

## LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA (LCD) NA AMAZÔNIA, BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

### DIFFUSE CUTANEOUS LEISHMANIASIS (DCL) IN THE AMAZON REGION, BRAZIL: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Fernando T. Silveira

Departamento de Parasitologia, Instituto Evandro Chagas (Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde), Brasil;  
Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

No presente trabalho foram revistos os principais aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose cutânea difusa (LCD) na região Amazônica do Brasil, onde a doença tem como agente causal específico a *Leishmania (L.) amazonensis*, sendo sua transmissão feita pelo flebotomíneo vetor, *Lutzomyia flaviscutellata*, de baixa antropofilia. Desse modo, embora de ocorrência rara, não ultrapassando mais do que vinte casos desde seu primeiro relato em 1958, a LCD representa uma das formas mais graves da leishmaniose tegumentar, face à imunossupressão celular específica induzida pelo parasito (a resposta de hipersensibilidade celular está abolida), a qual dificulta o controle da infecção e resulta no caráter evolutivo crônico da LCD, de difícil tratamento. Por conta do perfil da resposta imune celular Th2, a maioria dos doentes (crianças menores de cinco anos) carrega, por muitos anos, um quadro clínico grave, às vezes, altamente mutilante, constituído de lesões cutâneas papulosas, tuberosas, infiltrantes e nodulares, que podem distribuir-se por todo o tegumento só poupando o couro cabeludo e as regiões palmares (mãos) e plantares (pés). Em casos avançados, podem ocorrer lesões ósseas nas extremidades por osteomielite e/ou comprometimento da mucosa nasobufofaringea. No estado do Pará, com a maior casuística da LCD na região Amazônica no Brasil, apenas dois casos tiveram evolução satisfatória com tratamento imuno-quimioterápico com pentamidina+Leishvacin®.

**Palavras-chave:** leishmaniose cutânea difusa, *Leishmania (L.) amazonensis*, aspectos clínicos e epidemiológicos, Amazônia, Brasil.

*In the present work there were reviewed the major clinical and epidemiological features of diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the Amazon region, Brazil, where the disease has the specific etiologic agent, Leishmania (L.) amazonensis, and its transmission been made by the sandfly Lutzomyia flaviscutellata, which is not very anthropophilic vector. In this way, although of rare occurrence, not exceeding more than twenty cases since its first record in 1958, DCL represents one of the most severe clinical forms of cutaneous leishmaniasis due, principally, to the specific cellular immune suppression induced by the parasite (the cellular hypersensitivity response is failed), which has provided a difficulty for infection control as well as a chronic character of disease with an unsuccessful treatment. Thus, because the DCL's Th2-type cellular immune response, the majority of patients, principally children with less than five years old, presents for long time a severe clinical feature, some times with great mutilation, with papules, tuberos, infiltrated and nodular lesions widely spread on the surface of the body tegument, without only compromising the scalp, the plantar region of foot and, the palm region of hand. In late cases, there are also bone lesions in the extremities by osteomyelitis and oral or nasal mucosal lesions. In the state of Pará, with the majority of DCL cases in the Amazon region of Brazil, only two cases were successful treated using an immune-chemotherapy scheme with pentamidine+ Leishvacin®.*

**Key words:** Diffuse cutaneous leishmaniasis, *Leishmania (L.) amazonensis*, clinical and epidemiological features, Amazonian, Brazil.

A leishmaniose cutânea difusa (LCD), também conhecida como leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD) ou leishmaniose anérgica hansenóide (LAH), foi descrita pela primeira vez na Amazônia brasileira, mais precisamente no estado do Pará, por Silva (1958), que relatou os primeiros achados clínicos sobre uma forma rara da leishmaniose tegumentar, ressaltando a natureza das lesões queloidianas

na pele e lesões no tecido ósseo das extremidades (mãos e pés). Mais tarde, no início dos anos 70, Silva *et al.* (1972) descreveram novos aspectos da leishmaniose anérgica hansenóide no estado do Pará, especialmente as alterações histopatológicas da doença, salientando a riqueza parasitária (formas amastigotas) encontrada nos histiócitos da derme superficial das lesões cutâneas. Ainda nos anos 70, Silva (1978) chamou a atenção para a semelhança dos aspectos clínicos da LCD com os da forma lepromatosa da lepra, também conhecida como forma hansenóide da lepra, o que levou o autor a propor o termo leishmaniose anérgica hansenóide para designar a doença de natureza parasitária (leishmaniótica). Nessa mesma década, a LCD ganhou grande notoriedade médica e científica na região norte do Brasil após a publicação de três casos novos da doença, todos autóctones do estado

Recebido em 16/05/2009

Aceito em 08/06/2009

Endereço para correspondência: Dr. Fernando T. Silveira. Departamento de Parasitologia, Instituto Evandro Chagas (Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde), Rodovia BR 316, S/Nº, 67.030-000, Ananindeua, Pará, Brasil  
E-mail: fernandotobias@iec.pa.gov.br.

Gazeta Médica da Bahia

2009;79 (Supl.3):25-29

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

do Pará, associados à descoberta do seu agente etiológico específico, a *Leishmania mexicana amazonensis* Lainson & Shaw, 1972, a qual, mais tarde foi reclassificada como *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em nova revisão taxonômica das espécies de *Leishmania* do Novo Mundo (Lainson & Shaw, 1987). Desse modo, a LCD teve, finalmente, a sua natureza etiológica esclarecida no Brasil, sendo causada pela *L. (L.) amazonensis*, cuja patogenia, ainda pouco conhecida, era considerada de alta periculosidade para o homem, uma vez que os casos de leishmaniose cutânea até então determinados por essa espécie eram todos da forma cutânea difusa (Lainson & Shaw, 1974, 1978). Após esse período, pouco mais de uma dezena de casos novos da LCD foi diagnosticado no estado do Pará, o que nos permite assegurar que, atualmente, esse total não ultrapassa mais do que vinte casos. Além destes, somente um caso procedente do município de Macapá, capital do estado do Amapá, foi registrado fora do estado do Pará (Silveira, observação pessoal), fato que sugere que a LCD parece restrita, até o presente, nos estados do Pará, principalmente, e Amapá na Amazônia brasileira. Entretanto, é importante salientar que, no presente relato, não estão sendo considerados os casos procedentes dos estados que tomam parte na Amazônia legal, dentre os quais, parte do Maranhão, Tocantins e Mato Grosso. Nesses estados, a LCD tem sido registrada, principalmente, na região pré-amazônica do estado do Maranhão, da qual três casos da doença foram diagnosticados, nos últimos 15 anos, no laboratório de referência para leishmanioses do Instituto Evandro Chagas (Secretaria de Vigilância em Saúde, MS, Brasil) em Belém, estado do Pará, Brasil (Silveira, observação pessoal). Portanto, embora a LCD tenha sido relatada em outras regiões, como no estado da Bahia (Bittencourt, 1968), no nordeste do Brasil, a sua ocorrência está fortemente ligada à ecologia da região Amazônica.

### Aspectos clínicos

A LCD constitui uma forma rara da leishmaniose tegumentar, causada por espécies de parasitos do subgênero *Leishmania* (Lainson & Shaw, 1987). Nas Américas, a *L. (L.) amazonensis* e a *L. (L.) mexicana* constituem os principais agentes desta forma de leishmaniose tegumentar (Lainson & Shaw, 1998). No Brasil, a *L. (L.) amazonensis* é considerada, até o momento, a única espécie com competência imunopatogênica para determinar a LCD; ou seja, com capacidade de desviar a resposta imune celular do indivíduo infectado para o pólo de hipossensibilidade celular do espectro clínico e imunológico da leishmaniose tegumentar, caracterizado por forte expressão da resposta imune celular do tipo CD4<sup>+</sup> Th2 (Silveira *et al.* 2008, 2009). Desse modo, o quadro clínico da doença, independentemente da região geográfica de ocorrência, resulta, primordialmente, da imunossupressão celular específica induzida pelo parasito, gerando forte inibição da resposta de hipersensibilidade celular, pobre proliferação de linfócitos, baixa produção de gamma-interferon (IFN- $\gamma$ ) e, conseqüentemente, fraca ativação

dos macrófagos parasitados, impossibilitando aos pacientes o controle da infecção. Este quadro de hipossensibilidade celular, consagrado pelo uso do termo “anérgica” para representar a forte inibição da resposta imune celular, tem levado alguns autores a nomear a doença como leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD). É neste cenário imunológico que o quadro clínico da LCD se estabelece, caracterizado por infiltração difusa da pele e o surgimento de lesões cutâneas fechadas, tais como, pápulas, tubérculos, placas infiltradas e nódulos, que raramente ulceram (Barral *et al.*, 1995; Convit *et al.*, 1972, 1993). A disseminação das lesões cutâneas, facilitada pela imunossupressão celular específica (Barral-Neto *et al.*, 1998; Petersen *et al.*, 1982; Silveira *et al.*, 1998), ocupa quase toda superfície do corpo, só poupando o couro cabeludo e a região palmar da mão e plantar do pé (Figura 1). Em casos avançados, com anos de evolução, pode haver crescimento exagerado das lesões nodulares, gerando adelgaçamento da epiderme e levando à ulceração das lesões; algumas vezes, pode haver também traumatismo dessas lesões seguido de ulceração. Portanto, nestas situações, o mecanismo da ulceração é mecânico e não imunológico como acontece nas formas ulceradas típicas (leishmaniose cutânea localizada e leishmaniose cutâneo-mucosa) causadas por *Leishmania (V.) braziliensis*, principalmente, acompanhadas de necrose tecidual induzida por hipersensibilidade celular. Além disso, nesses estágios avançados da doença pode ocorrer, também, comprometimento da mucosa nasobucofaríngea por contigüidade com lesões na face; este mecanismo de contaminação da mucosa por *L. (L.) amazonensis*, na LCD, difere daquele por disseminação sistêmica, via linfohematogênica, que ocorre na leishmaniose mucosa por *L. (V.) braziliensis*. A perda de substância óssea determinada por osteomielite nas extremidades (mãos e pés), causada pela *L. (L.) amazonensis* em casos crônicos da LCD, foi descrita desde a metade do século passado (Silva, 1958) e, recentemente, foi confirmada através da infecção experimental no camundongo BALB/c inoculado com *L. (L.) amazonensis* (Costa *et al.*, 2006). Contudo, apesar do vasto comprometimento cutâneo e, raramente, mucoso e/ou ósseo, não há qualquer evidência de internalização do parasito para as vísceras na LCD; ao contrário, há evidências sugerindo que a *L. (L.) amazonensis* não se adapta ao micro-ambiente visceral, face às condições locais do nitrogênio e temperatura, tanto que nos seus hospedeiros naturais (roedores silvestres, principalmente) o parasito só é encontrado na pele (Lainson & Shaw, 1987). Essas evidências foram confirmadas após o exame *post-mortem* das vísceras do caso mais antigo de LCD diagnosticado no estado do Pará, Brasil, cujo paciente foi a óbito aos 58 anos de idade, dos quais, esteve doente durante 54 anos; nem o exame microscópico (histopatológico), nem a inoculação de fragmentos das vísceras em animal de laboratório (“hamster”) ou em meio de cultura (Difco B45) revelaram a presença do parasito nas vísceras do paciente (Silveira *et al.*, 2004). Estas observações representam, também, fortes evidências no sentido dos diferentes mecanismos imunopatogênicos que

**Figura 1.** Em **A**: LCD em criança de 4 anos de idade, evoluindo há cerca de 18 meses, com lesões cutâneas nódulo-infiltradas amplamente disseminadas. Em **B**: LCD em criança de 6 anos de idade, doente há 3 anos, exibindo lesões cutâneas nodulares exuberantes no membro superior. Em **C**: LCD em adulto jovem (25 anos de idade), com mais de vinte anos doente, vendo-se grande comprometimento de lesões cutâneas nodulares no tegumento.



estão envolvidos no processo de estabelecimento da LCD, causada por *L. (L.) amazonensis*, e da leishmaniose visceral americana (LVA), causada por *Leishmania (L.) chagasi*.

Corroborando com os aspectos acima, foi demonstrada, em cinco casos de LCD do estado do Pará, região Amazônica do Brasil, a menor concentração de linfócitos TCD4<sup>+</sup> e TCD8<sup>+</sup> no infiltrado celular dentre todas as formas estudadas da leishmaniose tegumentar (úlcerulo-localizada, mucosa, disseminada e difusa). Este encontro, junto com a constatação da menor expressão de RNA mensageiro para IFN- $\gamma$  e da maior expressão de RNA mensageiro para IL-4 em biópsias de lesões cutâneas desses pacientes, veio confirmar que a resposta imune celular na LCD é, predominante, do tipo CD4<sup>+</sup> Th2 (Silveira *et al.*, 2004), o que explica, muito provavelmente, porque a terapia convencional nesses pacientes é freqüentemente acompanhada de recaídas (Bonfim *et al.*, 1996; Cáceres-Dittimar *et al.*, 1993). Neste sentido, fica mais claro entender porque a doença é considerada incurável pelas

diferentes drogas usadas no tratamento convencional da leishmaniose tegumentar (antimonial pentavalente, anfotericina B, pentamidina, etc), deixando a grande maioria dos doentes à mercê de um processo evolutivo, inevitavelmente, crônico, com grande tendência de piora e reduzindo a capacidade de trabalho e de convívio social e familiar. Infelizmente, esse estado clínico crônico-evolutivo, altamente espoliador, tem levado, em algumas situações, o abandono familiar do doente, com grande repercussão no seu estado psicológico. Entretanto, mais recentemente, esse quadro vem sinalizando alguma melhora não só com a implantação de um programa de divulgação sobre a leishmaniose tegumentar na rede de assistência básica (Brasil, 2007), o que tem propiciado um diagnóstico mais precoce da doença, como também, pelo uso de uma terapêutica alternativa, imuno-quimioterápica, combinando o isetionato de pentamidina com a Leishvacin<sup>R</sup> (Mayrink *et al.*, 1979, 1985) e com a vacina BCG (Convit *et al.*, 1989), na tentativa de estimular a resposta imune celular dos pacientes; este esquema terapêutico alternativo já promoveu a cura de dois casos de LCD (Silveira & Mayrink, 1993, 1997).

#### Aspectos epidemiológicos

Na região Amazônica do Brasil, a leishmaniose tegumentar causada por *L. (L.) amazonensis* era considerada, até recentemente, um achado relativamente raro no homem, fato este relacionado, principalmente, aos hábitos do vetor do parasito, *Lutzomyia flaviscutellata* (Psychodidae: Phlebotominae), uma espécie de flebotomíneo pouco antropofílico e de atividade essencialmente noturna (Ward *et al.*, 1978; Lainson & Shaw, 1979, 1987; Shaw *et al.*, 1972; Shaw & Lainson, 1987). Desse modo, além da ecologia do parasito, associada a um vetor de baixa antropofilia, deve ser lembrado, também, que a maioria dos casos de LCD (60%) tem sido diagnosticada em crianças menores de cinco anos (Silveira *et al.*, 2005), fato que pode ser explicado face à imaturidade do sistema imunológico, razão pela qual as crianças estão mais vulneráveis à doença do que os adultos. Entretanto, se por este lado, a baixa idade pode representar um fator de risco para desenvolver a LCD, por outro, as crianças menores de cinco anos estariam menos expostas ao risco de contrair a infecção por *L. (L.) amazonensis*, uma vez que apresentam menos contato com o ambiente silvestre, onde ocorre a transmissão da infecção (regiões de mata úmida da Amazônia tipo igapós), do que o indivíduo adulto. De qualquer modo, embora exista uma predominância de casos da doença entre crianças de baixa idade, entre as quais não há preferência pelo sexo, é importante mencionar que determinadas contaminações ambientais, como a intoxicação pelo mercúrio, podem reduzir a resistência imune celular do indivíduo adulto (neste caso há preferência pelo sexo masculino), alterando a relação das respostas imunes Th1 *versus* Th2 por aumento na produção de IL-4 e diminuição de IFN- $\gamma$  (Van der Meide *et al.*, 1993; Heo *et al.*, 1997), e contribuir para o aparecimento da LCD. A este respeito, faz-se importante mencionar dois casos da doença

diagnosticados em indivíduos adultos que exerciam atividades em garimpo no rio Tapajós, município de Santarém, região oeste do estado do Pará, Brasil (Silveira, observação pessoal). Nos outros quatro casos de LCD em indivíduos adultos, não foi possível identificar um fator de risco para o desenvolvimento da doença, já que, nestes casos, a atividade relacionada era a agricultura de subsistência, a qual não caracteriza um fator de risco à doença, mas somente à infecção.

### Comentários finais

Com base nas considerações acima, depreende-se que, não obstante o conhecimento já adquirido, a LCD ainda representa um enorme desafio no campo da patogênese e da terapêutica da leishmaniose tegumentar, especialmente por se tratar de uma forma da doença que pode causar seqüelas irreparáveis que acompanharão por longo período a vida dos doentes. Neste sentido, faz-se importante salientar que, em nossa experiência, temos acompanhado, pelo menos, seis casos de LCD com mais de vinte anos de evolução da doença, nos quais foram tentados diferentes esquemas terapêuticos sem sucesso clínico definitivo, inclusive com o uso de INF- $\gamma$  exógeno associado ao antimônio pentavalente (Silveira, observação pessoal). Por essa razão, considerando que ainda não dispomos de uma vacina efetiva contra a leishmaniose tegumentar e, em especial, que proteja principalmente as crianças contra a infecção por *L. (L.) amazonensis*, já que estas são as principais vítimas da LCD, é prioritário que se estabeleça um programa de ampla divulgação na rede de assistência básica na Amazônia brasileira a título de esclarecer sobre a necessidade de um diagnóstico precoce e específico da leishmaniose tegumentar por *L. (L.) amazonensis* em crianças, visando prevenir o desenvolvimento da LCD.

Contudo, ainda podemos considerar, felizmente, que a LCD representa uma ocorrência rara na Amazônia brasileira, sendo diagnosticado, em média, um caso da doença a intervalos de, aproximadamente, três anos no laboratório de referência para leishmanioses do Instituto Evandro Chagas (Silveira, observação pessoal). Portanto, com base na média anual (96 casos) de leishmaniose tegumentar diagnosticada nesse serviço, chega-se a uma relação de um caso de LCD para 288 casos de leishmaniose tegumentar, o que equivale dizer que a LCD representa, aproximadamente, 0,3% dentre todas as formas clínicas de leishmaniose tegumentar diagnosticadas, no referido serviço.

Por último, não se poderia deixar de considerar a importância da imunopatogênese da LCD no tocante à terapêutica, uma vez que trabalhos recentes têm demonstrado, claramente, o papel da especificidade antigênica do parasito na modulação da resposta imune celular que se desenvolve com a doença; em outras palavras, é inegável a participação da *L. (L.) amazonensis* na modulação na resposta imune celular Th2, que prevalece no curso da doença (Silveira *et al.*, 2008, 2009). Por essa razão, consideramos fundamental para o sucesso terapêutico da LCD que se utilize não somente algum

tipo de imunoterapia exógena, como o uso de citocinas pró-inflamatórias, tais como, IFN- $\gamma$ , IL-12, TNF- $\alpha$ , na tentativa de estimular a resposta imune celular Th1, mas, principalmente, um estímulo antigênico específico e duradouro, tal como, a vacina Leishvacin<sup>®</sup> (Mayrink *et al.*, 1979, 1985), constituída de elevada capacidade imunogênica à custa, principalmente, dos antígenos específicos da *L. (V.) braziliensis*, a qual é, reconhecidamente, forte indutora da resposta imune celular Th1 (Silveira *et al.*, 2009). Esta condição, associada ao uso do quimioterápico pentamidina, foi capaz de promover a cura de dois casos de LCD no estado do Pará, Brasil (Silveira & Mayrink, 1993, 1997).

### Referências

1. Barral A, Costa JML, Bittencourt AL, Barral-Neto M, Carvalho EM. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int J Derm* 34: 474-479, 1995.
2. Barral-Netto M, Brodskyn C, Carvalho EM, Barral A. Human-leishmaniasis@cytokines.bahia.br. *Braz J Med Biol Res* 31:149-155, 1998.
3. Bittencourt AL, Guimarães N. Imunopatologia da leishmaniose tegumentar difusa. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2:395-402, 1968.
4. Bonfim G, Nascimento C, Costa JML, Carvalho EM, Barral-Neto M, Barral A. Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Exp Parasitol* 84:188-194, 1996.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose tegumentar americana. Brasília-DF: 1-181, 2007.
6. Cáceres-Dittmar G, Tapia FJ, Sanchez MA, Yamamura M, Uyemura K, Modlin RL, Bloom BR, Convit J. Determination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction. *Clin Exp Immunol* 91: 500-505, 1993.
7. Convit J, Pinardi ME, Rondon AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: A disease due to an immunological defect of the host. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:603-610, 1972.
8. Convit J, Castelanos PF, Ulrich M, Cásteres M, Rondon A, Pinardi ME, Rodriguez N, Bloom BR, Formica S, Valecillos L, Bretana A. Immunotherapy of localized, intermediate and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis. *J Inf Dis* 160: 104-115, 1989.
9. Convit J, Ulrich M, Fernandez CT, Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Cásteres M, Rondon AJ. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87: 444-448, 1993.
10. Costa AA, Abreu AL, Gomes CM, Saldanha AC, Barral A, Costa JM, Corbett CEP. Experimental model of chronic osteomyelitis caused by *Leishmania (L.) amazonensis*. *Acta Tropica* 98: 125-129, 2006.
11. Heo Y, Lee WT, Lawrence DA. *In Vivo* the environmental pollutants lead and mercury induce oligoclonal T cell responses skewed toward type-2 reactivities. *Cell Immunology* 179: 185-195, 1997.
12. Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis y las leishmanias del nuevo mundo, con particular referencia en Brasil. *Bol Ofic San Pan* 76: 93, 1974.
13. Lainson R, Shaw JJ. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin America. *Nature* 273: 596-600, 1978.
14. Lainson R, Shaw JJ. The role of animals in the epidemiology of South American Leishmaniasis. In WHR Lumsden, DA Evans (eds), *Biology of the Kinetoplastidae*, Vol. 2, Academic Press, London, New York, San Francisco, p. 1-116, 1979.
15. Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution In The Leishmaniasis in Biology and Medicine, Vol. 1 W Peters, R Killick-Kendrick (eds), Academic Press, London, p. 1-120, 1987.

16. Lainson R, Shaw JJ. New World Leishmaniasis – The Neotropical *Leishmania* Species. In FEG Cox, JP Kreier, D Wakelin (eds), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed., Vol. 5 Parasitology, Arnold, London, p. 242-266, 1998.
17. Mayrink W, Costa CA, Magalhães PA, Melo MN, Dias M, Oliveira Lima A, Michalick MS, Williams P. A field trial of a vaccine against American dermal leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 73: 385-387, 1979.
18. Mayrink W, Williams P, Costa CA, Magalhães PA, Melo MN, Dias M, Oliveira Lima A, Michalick MSM, Carvalho EF, Barros GC, Sessa PA, Alencar TA. Experimental vaccine against American dermal leishmaniasis: experience in the state of Espírito Santo, Brazil. *Ann Trop Med Parasitol* 79: 259-269, 1985.
19. Petersen EA, Neva FA, Oster CN, Diaz HB. Specific inhibition of lymphocyte proliferation response by adherent suppressor cells in diffuse cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 306:387-391, 1982.
20. Shaw JJ, Lainson R, Ward R. Leishmaniasis in Brazil: VII. Further observations on the feeding habitats of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) with particular reference to its biting habits at different heights. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66:718-723, 1972.
21. Shaw JJ, Lainson R. Ecology and epidemiology: New World. In *The Leishmaniases in Biology and Medicine*, Vol. 1, W Peters, R Killick-Kendrick, (eds), Academic Press, London, p. 291-363, 1987.
22. Silva D. Leishmaniose tegumentar queloidiana com lesões ósseas. *An Bras Derm Sif* 33: 3-7, 1958.
23. Silva D, Maroja R, Salgado U, Loureiro A. Leishmaniose anérgica hansenoíde. *Derm Iber Lat Amer* 14:493-506, 1972.
24. Silva D. Leishmaniose Anérgica hansenoíde. *An Bras Derm* 53:161-168, 1978.
25. Silveira FT, Mayrink W. Leishmaniose cutânea anérgica difusa no Estado do Pará, Brasil: Registro do primeiro caso de cura da doença, após associação de quimioterapia com imunoterapia. *XXIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Fortaleza, Estado do Ceará, Brasil, tema livre 313, pp. 229, 1993.
26. Silveira FT, Mayrink W. Leishmaniose cutânea anérgica difusa no Estado do Pará, Brasil: Relato da cura de um caso depois de 24 anos de doença, após tratamento combinado de quimioterapia com imunoterapia. *XXXIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Belo Horizonte, MG, Brasil, poster 42, p. 129, 1997.
27. Silveira FT, Blackwell JM, Ishikawa EA, Braga RR, Shaw JJ, Quinnell RJ, Soong L, Kima P, McMahon-Pratt D, Black GF, Shaw MA. T cell responses to crude and defined leishmanial antigens in patients from the lower Amazon region of Brazil infected with different species of *Leishmania* of the subgenera *Leishmania* and *Viannia*. *Parasite Immunol* 20: 19-26, 1998.
28. Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 239-251, 2004.
29. Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Further observations on clinical, histopathological and immunological features of borderline disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 525-34, 2005.
30. Silveira FT, Lainson R, Gomes CMC, Laurenti MD, Corbett CEP. Reviewing the role of the dendritic Langerhans cell in the immunopathogenesis of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102: 1075-1080, 2008.
31. Silveira FT, Lainson R, Gomes CMC, Laurenti MD, Corbett CEP. Immunopathogenic competences of *Leishmania (V.) braziliensis* and *L. (L.) amazonensis* in American cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol* 31: 423-431, 2009.
32. Van der Meide PH, de Labie MC, Botman CA, van Bennekon WP, Olsson T, Aten J, Weening JJ. Mercuric chloride down-regulates T cell interferon-gamma production in brown Norway, but not in Lewis rats; role of Glutathione. *Eur J Immunol* 23: 675-681, 1993.
33. Ward RD, Shaw JJ, Lainson R. Hourly activity of *Lutzomyia flaviscutellata* (Diptera: Psychodidae), a vector of *Leishmania mexicana amazonensis*. In: *Medical Entomology Centenary: Symposium Proceedings*, Willmott, S. (editor). London: R Soc Trop Med Hyg, pp. 134-135, 1978.