

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM HUMANOS: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA

Tamires Mariana Dias Damas Rocha¹

Murilo Barros Silveira²

Valéria Bernadete Leite Quixabeira²

RESUMO: A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa negligenciada por apresentar caráter emergencial e uma imediata urgência de controle do vetor e disponibilidade de tratamento. Esta patologia vem aumentando nos últimos vinte anos, sendo a leishmaniose cutânea (LC) sua manifestação clínica mais frequente e a leishmaniose mucosa (LM) sua manifestação grave. Constitui um problema de saúde pública em mais 85 países. Portanto, o objetivo do presente estudo foi compreender os aspectos envolvidos na Leishmaniose Tegumentar Americana em humanos. O estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica, o levantamento de dados foi realizado através de consultas a livros e periódicos, bem como artigos científicos oriundos das bases de dados indexadas: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Center for Biotechnology Information (NCBI). Os descritores empregados para busca nas bases de dados foram: American Integumentary leishmaniasis, Epidemiology, innate immunity. Descrevemos os aspectos envolvidos na doença como epidemiologia, ciclo biológico do parasito, fisiopatologia, aspectos imunológicos, prevenção, tratamento e diagnóstico. Tornam-se necessárias ações educativas da população para que haja medidas preventivas no combate à doença. É essencial que haja o combate do vetor e o diagnóstico precoce para que o tratamento seja mais eficaz. E a notificação é importante para dados epidemiológicos mais concretos.

Palavras-Chave: Leishmaniose Tegumentar Americana. Leishmania. Sistema Imune Inato. Epidemiologia.

ABSTRACT: *American Cutaneous Leishmaniasis is an infectious disease that is neglected because of its emergency nature and the immediate urgency of vector control and treatment availability. This pathology has been increasing in the last twenty years, with cutaneous leishmaniasis (LC) being its most frequent clinical manifestation and mucosal leishmaniasis (ML) its severe manifestation. It is a public health problem in over 85 countries. The aim of this study was understand the aspects involved in American Cutaneous Leishmaniasis. The study was a bibliographic review. Data were collected through consultations with books and journals, as well as scientific articles from the indexed databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO) and National Center for Biotechnology Information. (NCBI). The descriptors used to search the databases were: American Integumentary leishmaniasis, Epidemiology, innate immunity. We describe in the present study the aspects involved in the disease such as epidemiology, parasite biological cycle, pathophysiology, immunological aspects, prevention, treatment and diagnosis. It is necessary educational actions of the population so that there are preventive measures in the fight against the disease. Combating the vector and early diagnosis is essential for more effective treatment. And reporting is important for more concrete epidemiological data.*

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GOÍÁS- Goiânia-GO, Av. Universitária, 1.440, Setor Leste Universitário. CEP: 74175-120.

² Universidade Federal de Goiás – UFG- Goiânia – GO - Rua 235, S/N, Setor Leste Universitário. CEP: 74605050. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Endereço para Correspondência: Murilo_bsilveira@hotmail.com

Key words: *American Tegumentary Leishmaniasis. Leishmania. Innate Immune System. Epidemiology.*

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa negligenciada por apresentar caráter emergencial e uma imediata urgência de controle do vetor e disponibilidade de tratamento (BATISTA et al., 2015). É causada por protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*. No Brasil as principais espécies encontradas são *Leishmania amazonensis*, *Leishmania Viannia guyanensis* e *Leishmania Viannia braziliensis*, porém as espécies de Leishmaniose podem se diferenciar de acordo com área de ocorrência. A transmissão ocorre através da picada de insetos flebotomíneos, do gênero *Lutzomyia*. Já foram registrados como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais, algumas espécies de canídeos silvestres, roedores e marsupiais (AZEVEDO et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A LTA apresenta diversas formas clínicas: a forma mucosa (LM) que ocorre uma lesão secundária que atinge principalmente orofaringe e septo cartilaginoso, a forma cutânea (LC) caracterizada por pápula eritematosa que aparece no local da picada do vetor, a forma disseminada (LD) com o surgimento de diversas lesões papulares que acomete vários locais do corpo e a forma clínica difusa (LCD) com lesão única, com evolução lenta e formação de placas (BATISTA et al., 2015).

A notificação e confirmação dos casos de leishmaniose são obrigatórias, no Brasil, pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), proporcionando benefícios de dados epidemiológicos concretos. A partir dos dados do SINAN, foi verificado que, no período de 2007 a 2014 registrou-se no Brasil, um total de 996 óbitos de pacientes com LTA (média anual de 124,5 óbitos) e uma letalidade total de 0,55% (0,09% por LTA e 0,46 por outras causas. Desse total de óbitos, 155 (15,56%) foram por LTA e 841 (84,44) registrados por outras causas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Diante o exposto, o objetivo do presente estudo é a compreensão dos aspectos envolvidos na doença.

2 METODOLOGIA

O estudo tratou-se de uma revisão bibliográfica, o levantamento de dados foi realizado através de consultas a livros e periódicos, bem como artigos científicos oriundos das bases de dados

indexadas: Scientific Electronic Library Online (Scielo) e National Center for Biotechnology Information (NCBI). Os descritores empregados para busca nas bases de dados foram: American Integumentary leishmaniasis, Epidemiology, innate immunity.

Foram pesquisados artigos publicados nos idiomas português e inglês, apresentando resumo e texto completo. De acordo com os critérios de inclusão, os artigos escolhidos estão disponíveis nas bases de dados citadas anteriormente e voltadas ao objetivo e tema do estudo. Os artigos foram avaliados quanto ao título do trabalho, resumo e texto completo. Após a leitura e avaliação dos artigos selecionados, as informações significativas foram coletadas, comparadas entre si e inseridas no estudo. Os artigos que não se adequaram quanto ao conteúdo foram excluídos do estudo. Os critérios de exclusão utilizados foram os mesmos artigos que estivessem publicados em mais de um banco de dados e estudos com idiomas diferentes ao escolhido. Os artigos que não se adequaram foram excluídos do estudo.

3 REFERÊNCIA TEÓRICO

3.1 Aspectos Epidemiológicos

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a LTA é uma doença de grande importância para a saúde pública em diferentes países, considerada entre uma das seis infecções mais importantes no mundo. Devido a sua grande magnitude pelos riscos de causar deformidades no ser humano e pelo reflexo que pode gerar no âmbito socioeconômico é considerada uma das afecções dermatológicas que mais merecem atenção, além de ser considerada uma doença ocupacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No continente americano, a LTA é considerada uma zoonose primária de mamíferos silvestres, e o homem adquire a infecção ao entrar em zonas florestais onde há diferentes espécies de *Leishmania spp.* (BASANO; CAMARGO, 2004; PIRES et al., 2012). No Brasil, foram identificadas sete espécies, seis do subgênero *Vianna* e uma do subgênero *Leishmania*. As principais espécies que causam LTA no Brasil são: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania amazonensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A prevalência de LTA no Brasil tem aumentado significativamente nos últimos 20 anos, gerando surtos endêmicos em quase todos os estados (GONÇALVES et al., 2011). A pobreza se destaca como um fator determinante no risco destas infecções. Condições precárias de moradia e

sanitárias, como ausência de gestão de resíduos e saneamento, atraem e favorecem a procriação dos flebotômíneos. A falta de escolaridade e acesso a serviços médicos, má nutrição e constante exposição aos vetores nos ambientes de residência e trabalho também aumentam os riscos de contrair essa doença. Por essas razões, a leishmaniose e a pobreza acabam compondo um ciclo vicioso (SILVEIRA et al., 2008; SCOTT; NOVAIS, 2016). A doença causa morbidade prolongada, estigma social, evasão escolar, dificuldades no trabalho e até mesmo a morte, no caso da LV. Em crianças pode prejudicar o desenvolvimento cognitivo e a educação, fatores que contribuem para o empobrecimento e, conseqüentemente, a maior exposição à doença (GONTIJO; DE CARVALHO, 2003; WEINKOPFF et al., 2013).

O desmatamento também é apontado como um fator relacionado às leishmanioses. A substituição das florestas por plantações ou moradias levam as pessoas a habitarem locais próximos ao ambiente natural dos flebotômíneos e reservatórios. Cães e outros animais domésticos atraem os vetores para perto das residências e o ciclo da doença torna-se periurbano ou doméstico (DIEGO; VARGAS, 2009; ABELES et al., 2012).

De acordo com o Manual de Leishmaniose Tegumentar “no período de 1995 a 2014, verifica-se uma média anual de 25.763 casos novos registrados e coeficiente de detecção médio de 14,7 casos/100 mil habitantes, verificando-se coeficiente mais elevado no ano de 1995, que atingiu 22,4 casos por 100 mil habitantes”. A LTA pode ocorrer em ambos os sexos e em praticamente todas as faixas etárias, na média do Brasil a idade predomina a maiores de 10 anos (totalizando 92,5% de casos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No Brasil, a LTA possui três padrões epidemiológicos evidentes: o silvestre onde ocorre a transmissão ocorre em área de vegetação primária, caracterizada como uma zoonose de animais silvestres, podendo acometer o ser humano quando entra em contato com esse ambiente; a ocupacional, sendo este padrão associado a derrubada de matas e exploração intensa de florestas; Rural e peri urbano relacionado ao processo migratório, aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (GONÇALVES et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As principais espécies de flebotômíneos envolvidas na transmissão da doença no Brasil são: *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia wellcomei*, *Lutzomyia pessoai*, *Lutzomyia intermedia*, *Lutzomyia umbratilis*, *Lutzomyia migorei*, *Lutzomyia flaviscutellata* (SILVEIRA et al., 2008).

3.2 Ciclo Biológico

O protozoário do gênero *Leishmania* possui um ciclo biológico heteroxênico, com desenvolvimento intracelular no hospedeiro vertebrado e extracelular no invertebrado (SAÚDE et al., 2006; DIEGO; VARGAS, 2009). O ciclo biológico compreende-se por duas fases principais: A primeira fase ocorre quando as fêmeas de flebotomíneos durante o repasto sanguíneo, ingerem macrófagos infectados com as formas amastigotas. As formas amastigotas se reproduzem por divisão binária e rapidamente se transformam na forma promastigota na porção posterior no intestino do inseto vetor, estas formas são alongadas e apresentam um flagelo livre que se transformam em promastigotas metacíclicas que são as formas infectantes, após a mudança na forma ocorre a migração para a probóscide do inseto e durante o repasto sanguíneo são inoculadas no hospedeiro vertebrado (BENNOUNA; DENKERS, 2005).

A segunda fase ocorre dentro do hospedeiro vertebrado, onde as formas promastigotas metacíclicas seguem para o interior das células do sistema mononuclear fagocitário (SMF), principalmente os macrófagos e mudam de forma para a amastigota multiplicando-se rapidamente, provocando o rompimento destas células e a liberação das amastigotas para o interior de outros macrófagos dando continuidade ao ciclo (BENNOUNA; DENKERS, 2005).

3.3 Aspectos Fisiopatológicos

As manifestações da LTA resultam de diversos fatores entre a espécie do parasito causador da infecção e a resposta imunológica do hospedeiro. A LTA é subdividida em quatro formas clínicas: 1) Leishmaniose cutânea localizada (LCL): causada por *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania major* e *Leishmania tropica*, 2) Leishmaniose cutânea disseminada (LCD): causada por *Leishmania braziliensis*, 3) Leishmaniose mucocutânea (LMC): causada por *Leishmania braziliensis* e 4) Leishmaniose cutânea difusa (LCDF): causada por *Leishmania amazonensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A forma clínica cutânea apresenta lesões somente na pele, inicia-se no local de inoculação das promastigotas infectantes. As lesões surgem após um período de incubação que pode variar de 10 dias a 3 meses. Forma-se uma pápula eritematosa que progride lentamente até a formação de nódulos ou com resolução espontânea. A mucocutânea é caracterizada por uma resposta ineficaz e exacerbada, acometendo as mucosas, principalmente mucosa nasal, formando lesões ulcero-

infiltrante. A forma cutânea disseminada é caracterizada por lesões não contíguas formadas pela disseminação do parasito por via linfática e hematogênica. A forma cutânea difusa, caracteriza-se por lesões nodulares que podem ser distribuídas por todo o corpo do indivíduo, geralmente não cicatrizantes (GONTIJO; DE CARVALHO, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

3.4 Aspectos Imunológicos

O reconhecimento do parasito pelas células de defesa do homem pode ocorrer pelo flagelo ou corpo celular do parasito, envolvendo moléculas presentes na sua superfície como lipofosfoglicano e lipoproteína, que se ligam a diferentes receptores encontrados na superfície dos macrófagos, monócitos e neutrófilos (SCOTT; NOVAIS, 2016).

As formas promastigotas metacíclicas são reconhecidas por células do sistema imune, como os fagócitos e são reconhecidas por Receptores de Reconhecimento Padrão (PRR) como os Receptores Similares a Toll (TLR). Após o reconhecimento da *Leishmania spp.*, os fagócitos sofrem alterações morfológicas, fenotípicas e funcionais, onde inicia-se a expressão de moléculas co-estimulatórias e produção de citocinas (KEESEN et al., 2011).

Os neutrófilos são as primeiras células a migrar para o local do tecido infectado. O processo de fagocitose pelos neutrófilos é eficiente após opsonizar os microrganismos com proteínas do sistema complemento (SC), tais como as moléculas C3b e C3bi do (SC). Os microrganismos opsonizados por C3 são reconhecidos por receptores de moléculas heterodímeras (CR1 e CR3), que estão na superfície do neutrófilo. Após a fagocitose ocorre ativação de diferentes mecanismos microbicidas dos neutrófilos entre eles: produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a degranulação, onde ocorre a liberação de peptídeos, proteínas e enzimas (KEESEN et al., 2011; SCOTT; NOVAIS, 2016).

O Sistema Complemento (SC) é ativado tanto pela via alternativa como pela via clássica para que haja aumento na fagocitose, ativando a cascata proteolítica com liberação de C3a, ocorre a formação do complexo de ataque a membrana (MAC) responsável pela morte da *Leishmania*. Algumas promastigotas são resistentes a ação lítica do complemento, favorecendo a fixação de componentes do complemento C3b e C3bi e também representando uma barreira de proteção contra o rompimento pelo complemento. Para que a forma promastigota seja fixada na membrana do macrófago ocorre uma interação entre os receptores ligantes do parasito (KUMAR; ENGWERDA,

2014). Após entrar no macrófago a forma promastigota se transforma na forma amastigota no vacúolo parasitóforo, nesse microambiente as formas amastigotas enfrentam mecanismos microbicidas como: pH baixo, produtos de metabolismo do oxigênio e outros, em resposta, o parasito tenta inibir a ativação do sistema de oxigênio do macrófago lançando receptores CR3 e CR1, ou seja as amastigotas tentam sobreviver e resistir aos mecanismos da resposta imune celular (6). Os neutrófilos infectados sobrevivem por um curto período nos tecidos, entrando em apoptose são fagocitados pelos macrófagos, facilitando a entrada da *Leishmania spp.*, levando a produção de citocinas anti-inflamatórias que favorece a sobrevivência do protozoário (PEREIRA-CARVALHO et al., 2013).

Os macrófagos são as células principais do hospedeiro, constituem de 3% a 8% dos leucócitos circulantes que possuem função efetora contra patógenos. Para exercer a função efetora contra *Leishmania spp.* essas células precisam ser ativadas por meio de seus receptores - Receptor de Reconhecimento Padrão (PRR), principalmente por TLRs. Os macrófagos são ativados por Interferon gama ($IFN\gamma$) e produzem a enzima óxido nítrico sintase induzida (INOS) e NADPH oxidase na tentativa de eliminar os parasitos durante a fagocitose no fagolisossomo. Além dos macrófagos residentes no local da infecção, também há os macrófagos originados de monócitos do sangue (NOVAIS et al., 2014).

Os monócitos são considerados o maior grupo de células circulantes, migram dos vasos sanguíneos para os tecidos se diferenciando nos macrófagos e nas células dendríticas. Os monócitos possuem em sua constituição uma variedade de receptores do tipo *scavengers*, que reconhece restos celulares, lipídeos e outros. Além de reconhecer receptores para padrões moleculares associados a patógenos (DAMPs e PAMPs) e danos teciduais. Quando estimulados, esses receptores vão induzir a fagocitose de patógenos (AZEREDO et al., 2010).

Na infecção por LTA os monócitos migram e persistem nos tecidos como macrófagos até que ocorra a redução da inflamação. Os monócitos são divididos em três subpopulações: clássicos, intermediários e não clássicos. Os monócitos clássicos apresentam uma alta expressão de CD14 ($CD14^{+high}$) e não expressam CD16 ($CD16^{-low}$), estão relacionados a resposta inflamatória e vão expressar moléculas como: CCR2 e CD62L, estes estão associados ao reparo tecidual, a propriedades anti-apoptóticas e são as células de primeira linha de defesa da resposta imune inata devido à sua capacidade fagocitária (ABELES et al., 2012). Os intermediários expressam $CD14^{+low}$ e $CD16^{+high}$ e apresentam níveis elevados de moléculas associadas na apresentação de

antígenos as células T, sendo melhores apresentadores de antígenos comparados às outras subpopulações. Os não clássicos expressam CD14^{low} e CD16^{high} e não expressam a molécula receptor para quimiocinas 2 (CCR2), mas apresentam altos níveis de receptor de fractalina (CX3CR1) além de expressar genes dos rearranjos de citoesqueleto elevado, proporcionando uma elevada capacidade de fagocitose, esses monócitos apresentam propriedade anti-proliferativas e pró-apoptóticas, produzem citocinas pró-inflamatórias que são responsáveis pelo recrutamento de células para o local da inflamação (GONÇALVES et al., 2011; NOVAIS et al., 2014).

Pacientes com LTA tem um aumento da expressão de monócitos CD16 comparado com indivíduos saudáveis. Os monócitos produzem TNF em resposta ao antígeno de *Leishmania*, migrando para o local da infecção, são importantes no processo inflamatório e na formação de lesões. É muito importante que tenha um equilíbrio dessas subpopulações de monócitos para que ocorra um controle da doença, pois observa-se que em situações de desequilíbrio nesses percentuais de subpopulações há um agravamento da infecção (KEESEN et al., 2011).

O reconhecimento do parasito pode ocorrer via Toll Like Receptors (TLR), no qual existem 9 tipos de TLR diferentes nos mamíferos, denominados TLR1 a TR9. Os TLR são encontrados em membranas intracelulares e superfície celular, sendo capazes de reconhecer microrganismos em diferentes locais celulares. Os TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 e TLR6 são expressos na membrana plasmática, reconhecendo PAMP no ambiente extracelular, enquanto os TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 são expressados no interior das células detectando diferentes ligantes de ácido nucléico. A ativação dos TLRs em monócitos pode alterar seu perfil de migração, apoptose e secreção de citocinas (16), ocorre o reconhecimento do parasito via TLR2 e TLR4 principalmente e entre os fatores moleculares que contribuem para a virulência e patogenicidade de *Leishmania* spp. incluem os lipofosfoglicanos (LPG) e a glicoproteína de superfície principal (GP63), que estão implicados na adesão e fagocitose das promastigotas (forma infectante) pelas células hospedeiras, além de inibir processos proteolíticos dos macrófagos (SCOTT; NOVAIS, 2016).

Para que a resposta imune ocorra, as células apresentadoras de antígenos (APC) que geralmente são células dendríticas (CDs) e macrófagos, devem fazer apresentação antigênica para as células T CD4 e o ambiente de citocinas presentes no local bem como a interação de moléculas co-estimulatórias promovem a diferenciação de células T virgem em Th1 ou Th2 (AZEREDO et al., 2010).

Na resposta desencadeada para perfil Th1 ocorre a produção de citocinas que apresentam um padrão inflamatório, ativando os macrófagos e levando a destruição do parasito, essa via de ativação está relacionada com a resolução do processo infeccioso. No perfil Th1 após ativação das APC pela ligação do receptor do tipo TLR, há produção de IL-12 que estimula produção de TNF por macrófagos ativados, linfócitos T e células NK. Na infecção por *Leishmania*, o TNF possui um papel importante na proteção contra o parasito agindo em conjunto com o INF- γ e este efeito protetor pode estar relacionado ao controle de carga parasitária (KUMAR; ENGWERDA, 2014).

No perfil Th2 ocorre a produção de IL-4 e IL-10, citocinas que também podem ser produzidas pelas células T reguladoras (Treg), e culminar com um processo ineficaz, pois Th2 o antígeno de *Leishmania* tem inabilidade de ativar atividades microbicidas dos monócitos/macrófagos, permitindo em diferentes espécies, que a *Leishmania* escape e se dissemine. (ABELES *et al.*, 2012; KUMAR; ENGWERDA, 2014).

Tem-se ainda que as células Th17 se diferenciam a partir dos linfócitos T CD4+ na presença de Fator Beta de Crescimento e Transformação (TGF- β) e IL-6. O perfil Th17 produz IL-21 em grande concentração, que atua como fator de amplificação na indução de células Th17. As citocinas IL-6 e IL-21 induzem receptores de IL-23 na superfície das células Th17, assim a IL-23 atua sobre essas células estabilizando o fenótipo. Ainda não está bem elucidado como as células Th17 induzem inflamação tecidual, mas de acordo com estudos recentes as células Th17 vão para o sítio de inflamação recrutando células T efetoras pró inflamatórias, incluindo Th1, neutrófilos e células da resposta imune inata (SCOTT; NOVAIS, 2016). As células Th17 estão relacionadas com a produção de IL-17, que aumenta a produção de mediadores inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF- α e NOS2). Estudos comparativos mostram que a produção de IL-17 durante a infecção por *Leishmania braziliensis* e a correlação direta entre a citocina TNF- α indicam que a IL-17 tenha um possível envolvimento no progresso de LTA com inflamação exacerbada (PEREIRA-CARVALHO *et al.*, 2013).

Em pacientes com a forma cutânea localizada há uma ativação de linfócitos Th1 na região da lesão, e em pacientes com a forma cutâneo mucosa ocorre uma mista ativação de linfócitos Th1 e Th2 e na forma cutâneo-difusa ocorre uma exclusividade de linfócitos Th2. Desta forma os mecanismos genéticos que determinam à resistência a infecção por *Leishmania*, são dependentes de dois fatores: associação a capacidade dos macrófagos em inibir ou não a multiplicação do parasito e em controlar a magnitude, qualidade e o tipo de ativação imunológica. Na infecção por

leishmaniose ocorre uma ativação maior de células T CD4⁺ e IFN- γ que estão associados a lesões maiores. Estas células T CD4⁺ em maiores quantidades expressam CD28⁻ CD69⁺ CD62 low, tendo uma produção exagerada de IFN- γ (WEINKOPFF et al., 2013).

3.5 Prevenção e Tratamento

Para a prevenção da transmissão de LTA são necessárias medidas individuais de proteção como: proteção de portas e janelas utilizando telas, uso de mosquiteiros, utilização de repelentes e evitar exposição nos horários de atividade do vetor e também necessário que haja um controle urbano de vetores, educação sanitária e o controle da população canina errante (BASTOS, 2014).

Para a eficácia do tratamento de leishmaniose devem ser feitas observações como: espécies de *Leishmania*, regiões geográficas e apresentações clínicas. Em certos casos as lesões podem ter cura espontânea sem intervenção terapêutica. As lesões causadas por *Leishmania braziliensis* podem levar mais de seis meses, podendo ter o risco de disseminação das lesões para peles adjacentes e mucosas. A escolha do tratamento após o diagnóstico é o antimonial pentavalente medicamento de primeira escolha e caso não tenha uma resposta eficiente utiliza-se as drogas de segunda escolha anfotericina B e isotionato de pentamidina (BASTOS, 2014).

A vacina BCG foi descrita para melhorar a resposta imune de pacientes com leishmaniose de forma cutânea difusa, é composta por promastigotas inativas de *Leishmania* sp e *Bacillus Calmette-Guerin*. A vacina BCG leva à ativação de células do sistema imune inato, como as NK e macrófagos. Com a utilização da BCG as células NK são capazes de eliminar células tumorais, macrófagos infectados com as promastigotas e os parasitos livres. Esse tipo de tratamento pode ser associado com quimioterápicos para a eficácia de cura (KUMAR; ENGWERDA, 2014).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico clínico-epidemiológico é presuntivo. Na circunstância de lesões típicas de leishmaniose, o mesmo pode ser exercido especificamente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose e, eventualmente, pela resposta terapêutica do paciente (MURBACK et al., 2011). O ideal é que o diagnóstico clínico-epidemiológico possa ser associado aos exames laboratoriais para obtenção de melhores resultados, isso em razão do número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA. O diagnóstico da LTA é epidemiológico clínico e laboratorial. O diagnóstico laboratorial da LTA é confirmado,

com encontro do parasito, pela pesquisa direta por aposição de tecido em lâmina, cultura em meio específico e inoculação em hamster, além de exame histopatológico e reação em cadeia de polimerase (PCR). Exames imunológicos, como intradermorreação de Montenegro (IDRM) e imunofluorescência indireta, são métodos indiretos que também ajudam na definição diagnóstica ((MURBACK et al., 2011; PEREIRA-CARVALHO et al., 2013)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leishmaniose Tegumentar Americana é considerada segundo a OMS, uma das infecções mais importantes, considerada um grave problema de saúde pública no mundo. A LTA é caracterizada pelo aparecimento na pele e/ou mucosas de uma única ou várias pápulas que evoluem para úlceras; essas lesões são distintas por apresentarem bordas altas, fundo granuloso e geralmente indolor. Apesar das notificações de LTA serem obrigatórias no Brasil, é uma doença ainda negligenciada. Tornam-se necessárias ações educativas da população para que haja medidas preventivas no combate à doença. É essencial que haja o combate do vetor e o diagnóstico precoce para que o tratamento seja mais eficaz. E a notificação é importante para dados epidemiológicos mais concretos.

REFERÊNCIAS

ABELES RD. et al. CD14, CD16 and HLA-DR reliably identifies human monocytes and their subsets in the context of pathologically reduced HLA-DR expression by CD14hi/CD16neg monocytes: Expansion of CD14hi/CD16pos and contraction of CD14lo/CD16pos monocytes in acute liver failure. **Cytom. Part. A.** 2012, 81(10), 823-834.

AZEREDO EL. et al. Differential regulation of toll-like receptor-2, toll-like receptor-4, CD16 and human leucocyte antigen-DR on peripheral blood monocytes during mild and severe dengue fever. **Immunology.** 2010, 130(2), 202-216.

BASANO A, CAMARGO LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Rev. Bras. Epidemiol.** 2004, 7(2), 328-337.

BASTOS TSA. **Espécies de flebotomíneos e ecoepidemiologia na cidade de Goiás-GO, Brasil.** 2014. 57 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

BATISTA EA, VIEIRA VCL, SILVA AA. Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose tegumentar americana no Município de Sarandi, Paraná. **Rev. UNINGÁ**. 2015, 22(1), 10-13.

BENNOUNA S, DENKERS EY. Microbial Antigen Triggers Rapid Mobilization of TNF- to the Surface of Mouse Neutrophils Transforming Them into Inducers of High-Level Dendritic Cell TNF- Production. **J. Immunol**. 2005, 174(8), 4845-4851.

DIEGO A, VARGAS LXLS. Leishmania braziliensis Infection Induces Dendritic Cell Activation, ISG 15 Transcription, and the Generation of Protective Immune Responses. **J. Immunol**. 2009, 1990(11), 7537-7545.

GONÇALVES R, ZHANG X, COHEN H, DEBRADANT A, MOSSER DM. Platelet activation attracts a subpopulation of effector monocytes to sites of Leishmania major infection. **J. Exp. Med**. 2011, 208(6), 1253-1265.

KESSEN TSL. et al. CD 4 + T cells defined by their V b T cell receptor expression are associated with immunoregulatory profiles and lesion size in human leishmaniasis. **Clin. Exp. Immunol**. 2011, 165(3), 338-351.

KUMAR R, ENGWERDA C. Vaccines to prevent leishmaniasis. **Clin. Transl. Immunol**. 2014, 3(3), 65-78.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

MURBACK NDN, FILHO GH, NASCIMENTO RAF, NAKAZATO KRO, DORVAL MEMC. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **An. Bras. Dermatol**. 2011, 86(1), 55-63.

NOVAIS FO. et al. Human classical monocytes control the intracellular stage of leishmania braziliensis by reactive oxygen species. **J. Infect. Dis**. 2014, 209(8), 1288-1296.

PEREIRA-CARVALHO R. et al. Leishmania braziliensis -Reactive T Cells Are Down-Regulated in Long-Term Cured Cutaneous Leishmaniasis , but the Renewal Capacity of T Effector Memory Compartments Is Preserved. **PNAS**. 2013, 8(11), 1-8.

PIRES MAS, COSTA GC, GONÇALVES EGR, ALVIM A, NASCIMENTO FRF. Aspectos

Imunológicos e Clínicos da Leishmaniose Tegumentar Americana: Uma revisão. **Rev. Ciênc. Saúde.** 2012, 14(1), 30-39.

RIBEIRO-GOMES FL. et al. Macrophage Interactions with Neutrophils Regulate Leishmania major Infection. **J. Immunol.** 2004, 172(10), 4454-4462.

SILVEIRA FT. et al. Revisão sobre a patogenia da leishmaniose tegumentar americana na Amazônia, com nfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. **Rev. Para Med.** 2008, 22(1), 9-20.

SCOTT P, NOVAIAS FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nat. Rev. Immunol.** 2016, 16(9), 581-592.

WEINKOPFF T. et al. Role of toll-like receptor 9 signaling in experimental leishmania braziliensis infection. **Infect. Immun.** 2013, 81(5), 1575-1584.