatador e imunomodulador, presente nas glândulas salivares de *Lutzomyia longipalpis*, que inibe as funções das células T e dos macrófagos em relação à produção de óxido nítrico, peróxido de hidrogênio e à secreção de TNF- α e aumenta a secreção de prostaglandina E₂ e a molécula apyrase, presente na saliva de *Phebotomus papatasi*^{19,12}.

A infecção em hospedeiros vertebrados é iniciada através da picada das fêmeas de flebotomíneos infectadas com as formas promastigotas⁵⁸.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Em humanos, a resposta imune à infecção por *Leishmania*, devido sua complexidade, ainda não está tão bem caracterizada como em camundongos. A resposta envolve citocinas, moléculas co-estimulatórias e ativação de linfócitos T auxi-

liares. De maneira geral, é aceito que a diferença entre resistência e susceptibilidade à infecção está relacionada à expansão de células T auxiliares (Th) dos tipos 1 e 2 (Th₁ e Th₂)⁴².

Pacientes com a forma cutânea localizada desenvolvem ativação de linfócitos Th₁, na região da lesão, enquanto, aqueles com a forma cutâneo-mucosa apresentam ativação mista de linfócitos Th₁ e Th₂. Já os pacientes com a forma cutâneo-difusa exibem quase exclusivamente a ativação de linfócitos Th₂⁴².

Participam ainda da resposta inflamatória local, o sistema complemento e mediadores pró-inflamatórios, assim como os neutrófilos e células apresentadoras de antígenos. Decorrido o encontro destes componentes com os parasitas, ocorrerá a produção de uma resposta específica com participação de linfócitos e geração de resistência ou susceptibilidade à infecção.

Inicialmente, a presença de formas promastigotas desencadeia, no local da inoculação, uma resposta inflamatória aguda inespecífica da qual participam células e fatores séricos – células *natural killer* (NK), polimorfonucleares (neutrófilos, macrófagos e eosinófilos) e sistema complemento. Assim, a maioria de formas promastigotas inoculadas, que ainda estão no ambiente extracelular, são rapidamente destruídas. A importância das células NK no controle da infecção deve-se tanto à sua ação citotóxica quanto ao fato de ser fonte primária de interferon-gama (IFN- γ), o que determina um potencial para desenvolver resposta imune celular adequada, induzindo a resistência já na primeira semana de infecção⁵⁹.

No hospedeiro vertebrado, após a introdução das formas promastigotas pelo vetor, ocorre a ativação do sistema complemento, através da via clássica, da via alternativa ou das lectinas^{20,34,37}.

Esta ativação pode induzir a morte de parasitos, sobretudo das espécies cutâneas, que são mais sensíveis à lise pelos componentes do sistema complemento em comparação com as espécies parasitárias que causam a forma visceral. Parasitos não infectantes são altamente sensíveis à ação do complemento em relação a parasitos infectantes, pois estes sofreram uma série de modificações

morfofisiológicas que, em conjunto, aumentam a sua virulência, cujo processo é conhecido como metaciclo-gênese⁶¹. Durante esse fenômeno, ocorre o espessamento do glicocálice, na membrana das formas promastigotas, que basicamente é composto por lipofosfoglicano (LPG), como também, aumenta a concentração de metaloproteínase de 63kDa (gp63), produzindo parasitos mais resistentes a ação do complemento⁵⁶.

A resistência ao complemento resulta da inativação do fragmento C3b ocasionada pela ação da gp63, que leva ao aumento do componente inativo do complemento (C3bi). Este é capaz de se ligar à superfície das formas promastigotas, facilitando a opsonização, pois o C3bi se liga em receptores CR1 e/ou CR3, presentes em macrófagos e neutrófilos⁵⁶.

A inativação do sistema complemento pode ser usada como mecanismo de escape do parasito, pois possibilita sua entrada em células hospedeiras sem causar ativação⁴⁶. Assim, o sistema complemento tanto pode favorecer ao parasito como pode participar da sua eliminação, como mostraram Laurenti²⁸ et al (2004) em camundongos Balb/c depletados de complemento. Na fase inicial de infecção por *L. (L.) amazonensis*, os animais apresentaram menor resposta inflamatória e elevado parasitismo, confirmando seu papel protetor e lítico para as formas promastigotas.

Os neutrófilos também podem desempenhar papéis opostos na infecção causada por *Leishmania*. Fisiologicamente, possuem um tempo de vida curto, cerca de 6h, mas quando atingem o sítio de infecção na derme, podem fagocitar as promastigotas. Quando isto ocorre os parasitos conseguem inibir a apoptose espontânea, aumentando assim o tempo de vida destas células⁵⁷. Decorridas 16 a 18h, os neutrófilos infectados iniciam o processo de apoptose tardia, e, neste mesmo período, os macrófagos chegam ao sítio da infecção e fagocitam os neutrófilos apoptóticos através do reconhecimento de fosfatidil serina em sua superfície. Este tipo de fagocitose não induz explosão respiratória, facilitando desta forma a entrada silenciosa dos parasitos nos macrófagos¹.

Afonso¹ et al. (2008) demonstraram que a fagocitose de neutrófilos apoptóticos por macrófa-

gos infectados, *in vitro*, com *L. amazonensis* gerou resposta anti-inflamatória, devido ao aumento do fator de transformação do crescimento β (TGF- β) e prostaglandina E₂, favorecendo a exacerbação da infecção. Isso demonstra que a permanência dos parasitos nas células hospedeiras também pode ser facilitada. Por outro lado, a interação dos macrófagos humanos infectados com neutrófilos necróticos levou a uma resposta pró-inflamatória, com aumento da produção do fator de necrose tumoral (TNF- α) e de superóxido.

A despeito dos mecanismos antimicrobianos clássicos dos neutrófilos, atualmente se reconhece o importante papel desempenhado pelas armadilhas extracelulares neutrofílicas (“neutrophil extracellular traps – NET”), que podem ser definidas como uma rede composta, basicamente, por cromatina e proteínas granulares, formadas com a função de capturar e imobilizar microrganismos no local da infecção^{11,18,40}. As “NET’s” são liberadas pelos neutrófilos após morte, em processo conhecido como netose. As “NET’s” liberadas por neutrófilos humanos foram capazes de eliminar formas promastigotas de *L. amazonensis* e também há evidências experimentais de que a presença das “NET’s”, em cultura de macrófagos infectados, aumente a produção de TNF- α , ativação macrofágica e consequente eliminação de parasitos²¹.

Os mecanismos genéticos que determinam a susceptibilidade e/ou resistência à infecção por *Leishmania* são dependentes, de, no mínimo, dois componentes: um associado à capacidade dos macrófagos em inibir ou não a multiplicação do parasita e o outro, em controlar a magnitude, qualidade e o tipo de ativação imunológica²⁴.

A maior parte dos estudos sobre imunidade na leishmaniose cutânea foi realizada utilizando o modelo experimental de infecção com *Leishmania major*, onde é classicamente reconhecido que camundongos Balb/c são susceptíveis à infecção, por não controlar a multiplicação parasitária, devido a ativação de linfócitos T auxiliares, predominantemente, do tipo Th2 com aumento da produção de IL-4. Já os camundongos C57Bl/6 são resistentes à infecção, por apresentarem perfil predominantemente Th1, com aumento de produção de IFN- γ ,

induzindo a ativação macrófagos, a produção de compostos antimicrobianos, como o óxido nítrico, e o aumento da expressão de moléculas de MHC, o que facilitará, em conjunto, a eliminação do agente parasitário e maior ativação de linfócitos T devido a apresentação de antígenos aos linfócitos⁵⁵.

Uma das principais citocinas indutoras da resposta Th1 é a IL-12, que é produzida principalmente por macrófagos⁸¹. Primariamente, suas funções se correlacionam com o aumento da produção de IFN- γ à proliferação e atividade citolítica de linfócitos T auxiliares e de células NK^{24,46,60}.

O IFN- γ favorece a diferenciação e proliferação dos linfócitos T auxiliares e citocinas⁵⁹, auxiliando a amplificação da resposta imune e eliminação de patógenos intracelulares, como vírus, bactérias e protozoários intracelulares. Por outro lado, a IL-4 é considerada citocina supressora de linfócitos Th1, produtores de IFN- γ e mediadora da diferenciação de linfócitos Th2, além de ter ação sobre a diferenciação e geração de linfócitos B e na sobrevivência de linfócitos T e B^{38,39}.

Estudos, *in vitro* e *in vivo*, mostraram que a ação do IFN- γ na ativação macrofágica e leishmanicida é amplificada na presença do TNF- α , indicando que as duas citocinas desempenham funções complementares na eliminação de parasitos intracelulares na leishmaniose^{7,30,52}.

A presença de parasitos residuais, no sítio da infecção, pode ser decorrente do efeito direto de suas propriedades anti-inflamatórias, pois a IL-10 inibe a ativação de células dendríticas e reduz a capacidade responsiva de macrófagos aos sinais de ativação^{6,33}. Assim, a persistência de parasitos é reflexo da acumulação de linfócitos regulatórios, células produtoras de IL-10 e capazes de inibir a atividade leishmanicida de linfócitos T auxiliares efetores.

Aparentemente, esta interação entre poucas células infectadas, linfócitos efetores e células regulatórias permite a geração de uma imunidade duradoura e resistente, impedindo re-infecções, pois a constante imunestimulação gerada por antígenos parasitários pode levar a geração de memória imunológica e manutenção da proteção. Contudo, se houver um desequilíbrio entre estas populações pode haver a reativação da doença⁶. Além disso,

tem sido observado que em lesões crônicas, onde os linfócitos Th1 produzem elevadas concentrações de IFN- γ , pode também ocorrer auto-regulação devido à produção autócrina de IL-10^{4,40}.

ASPECTOS CLÍNICOS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

As leishmanioses consistem em um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica¹⁰. De acordo com a espécie de *Leishmania* inoculada pelo vetor, o indivíduo infectado apresentará quadros diferentes que vão desde o aparecimento de lesões cutâneas, no local da picada, até a visceralização da infecção^{9,47}. São, portanto, encontradas duas formas principais, a leishmaniose tegumentar (LT) e a leishmaniose visceral (LV), sendo essa variação clínica determinada pela espécie do parasito.



Figura 2 - Formas clínicas de leishmaniose tegumentar. Fonte: A,B (Adaptada de MURRAY³⁵ et al., 2005); C, D e E (BRASIL⁹, 2006).

A leishmaniose cutânea, ou tegumentar americana (LTA), no Brasil, é causada por diferentes espécies, como a *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lainsoni*, entre outras. Trata-se, também, de uma doença espectral que pode apresentar diferentes perfis. O principal fator que determina essa resolução é a interação entre a espécie do parasito e o perfil imunogenético do hospedeiro^{3,51}.

No centro do espectro da LTA, a leishmaniose cutânea localizada (LCL), se caracteriza por única (Figura 3A) ou múltiplas lesões (Figura 3E) e tem como agente etiológico qualquer espécie do gênero *Leishmania* que ocorra nas Américas.

Normalmente, os pacientes portadores dessa forma da doença apresentam uma resposta celular equilibrada, tendendo ao perfil de resistência⁵¹. Nesse aspecto, vale ressaltar que o estímulo antigênico do parasita também é importante na modulação da resposta e que infecções causadas por *L. (L.) amazonensis* apresentam baixa hipersensibilidade tardia, observada através da Intradermorreação de Montenegro (IDRM), ao contrário das espécies do subgênero *Viannia* que, comumente, reagem a esse teste^{50,51}.

A leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) e a mucosa (LM) (Figura 3B), representam uma das formas clínicas mais severas da LTA e estão associadas a uma forte resposta celular, representando o pólo de hipersensibilidade, no espectro da LTA⁴⁴. Essas formas clínicas estão associadas principalmente a *L. (V.) braziliensis* e ocorrem geralmente como uma recidiva da doença em pacientes que apresentaram LCL^{31,57}. A forma “recidiva cutis” caracteriza-se por evoluir com cicatrização espon tânica ou medicamentosa do centro da lesão, com manutenção de atividade nas bordas, porém de difícil encontro de parasitos (Figura 3D).

A LCM e a LM se manifestam em 3 a 5% de pacientes com LCL. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LCM são: a falta de tratamento ou o tratamento inadequado da LCL por *L. (V.) braziliensis*, a presença de lesões acima da pélvis, grandes úlceras cutâneas e a aquisição de alguma imunodeficiência, mesmo após muitos anos a cura da LCL^{29,57}.

A forma denominada leishmaniose cutânea anérgica difusa representa o pólo de hipossensibilidade da doença¹³. É altamente desfigurante, e se caracteriza por lesões nodulares ricas em parasitos, que podem estar distribuídas por todo o corpo do indivíduo (Figura 3C). Frequentemente esses pacientes apresentam resultado negativo na intradermorreação de Montenegro e falha no tratamento convencional^{14,25,50}. No Brasil, essa forma de leishmaniose está associada à *L. (L.) amazonensis*⁵¹.

Entre os dois pólos descritos, anteriormente, e a forma central da LCL, está a forma intermediária denominada leishmaniose cutânea disseminada “borderline” (LCDB) (Figura 2D). Essa é caracterizada por uma resposta imune celular parcialmen-

te inibida. Está associada principalmente às espécies *L. (L.) amazonensis* e a *L. (V.) braziliensis*, e o agente etiológico parece ser importante na disseminação da doença. As características dessa forma clínica como carga parasitária e resposta imune celular são semelhantes à forma central LCL^{50,51,52}.

Possivelmente, a espécie *L. (V.) shawi* ocupe, experimentalmente, um pólo intermediário entre as infecções causadas por *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) braziliensis*²⁷. Porém, sua importância médica e epidemiológica foi apenas confirmada em 1991, quando foi demonstrada a existência de diferentes cepas deste parasito. Essas cepas induziam diversos padrões de lesões em humanos, variando de lesões únicas a múltiplas, e também de resposta imune celular, pois alguns pacientes apresentavam forte reação positiva para o teste de Montenegro, enquanto outros eram negativos, exemplificando a grande diversidade gênica encontrada dentro desta espécie⁴⁷.

O tratamento da leishmaniose é feito principalmente com medicamentos à base de antimoniais pentavalentes (estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina), introduzidos como quimioterápicos, na década de 40. A anfotericina B e a pentamidina são as drogas de segunda escolha na terapêutica¹⁰.

Para LTA pode ainda ser utilizado o alopurinol, com ação sinérgica quando associado aos Sb⁺, além dos derivados alquil-lisofosfolipídicos, com destaque para o miltefosine e antifúngicos, representados pelos imidazóis, que incluem o cetoconazol, itraconazol e fluconazol e as alilaminas^{10,54}.

CONCLUSÃO

É indiscutível a importância da espécie de *Leishmania* na patogênese da LTA, bem como da complexa interação da resposta imune do hospedeiro vertebrado com as espécies parasitárias, podendo gerar perfis patogênicos diversificados.

Os mecanismos que conduzem ao controle da leishmaniose decorrem de estratégias que evitem a infecção do homem pelo parasito. Os conhecimentos obtidos até então, norteiam estratégias que poderão gerar a produção de vacinas ou novas drogas com menor toxicidade, maior eficácia e custos mais acessíveis à comunidade.

REFERÊNCIAS

1. Afonso L, Borges VM, Cruz H, Ribeiro-Gomes FL, Dos Reis GA, Dutra A et al. Interactions with apoptotic but not with necrotic neutrophils increase parasite burden in human macrophages infected with *Leishmania amazonensis*. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 389-396.
2. Alexander J, Satoskar AR, Russel DG. *Leishmania* species: models of intracellular parasitism. *J Cell Sci* 1999; 18: 2993-3002.
3. Almeida MC, Vilhena V, Barral A, Barral-Netto M. Leishmanial Infection: Analysis of its First Steps. A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98(7):861-870.
4. Anderson CF, Oukka M, Kuchroo VJ, Sacks D. CD4(+)CD25(-) Foxp3(-) Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 2007; 204(2): 285-297.
5. Ashford RW. The Leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol* 2000; 30: 1269-1281.
6. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania major* persistence and immunity. *Nature* 2002; 420(6915): 502-507.
7. Bogdan C. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: *Leishmania* as an example. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1221-1234.
8. Brandão filho SP, Shaw JJ. Molecular tools versus parasite isolation for evaluating the hosts of *Leishmania braziliensis*. *Trends Parasitol* 2006; 22(11): 500-501.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de leishmaniose tegumentar americana. Diagnóstico clínico e diferencial. Brasília, 2006.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, 2007.
11. Brinkmann, Volker; Ulrike Reichard, Christian Goosmann, Beatrix Fauler, Yvonne Uhlemann, David S. Weiss, Yvette Weinrauch, Arturo Zychlinsky. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535.
12. Brodie TM, Smith MC, Morris RV, Titus RG. Immunomodulatory Effects of the *Lutzomyia longipalpis* Salivary Gland Protein Maxadilan on Mouse Macrophages. *Infect Immun* 2007; 75(5): 2359-2365.
13. Costa JM, Saldanha AC, de Melo e Silva AC, Serra Neto A et al. The current status of diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão. II. The epidemiological and clinical evolutionary aspects. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992; 25(2): 115-123.
14. Costa JM, Balby, I.T.A, Rocha, E.J.S., Silva, A. R., Rebêlo, J.M M., Ferreira, L. A., Gama, M.E. Branco, M.R.F.C., Burattini, M.N. e Soares, N.J.S. Estudo comparativo da leishmaniose tegumentar americana em crianças procedentes das áreas endêmicas de Buriticupu (Maranhão) e Corte de Pedra (Bahia)-Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 279-288.
15. Colombo FA, Odorizzi RM, Laurenti MD, Galati EA et al. Detection of *Leishmania (Leishmania) infantum* RNA in fleas and ticks collected from naturally infected dogs. *Parasitol Res* 2011; 109(2): 267-274.
16. Dantas-Torres F, Lorusso V, Testini G, Paiva-Cavalcanti, Figueredo, L., Stanneck, D., Mencke N, & Brandão-Filho, S.P., Alves, L.C., Otranto, D. Detection of *Leishmania infantum* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Brazil and Italy. *Parasitol Res* 2010; 106(4): 857-860.

17. El-Adhami, B. Isolation of *Leishmania* from a black rat in the Baghdad area, Iraq. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25(5): 759-761.
18. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I., Wahn V, Weinrauch Y., Brinkmann V, Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007; 176: 231–241.
19. Gillespie RD, Mbow ML, Titus RG. The immunomodulatory factors of bloodfeeding arthropod saliva. *Parasite Immunol* 2000; 22: 319-331.
20. Green PJ, Feizi T, Stoll MS, Thiel S , Prescott A, McConville MJ Recognition of the major cell surface glycoconjugates of *Leishmania* parasites by the human serum mannam-binding protein. *Mol Biochem Parasitol* 1994; 66: 319-328.
21. Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Froment GS, Soares RP , Morgado, F. N., Conceição-Silva, F., Saraiva, E.M. *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6748–6753.
22. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *The Lancet* 1999; 354(9185): 1191-1199.
23. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J Control of Neglected Tropical Diseases. *N Engl J Med* 2007; 357: 1018-1027.
24. Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark, S.C., Chan,S., Loudon,R., Sherman, F., Perussia, B., Trinchieri, G. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J Exp Med* 1989; 170(3): 827-845.
25. Lainson R, Shaw JJ. Epidemiology and ecology of Leishmaniasis in Latin-America. *Nature* 1978; 273: 595-600.
26. Lainson, R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 1, n.2, p.13-32, 2010.
27. Lainson R, Braga RR, De Souza AA, Pôvoa MM et al. *Leishmania (Viannia) shawi* sp. n., a parasite of monkeys, sloths and procyonids in Amazonian Brazil. *Ann Parasitol Hum Comp* 1989; 64(3): 200-207.
28. Laurenti MD, Orn A, Sinhorini IL, Corbett CE. The role of complement in the early phase of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection in BALB/c mice. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 427- 434.
29. Lessa, M.M, Lessa, H.A., Castro, T.W.N., Oliveira, A., Scherifer, A., Machado, P., Carvalho, E.M. Mucosal Leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73(6): 843-847.
30. Liew FY, Parkinson C, Millott S, Severn A et al. Tumour necrosis factor (TNF alpha) in leishmaniasis. I. TNF alpha mediates host protection against cutaneous leishmaniasis. *Immunology* 1990; 69(4): 570-573.
31. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC et al. Possible risk factors in development of mucosal lesions in Leishmaniasis. *Lancet* 1984; 2(8397): 295.
32. Martins AV, Williams P, Falcão AL. American sand flies (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae). *Academia Brasileira de Ciências*. Rio de Janeiro, 1978.
33. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765.
34. Mosser DM, Edelson PJ. Activation of the alternative complement pathway by *Leishmania* promastigotes: parasite lysis and attachment to macrophages. *J Immunol* 1984; 132: 1501-1505.

35. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saraiva NG. Seminar: Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561–1577.
36. Muskus CE, Marín Villa M. Metacyclo-genesis: a basic process in the biology of *Leishmania*. *Biomedica* 2002; 22: 167-177.
37. Navin TR, Krug EC, Pearson RD. Effect of immunoglobulin M from normal human serum on *Leishmania donovani* promastigote agglutination, complement-mediated killing, and phagocytosis by human monocytes. *Infect Immun* 1989; 57: 1343-1346.
38. Noben-Trauth N, Kropf P, Müller I. Susceptibility to *Leishmania major* infection in interleukin-4-deficient mice. *Science* 1996; 271(5251): 987-990.
39. Noben-Trauth N, Paul WE, Sacks DL. IL-4- and IL-4 receptor-deficient BALB/c mice reveal differences in susceptibility to *Leishmania major* parasite substrains. *J Immunol* 1999; 162(10): 6132-6140.
40. O'Garra A, Vieira P. T(H)1 cells control themselves by producing interleukin-10. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 425-428.
41. Passos VM, Lasmar EB, Gontijo CM, Fernandes O, Degraive, W. Natural infection of a domestic cat (*Felis domesticus*) with *Leishmania (Viannia)* in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996; 91(1): 19-20.
42. Reis LC, Brito MEF, Souza MA, Pereira VRA. Mecanismos imunológicos na resposta celular e humoral na leishmaniose tegumentar americana. *Rev Patol Trop* 2006; 35(2): 103-115.
43. Rodgers MR, Popper SJ, Wirth DF. Amplification of kinetoplast as a tool in the detection and diagnosis of *Leishmania*. *Exp Parasitol* 1990; 71: 267-275.
44. Romero GAS, Lessa HA, Macêdo VO, Carvalho, EM, Barral, A, Magalhães, A. V., Orge, M. G., Abreu, M. V., Marsden, P. D. Estudo terapêutico aberto com sulfato de aminosidine na leishmaniose mucosa causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29: 557-565.
45. Ruhland A, Kima PE. Activation of PI3K/Akt signaling has a dominant negative effect on IL-12 production by macrophages infected with *Leishmania amazonensis* promastigotes. *Exp Parasitol* 2009; 122(1): 28-36.
46. Sacks D, Sher A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 1041-1047.
47. Shaw JJ, Ishikawa EA, Lainson R, Braga RR et al. Cutaneous Leishmaniasis of man due to *Leishmania (Viannia) shawi* Lainson, de Souza, Póvoa, Ishikawa & Silveira, in Pará State, Brazil. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991; 66(6): 243-246.
48. Shaw JJ. Taxonomy of the genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; 89(3): 471–478.
49. Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ, Braga RR, Ishikawa, EEA, Souza, AAA. Leishmaniose cutânea na Amazônia: isolamento de *Leishmania (Viannia) lainsoni* do Roedor *Agouti paca* (RODENTIA: DASYPROCTIDAE), no Estado do Pará, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1991; 33(1): 18-22.
50. Silveira FT, Lainson R, Corbett CE. Clinical and Immunopathological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with Special Reference to the Disease in Amazonian Brazil: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(3): 239-251.

51. Silveira FT, Müller SR, Souza AA, Lainson R et al. Revisão sobre a patogenia da leishmaniose tegumentar americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. Rev Para Med 2008; 22(1): 9-20.
52. Silveira FT, Lainson R, Gomes CM, Laurenti MD, Corbett, CEP. Reviewing the role of the dendritic Langerhans cells in the immunopathogenesis of American cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 1075-1080.
53. Simpson L. The mitochondrial genome of kinetoplastid protozoa: genomic organization, transcription, replication and evolution. Annu Rev Microbiol 1987; 41: 363-382.
54. Sousa KP, Atouguia J, Silva MS. Partial biochemical characterization of a metalloproteinase from the bloodstream forms of *Trypanosoma brucei brucei* parasites. Protein J 2010; 29: 283-289.
55. Strehl B, Seifert U, Krüger E, Heink S et al. Interferon-gamma, the functional plasticity of the ubiquitin-proteasome system, and MHC class I antigen processing. Immunol Rev 2005; 207: 19-30.
56. Talamás-Rohana P, Wright SD, Lennartz MR, Russell DG Lipophosphoglycan from *Leishmania mexicana* promastigotes binds to members of the CR3, p150, 95 and LFA-1 family of leukocyte integrins. J Immunol 1990; 144: 4817-4824.
57. Tuon FF, Sabbaga Amato V, Floeter-Winter LM, de Andrade Zampieri R et al. Cutaneous *Leishmania* sis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids-first report. Int J Dermatol 2007; 46: 628-630.
58. Valdés-Reyes L, Argueta J, Morán J, Salzaiza N et al. *Leishmania mexicana*: inhibition of camptothecin-induced apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. Exp Parasitol 2009; 121: 199-207.
59. Wheeler RJ, Gluenz E, Gull K. The cell cycle of *Leishmania*: morphogenetic events and their implications for parasite biology. Mol Microbiol 2011; 79(3): 647-62.
60. Whitmire JK, Tan JT, Whitton JL. Interferon-gamma acts directly on CD8+ T cells to increase their abundance during virus infection. J Exp Med 2005; 201(7): 1053-1059.
61. Wolf SF, Temple PA, Kobayashi M, Young D, Dacic M, Lowe L, Dzialo R, Fitz L, Ferenz C, Hewick, RM. Cloning of cDNA for natural killer cell stimulatory factor, a heterodimeric cytokine with multiple biologic effects on T and natural killer cells. J Immunol 1991; 146(9): 3074-3081.

***Autora para correspondência:**

Prof^a Ms. Andréa Marques Pires

E-mail: andreampires@hotmail.com