



# Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia

The Neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy

Especies neotropicales de *Leishmania*: una breve revisión histórica sobre su descubrimiento, ecología y taxonomía

Ralph Lainson

Seção de Parasitologia, Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Belém,  
Pará, Brasil

## RESUMO

Este artigo apresenta uma revisão dos mais importantes eventos históricos que levaram à atual classificação das espécies neotropicais de *Leishmania* e indica as doenças básicas causadas em seres humanos por estes diferentes parasitos, sem discutir os aspectos clínicos e epidemiológicos das leishmanioses. Para cada uma das espécies descritas, são fornecidas informações a respeito de sua conhecida distribuição geográfica, dos flebotomíneos hospedeiros registrados e de seus reservatórios mamíferos secundários, selvagens ou domésticos. Os dados apresentados levam à conclusão de que o parasita *Leishmania (L.) infantum chagasi*, agente causador da leishmaniose visceral americana, é provavelmente autóctone da região neotropical, e não importada durante a colonização ibérica.

**Palavras-chave:** *Leishmania*; Neotrópico; Ecologia; Taxonomia.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose cutânea americana (LCA) parece ser uma doença antiga, que afligia humanos em áreas tropicais e subtropicais do Novo Mundo, como sugerido em antigas peças de cerâmica originárias do Peru e Equador (*huacos*). Essas peças geralmente retratavam rostos humanos com deformações graves bastante similares às causadas pela leishmaniose mucocutânea. Ademais, historiadores da época da colonização ibérica relatavam com frequência a ocorrência de lesões cutâneas nos habitantes nativos. Em 1571, Pedro Pizarro<sup>83</sup> descreveu a desfiguração de narizes e lábios de plantadores de coca que trabalhavam na base das encostas orientais das Cordilheiras dos Andes. Como atualmente a leishmaniose mucocutânea é reconhecidamente endêmica nesta área, é bastante provável que aquele historiador se referisse a esta doença.

Aos poucos foi ficando evidente que as lesões cutâneas chamadas de *uta* pelos índios peruanos e a doença mucocutânea conhecida como *espundia* eram disseminadas pela maior parte do continente latino-americano, onde receberam diversas denominações. As lesões menos destrutivas eram chamadas de *uta seco*,

úlcera de Velez, ulcer de los chicleros, buba, úlcera de Baurú, ferida brava, botão do oriente, forest yaws, Bay-sore, pian-bois e bosch-yaws; já as mais destrutivas receberam as seguintes denominações: *espundia*, *llaga corrosiva*, *cancro espúndico*, *nariz de tapir*, *tiacaraña*, *gangosa*, *ferida esponjosa*, e *cancro fagendônico*. No entanto, a etiologia destas lesões permaneceu desconhecida por muito tempo.

A leishmaniose visceral americana (LVA) pode ser tão antiga quanto a LCA na América Latina, porém oferece menor quantidade de evidências visuais externas de sua existência. Entretanto, a enfermidade conhecida no Brasil como *barriga d'água* (caracterizada por uma dilatação anormal do abdome), associada a episódios de febre e mal estar, era bastante conhecida, e boa parte de suas ocorrências foram provavelmente casos de LVA não diagnosticados.

Eventos importantes do histórico da LCA e da LVA na região neotropical, particularmente no Brasil, são descritos abaixo em ordem cronológica. Eles poderão ajudar a compreender como foi desenvolvida a classificação atual de seus agentes causadores.

## INÍCIO

Por muitos anos, a *uta* peruana e outras lesões cutâneas semelhantes ocorridas em outros países da América Latina eram consideradas idênticas à denominada "botão do oriente", observada em países da região do Mediterrâneo e do continente asiático, cuja etiologia ainda suscitava dúvidas à época.

### Correspondence / Correspondência / Correspondencia:

Instituto Evandro Chagas  
Seção de Parasitologia  
Av. Almirante Barroso, 492  
CEP: 66090-000 Belém-Pará-Brasil  
E-mail: ralphlainson@iec.pa.gov.br

### Translated by / Traduzido por / Traducido por:

André Monteiro Diniz

1909-1911

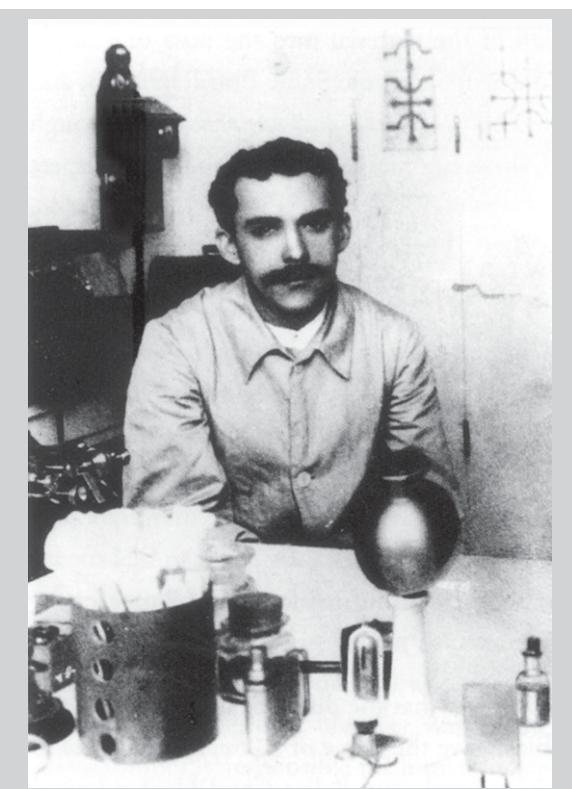
O agente causador do botão do oriente do Velho Mundo foi descoberto em 1903<sup>115</sup> e denominado *Leishmania tropica* em 1906<sup>62</sup>. Lesões cutâneas semelhantes encontradas na região neotropical só foram associadas a um parasita do gênero *Leishmania* em 1909, quando Lindenbergs<sup>60</sup> e Carini e Paranhos<sup>6</sup>, em estudos independentes, demonstraram "corpúsculos de Leishman-Donovan" (formas amastigotas) em lesões cutâneas de indivíduos acometidos de "úlcera de Baurú" no Estado de São Paulo, Brasil. Curiosamente, Lindenbergs (Figura 1) publicou sua descoberta em um jornal, *O Estado de São Paulo*, em 30 de março de 1909, e Carini e Paranhos divulgaram seus achados no dia seguinte – no mesmo jornal! Finalmente, em 1911, Splendore<sup>105</sup> demonstrou a presença do parasita em lesões mucocutâneas de espundia.



Fotografia doada pelo saudoso Professor C.S. Lacaz. Reproduzida com permissão de Lainson R. New World Leishmaniasis. In: Cox FEG, editor. The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases. London: Wellcome Trust; 1996. p. 218-29.

**Figura 1** – Adolpho Lindenbergs (1872-1944): A primeira pessoa a demonstrar que várias lesões cutâneas de humanos na América Latina eram causadas por espécies de *Leishmania*

Inicialmente, acreditava-se que o parasita causador deveria ser denominado *Leishmania tropica* (Wright, 1903) Lühe, 1906, porém Gaspar Vianna<sup>111</sup> (Figura 2), clínico e parasitologista brasileiro, investigou formas amastigotas em lesões cutâneas de um paciente de Além Paraíba, Estado de Minas Gerais, Brasil, e concluiu (equivocadamente, como foi demonstrado posteriormente) que sua morfologia diferia da das formas amastigotas de *L. tropica*. Ele então denominou o parasita *Leishmania braziliensis*, posteriormente corrigido para *L. braziliensis* por Matta<sup>69</sup>, em 1916.



Reproduzido com permissão de Lainson R. New World Leishmaniasis. In: Cox FEG, editor. The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases. London: Wellcome Trust; 1996. p. 218-29.

**Figura 2** – Gaspar Vianna (1885-1914): Clínico e cientista brasileiro que descreveu *Leishmania* (V.) *braziliensis* e introduziu o uso de tártaro emético no tratamento da leishmaniose.

1913

Por muitos anos, houve um entendimento geral de que todas as leishmanioses cutâneas e mucocutâneas americanas seriam causadas por um único parasita, o *L. braziliensis*. No entanto, Velez<sup>110</sup>, talvez por motivações patrióticas, decidiu que o parasita causador da *uta* peruana não era nem o *L. tropica* nem o *L. braziliensis* e chamou-o de *Leishmania peruviana*.

O primeiro relato de LVA nas Américas foi provavelmente o de Migone<sup>74</sup>, em 1913. Ele observou o que considerou serem formas amastigotas no sangue de um paciente no Paraguai. Os sintomas reportados eram altamente indicativos de LVA. O paciente não respondeu satisfatoriamente ao tratamento contra a malária e morreu. Antes de adoecer, ele havia trabalhado na construção da notória ferrovia São Paulo-Corumbá, no Brasil, onde, acredita-se, teria sido infectado.

1934-1937

Mesmo com casos esporádicos de LVA surgindo em diversos países das Américas do Sul e Central, demorou certo tempo até que evidências definitivas da existência da doença fossem obtidas no Brasil. Em 1934, porém, 41 casos foram diagnosticados após análise de tecidos de fígado removidos por viscerotomia<sup>80</sup> (Figura 3). Três deles eram originários do Estado do Pará, e representaram o primeiro registro da LVA na Amazônia.



Reproduzido com permissão de Lainson R. New World Leishmaniasis. In: Cox FEG, editor. The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases. London: Wellcome Trust; 1996. p. 218-29.

**Figura 3** – Henrique Penna (segundo, da esquerda para a direita): Revelou a extensão da distribuição da leishmaniose visceral no Brasil, segundo o exame de amostras de fígado obtidas por viscerotomia.

Sabia-se que tanto a *L. donovani* quanto a *L. infantum*, agentes causadores da leishmaniose visceral do Velho Mundo, facilmente infectavam animais de laboratório. Em 1937, após Cunha e Chagas<sup>12</sup> não conseguirem infectar hospedeiros semelhantes com o parasita extraído de casos de LVA no Brasil, denominaram o parasita *Leishmania chagasi*.

#### 1945-1948

No Brasil, merece destaque a descoberta, por Medina<sup>71</sup>, de um misterioso parasita que causava lesões na pele do porquinho-da-índia doméstico (*Cavia porcellus*), em 1946; este parasita foi posteriormente denominado *Leishmania enriettii* Muniz & Medina, 1948. Este achado foi um claro indicativo da presença de outras espécies dermatrópicas de *Leishmania*, além da *L. braziliensis*, e que poderiam infectar o ser humano no país. Até a década de 1960, ainda se acreditava que todos os casos de LCA humano no país eram causados por *L. braziliensis*. Este entendimento geral persistiu apesar de o agente causador da doença na floresta confluentes, localizada no país vizinho da Guiana Francesa, ter sido denominado *L. guyanensis* Floch, 1954.

Em 1946, Convit e Lapenta<sup>9</sup> descreveram uma forma estranha de leishmaniose cutânea em pacientes na Venezuela. Esta forma caracterizava-se por um grande número de lesões nodulares espalhadas pelo corpo e que continham uma enorme quantidade de amastigotas grandes. Os pacientes apresentaram resultado negativo para o teste de Montenegro e não apresentaram resposta ao tratamento usual com antimoniais. A enfermidade foi então denominada leishmaniose cutânea difusa (LCD) e seu agente causador na Venezuela foi posteriormente chamado de *Leishmania pifanoi*<sup>73</sup>.

#### 1953-1961

No Panamá, em 1957, pesquisadores<sup>7,106</sup> demonstraram a presença de uma espécie de *Leishmania* no roedor silvestre *Proechimys semispinosus*. Outras infecções também foram registradas por Forattini<sup>20</sup> em roedores silvestres no Estado de São Paulo, Brasil, em 1960. Em nenhum dos casos, entretanto, foi demonstrado conclusivamente que o organismo era idêntico ao parasita que infectava humanos dentro daquela mesma localidade.

Naquele momento estava ficando claro que diferentes parasitas dermatrópicos do gênero *Leishmania* eram provavelmente responsáveis pela ocorrência de leishmaniose cutânea em diferentes partes da região neotropical. O parasita causador da úlcera dos chicleros em Yucatán, Guatemala e Belize, foi denominado *Leishmania tropica mexicana* por Biagi<sup>3</sup>, em 1953. Na Guiana Francesa, Floch<sup>19</sup> adotou a mesma nomenclatura trinomial, referindo-se à causa de "pian-bois" por *L. tropica guyanensis* em 1954. Do mesmo modo, em outras localidades da América do Sul, o mesmo autor considerou ser a leishmaniose cutânea causada por *L. tropica braziliensis*. No entanto, em 1959, Medina e Romero<sup>73</sup>, juntamente com vários outros pesquisadores, corretamente desaprovaram o nome específico "tropica" para os parasitas associados à LCD na Venezuela. Em 1961, o parasitologista brasileiro Pessôa<sup>81</sup>, seguindo a mesma corrente, listou as espécies conhecidas de *Leishmania* nas Américas como *L. braziliensis braziliensis*, *L. b. guyanensis*, *L. b. peruviana*, *L. b. pifanoi* e *L. b. mexicana*.

#### 1962-1965

Em 1962, Garnham<sup>23</sup> elevou o parasita causador da úlcera dos chicleros em Belize, América Central, a um nível específico, como *Leishmania mexicana*. Além disso, em 1962 e 1964, durante investigações acerca da epidemiológica desta doença, Lainson e Strangways-Dixon<sup>56,57</sup> afirmaram que roedores selvagens eram os reservatórios deste parasita, e que eles frequentemente apresentavam lesões visíveis e ricas em formas amastigotas em suas caudas. Um voluntário foi infectado com sucesso por um parasita proveniente de roedor, e uma análise comparativa biológica e bioquímica do organismo com os de casos de LCA demonstrou que eles eram idênticos. Esta foi a primeira associação conclusiva de um parasita neotropical de *Leishmania* que reconhecidamente infectava humanos com um reservatório silvestre em animais selvagens.

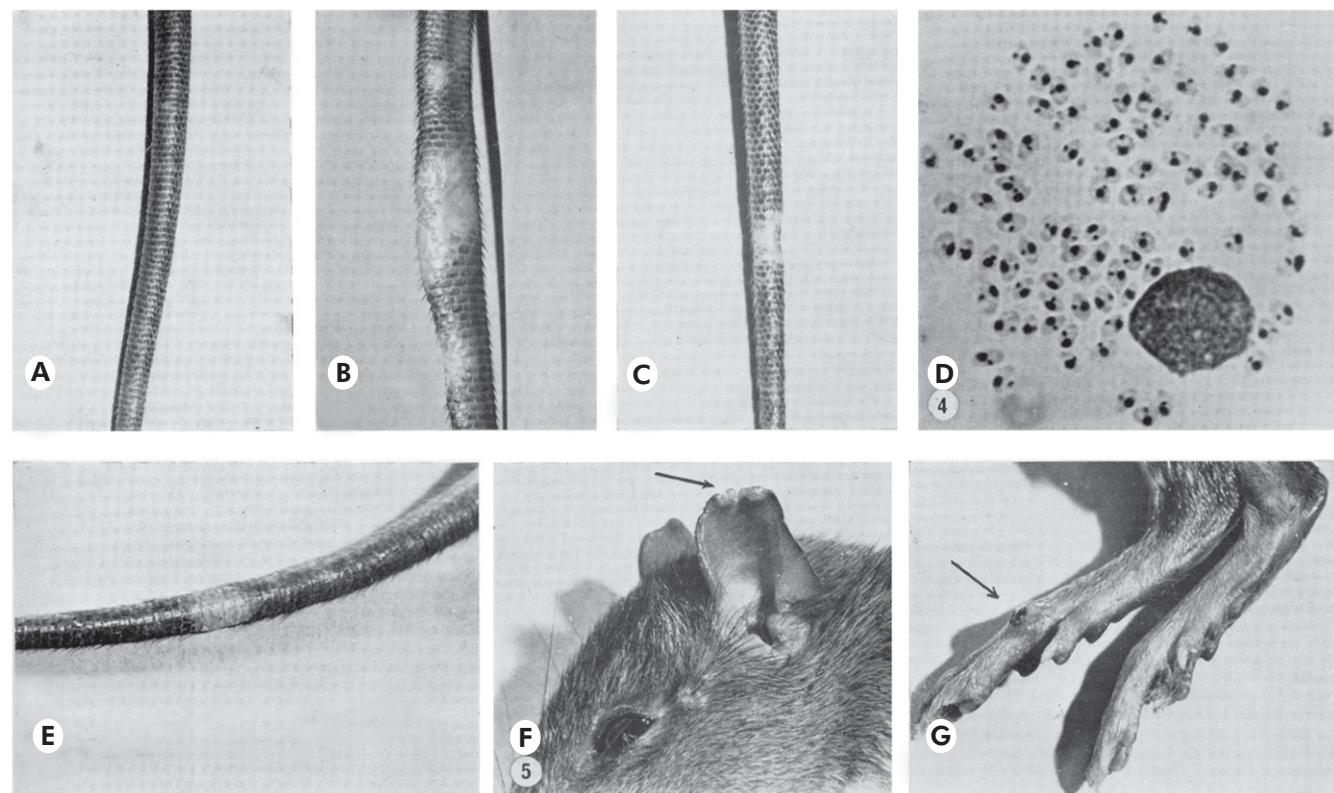
Naturalmente, foi levantada a suspeita de que um reservatório roedor de *L. braziliensis* semelhante existisse nas florestas do Brasil. Em uma visita ao Instituto Evandro Chagas (IEC) em 1963, este autor discutiu com o Dr. Orlando Costa, diretor do IEC, e com o Dr. Otis Causey, chefe de seu programa de arbovírus, a possibilidade de se implementar um programa de colaboração a respeito da eco-epidemiologia da LCA na Amazônia.

Causey ficou impressionado com a semelhança das lesões em caudas causadas pela *L. mexicana* e as observadas em roedores capturados na floresta do Utinga, em Belém, Brasil. Ele havia considerado que elas teriam sido causadas por infecções bacterianas em caudas lesionadas e comprometeu-se em examiná-las em mais detalhes no futuro. Algumas semanas depois, ele presenteou este autor com um esfregaço corado pelo método de Giemsa de uma

lesão na cauda de um espécime de *Oryzomys capito*, um roedor selvagem comum na área em que foi capturado. Essa amostra era rica em formas amastigotas de *Leishmania*. Esta descoberta, surpreendentemente rápida, deu ensejo a uma negociação com a Fundação Wellcome Trust, de Londres, que concordou em implantar uma Unidade de parasitologia (Wellcome Parasitology Unit - WPU) na Seção de Parasitologia do IEC, por um período de três anos, com a promessa de maior apoio caso os resultados das pesquisas realizadas o justificassem. A cooperação IEC/WPU durou até o ano de 1992.

#### 1965-1967

O parasita encontrado em *Oryzomys* foi primeiramente definido como sendo *L. braziliensis* por Nery-Guimarães e Costa<sup>77</sup> em 1964. No entanto, esta conclusão não foi corroborada pela comparação daquele parasita com os extraídos de casos de leishmanioses cutâneas e mucocutâneas humanas, realizada pela WPU. Inicialmente, as formas amastigotas do parasita do roedor eram claramente maiores que as de *L. braziliensis* e, quando inoculadas na pele de camundongos e hamsters de laboratório, produziam rapidamente grandes lesões, semelhantes a tumores, com altas concentrações de formas amastigotas. Por outro lado, *L. braziliensis* produzia um pequeno nódulo que normalmente levava vários meses até se tornar visível e que continha um baixo número de formas amastigotas relativamente pequenas. Além disso, o parasita – que hoje, sabe-se, infecta muitos roedores e marsupiais silvestres (Figura 4) – cresceu de forma exuberante em meio de cultura ágar sangue (NNN) convencional; já *L. braziliensis* apresentou dificuldade para sobreviver naquele meio, e suas cepas isoladas



A: Cauda normal de *Oryzomys capito* criado em cativeiro; B: Lesão ativa na cauda; C: Cicatriz decorrente de antiga infecção; D: Formas amastigotas em esfregaço corado com Giemsa de uma lesão em cauda; E-G: Infecção natural de *Proechimys* sp. Lesões na orelha, cauda e patas. Reproduzido com permissão de Lainson e Shaw<sup>44</sup>.

**Figura 4** – Roedores hospedeiros de *Leishmania* (*L.*) *amazonensis* na Amazônia Brasileira

geralmente morriam após várias subculturas. Em 1969 e 1970, Lainson e Shaw<sup>49,45</sup> referiram-se a essas diferenças como um comportamento característico de "cepas rápidas e lentas" de *Leishmania*.

A análise contínua de isolados de *Leishmania* coletados de pacientes direcionados ao IEC logo demonstrou que um pequeno número de parasitas eram iguais aos extraídos de *Oryzomys* e outros roedores. Foi demonstrado, também, que o parasita era responsável pela enfermidade conhecida como LCD ou, mais especificamente, da leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD), uma infecção altamente desfigurante, que acomete indivíduos imunologicamente incompetentes e que resiste ao tratamento usual com drogas antileishmania. Devido à grande semelhança entre os aspectos biológicos do parasita e os apresentados pela *L. mexicana* encontrada na América Central, ele foi denominado *L. mexicana amazonensis* Lainson e Shaw, 1972.

#### 1968

Neste ano a raposa *Cerdocyon thous* foi incriminada pela primeira vez como um importante reservatório do parasita responsável pelas leishmanioses viscerais canina e humana na Amazônia, àquela época descritas por alguns como *L. chagasi* e por outros como *L. donovani*. Três raposas infectadas<sup>52,54</sup> foram encontradas perto da floresta do Utinga, na periferia de Belém. Posteriormente, foram encontrados dez animais infectados entre 25 examinados (40%) na Ilha do Marajó, Pará<sup>54</sup>, o que constitui um número surpreendentemente alto. Nenhum desses animais demonstrava qualquer sinal externo da doença.

1977

Esfregações do tecido de fígado e baço extraídos de um porco-espinho da espécie *Coendou prehensilis*, capturado em uma área de floresta no Estado do Pará, revelaram a presença de formas amastigotas medindo até  $6,8 \times 4,5$  mm<sup>43</sup>, um tamanho surpreendentemente grande, mesmo quando comparado a amastigotas de *L. m. amazonensis*. Em 1971, Herrer<sup>27</sup> deu o nome *Leishmania hertigi* a um parasita encontrado em porcos-espinhos no Panamá; consequentemente, para o parasita encontrado no *Coendou* brasileiro foi dado o nome subespecífico de *Leishmania hertigi deanei* em homenagem a Leonidas Deane. Deane encontrou o que seria provavelmente o mesmo parasita em porcos-espinhos originários do Estado do Piauí, Brasil, porém, incerto de sua natureza, absteve-se de nomeá-lo. O caráter semelhante à *leishmania* deste estranho parasita foi indicado pela produção (ainda que temporária) de formas amastigotas na pele de hamsters inoculados experimentalmente, bem como pela formação de estágios típicos de promastigotas em meio de cultura de ágar-sangue. Em 1980, Miles et al<sup>76</sup> distinguiram os parasitas de *L. (L.) hertigi hertigi* e *L. mexicana amazonensis* por meio da comparação de seus perfis isoenzimáticos.

1979

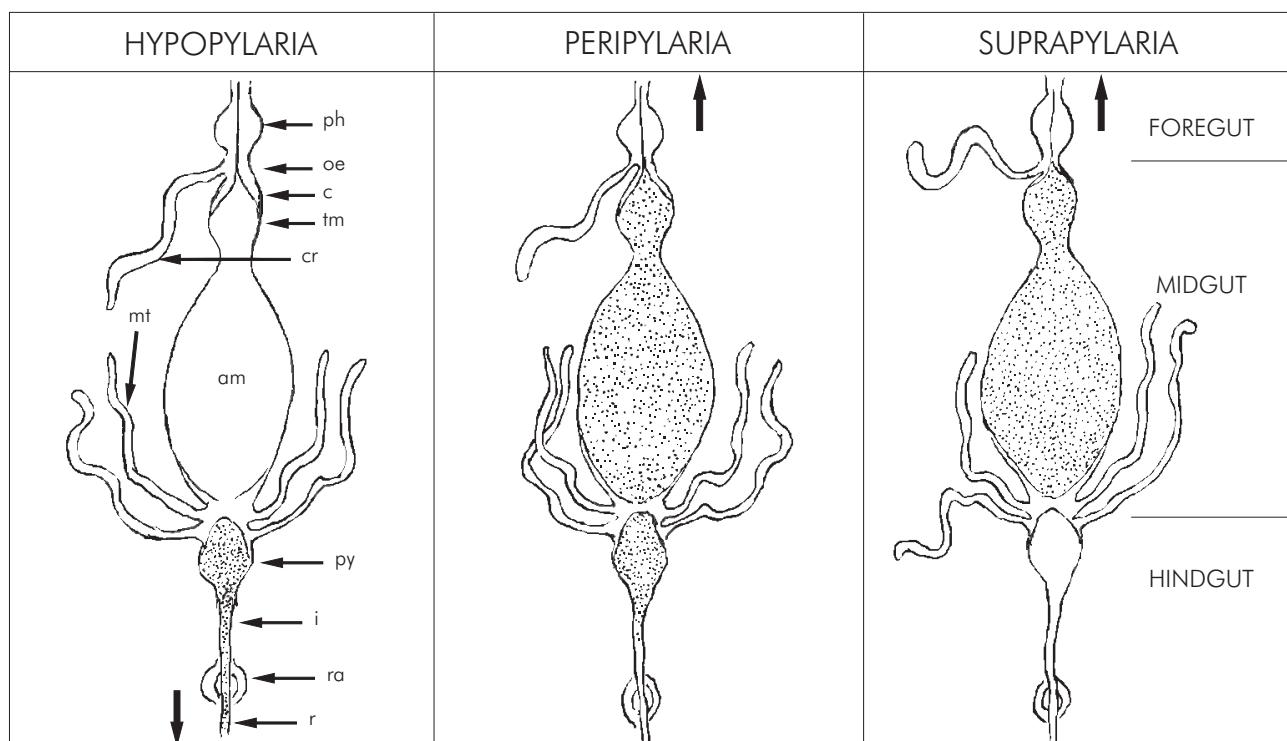
Uma espécie de *Leishmania* foi isolada do fígado e baço de um tatu-galinha, *Dasyurus novemcinctus*, da área de Monte Dourado (Jari), no norte do Pará, Brasil<sup>51</sup>.

Suas características biológicas, bem como o desenvolvimento de técnicas imunológicas e bioquímicas, aos poucos serviram de base para tentativas preliminares de classificar o crescente número de espécies identificadas e aceitas como pertencentes ao gênero *Leishmania*<sup>46,50,42,117,51</sup>. As observações acerca do modo de desenvolvimento dessas espécies em seus vetores flebotomíneos foram particularmente importantes, e deram ensejo à divisão dos parasitas em três grupos distintos, denominados Seções (Figura 5).

### CLASSIFICAÇÃO INICIAL DAS ESPÉCIES DO GÊNERO LEISHMANIA<sup>51</sup>

#### SEÇÃO HYPOPYLARIA (de hypo = sob, e pyl = portão)

Os parasitas pertencentes a este grupo foram considerados as espécies mais primitivas, e seu desenvolvimento é restrito a uma posição posterior no piloro, íleo e reto do intestino do flebotomíneo. Os reservatórios são aparentemente restritos a alguns lagartos do Velho Mundo, em cujas vísceras ou sangue o parasita pode tomar as formas amastigota e/ou promastigota. As espécies listadas incluem *Leishmania agamae* David, 1929, e *L. ceramodactyli* Adler & Theodor, 1928. Sua transmissão geralmente segue-se à ingestão, pelo lagarto, do flebotomíneo infectado. Alguns estudiosos<sup>35</sup>, dentre eles este autor, entendem que estes parasitas deveriam ser classificados sob o gênero *Sauroleishmania* Ranque, 1973.



f = faringe; e = esôfago; c = cárdia; imt = intestino médio torácico; p = papo (crop); tm = túbulos de Malpighi; ima = intestino médio abdominal; pi = piloro; i = íleo; ar = ampola retal; r = reto. Modificado de Lainson e Shaw<sup>51</sup>.

Seção HYPOPYLARIA: O desenvolvimento destes parasitas primitivos, encontrados apenas em lagartos do Velho Mundo, é restrito ao intestino posterior do flebotomíneo vetor. A transmissão ocorre quando o inseto infectado é comido pelo lagarto.

Seção PERIPYLARIA: O desenvolvimento no intestino posterior é mantido, porém parasitas também migram para os intestinos médio e anterior. A transmissão ocorre pela picada do flebotomíneo infectado. Exemplares são encontrados em alguns lagartos do Velho Mundo. Inclui também espécies de parasitas de *Leishmania* pertencentes ao subgênero *Viannia*, os quais são restritos aos mamíferos do Novo Mundo.

Seção SUPRAPYLARIA: O desenvolvimento do intestino posterior é completamente perdido, e os parasitas ficam restritos aos intestinos médio e anterior. A transmissão ocorre pela picada do flebotomíneo infectado. Exemplares são encontrados tanto em mamíferos do Velho Mundo como do Novo Mundo. A distribuição dos parasitas é demonstrada pela parte pintada, e as setas maiores indicam a direção migratória das formas promastigotas.

**Figura 5** – Classificação básica das espécies de *Leishmania* determinada pelo seu padrão de desenvolvimento nos reservatórios flebotomíneos

## SEÇÃO PERIPYLARIA (de *peri* = por todos os lados, e *pyl* = portão)

Essas espécies de *Leishmania* se desenvolvem obrigatoriamente no intestino posterior do flebotomíneo. No entanto, além disso, têm também migrado para o intestino anterior. Neste grupo estão incluídos os seguintes parasitas encontrados em lagartos do Velho Mundo: *Leishmania adleri* Heisch, 1958, e *Leishmania tarentolae* Wenyon, 1921. O parasita pode então ser transmitido por meio da picada de um flebotomíneo infectado ou quando este é ingerido. Esta Seção foi dominada pelo que Lainson e Shaw chamaram de complexo *L. braziliensis*<sup>51</sup> do Novo Mundo. Naquele momento, este complexo incluía os seguintes parasitas: *L. braziliensis* Vianna, 1911; *L. peruviana* Velez, 1913; *L. guyanensis* Floch, 1954; e *L. panamensis* Lainson & Shaw, 1972. Todos eles infectam humanos.

## SEÇÃO SUPRAPYLARIA (de *supra* = sobre, e *pyl* = portão)

Considerava-se que essas espécies de *Leishmania* haviam perdido o seu desenvolvimento no intestino posterior do flebotomíneo, e que os parasitas encontravam-se restritos agora aos intestinos médio e anterior. Eles são encontrados na pele, nas vísceras e no sangue de mamíferos do Velho Mundo e da região neotropical; sua transmissão ocorre por meio da picada do flebotomíneo vetor infectado. Esta Seção foi dividida em quatro complexos:

### Complexo *L. donovani*

*Leishmania donovani* (Laveran & Mesnil, 1902) Ross, 1903 (Velho Mundo); *Leishmania infantum* Nicolle, 1908 (Velho Mundo); *Leishmania chagasi* Cunha & Chagas, 1937 (Novo Mundo).

### Complexo *L. mexicana*

*L. mexicana mexicana* (Biagi, 1953) Lainson & Shaw, 1979; *L. mexicana amazonensis* Lainson & Shaw, 1972; *L. mexicana pifanoi* (Medina & Romero 1959) Medina & Romero, 1962; *L. mexicana aristidesi* Lainson & Shaw, 1979; *L. mexicana enriettii* Muniz & Medina, 1948 (todos do Novo Mundo).

### Complexo *L. hertigi*

*L. hertigi hertigi* Herrer, 1971; *L. hertigi deanei* Lainson & Shaw, 1977 (Novo Mundo).

### Complexo *L. tropica*

*Leishmania tropica* (Wright, 1903) Lühe, 1906; *Leishmania major* Yakimov & Schockov, 1914; *Leishmania aethiopica* Bray, Ashford & Bray, 1973 (todos do Velho Mundo).

Em 1982, a pesquisadora russa Safjanova<sup>91</sup> distinguiu as chamadas leishmanias de lagartos das verdadeiras espécies de *Leishmania* em mamíferos por meio da utilização dos subgêneros *Sauroleishmania* Ranque, 1973, e *Leishmania* Ross, 1903, respectivamente. Dentro do subgênero *Leishmania*, ela considerou que o complexo *L. donovani* era constituído por *Leishmania (L.) donovani*, *L. (L.) infantum* (Velho Mundo) e *L. (L.) chagasi* (Novo Mundo). No entanto, ela não levou em consideração o desenvolvimento de *L. braziliensis* e leishmâncias neotropicais relacionadas no intestino posterior de

flebotomíneos (membros da Seção *Peripylaria*<sup>51</sup>) como sendo de importância taxonômica, e agrupou todos os parasitas neotropicais como sendo *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) braziliensis* e *L. (L.) panamensis* (leishmanioses tegumentares), e *L. (L.) chagasi* (leishmaniose visceral). Além disso, Safjanova considerava não haver critérios taxonômicos suficientes para incluir *L. braziliensis peruviana* e *L. braziliensis guyanensis* em sua classificação. A exclusão destes dois últimos parasitas deveu-se provavelmente à falta de acesso à literatura mais recente, cujos estudos já haviam indicado de forma clara uma caracterização específica baseada em evidências biológicas, bioquímicas e sorológicas<sup>40,70,75</sup>.

## 1987 UMA CLASSIFICAÇÃO REVISADA DAS ESPÉCIES NEOTROPICAS DE LEISHMANIA

Estudos abrangentes sobre a ecologia e epidemiologia da leishmaniose cutânea na Amazônia Brasileira revelaram um aumento constante no número de espécies de *Leishmania*, caracterizadas de forma mais adequada por meio de seus perfis enzimáticos<sup>76</sup>. Este fato deu azo à realização de uma revisão taxonômica<sup>41</sup>.

Em 1977, Lainson et al<sup>58</sup> ressaltaram a importância de se levar em consideração a ocorrência ou ausência de desenvolvimento no intestino posterior do flebotomíneo para distinguir os parasitas do complexo *L. braziliensis* (com desenvolvimento no intestino posterior) dos parasitas do complexo *L. mexicana* (sem desenvolvimento no intestino posterior)<sup>58</sup>. Nesse diapasão, a classificação revisada incluiu todas as espécies que apresentaram desenvolvimento no intestino posterior no novo subgênero *Viannia*, nome este dado em homenagem a Gaspar Vianna, que descrevera *L. (V.) braziliensis*, agora a espécie-tipo do subgênero em questão. Todas as espécies que não apresentaram desenvolvimento do intestino posterior foram então incluídas no subgênero *Leishmania* Ross, 1903, utilizado por Safjanova<sup>91</sup> em 1982. Ademais, ao comentarem a "extensa combinação de dados geográficos nas denominações dos parasitas, o que por vezes criava um conflito absurdo entre elas (por exemplo, *L. braziliensis guyanensis* e *L. mexicana venezuelensis*)", propuseram a elevação das subespécies a um patamar específico. Com essas modificações, foi dada às espécies de *Leishmania* na região neotropical a classificação exposta a seguir<sup>41</sup>.

## SUBGENUS LEISHMANIA ROSS, 1903

Definição: Apresenta as características do gênero *Leishmania*. O ciclo de vida no inseto hospedeiro era limitado aos intestinos médio e anterior. Espécie-tipo: *Leishmania (Leishmania) donovani* (Laveran & Mesnil, 1903) Ross, 1903. Incluía os seguintes parasitas neotropicais: *Leishmania (L.) chagasi* Cunha & Chagas, 1937; *L. (L.) enriettii* Muniz & Medina, 1948; *L. (L.) mexicana* Biagi, 1953 emend. Garnham, 1962; *L. (L.) amazonensis* Lainson & Shaw, 1972; *L. (L.) aristidesi* Lainson & Shaw, 1979; *L. (L.) venezuelensis* Bonfante-Garrido, 1980; *L. (L.) garnhami* Scorza et al, 1979; *L. (L.) pifanoi* (Medina & Romero, 1959) Medina & Romero, 1962; *L. (L.) hertigi* Herrer, 1971; *L. (L.) deanei* Lainson & Shaw, 1977.

## SUBGÊNERO VIANNIA LAINSON & SHAW, 1987

Definição: Apresenta as características do gênero *Leishmania*. O ciclo de vida no inseto hospedeiro incluía uma fase de desenvolvimento prolífera em que apresentava formas paramastigotas arredondadas e ovoides, bem como algumas formas promastigotas coladas à parede do intestino posterior (piloro e/ou íleo) por meio de hemidesmossomos flagelares. Porém, ocorre uma migração dos parasitas para os intestinos médio e anterior. Espécie-tipo: *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

As espécies deste subgênero são conhecidas apenas no Novo Mundo e são as seguintes: *L. (V.) braziliensis* Vianna, 1911, emend Matta, 1916; *L. (V.) peruviana* Velez, 1913; *L. (V.) guyanensis* Floch, 1954; *L. (V.) panamensis* Lainson & Shaw, 1972.

## CONTINUAÇÃO DAS PESQUISAS SOBRE AS ESPÉCIES NEOTROPICAIAS DE LEISHMANIA

1987

O uso de anticorpos monoclonais tornou-se um método consolidado para a identificação da *Leishmania (Viannia) braziliensis* em flebotomíneos infectados<sup>97</sup>.

1988-1989

Uma nova espécie pertencente ao subgênero *Viannia* foi isolada de uma preguiça, de um procionídeo e de duas espécies de macacos de uma floresta de planície ao pé da Serra dos Carajás, Estado do Pará, Brasil<sup>38</sup>. Este parasita foi denominado *Leishmania (Viannia) shawi* Lainson et al, 1989.

O parasita que havia sido isolado de um tatu-galinha (*Dasyurus novemcinctus*) em 1979 foi caracterizado e finalmente denominado *Leishmania (Viannia) naiffi* Lainson & Shaw, 1989.

1991

Kreutzer et al<sup>36</sup> descreveram uma nova espécie de *Leishmania* que infectava humanos na Colômbia e no Panamá, e nomeou-a *L. (Viannia) colombiensis*.

1992

Grimaldi et al<sup>26</sup> isolaram outro parasita ainda não descrito da preguiça *Choloepus hoffmanni* e do esquilo *Sciurus granatensis* no Equador e deram a ele o nome de *L. (V.) equatoensis*.

2002

Foi descoberto que um parasita isolado de casos de LCA em soldados envolvidos em missões realizadas em florestas degradadas na Cidade de Belém, Estado do Pará, Brasil, diferia de todas as espécies de *Leishmania* encontradas na região amazônica<sup>99</sup>. Foi então denominado *Leishmania (Viannia) lindenbergi* Silveira et al, 2002.

2003

Em 1977, foi isolada uma espécie de *Leishmania*, do subgênero *Viannia*, de um único espécime do flebotomíneo *Lutzomyia tuberculata*, extraído do tronco de

uma grande árvore da floresta do Utinga. Ela permaneceu no criobanco do IEC por um longo tempo, até ser caracterizada e denominada *Leishmania (Viannia) utingensis* Braga et al, 2003<sup>4</sup>.

1998/2005

A consolidação do subgênero *Viannia* e a caracterização de outros parasitas de *Leishmania* isolados de flebotomíneos, mamíferos selvagens e pacientes com LCA deram ensejo a duas outras publicações, que acabaram por modificar e atualizar a classificação vigente<sup>48,47</sup>.

Uma mudança importante na classificação anterior dos parasitas do subgênero *Leishmania* foi a proposta pelos autores Lainson e Shaw<sup>47</sup>, em 2005, de dividir *Leishmania (L.) infantum* em duas subespécies: *L. (L.) infantum infantum* (Velho Mundo) e *L. (L.) infantum chagasi* (Novo Mundo). Além disso, a nova classificação incluía a *Leishmania (L.) forattinii* Yoshida et al, 1993, um parasita encontrado no Brasil, em um gambá, o *Didelphis marsupialis aurita*, e em um roedor, o *Proechimys iheringi denigratus*.

Todas as espécies neotropicais de *Leishmania* reconhecidas até o presente momento, sua distribuição geográfica, seus hospedeiros flebotomíneos suspeitos e comprovados, seus hospedeiros mamíferos e os dados clínicos relacionados àquelas que infectam humanos estão apresentados a seguir.

## CLASSIFICAÇÃO ATUAL DAS ESPÉCIES NEOTROPICAIAS DE LEISHMANIA

Adaptado de Cox<sup>11</sup> e Lainson e Shaw<sup>47</sup>.

Reino: **Protozoa** Goldfuss, 1818

Filo: **Euglenozoa** Cavalier-Smith, 1998

Classe: **Kinetoplastea**: Honigberg, 1963

Ordem: **Trypanosomatida** Kent, 1880

Família: **Trypanosomatidae** Doflein, 1901

Gênero: **Leishmania** Ross, 1903

Subgênero: **Leishmania** Ross, 1903

Subgênero: **Viannia** Lainson & Shaw, 1987

## SUBGÊNERO LEISHMANIA

**LEISHMANIA (LEISHMANIA) INFANTUM CHAGASI (CUNHA & CHAGAS, 1937) SHAW, 2002**

Distribuição geográfica conhecida

Maior parte do continente latino-americano, incluindo Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Nicarágua, Paraguai, Suriname e Venezuela.

Reservatórios flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* é o seu principal vetor em toda a área de ocorrência da LVA<sup>14,37</sup>, porém, *Lu. evansi* também foi incriminada na Colômbia e na

Venezuela<sup>109,17</sup>. *Lu. (Lu.) cruzi* tornou-se fortemente suspeita de ser um vetor alternativo no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil, após o isolamento de *L. (L.) infantum chagasi* de 14 espécimes<sup>93</sup>. No entanto, as fêmeas de *Lu. cruzi* e de *Lu. longipalpis* são indistinguíveis, e mesmo os machos das duas espécies só podem ser diferenciados com base em pequenas diferenças. Os autores concluíram que as fêmeas infectadas eram de *Lu. cruzi*, haja vista que os machos de *Lu. longipalpis* estavam aparentemente ausentes no período estudado. Apesar da presença de *Lu. longipalpis* na mesma área já ter sido confirmada<sup>94</sup>, parece haver poucas dúvidas atualmente acerca da possibilidade de *Lu. (Lu.) cruzi* ser considerado um vetor alternativo da *Leishmania (L.) infantum chagasi* no Estado do Mato Grosso do Sul.

#### Reservatórios mamíferos registrados

Os canídeos selvagens *Cerdocyon thous* ("raposa caranguejeira")<sup>52,54</sup> e *Speothos venaticus* ("cachorro vinagre")<sup>18</sup>, os felídeos *Panthera onca* (onça pintada) e *Felis concolor* (suçuarana)<sup>13</sup>, os gambás *Didelphis marsupialis*<sup>10,108</sup> e *D. albiventris*<sup>98</sup>, o cachorro doméstico e humanos.

#### Infecção em humanos

*L. (L.) chagasi* causa predominantemente a leishmaniose visceral, que é geralmente fatal quando não tratada adequadamente, porém sua infecção pode ser assintomática em alguns indivíduos. Na Costa Rica, a infecção ocorre majoritariamente na forma de lesões cutâneas não ulcerativas<sup>116</sup>; e em Honduras e Nicarágua, a infecção é tanto visceral como cutânea<sup>84,2</sup>.

Há opiniões divergentes sobre o fato de o parasita *L. (L.) chagasi* ser autóctone dos trópicos americanos ou se a ocorrência da doença no Novo Mundo é causada por *L. (L.) infantum*, a qual foi introduzida por imigrantes ibéricos, ou por seus cachorros, há cerca de 500 anos. Alguns argumentos em defesa da hipótese de o parasita ser indígena estão expostos a seguir<sup>37,54,48,47</sup>:

1. Em termos geológicos, 500 anos é um período muito curto para que o parasita tenha atingido uma distribuição tão vasta por toda a América Latina, do México à Argentina.

2. A especificidade de hospedeiro das espécies de *Leishmania* na natureza é mais pronunciada nos flebotomíneos, que são normalmente considerados os hospedeiros primários das espécies de *Leishmania*. Portanto, parece ser improvável que *L. (L.) infantum* introduzida pudesse ter dado um salto repentino do gênero *Phlebotomus*, no Velho Mundo, para o gênero *Lutzomyia*, nas Américas. *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* é o principal vetor de *L. (L.) infantum chagasi* por toda a sua distribuição geográfica<sup>14,37</sup>, e não há informações sobre o vetor transmitir nenhuma outra espécie de *Leishmania*.

3. Com base em dados moleculares, é frequente a menção de que os parasitas denominados *L. (L.) infantum* e *L. (L.) chagasi* são idênticos. Já há, entretanto, algumas publicações (convenientemente ignoradas) que afirmam haver diferenças entre esses dois organismos. Essas distinções têm sido demonstradas por meio da digestão com endonuclease de restrição, por hibridização de DNA de cinetoplasto<sup>33,32</sup> e nos perfis de radiorrespirometria dos

dois parasitas<sup>16,15</sup>; por fim, as diferenças antigênicas têm sido defendidas devido a suas respectivas formas promastigotas<sup>92</sup>. Consequentemente, estes achados, salvo se comprovadamente refutados, deveriam ser levados em consideração em qualquer discussão acerca da taxonomia destes dois organismos.

4. No ciclo de transmissão de *L. (L.) infantum chagasi* pela população nativa de *Lutzomyia longipalpis* entre os animais selvagens, verifica-se uma alta taxa de prevalência da infecção na raposa *Cerdocyon thous*, nativa do Brasil<sup>154</sup> e no gambá *Didelphis marsupialis* na Colômbia<sup>10,108</sup>. Já foram documentadas também infecções esporádicas em outros animais selvagens, incluindo o gambá *Didelphis albiventris*<sup>98</sup>, o "cachorro vinagre" *Speothos venaticus*<sup>18</sup>, a onça *Panthera onca* e a suçuarana *Felis concolor*<sup>13</sup>. Todas as infecções registradas nestes animais eram de natureza inaparente e benigna, o que seria mais sugestivo a existência de uma antiga relação hospedeiro-parasita do que a infecção com um parasita estranho e recentemente introduzido.

A grande diversidade de espécies de *Leishmania* no Novo Mundo fez com que surgisse a hipótese de que seus parasitas teria se originado nos trópicos americanos<sup>78,79</sup>, e que o gênero *Leishmania* foi introduzido no Velho Mundo via ponte terrestre de Bering. Outros autores<sup>63</sup>, mesmo concordando com esta hipótese, têm afirmado que, após a introdução deste parasita ancestral no Velho Mundo e a evolução de *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum* (há estimados 14-24 milhões de anos), este último foi introduzido no Novo Mundo por meio dos colonizadores ibéricos.

Para este autor, parece igualmente razoável sugerir que, enquanto a evolução deste antigo parasita ocorria no Velho Mundo, levando ao surgimento não só dos parasitas viscerotrópicos *L. (L.) donovani* e *L. (L.) infantum*, mas também dos membros dermatrópicos do complexo *L. (L.) tropica*, outro processo de evolução deste mesmo parasita ocorria no Novo Mundo, produzindo o parasita viscerotrópico *L. chagasi* e os parasitas dermatrópicos do subgênero *Leishmania* (por exemplo, os parasitas pertencentes aos complexos *L. mexicana* e *L. hertigi*). Ao mesmo tempo, outra vertente em termos evolucionários divergiu, formando o subgênero *Viannia*, cujos membros mantiveram as características primitivas de desenvolvimento no intestino posterior nos flebotomíneos. Este grupo de parasitas é desconhecido no Velho Mundo, possivelmente devido ao fato de que sua forma ancestral nunca tenha sido introduzida via ponte terrestre de Bering, uma vez que seus hospedeiros mamíferos apresentavam uma limitada capacidade de locomoção.

A denominação *L. (L.) infantum* Nicolle, 1908 tem claramente prioridade cronológica sobre *L. (L.) chagasi* Cunha & Chagas, 1937, e sentimo-nos obrigados a aceitar a denominação específica *infantum* para o parasita em ambos os hemisférios. A separação geográfica prolongada pode explicar as já mencionadas diferenças registradas entre as duas populações, sugerindo que seria melhor considerá-las como sendo as subespécies *L. (L.) infantum chagasi* e *L. (L.) infantum infantum*<sup>95,39,47,11</sup>.

Tem havido uma certa controvérsia acerca da autoria desta proposta. Inicialmente, foi sugerida por Lainson e

Shaw<sup>47</sup>, em capítulo de sua autoria, denominado "New World Leishmaniasis", que fora submetido para publicação da 10<sup>a</sup> edição da obra "Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections". No entanto, houve um atraso incomum até que esta edição da obra tenha sido publicada, o que ocorreu somente em 2005. Durante este ínterim, tanto Shaw<sup>95</sup>, em 2002, como Lainson e Rangel<sup>39</sup>, em 2003, utilizaram os novos nomes subespécíficos em outras publicações. Portanto, cronologicamente falando, os nomes subespécíficos corretos da *L. infantum* devem ser grafados *L. (L.) infantum infantum* (Nicolle, 1908) Shaw, 2002 e *L. (L.) infantum chagasi* (Cunha & Chagas, 1937) Shaw, 2002.

#### **LEISHMANIA (L.) ENRIETTI MUNIZ & MEDINA, 1948**

##### Distribuição geográfica conhecida

Apenas nos Estados do Paraná<sup>71</sup> e São Paulo<sup>65</sup>, Brasil..

##### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lu. monticola* e *Lu. correalimai* são suspeitos: o primeiro já foi infectado experimentalmente quando alimentado em lesões de porquinhos-da-índia<sup>64</sup>.

##### Hospedeiros mamíferos registrados

Há registros de infecções naturais apenas em porquinhos-da-índia domésticos (*Cavia porcellus*).

##### Infecção em humanos

Ainda não há registros; todas as tentativas de infectar voluntários falharam.

#### **LEISHMANIA (L.) MEXICANA (BIAGI, 1953) GARNHAM, 1962**

##### Distribuição geográfica conhecida

Belize, Guatemala, Honduras, Costa Rica, sul dos EUA. Registros de ocorrências em países sul-americanos muito distantes geographicamente devem ser analisados com cautela.

##### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia olmeca olmeca* é um vetor comprovado. *Lu. diabolica* é suspeito no norte do México e no sul do Estado do Texas, e *Lu. anthophora* é suspeita no Estado do Arizona.

##### Hospedeiros mamíferos registrados

Os roedores silvestres *Ototylomys phyllotis*, *Nyctomys sumichrasti*, *Heteromys desmarestianus*, *Sigmodon hispidus*; *Neotoma albicula*, no sul dos EUA (Arizona); humano.

##### Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea, com uma tendência forte a causar lesões no ouvido externo (chiclero's ear). Casos ocasionais de LCAD.

#### **LEISHMANIA (L.) PIFANOI (MEDINA & ROMERO, 1959) MEDINA & ROMERO, 1962**

##### Distribuição geográfica conhecida

Aparentemente limitada à Venezuela, particularmente nos Estados de Yaracuy, Lara e Miranda.

##### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Incertos, mas possivelmente *Lutzomyia flaviscutellata*.

##### Hospedeiros mamíferos registrados

Humanos. Apesar de os reservatórios animais selvagens de *L. (L.) pifanoi* serem ainda desconhecidos, Lima et al<sup>59</sup> sugeriram que os roedores *Sigmodon hispidus* e *Rattus rattus* poderiam ser hospedeiros de várias *Leishmania* spp., incluindo, presumivelmente, a *L. (L.) pifanoi*.

##### Infecção em humanos

Até o presente momento, todos os casos registrados foram de LCAD.

#### **LEISHMANIA (LEISHMANIA) AMAZONENSIS LAINSON & SHAW, 1972**

##### Distribuição geográfica conhecida

Bolívia, Brasil, Colômbia, Guiana Francesa e Paraguai. Ocorre provavelmente em outros países neotropicais onde exista o vetor flebotomíneo.

##### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Nyssomyia) flaviscutellata* é o seu mais importante vetor<sup>44,96,113,112</sup>, com registros de infecções ocasionais em flebotomíneos taxonomicamente próximos a ele, *Lu. (N.) olmeca olmeca* and *Lu. (N.) reducta*. Um parasita, identificado como *L. (L.) amazonensis*, foi isolado de 16 dentre 1.715 espécimes de *Lu. nuneztovari*<sup>68</sup> na Bolívia.

##### Hospedeiros mamíferos registrados

Os roedores selvagens terrestres *Proechimys* spp., *Oryzomys* spp., *Nectomys*, *Neacomys*, e *Dasyprocta*; os marsupiais *Marmosa*, *Metachirus*, *Didelphis* e *Philander*; a raposa *Cerdocyon thous*; humanos.

##### Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea com lesão única, localizada, e, em pacientes com um sistema imunológico mediado por células deficientes, LCAD. Alguns raros casos de leishmaniose visceral têm sido atribuídos a este parasita exclusivamente no Estado da Bahia, Brasil<sup>1</sup>. O espectro clínico e imunopatológico da leishmaniose cutânea americana já foram descritos, com particular referência a sua forma disseminada, causada por *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) braziliensis*, o que ilustra a sua extrema patogenicidade nos extremos de LCAD e da leishmaniose mucocutânea<sup>100</sup>.

#### **LEISHMANIA (LEISHMANIA) ARISTIDESI (LAINSON & SHAW, 1979) EMEND LAINSON & SHAW, 1987**

##### Distribuição geográfica conhecida

Floresta de Sasardi, na região de San Blas, leste do Panamá.

##### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Nyssomyia) olmeca bicolor* é um vetor putativo, baseado em sua predominância em armadilhas modelo Disney com isca de roedor e marsupial em áreas onde animais infectados também foram coletados<sup>7</sup>.

Hospedeiros mamíferos registrados

O gambá *Marmosa robinsoni* e os roedores *Proechimys semispinosus* e *Dasyprocta punctata*<sup>29,30</sup>.

Infecção em humanos

Desconhecida, apesar de haver registros ocasionais de que *Lu. olmeca bicolor* se alimente de humanos.

**LEISHMANIA (LEISHMANIA) GARNHAM SCORZA ET AL, 1979**

Distribuição geográfica conhecida

Andes venezuelanos.

Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lu. youngi* é o seu vetor mais suspeito. Um parasita encontrado em um espécime infectado produziu formas amastigotas na pele de um hamster inoculado. Suspeitou-se que essas formas fossem *L. (L.) garnhami*, mas o parasita não foi identificado definitivamente<sup>66</sup>.

Hospedeiros mamíferos registrados

O gambá *Didelphis marsupialis* e humanos.

Infecção em humanos

LCA da forma localizada simples.

**LEISHMANIA (LEISHMANIA) VENEZUELENSE BONFANTE-GARRIDO, 1980**

Distribuição geográfica conhecida

Venezuela, nos Estados de Lara e Yaracuy.

Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Ainda não foi identificado um vetor definitivo, mas há suspeitas de envolvimento de *Lu. olmeca bicolor* e *Lu. rangeliana*.

Hospedeiros mamíferos registrados

Seus hospedeiros mamíferos selvagens permanecem incertos, mas o parasita já foi registrado no gato doméstico e em humanos. Foi sugerido que os roedores *Sigmodon hispidus* e *Rattus rattus* são potenciais reservatórios de várias *Leishmania* spp.<sup>59</sup>, inclusive, presumivelmente, *L. (L.) venezuelensis*.

Infecção em humanos

Lesões cutâneas únicas ou múltiplas. Em alguns casos, nódulos espalhados podem ser confundidos com LCAD, porém a infecção responde bem ao tratamento antimonal.

**LEISHMANIA (LEISHMANIA) FORATTINII YOSHIDA ET AL, 1993**

Distribuição geográfica conhecida

Brasil, nos Estados de São Paulo, Bahia e Espírito Santo.

Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Ainda não identificados, porém *Lu. (Psychodopygus) ayrozai* e *Lu. yuilli* já foram infectados experimentalmente.

Hospedeiros mamíferos registrados

O roedor *Proechimys iheringi* e o marsupial *Didelphis marsupialis*, no Estado de São Paulo.

Infecção em humanos

Ainda não há registro, mas como os vetores suspeitos alimentam-se de sangue humano, infecções em humanos devem ser reportadas no futuro.

**LEISHMANIA (LEISHMANIA) HERTIGI HERRER, 1971**

Distribuição geográfica conhecida

Panamá e Costa Rica.

Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Seu vetor flebotomíneo ainda não foi descoberto. As altas taxas de infecção em seu reservatório mamífero sugerem que ele habite áreas próximas ao(s) vetor(es), possivelmente em árvores oca.

Hospedeiros mamíferos registrados

O porco-espinho tropical *Coendou rothschildi*. Foram conduzidos estudos exaustivos em outros animais selvagens, que não revelaram nenhum outro hospedeiro mamífero.

Infecção em humanos

Não há registros, possivelmente devido à incapacidade de este parasita sobreviver em tecidos humanos ou porque seu vetor nunca pica humanos.

**LEISHMANIA (LEISHMANIA) DEANEI LAINSON & SHAW, 1977**

Distribuição geográfica conhecida

Até o presente momento, registrada apenas na Amazônia Brasileira.

Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Seu hospedeiro invertebrado permanece desconhecido. Flebotomíneos da espécie *Lutzomyia (Viannamyia) furcata*, que habitam árvores, foram coletados de uma árvore oca habitada por um porco-espinho infectado na floresta do Utinga, Belém, Pará, Brasil. Foram observadas formas promastigotas em seu repasto sanguíneo ainda não digerido. No entanto, não houve qualquer evidência de que os parasitas tinham migrado para o intestino anterior, e eles desapareceram após a digestão completa do sangue<sup>41</sup>.

Hospedeiros mamíferos registrados

O porco-espinho arborícola *Coendou p. prehensilis*. *L. (L.) deanei*, como *L. (L.) hertigi*, apresenta uma alta taxa de infecção neste porco-espinho. Extensas análises em outros mamíferos selvagens sugerem que este seja o único reservatório mamífero do parasita.

Infecção em humanos

Não há registros. Como no caso de *L. (L.) hertigi*, esta falta de registro pode ser explicada pelo fato de seu organismo não sobreviver em tecidos humanos ou simplesmente porque o seu vetor nunca pica humanos.

Na classificação de 2005<sup>47</sup>, esses dois misteriosos parasitas foram agrupados sob o título "Leishmania-like parasites of uncertain taxonomic position" (parasitas com características semelhantes às de *Leishmania*, de taxonomia incerta), principalmente porque estudos moleculares<sup>79</sup> haviam sugerido que eles seriam mais

diretamente relacionados a *Endotrypanum* (um flagelado endoeritrocítico encontrado em preguiças) do que a *Leishmania*. Entretanto, seus nomes atuais foram mantidos<sup>47</sup> até que mais dados sejam coletados, e, por esta razão, este autor os agrupa juntamente com membros do subgênero *Leishmania*. Com base na ausência de formas de *L. (L.) deanei* aderidas ao intestino posterior de *Lutzomyia furcata*, ainda que em infecções transitórias, este parasita certamente não parece ser um membro do subgênero *Viannia*. Espera-se que o conhecimento a respeito dos ciclos de vida completos destes dois organismos em seus hospedeiros invertebrados naturais venha a indicar o seu exato status taxonômico.

Apesar de os dois membros do complexo *L. hertigi* parecerem ser característicos aos porcos-espinhos, eles são facilmente distinguíveis pela análise de seus perfis isoenzimáticos e por uma diferença marcante na morfologia de suas formas amastigotas: as de *L. (L.) hertigi* são estranhamente alongadas e medem apenas de 3,5 x 1,2 a 4,8 x 2,5 µm, enquanto as de *L. (L.) deanei* são arredondadas e, com 5,1 x 3,1 a 6,8 x 3,7 µm, são as maiores entre todas as espécies de *Leishmania* de que se tem registro.

## O SUBGÊNERO VIANNIA

*LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS* (VIANNA, 1911)  
EMEND MATTIA, 1916

Distribuição geográfica conhecida

Apesar de parasitas denominados alternativamente de *L. braziliensis* ou *L. braziliensis lato sensu* terem sido relatados em quase todos os países da América Latina, da Argentina ao México, ainda restam dúvidas acerca da verdadeira natureza de vários registros, devido ao uso de métodos inadequados de identificação no passado. Alguns podem ter sido simples zimodemos de *L. (V.) braziliensis* e outros podem vir a ser descobertos como espécies diferentes e não identificadas do subgênero *Viannia*.

Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

As incertezas referentes à exata distribuição geográfica do *L. (V.) braziliensis* dificultam a identificação de todos os seus vetores. Porém, pelo menos no Brasil, onde o parasita já foi registrado em todos os estados, resta claro que há várias espécies de flebotomíneos envolvidas em sua transmissão, incluindo *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *intermedia*, *Lu. (N.) whitmani strictu sensu*, *Lu. (Psychodopygus) wellcomei*, *Lu. migonei*<sup>85</sup> e *Lu. (N.) neivae* (Pinto, 1926) (para referência, veja as "Considerações Finais" abaixo).

Em um estudo recente na área do Projeto Salobo, na Serra dos Carajás, Pará, Brasil, formas promastigotas de quatro espécimes de *Lu. (Psychodopygus) davisi* foram identificadas como sendo *L. (V.) braziliensis*, enquanto outras extraídas de espécimes de *Lu. (Psychodopygus) hirsuta* (3 infectadas), *Lu. (Nyssomyia) umbratilis* (3), *Lu. (N.) richardwardi* (2), *Lu. (Trichophoromyia) brachipyga* (2), *Lu. (T.) ubiquitalis* (2), *Lu. trinidadensis* (1) e *Lu. migonei* (1) ainda não foram identificadas<sup>104</sup>. *Lu. (P.) davisi* já foi

apontado como um importante vetor da leishmaniose cutânea zoonótica no Estado de Rondônia<sup>25</sup>.

No Estado do Pará, perto da Cidade de Paragominas, um parasita identificado como sendo *L. (V.) braziliensis* foi isolado de um flebotomíneo com a morfologia dúvida de fêmeas de *Lu. (P.) complexa* e *Lu. (P.) wellcomei*<sup>103</sup>. As fêmeas dessas duas espécies são morfologicamente indistinguíveis. No entanto, concluiu-se que o espécime infectado era *Lu. (P.) complexa* devido à ausência aparente de machos de *Lu. (P.) wellcomei*.

Hospedeiros mamíferos registrados

O voo baixo do flebotomíneo *Lu. (Psychodopygus) wellcomei*, vetor importante de *L. (V.) braziliensis* na Serra dos Carajás, Pará<sup>55</sup>, e a forte atração exercida pelas armadilhas com isca de roedor levaram a suspeitas iniciais de que roedores terrestres e alguns marsupiais pudesssem ser os reservatórios deste parasita<sup>114,55</sup>.

Antes do desenvolvimento de técnicas bioquímicas, sorológicas e moleculares para a caracterização e identificação de isolados de *Leishmania*, só era possível basear-se em características biológicas ("extrínsecas") dos parasitas, tais como o tamanho das formas amastigotas e seu comportamento em meio de cultura convencional e inoculados em animais de laboratório. Tomando por base estas características juntamente com o padrão de desenvolvimento dos parasitas em flebotomíneos infectados experimentalmente (para indicar os membros do subgênero *Viannia*), os primeiros pesquisadores podiam ao menos dizer que os isolados de animais selvagens em áreas altamente endêmicas de LCA humana causada por *L. (V.) braziliensis* eram provavelmente este parasita. Esses registros incluem os seguintes animais: *Oryzomys concolor*, *O. capito*, *O. nigripes*, *Akodon arvicoloides*, *Proechimys* spp., *Rattus rattus*, *Rhipidomys leucodactylus* (Rodentia) e *Didelphis marsupialis* (Marsupialia)<sup>21,22,45,51,53,88</sup>, todos no Brasil; na Venezuela, *Rattus rattus* e *Sigmodon hispidus* (Rodentia)<sup>59</sup>. Finalmente, parasitas dos roedores brasileiros *Bolomys lasiurus* e *Rattus rattus* foram classificados conclusivamente como *L. (V.) braziliensis* por meio de eletroforese enzimática multilocus<sup>5</sup>.

Foram identificadas lesões cutâneas causadas por *L. (V.) braziliensis* em animais domésticos, incluindo equinos, cachorros e gatos, em áreas que sugerem um ciclo de transmissão peridoméstico. Esses relatos têm origem principalmente da Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia e Venezuela. Humanos são comumente infectados.

Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea, geralmente com uma ou poucas lesões. A infecção frequentemente leva à leishmaniose mucocutânea. O espectro clínico e imunopatológico da leishmaniose cutânea americana já foi descrita em outros estudos<sup>100</sup>, com particular referência às espécies disseminada e mucocutânea.

*LEISHMANIA (VIANNIA) PERUVIANA VELEZ, 1913*

Distribuição geográfica conhecida

Peru, na região a oeste dos Andes, em áreas com vegetação escassa e uma população restrita de animais

selvagens. Essa área pode se estender às áreas montanhosas da Argentina e outros países andinos.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Helcocyrtomyia) peruvensis* e *Lutzomyia verrucarum* são fortemente suspeitos, sendo que um parasita com características biológicas semelhantes às dos coletados de humanos e cachorros já foi isolado do primeiro<sup>28</sup>.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

Cachorros e humanos. Um estudo recente descreveu o isolamento deste parasita extraído do roedor *Phyllotis andinum* e do gambá *Didelphis marsupialis*<sup>61</sup>.

#### Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea simples, com uma ou poucas lesões. Não há registros de que o parasita cause a leishmaniose mucocutânea.

### LEISHMANIA (VIANNIA) GUYANENSIS FLOCH, 1954

#### Distribuição geográfica conhecida

Esta espécie silvestre frequentemente infecta humanos no Brasil, particularmente na área ao norte do rio Amazonas e nos países vizinhos da Guiana Francesa e Suriname. Também há registros de infecção na Colômbia, Equador, Venezuela e em florestas de planície no Peru.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Nyssomyia) umbratilis* é o seu vetor principal. Há registros de infecções relativamente esporádicas em *Lu. (N.) anduzei* (Revisões<sup>47,85</sup>). Alguns registros iniciais de infecção em *Lu. (N.) whitmani* s.l. podem ter sido, na verdade, de *Leishmania (Viannia) shawi*.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

Os hospedeiros selvagens mais importantes são a preguiça real *Choloepus didactylus* e o tamanduá-mirim *Tamandua tetradactyla*<sup>53,24</sup>. Há registros ocasionais da infecção em roedores e gambás. A infecção em animais selvagens é benigna e inaparente.

#### Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea, apresentando uma ou várias lesões, as quais podem ser causadas por múltiplas picadas de flebotomíneos infectados ou por disseminação linfática metastática. Casos raros de envolvimento mucocutâneo já foram reportados.

### LEISHMANIA (VIANNIA) PANAMENSIS LAINSON & SHAW, 1972

#### Distribuição geográfica conhecida

Área do Canal do Panamá, Panamá; também registrado na Colômbia, Costa Rica, Equador, Honduras, Nicarágua e Venezuela.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

O *Lutzomyia (N.) trapidoi* é considerado o seu vetor mais importante. Várias outras espécies são consideradas

vetores secundários, incluindo *Lu. (N.) ylephiletor*, *Lu. (Lu.) gomez* e *Lu. (Psychodopygus) panamensis*<sup>34,8</sup>.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

A preguiça *Choloepus hoffmanni* é o seu reservatório mais importante, porém há relatos de infecções ocasionais nas preguiças *Bradypus infuscatus* e *B. griseus*. Este parasita também já foi relatado em vários outros animais arborícolas, incluindo *Bassaricyon gabbi*, *Nasua nasua* e *Potos flavus* (*Procyonidae*), os macacos *Aotus trivirgatus* e *Saguinus geoffroyi* e o roedor terrestre *Heteromys* sp.<sup>29,30</sup>. Cães de caça, assim como os humanos, geralmente tornam-se "hospedeiros vítimas", apresentando lesões cutâneas visíveis.

#### Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea, apresentando de uma a várias lesões; raros casos da doença do tipo mucocutânea foram registrados.

### LEISHMANIA (VIANNIA) LAINSONI SILVEIRA ET AL, 1987

#### Distribuição geográfica conhecida

Áreas de floresta do Brasil, Peru e Bolívia.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Até o presente momento, *Lutzomyia (Trichophoromyia) ubiquitalis*<sup>102</sup> é o seu único vetor conhecido. Este inseto é o primeiro representante do subgênero *Trichophoromyia* a ser incriminado como vetor de uma espécie de *Leishmania*. *Lu. (T.) velascoi* é altamente suspeito de ser vetor na Bolívia<sup>67</sup>.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

Até o presente momento, apenas o grande roedor Agouti pacá<sup>101</sup> e humanos foram identificados como hospedeiros.

#### Infecção em humanos

A infecção por este parasita geralmente apresenta uma única lesão; nenhum caso de leishmaniose mucocutânea foi registrado até o presente momento.

### LEISHMANIA (VIANNIA) NAIFFI LAINSON & SHAW, 1989

#### Distribuição geográfica conhecida

Esta espécie foi isolada nos Estados do Pará e Amazonas, Brasil, e na Guiana Francesa. No entanto, será provavelmente registrada em outras partes da América Latina, onde o reservatório mamífero e os vetores flebotomíneos coexistem.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Psychodopygus) ayrozai* parece ser o principal vetor de infecções em tatus hospedeiros. Contudo, este flebotomíneo não é altamente antropofílico, fato este que é provavelmente responsável por sua baixa taxa de infecção em humanos. Raras infecções foram registradas em *Lu. (P.) paraensis* e *Lu. (P.) squamiventris*, os quais são altamente antropofílicos e, portanto, provavelmente vetores deste parasita.

### Hospedeiros mamíferos registrados

O único animal selvagem hospedeiro conhecido até o momento é o tatu-galinha *Dasyprocta novemcinctus*. Sua infecção geralmente ocorre em sua pele e vísceras aparentemente normais.

### Infecção em humanos

Leishmaniose cutânea, geralmente sob a forma de uma lesão única. Diferentemente da maioria das espécies neotropicais de *Leishmania*, *L. (V.) naiffi* raramente produz uma lesão visível na pele de hamsters de laboratório. Caso este parasita também produza infecções ocultas na pele de humanos, é possível que a sua transmissão para o homem seja muito mais frequente do que normalmente considerado.

### LEISHMANIA (VIANNIA) SHAWI LAINSON ET AL, 1989

#### Distribuição geográfica conhecida

Diversas áreas da Amazônia Brasileira.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (N.) whitmani* sensu lato. Há registros de diferenças morfométricas entre *Lu. (N.) whitmani strictu sensu*, encontrado no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil, e o vetor de *L. (V.) shawi* encontrado no Estado do Pará, Amazônia Brasileira<sup>86</sup>. Essas diferenças, consideradas juntamente com a distinção entre as duas populações por meio de sondas de DNA<sup>87</sup>, sugerem que o vetor de *L. (V.) shawi* seria uma "espécie críptica" de um complexo *Lu. (N.) whitmani*. No entanto, esta teoria tem sido questionada com base na análise filogenética de haplótipos mitocondriais (citocromo b) de *Lu. (N.) whitmani*, que levou à conclusão de que existem clades de haplótipos e a interprocriação destes flebotomíneos nas florestas do Brasil<sup>31</sup>. Contudo, os comportamentos das espécies de flebotomíneos, no Estado da Bahia, e do *Lu. (N.) whitmani* s.l., no Estado do Pará, são bem diferentes. Na Bahia, o inseto é altamente antropofílico, é normalmente encontrado em casas e é um vetor de *L. (V.) braziliensis*; em florestas primárias do Pará, no entanto, o flebotomíneo raramente pica humanos, não há registros de que entre em casas mesmo quando elas se encontram nas proximidades das florestas e é um vetor de *L. (V.) shawi*.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

Os macacos *Cebus apella* e *Chiropotes satanas* (Cebidae), as preguiças *Choloepus didactylus* e *Bradypus tridactylus* (Xenarthra), o coati *Nasua nasua* (Procyonidae) e humanos.

#### Infecção em humanos

O parasita é responsável pela leishmaniose cutânea, normalmente do tipo que apresenta uma lesão única, porém são ocasionalmente observados casos de múltiplas lesões, certamente devido à ocorrência de metástase. Ainda não há relatos da ocorrência de leishmaniose mucocutânea causada pela *L. (V.) shawi*.

### LEISHMANIA (VIANNIA) COLOMBIENSIS KREUTZER ET AL, 1991

#### Distribuição geográfica conhecida

Este parasita foi primeiramente documentado na Colômbia e no Panamá; posteriormente foi encontrado na Venezuela. Sua distribuição se estende provavelmente pelas florestas do Brasil e das planícies peruanas, bem como por outros países latino-americanos onde mamíferos e flebotomíneos reservatórios coexistem em ambiente selvagem.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (Helcocyrtomyia) hartmanni* na Colômbia; *Lu. (Lu.) gomezi* e *Lu. (Psychodopygus) panamensis* no Panamá.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

A preguiça *Choloepus hoffmanni* e humanos (Panamá).

#### Infecção em humanos

Lesões cutâneas únicas ou múltiplas. Não há registro de casos de doença mucocutânea causada por este parasita.

### LEISHMANIA (VIANNIA) EQUATORENSIS GRIMALDI ET AL, 1992

#### Distribuição geográfica conhecida

Até o presente momento, este parasita parece estar limitado à costa equatoriana, no Oceano Pacífico.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

*Lutzomyia (N.) hartmanni*.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

A preguiça *Choloepus hoffmanni* e o esquilo *Sciurus granatensis*.

#### Infecção em humanos

Ainda não registrada.

### LEISHMANIA (VIANNIA) LINDBERGII SILVEIRA ET AL, 2002

#### Distribuição geográfica conhecida

Este parasita foi encontrado apenas em floresta secundária em Belém, Pará, Brasil.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Seu vetor é desconhecido atualmente, mas *Lutzomyia (N.) antunesi* é fortemente suspeito. Este inseto já demonstrou ser o flebotomíneo antropofílico predominante em uma área em que muitos soldados foram infectados com *L. (V.) lindbergii* ao efetuar manobras militares na floresta. Além disso, o voo baixo do *Lu. (N.) antunesi* poderia explicar o porquê das lesões desses homens terem sido observadas em sua maioria nas faces e braços. Como os homens passavam a maior parte do tempo em trincheiras, aquelas partes do corpo seriam as mais expostas às picadas de um flebotomíneo em voo baixo. Uma espécie não identificada de *Leishmania* foi encontrada em espécimes de *Lu. (N.) antunesi*, na Ilha de Marajó, Pará<sup>90</sup>, porém o seu desenvolvimento no flebotomíneo foi suprapilariano. Em contraste, em flebotomíneos infectados experimentalmente, o

desenvolvimento de *L. lindenbergi* é peripilariano, o que é típico de parasitas do subgênero *Viannia*.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

Até o presente momento, os humanos são os seus únicos hospedeiros. Suspeita-se que os reservatórios animais selvagens sejam provavelmente terrestres.

#### Infecção em humanos

Lesões cutâneas localizadas: até o presente momento, nenhum caso de doença mucocutânea foi relatado.

#### LEISHMANIA (VIANNIA) UTINGENSIS BRAGA ET AL, 2003

#### Distribuição geográfica conhecida

Belém, Pará, Brasil.

#### Hospedeiros flebotomíneos conhecidos

Há um único registro de uma espécie do flebotomíneo *Lutzomyia (Viannomyia) tuberculata* extraído do tronco de uma grande árvore na floresta do Utinga, Belém, Pará, Brasil.

#### Hospedeiros mamíferos registrados

Atualmente desconhecidos.

#### Infecção em humanos

O parasita ainda não foi registrado em humanos.

#### "HÍBRIDOS" DE ESPÉCIES DE LEISHMANIA DENTRO DO SUBGÊNERO VIANNIA

Estes "híbridos" incluem *L. (V.) braziliensis* / *L. (V.) panamensis*; *L. (V.) braziliensis* / *L. (V.) guyanensis*; e *L. (V.) braziliensis* / *L. (V.) peruviana*. Todos eles foram isolados apenas de casos de LCA humana. Apenas o último "híbrido" citado foi associado à leishmaniose mucocutânea. Foi sugerido que esses "híbridos" seriam resultantes de uma troca genética. Para maiores detalhes e referência, veja Lainson e Shaw<sup>47</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fui informado pelo revisor deste artigo da descoberta da infecção natural do flebotomíneo *Lutzomyia (Nyssomyia) neivae* (Pinto, 1926) com *Leishmania (V.) braziliensis* no sul do Brasil<sup>82</sup>. Agradeço a ele pela inclusão deste dado no artigo.

A obtenção de provas irrefutáveis da participação de *Lutzomyia cruzi* na transmissão de *Leishmania (L.) infantum chagasi*, devido ao fato de as fêmeas deste flebotomíneo não poderem ser distinguidas das fêmeas de *Lu. (Lu.) longipalpis*, enfrentou tantas dificuldades quanto a busca pelo(s) vetor(es) de *Leishmania (V.) braziliensis* na Serra dos Carajás, Pará, Brasil. Neste caso, as duas espécies de flebotomíneos antropofílicos predominantes na área eram *Lutzomyia (Psychodopygus) wellcomei* e *Lu. (P.) complexa*, cujas fêmeas são também morfologicamente indistinguíveis. Descobriu-se que várias fêmeas foram infectadas por *L. (V.) braziliensis*, e o problema consistiu em decidir a qual espécie elas pertenciam. Este dilema foi finalmente elucidado pela criação de espécimes adultos a partir de ovos de fêmeas infectadas; esta estratégia

forneceu os machos essenciais para a identificação, e demonstrou que os flebotomíneos infectados eram da espécie *Lu. (P.) wellcomei*<sup>89</sup>. Este método poderia também ser utilizado para identificar espécimes infectados de *Lu. cruzi* / *Lu. longipalpis* no Estado do Mato Grosso do Sul.

Se considerarmos o impressionante número de espécies de *Leishmania* que foram registradas até o presente momento na região neotropical, e, particularmente, na região amazônica, esta área poderia muito bem ser tida como o local de origem deste gênero. Esta hipótese é corroborada pela observação de que muitos destes parasitas (espécies do subgênero *Viannia*) mantiveram o seu desenvolvimento no intestino posterior no hospedeiro flebotomíneo, o que seria remanescente do ciclo de vida de flagelados monóxenos de insetos dos quais as espécies de *Leishmania* teriam evoluído.

A existência de espécies de *Leishmania* conhecidas apenas em seu flebotomíneo hospedeiro (por exemplo, *L. (V.) utingensis* em *Lutzomyia tuberculata*) sugere a ocorrência de outras ainda não detectadas entre as várias espécies de flebotomíneos não antropofílicos. A busca continuada por estes parasitas e seus reservatórios mamíferos selvagens será fundamental para a geração de um quadro mais completo da ecologia deste fascinante grupo de parasitas.

### AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Wellcome Trust, London, por seu apoio contínuo à Wellcome Parasitology Unit por cerca de 30 anos, e a todos os respectivos diretores do Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, onde este estudo foi executado. Não há espaço aqui para listar todos os participantes destas pesquisas ao longo de todo este período, porém alguns agradecimentos devem ser direcionados aos seguintes colaboradores: Prof. Jeffrey J. Shaw, velho amigo e colega, que trabalhou com o autor do dia da criação da WPU, em 1965, até o seu fechamento, em 1992; àqueles que foram pioneiros em técnicas moleculares, sorológicas e bioquímicas para a identificação de espécies de *Leishmania* e que deram condições para que o programa de Leishmaniose IEC/WPU fosse implementado, incluindo os Drs. M. L. Chance, P. J. Gardener, Prof. M. A. Miles, Prof. D. C. Barker, Dr. Diane McMahon-Pratt e Dr. J. David; e às Dras. Marinete M. Póvoa, Roseli R. Braga e Edna A. Y. Ishikawa, que as utilizaram de forma extremamente competente; a nosso grupo de entomólogos, tão produtivos: Dr. Habib Fraiha, Prof. Richard Ward, Drs. Paul Ready, Adelson A. A. Souza, e Lee Ryan, e ao clínico e parasitologista Fernando T. Silveira, que, como chefe atual do Programa de Leishmaniose do IEC, tem usado sua longa experiência em campo e laboratório com membros anteriores da WPU para fazer com que este continue a dar frutos; finalmente, a todo o corpo técnico atual e passado, em particular a Maria das Graças S. da Silva, Sued Freitas Silva, Manoel C. de Souza, Roberto D. Naiff e Maricleide Naiff, Antonio Julio Monteiro, Deocleciano G. Primo, José Aprígio N. de Lima, João B. P. da Luz, Antônio F. P. Martins, Nonato B. Pires, Iorlando da Rocha Barata e João A. Brandão.

# The Neotropical *Leishmania* species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy

## ABSTRACT

This paper is a review of the major historical events leading to our present classification of the Neotropical *Leishmania* species, and apart from indicating the basic type of disease these different parasites may cause in humans, it does not discuss the clinical or epidemiological features of the leishmaniases. For each of these species, information is given on the known geographical distribution, recorded phlebotomine sand fly host(s) and the secondary, wild or domestic mammalian hosts. Reasons are given for regarding the parasite referred to as *Leishmania (L.) infantum chagasi*, the causative agent of American visceral leishmaniasis, as most probably indigenous to the Neotropics rather than imported during the Iberian colonisation.

**Keywords:** *Leishmania*; Neotropics; Ecology; Taxonomy.

## Especies neotropicales de *Leishmania*: una breve revisión histórica sobre su descubrimiento, ecología y taxonomía

## RESUMEN

Este artículo presenta una revisión sobre los más importantes eventos históricos que llevaron a la actual clasificación de las especies neotropicales de *Leishmania* e indica las enfermedades básicas causadas a humanos por estos diferentes parásitos, sin discutir los aspectos clínicos y epidemiológicos de las leishmaniasis. Para cada una de las especies descritas, se suministran informaciones a respecto de su conocida distribución geográfica, de los flebótomos hospederos registrados y de sus hospederos mamíferos secundarios, salvajes o domésticos. Los datos presentados llevan a la conclusión que el parásito *Leishmania (L.) infantum chagasi*, agente causador de la leishmaniasis visceral americana, es probablemente autóctono de la región neotropical, y no importado durante la colonización ibérica.

**Palabras clave:** *Leishmania*; Neotrópico; Ecología; Taxonomía.



## REFERENCES

- 1 Barral A, Badaró R, Barral-Netto M, Grimaldi Jr G, Momen H, Carvalho EM. Isolation of *Leishmania mexicana amazonensis* from the bone marrow in a case of American visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 1986 Jul;35(4):732-4.
- 2 Belli A, Garcia D, Palacios X, Rodriguez B, Valle S, Videira E, et al. Widespread atypical cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (L.) chagasi* in Nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 1999 Sep;61(3):380-5.
- 3 Biagi FF. Algunos comentarios sobre las leishmaniasis y sus agentes etiológicos, *Leishmania tropica mexicana*, nueva subspecie. Medicina, Mexico. 1953;33:401-6.
- 4 Braga RR, Lainson R, Ishikawa EAY, Shaw JJ. *Leishmania utingensis* n.sp., a parasite from the sand fly *Lutzomyia (Viannomyia) tuberculata* in Amazonian Brazil. Parasite. 2003;10:111-8.
- 5 Brandão Filho SP, Brito ME, Carvalho FG, Ishikawa EA, Cupolillo E, Floeter-Winter L, et al. Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003 May-Jun;97(3):291-6.
- 6 Carini A, Paranhos U. Identification de l'ulcera de Baurú avec le bouton d'Orient. Bull Soc Path Exot. 1909;2:225-6.
- 7 Christensen HA, Herrer A, Telford SR. Enzootic cutaneous leishmaniasis in eastern Panama. II. Entomological investigations. Ann Trop Med Parasitol. 1972 Mar;66(1):55-66.
- 8 Christensen HA, Herrer A, Telford SR. *Leishmania braziliensis* from *Lutzomyia panamensis* in Panama. J Parasitol. 1969;55:1090-1.
- 9 Convit J, Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniose tegumentaria de forma diseminada. Rev Polyclin Caracas. 1946;18:153-8.
- 10 Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Morales A, Carrasquilla CF, Young DG, et al. *Didelphis marsupialis*, an apparent wild reservoir of *Leishmania donovani chagasi* in Colombia, South America. Am J Trop Med Hyg. 1989;40(5):480-6.
- 11 Cox FE. Classification and introduction to the parasitic protozoa. In: Cox FE, Wakelin D, Gillespie SH, Despommier DD, editors. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Parasitology. 10th ed. London: Hodder Arnold Press; 2005. p. 186-99.

- 12 Cunha AM, Chagas E. Nova espécie de protozoário do gênero *Leishmania* pathogenico para o homem. *Leishmania chagasi* n.sp. Nota Prévia. O Hospital, Rio de Janeiro. 1937;11:3-9.
- 13 Dahroug MA, Almeida AB, Sousa VR, Dutra V, Turbino NC, Nakazato L, et al. *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* in captive wild felids in Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010 Jan;104(1):73-4.
- 14 Deane LM, Grimaldi G. Leishmaniasis in Brazil. In: Chang KP, Bray RS, editors. Leishmaniasis. New York: Elsevier; 1985. p. 247-75.
- 15 Decker-Jackson JE, Schrot JR, Levin GV. Identification of *Leishmania* spp by radiorespirometry. J Protozool. 1977;24(3):463-70.
- 16 Decker-Jackson JE, Tang DB. Identification of *Leishmania* spp by radiorespirometry. II. A statistical method of data analysis to evaluate the reproducibility and sensitivity of the technique. In: Chance ML, Walton BC, editors. Biochemical Characterization of *Leishmania*. Proceedings of a Workshop Pan Am Health Organization; 1980 Dec 1-9; Washington (DC): Switzerland. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research. Training in Tropical Diseases; 1980. p. 205-45.
- 17 Feliciangeli MD, Rodriguez N, De Guglielmo Z, Rodriguez A. The re-emergence of American visceral leishmaniasis in an old focus in Venezuela. II. Vectors and parasites. Parasite. 1999 Jun;6(2):113-20.
- 18 Figueiredo FB, Gremião ID, Pereira SA, Fedullo LP, Menezes RC, Balthazar DA, et al. First report of natural infection of a bush dog (*Speothos venaticus*) with *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* in Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008 Feb; 102(2):200-1.
- 19 Floch H. *Leishmania tropica guyanensis* n.sp. agent de la leishmaniose tegumentaire des Guyanes et l'Amérique Centrale. Arch Inst Pasteur Guyane Franc Terit Inini. 1954;328:1-4.
- 20 Forattini OP. Sobre os reservatórios naturais da leishmaniose tegumentar americana. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1960;2:195-203.
- 21 Forattini OP, Pattoli DB, Rabello EX, Ferreira OA. Infecções naturais de mamíferos silvestres em área endêmica de leishmaniose tegumentar do Estado de São Paulo, Brasil. Rev Saude Publica. 1972; 6(3):255-61.
- 22 Forattini OP, Pattoli DB, Rabello EX, Ferreira OA. Nota sobre infecção natural de *Oryzomys capito laticeps* em foco enzoótico de leishmaniose tegumentar no Estado de São Paulo, Brasil. Rev Saude Publica. 1973;7:181-4.
- 23 Garnham PCC. Cutaneous leishmaniasis in the New World, with special reference to *Leishmania mexicana*. Sci Rep Inst Sup Sanit. 1962;2:76-82.
- 24 Gentile BF, Le Pont F, Pajot FX, Besnard R. Dermal leishmaniasis in French Guiana: the sloth (*Choloepus didactylus*) as a reservoir host. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1981;75(4):612-3.
- 25 Gil LH, Basano SA, Souza AA, Silva MG, Barata I, Ishikawa EA, et al. Recent observations on the sand fly (Diptera: Psychodidae) fauna of the State of Rondônia, western Amazônia, Brazil: the importance of *Psychodopygus davisii* as a vector of zoonotic cutaneous leishmaniasis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003 Sep;98(6):751-5.
- 26 Grimaldi G, Kreutzer RD, Hashiguchi Y, Gomez EA, Mimory T, Tesh RB. Description of *Leishmania equatorensis* sp.n (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting arboreal mammals in Ecuador. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1992;87(2):221-8.
- 27 Herrer A. *Leishmania hertigi* sp.n., from the tropical porcupine, *Coendou rothschildi* Thomas. J Parasitol. 1971 Jun;57(3):626-9.
- 28 Herrer A. *Lutzomyia peruensis* (Shannon, 1929), possible vector natural de la uña (leishmaniose tegumentaria). Rev Inst Med Trop São Paulo. 1982;24:168-72.
- 29 Herrer A, Christensen HA, Beumer RJ. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis among Panamanian forest mammals. Am J Trop Med Hyg. 1973 Sep;22(5):585-91.
- 30 Herrer A, Telford SR, Christensen HA. Enzootic cutaneous leishmaniasis in eastern Panama. I. Investigation of the infection among forest mammals. Ann Trop Med Parasitol. 1971 Sep;65(3):349-58.
- 31 Ishikawa EA, Ready PD, Souza AA, Day JC, Rangel EF, Davies CR, et al. A mitochondrial DNA phylogeny indicates close relationships between populations of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) from the rain-forest regions of Amazônia and northeast Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999 May-Jun;94(3):339-45.
- 32 Jackson PD, Stiteler JM, Wohlhieter JA, Reed SG, Badaró R, Inverso J, et al. Characterization of *Leishmania* responsible for visceral disease in Brazil by restriction endonuclease digestion and hybridization of kinetoplastid DNA. In: 11th International Congress of Tropical Medicine and Malaria; 2004 Sep 16-22; Calgary, Canada. 1984. p. 68.
- 33 Jackson PD, Wohlhieter JA, Hockmeyer WT. *Leishmania* characterization by restriction endonuclease digestion of kinetoplastid DNA [abstracts]. In: 5th International Congress of Parasitology; 1982 Aug 7-14; Toronto, Canada, 1982. p. 342.
- 34 Johnson PT, McConnell E, Hertig M. Natural infections of leptomonad flagellates in Panamanian phlebotomus sandflies. Exp Parasitol. 1963 Aug;14:107-22.

- 35 Killick-Kendrick R, Lainson R, Rioux J-A, Safjanova VM. The taxonomy of *Leishmania*-like parasites of reptiles. In: Rioux J-A, editor. *Leishmania, Taxonomie et phylogénèse: applications eco-épidémiologiques*. Colloque International CNRS/INSERM; 1984 Jul 2-6; Montpellier, Montpellie:IMEE 1984; France. p. 143-148.
- 36 Kreutzer RD, Corredor A, Grimaldi Jr G, Grogl M, Rowton ED, Young DG, et al. Characterization of *Leishmania colombiensis* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting humans, animals and phlebotomine sand flies in Colombia and Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 1991 Jun;44(6):662-75.
- 37 Lainson R. Demographic changes and their influence on the epidemiology of the American leishmaniasis. In: Service MW, editors. *Demography and Vector-Borne Diseases*. Florida: CRC Press Inc; 1989. p. 85-106.
- 38 Lainson R, Braga RR, Souza AA, Povoa MM, Ishikawa EA, Silveira FT. *Leishmania (Viannia) shawi* sp.n., a parasite of monkeys, sloths and procyonids in Amazonian Brazil. *Ann Parasitol Hum Comp*. 1989;64(3):200-7.
- 39 Lainson R, Rangel EF. Ecologia das leishmanioses: *Lutzomyia longipalpis* e a eco-epidemiologia da leishmaniose visceral americana (LVA) no Brasil. In: Rangel EF, Lainson R, editors. *Flebotomíneos do Brasil*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 311-36.
- 40 Lainson R, Ready PD, Shaw JJ. *Leishmania* in phlebotomid sandflies. VII. On the taxonomic status of *Leishmania peruviana*, causative agent of Peruvian 'uta', as indicated by its development in the sandfly, *Lutzomyia longipalpis*. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1979 Dec;206(1164):307-18.
- 41 Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, editors. *The leishmanias in biology and medicine*. London: Academic Press; 1987. p. 12-120.
- 42 Lainson R, Shaw JJ. Leishmanias and leishmaniasis of the New World, with particular reference to Brazil. *Bull Pan Am Health Org*. 1973;7(4):1-19.
- 43 Lainson R, Shaw JJ. Leishmanias of neotropical porcupines: *Leishmania hertigi deanei* nov. subsp. *Acta Amaz*. 1977;7(1):51-7.
- 44 Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis in Brazil. I. Observations on enzootic rodent leishmaniasis – incrimination of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) as the vector in the lower Amazonian basin. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1968;62(3): 385-95.
- 45 Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis in Brazil. V. Studies on the epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Mato Grosso State, and observations on two distinct strains of *Leishmania* isolated from man and forest animals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1970;64(5): 654-67.
- 46 Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis of the New World: taxonomic problems. *Brit Med Bull*. 1972 Jan;28(1):44-8.
- 47 Lainson R, Shaw JJ. New World Leishmaniasis. In: Cox FEG, Wakelin D, Gillespie SH, Despommier DD, editors. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections: parasitology*. 10th ed. London: Hodder Arnold ASM Press; 2005. p. 313-49.
- 48 Lainson R, Shaw JJ. New World leishmaniasis – the Neotropical *Leishmania* species. In: Cox FE, Kreier JP, Wakelin D, editors. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London: Hodder Headline Group; 1998. p. 241-66.
- 49 Lainson R, Shaw JJ. Some reservoir-hosts of *Leishmania* in wild animals of Mato Grosso State, Brazil. Two distinct strains of parasites isolated from man and rodents. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1969;63(3):408-9.
- 50 Lainson R, Shaw JJ. Taxonomy of the New World *Leishmania* species. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972;66(6):943-4.
- 51 Lainson R, Shaw JJ. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. In: Lumsden WHR, Evans DA, editors. *Biology of the Kinetoplastida*. London: Academic Press; 1979. p. 1-116.
- 52 Lainson R, Shaw JJ, Lins ZC. Leishmaniasis in Brazil: IV. The fox, *Cerdocyon thous* (L) as a reservoir of *Leishmania donovani* in Para State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1969;63(6):741-5.
- 53 Lainson R, Shaw JJ, Póvoa M. The importance of edentates (sloths and anteaters) as primary reservoirs of *Leishmania braziliensis guyanensis*, causative agent of "pian-bois" in North Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75(4):611-2.
- 54 Lainson R, Shaw JJ, Silveira FT, Braga RR. American visceral leishmaniasis: on the origin of *Leishmania (Leishmania) chagasi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(3):517.
- 55 Lainson R, Shaw JJ, Ward RD, Fraiha H. Leishmaniasis in Brazil. IX. Considerations on the *Leishmania braziliensis* complex: importance of sandflies of the genus *Psychodopygus* (Mangabeira) in the transmission of *L. braziliensis* in north Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1973;67(2):184-96.
- 56 Lainson R, Strangways-Dixon J. Dermal leishmaniasis in British Honduras: some host-reservoirs of *Leishmania braziliensis mexicana*. A preliminary note. *Brit Med J*. 1962;1:1596-8.
- 57 Lainson R, Strangways-Dixon J. The epidemiology of dermal leishmaniasis in British Honduras. Part II. Reservoir-hosts of *Leishmania mexicana* among the forest rodents. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1964;58:136-53.

- 58 Lainson R, Ward RD, Shaw JJ. *Leishmania* in phlebotomid sandflies: VI. Importance of hindgut development in distinguishing between parasites of the *Leishmania mexicana* and *L. braziliensis* complexes. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1977;199:309-20.
- 59 Lima H, de Gugielmo Z, Rodríguez A, Convit J, Rodriguez N. Cotton rats (*Sigmodon hispidus*) and black rats (*Rattus rattus*) as possible reservoirs of *Leishmania* spp. in Lara State, Venezuela. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002 Mar;97(2):169-74.
- 60 Lindenbergh A. L'ulcère de Bauru ou le bouton d'orient au Brésil. Bull Soc Path Exot. 1909;2:252-4.
- 61 Llanos-Cuentas EA, Roncal N, Villaseca P, Paz L, Ogasuku E, Perez JE, et al. Natural infections of *Leishmania peruviana* in animals in the Peruvian Andes. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999 Jan-Feb;93(1):15-20.
- 62 Lühe M. Die im Blute schmarotzenden Protozoen und ihre nächsten Verwandten. In: Mense C, Barth IA, editors. Hanbuch der Tropenkrankheiten; 1906. p. 203.
- 63 Lukes J, Mauricio IL, Schönian G, Dujardin JC, Soteriandon K, Dedet J-P, et al. Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex, with a revision of current taxonomy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May;104(22):9375-80.
- 64 Luz E, Giovannoni M, Borba AM. Infecção de *Lutzomyia monticola* por *Leishmania enriettii*. Ann Fac Med Univers Fed Parana. 1967;9-10:121-8.
- 65 Machado MI, Milder RV, Pacheco RS, Silva M, Braga RR, Lainson R. Naturally acquired infections with *Leishmania enriettii* Muniz and Medina 1948 in guinea-pigs from São Paulo, Brazil. Parasitology. 1994;109(Pt2):135-8.
- 66 Márquez M, Scorza JV. Criterios de nuliparidad y de paridad en *Lutzomyia townsendi* (Ortiz, 1959) del occidente de Venezuela. Mem Inst Oswaldo Cruz 1982;77(3):229-46.
- 67 Martinez E, Le Pont F, Mollinedo S, Cupolillo E. A first case of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) lainsoni* in Bolivia. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001 Jul;95(4):375-7.
- 68 Martinez E, Le Pont F, Torrez M, Telleria J, Vargas F, Dujardin JC, et al. *Lutzomyia nuneztovari angeli* (Le Pont and Desjeux, 1984) as a vector of *Leishmania amazonensis* in a sub-Andean leishmaniasis focus of Bolivia. Am J Trop Med Hyg. 1999 Nov;61(5): 846-9.
- 69 Matta AA. Sur les leishmanioses tégumentaires. Classification générale des leishmanioses. Bull Soc Path Exot. 1916;9:494-503.
- 70 McMahon-Pratt D, Bennett E, David JR. Monoclonal antibodies that distinguish subspecies of *Leishmania braziliensis*. Am J Immunol. 1982 Sep;129(3):926-7.
- 71 Medina HSG. Estudos sobre leishmaniose. I. Primeiros casos de leishmaniose espontânea observados em cobaias. Arq Biol Tec. 1946;1:39-74.
- 72 Medina R, Romero J. Estudio clínico y parasitológico de una nueva cepa de leishmania. Arch Venez Med Trop Parasitol Med. 1959 Jul;3:298-326.
- 73 Medina R, Romero J. *Leishmania pifanoi* n.sp. El agente causal de la leishmaniasis tegumentaria difusa. Arch Venez Pat Trop Parasitol Med. 1962;4:349-53.
- 74 Migone LE. Un caso de kala-azar a Asunción (Paraguay). Bull Soc Path Exot. 1913;6:118-20.
- 75 Miles MA, Lainson R, Shaw JJ, Póvoa M, Souza AA. Leishmaniasis in Brazil: XV. Biochemical distinction of *Leishmania mexicana amazonensis*, *L. braziliensis braziliensis* and *L. braziliensis guyanensis* – aetiological agents of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Basin of Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1981;75(4):524-9.
- 76 Miles MA, Póvoa MM, Souza AA, Lainson R, Shaw JJ. Some methods for the enzymic characterization of Latin-American *Leishmania* with particular reference to *Leishmania mexicana amazonensis* and subspecies of *Leishmania hertigi*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1980;74(2):243-52.
- 77 Nery-Guimarães F, Costa O. Observações sobre o comportamento da "Leishmania" produtora de infecção natural em "Oryzomys goeldi" na Amazônia. (Segunda nota). O Hospital, Rio de Janeiro. 1964;66:287-92.
- 78 Noyes HA. Implications of a Neotropical origin of the genus *Leishmania*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1998 Sep;93(5):657-62.
- 79 Noyes HA, Arana BA, Chance ML, Maignon R. The *Leishmania hertigi* (Kinetoplastida; Trypanosomatidae) complex and the lizard *Leishmania*: their classification and evidence for a neotropical origin of the *Leishmania-Endotrypanum* clade. J Eukaryot Microbiol. 1997 Sep-Oct;44(5):511-7.
- 80 Penna HA. Leishmaniose visceral no Brasil. Brasil Med. 1934;48:949-50.
- 81 Pessôa SB. Classificação das leishmanioses e das espécies do gênero *Leishmania*. Arq Hig Saude Pub. 1961;26:41-50.
- 82 Pita-Pereira D, Souza GD, Zwetsch A, Alves CR, Britto C, Rangel EF. First report of *Lutzomyia (Nyssomyia) neivai* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) naturally infected by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in a periurban area of South Brazil using a multiplex polymerase chain reaction assay. Am J Trop Med Hyg. 2009 Apr;80(4):593-5.
- 83 Pizarro P. Relación de la conquista del Perú. Colección de libros y documentos referentes a la historia del Perú. Vol VI (1st Series). Lima: Collection Urteaga-Romero; 1571.

- 84 Ponce C, Ponce E, Morrison A, Cruz A, Kreutzer R, McMahon-Pratt D, et al. *Leishmania donovani chagasi*: a new clinical variant of cutaneous leishmaniasis in Honduras. *Lancet*. 1991 Jan;337(8733):67-70.
- 85 Rangel EF, Lainson R. Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Nov;104(7):937-54.
- 86 Rangel EF, Lainson R, Souza AA, Ready P, Azevedo ACR. Variation between geographical populations of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Antunes & Coutinho, 1939) sensu lato (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996 Jan-Feb;91(1):43-50.
- 87 Ready PD, Day JC, Souza AA, Rangel EF, Davies CR. Mitochondrial DNA characterization of populations of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae) incriminated in the peri-domestic and silvatic transmission of *Leishmania* species in Brazil. *Bull Entomol Res*. 1997 Apr;87(2):187-95.
- 88 Rocha NM, Melo MN, Babá EH, Dias M, Michalick MS, Costa CA, et al. *Leishmania braziliensis braziliensis* isolated from *Akodon arvicoloides* captured in Caratinga, Minas Gerais, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988 Jan;82(1):68.
- 89 Ryan L, Lainson R, Shaw JJ. Leishmaniasis in Brazil. XXIV. Natural flagellate infections of sandflies (Diptera: Psychodidae) in Pará State, with particular reference to the rôle of *Psychodopygus wellcomei* as the vector of *Leishmania braziliensis braziliensis* in the Serra dos Carajás. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987 May-Jun;81(3):353-9.
- 90 Ryan L, Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ. Leishmanial infections in *Lutzomyia longipalpis* and *Lu. antunesi* (Diptera: Psychodidae) on the island of Marajó, Pará State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1984;78(4):547-8.
- 91 Safjanova VM. Classification of the genus *Leishmania* Ross. In: The Leishmanias, Protozoology. Leningrad: Academy of Sciences; All Union Society of Protozoologists; 1982. p. 95-101.
- 92 Santoro F, Lemesre JL, Rizvi FS, Afchain D, Sadogirsky M. Spécificité au niveau de protéines de surface des promastigotes de *Leishmania donovani* (Laveran et Mesnil, 1903), *Leishmania infantum* Nicolle, 1908 et *Leishmania chagasi* Cunha et Chagas, 1937. In: Rioux JA, editor. *Leishmania*. Taxonomie et Phylogénèse. Applications Éco-Épidémiologiques. Colloque Internat; 1984 July 2-6; Montpellier: L'Institut Méditerranéen d'Études Épidémiologiques et Écologiques; 1986. p. 71-6.
- 93 Santos SO, Arias J, Ribeiro AA, Paiva Hoffmann M, Freitas RA, Malacco MA. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis. *Med Vet Entomol*. 1998 Jul;12(3):315-7.
- 94 Santos SO, Arias JR, Hoffmann MP, Fulan MB, Ferreira WF, Pereira C, et al. The presence of *Lutzomyia longipalpis* in a focus of American visceral leishmaniasis where the only proven vector is *Lutzomyia cruzi*, Corumbá. Mato Grosso do Sul State. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Sep-Oct;36(5):633-4.
- 95 Shaw JJ. New World leishmaniasis: the ecology of leishmaniasis and the diversity of leishmanial species in Central and South America. In: J Farrell, editors. *World Class Parasites: Leishmania*. London: Kluwer Academic Publishers Boston; 2002. p. 11-31.
- 96 Shaw JJ, Lainson R. Leishmaniasis in Brazil: II. Observations on enzootic rodent leishmaniasis in the lower Amazon Region the feeding habits of the vector, *Lutzomyia flaviscutellata* in reference to man, rodents and other animals. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1968;62(3):396-405.
- 97 Shaw JJ, Lainson R, Ryan L, Braga RR, McMahon-Pratt D, David JR. Leishmaniasis in Brazil: XXIII. The identification of *Leishmania braziliensis braziliensis* in wild-caught neotropical sandflies using monoclonal antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987; 81(1):69-72.
- 98 Sherlock IA, Miranda JC, Sadigursky M, Grimaldi G. Natural infection of the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia, Didelphidae) with *Leishmania donovani* in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1984 Oct-Dec;79(4):511.
- 99 Silveira FT, Ishikawa EA, Souza AA, Lainson R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania* (*Viannia*) *lindenbergi* n.sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon Region. *Parasite*. 2002 Mar;9(1):43-50.
- 100 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*. 2004 May;99(3):239-51.
- 101 Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ, Braga RR, Ishikawa EAY, Souza AAA. Leishmaniose cutânea na Amazônia: isolamento de *Leishmania* (*Viannia*) *lainsoni* do roedor Agouti paca (Rodentia: Dasyprotidae) no Estado do Pará, Brasil. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1991 Jan-Feb;33(1):18-22.
- 102 Silveira FT, Souza AAA, Lainson R, Shaw JJ, Braga RR, Ishikawa EAY. Cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region: natural infection of the sandfly *Lutzomyia ubiquitalis* (Psychodidae: Phlebotominae) by *Leishmania lainsoni* in Pará State, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991 Jan-Mar;86(1):127-30.
- 103 Souza A, Ishikawa E, Braga R, Silveira F, Lainson R, Shaw JJ. *Psychodopygus complexus*, a new vector of *Leishmania braziliensis* to humans in Pará State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996 Mar-Apr;90(2):112-3.

- 104 Souza AAA, Silveira FT, Lainson R, Barata IR, Silva MGS, Lima JAN, et al. Fauna flebotomínica da Serra dos Carajás, Estado do Pará, Brasil, e sua possível implicação na transmissão da leishmaniose tegumentar americana. Rev Pan-Amaz Saude. 2010;1(1):45-51.
- 105 Splendore A. Buba-blastomicosi-leishmanosi. Nota sopra alcune affezioni framboesiche osservate in Brasile. Arch für Schiffs-und Tropenhyg. 1911; 15:105-15.
- 106 The thirtieth annual report of the work and operation of the Gorgas Memorial Laboratory, covering the fiscal year ended; 1957 June 30. Washington: United States Government Printing Office; 1957.
- 107 The twenty-ninth annual report of the work and operation of the Gorgas Memorial Laboratory, covering the fiscal year ended; 1956 June 30. Washington: United States Government Printing Office; 1957.
- 108 Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura I, Zea A, Gonçalves A, et al. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* and *Leishmania (Leishmania) chagasi* in Colombia. Am J Trop Med Hyg. 1994 May;50(5): 557-65.
- 109 Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura I, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomyia evansi*, an alternative vector of *Leishmania chagasi* in a Colombian focus of visceral leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1990 Sep-Oct;84(5):676-7.
- 110 Velez IR. Uta et espundia. Bull Soc Path Exot. 1913;6:545.
- 111 Vianna G. Sobre uma nova especie de *Leishmania* (Nota Preliminar). Bras Med. 1911;25:411.
- 112 Ward RD, Lainson R, Shaw JJ. Experimental transmissions of *Leishmania mexicana amazonensis* Lainson & Shaw, between hamsters by the bite of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1977;71(3):265-6.
- 113 Ward RD, Lainson R, Shaw JJ. Further evidence of the rôle of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) as the vector of *Leishmania mexicana amazonensis* in Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1973;67(4):608-9.
- 114 Ward RD, Shaw JJ, Lainson R, Fraiha H. Leishmaniasis in Brazil: VIII. Observations on the phlebotomine fauna of an area highly endemic for cutaneous leishmaniasis, in the Serra dos Carajás, Pará State. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1973;67(2):174-83.
- 115 Wright JH. Protozoa in a case of tropical ulcer ("Delhi sore"). J Med Res. 1903 Dec;10(3):472-82.
- 116 Zeledón R, Hidalgo H, Víquez A, Urbina A. Atypical cutaneous leishmaniasis in a semi-arid region of north-west Costa Rica. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1989 Nov-Dec;83(6):786.
- 117 Zuckerman A, Lainson R. *Leishmania*. In: Kreier JP, editor. Parasitic protozoa. London: Academic Press; 1977. p. 57-133.

Received / Recebido em / Recibido en: 4/16/2010  
Accepted / Aceito em / Aceito en: 5/28/2010