

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3



Atena
Editora

Ano 2019

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Natália Sandrini e Lorena Prestes

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

B615 Biomedicina e farmácia [recurso eletrônico] : aproximações 3 / Organizadores Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes, Tiago Sousa Melo. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Biomedicina e Farmácia; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-322-4

DOI 10.22533/at.ed.224191404

1. Biomedicina. 2. Ciências médicas. 3. Farmácia. I. Lopes, Letícia Bandeira Mascarenhas. II. Melo, Tiago Sousa. III. Série.
CDD 610

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Farmácia e Biomedicina integram o time das ciências da saúde que constituem nas áreas que estudam sobre a vida, a saúde e a doença. No qual focam na manutenção e na melhoria da saúde para o indivíduo, grupos específicos e comunidades.

A obra “Biomedicina e Farmácia: Aproximações” consiste de uma série de livro (E-book) de publicação da Atena Editora, em seus 28 capítulos de artigos científicos do volume I, a qual abordam temáticas atualizadas de diferentes âmbitos que vão desde relatos de casos até a análise de medicamentos, plantas e microbiologia, entre outros.

Sendo assim, almejamos que este livro possa contribuir com informações pertinentes e atualizadas para os estudantes e profissionais da área de farmácia e biomedicina, oportunizando a ampliação dos conhecimentos sobre o tema.

Desejamos a todos uma boa leitura!

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes

Tiago Sousa Melo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ETIOPATOGENESE DA ERITROBLASTOSE FETAL RELACIONADO AO FATOR RH	
José Virgulino de Oliveira Lima	
Gisele Lopes Cavalcante	
Maria Camila Leal de Moura	
Rayssa Hellen Ferreira Costa	
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa	
Jéssica Maria Coelho de Sousa	
Ilana Dennyse Amorim Rêgo	
Dayana Cristina dos Santos Lima	
DOI 10.22533/at.ed.2241914041	
CAPÍTULO 2	9
EVENTOS ADVERSOS NOTIFICADOS APÓS IMUNIZAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA E O CONHECIMENTO POPULACIONAL	
Letícia de Souza Silva	
Márcia Cristina Pena Figueiredo	
Márcio Fernando Madureira Alves	
Sandra Heloisa Nunes Messias	
DOI 10.22533/at.ed.2241914042	
CAPÍTULO 3	23
FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE ILHÉUS-BA NOS ANOS DE 2014 A 2016	
Victor Laranjeira Martins	
Laís Guedes Rodrigues	
Flamélia Carla Silva Oliveira	
Jane Francisca Benjamim Moraes	
Eliana Neres Mello	
DOI 10.22533/at.ed.2241914043	
CAPÍTULO 4	34
FREQUÊNCIA DOS CRISTAIS DE CHARCOT-LEYDEN NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO ANO DE 2017	
Jéssica Araújo Menezes	
Flávia Karen Carvalho Garcia	
Larissa Lisboa Rêgo Brito	
Marcos Emmanuel Vilanova da Costa	
Leonan Oliveira de Souza	
Vanessa Christine Gusmão Santos	
José Hugo Romão Barbosa	
DOI 10.22533/at.ed.2241914044	
CAPÍTULO 5	37
FUNGOS MACROSCÓPICOS DO SUDOESTE DO PARANÁ: PRIMEIROS REGISTROS	
Ligia Thix de Oliveira	
Fernanda Ferrari	
Daniela Aparecida Estevan	
DOI 10.22533/at.ed.2241914045	

CAPÍTULO 6 48

IMPACTOS DA HISTOPLASMOSE EM PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Maria Daniela Silva Buonafina
Melyna Chaves Leite de Andrade
Madi Veiga Diniz
Armando Marsden Lacerda Filho
Marcos Andre Cavalcanti Bezerra
Igor de Farias Domingos
Oliane Maria Correia Magalhães

DOI 10.22533/at.ed.2241914046

CAPÍTULO 7 62

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio
Flávia Karen Carvalho Garcia
Janaína Fontes Ribeiro
Larissa Lisboa Rêgo Brito
Marcos Emanuel Vilanova da Costa
Leonan Oliveira de Souza
José Hugo Romão Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.2241914047

CAPÍTULO 8 67

INCIDÊNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE EM UM LABORATÓRIO PARTICULAR DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM-PA

Raimundo Gladson Corrêa Carvalho
Elianne da Silva Vieira
Carolina Beatriz Freitas Nunes
Larissa de Souza Mendes

DOI 10.22533/at.ed.2241914049

CAPÍTULO 9 81

ISOPULEGOL APRESENTA ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS PROMISSORAS: REVISÃO DE LITERATURA

Deyna Francélia Andrade Próspero
Manoel Pinheiro Lúcio Neto
Kidner Angelino Próspero
Emanuel Osvaldo de Sousa
Aline Raquel de Sousa Ibiapina
Antonio Alberto Ibiapina Costa Filho
Daniele Martins de Sousa Oliveira
Girzia Sammya Tajra Rocha
Janainna Maria Maia
Larissa Vanessa Ferreira Memória
Nayana Santos Arêa Soares
Camila Leyelle Sousa Neves Rocha
Matheus Evelyn Martins

Litamara dos Santos Miranda
Emília do Rosário Vale de Carvalho Silva
Emones Santos Souza Rodrigues
Juliana Nádia Figueiredo Piauiense

DOI 10.22533/at.ed.22419140410

CAPÍTULO 10 90

LEUCEMIA ASSOCIADA A CANDIDEMIA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
Carolina Maria da Silva
Franz de Assis Graciano dos Santos
Maria Eduarda Ferro de Mello
Maria da Conceição Alexandre Castro
Madi Veiga Diniz
Oliane Maria Correia Magalhães
Luiz Nascimento Araújo Neto
Melyna Chaves Leite de Andrade

DOI 10.22533/at.ed.22419140411

CAPÍTULO 11 99

LEVEDUROSOS: FRONTEIRAS ENTRE A COLONIZAÇÃO E A DOENÇA PARA O DESAFIO DIAGNÓSTICO

Rejane Pereira Neves
Melyna Chaves Leite de Andrade
Oliane Maria Correia Magalhães
Armando Marsden Lacerda Filho
Reginaldo Gonçalves de Lima Neto
Franz de Assis Graciano dos Santos
Carolina Maria da Silva
Cícero Pinheiro Inácio

DOI 10.22533/at.ed.22419140412

CAPÍTULO 12 111

MEDICAMENTOS INALATÓRIOS ORAIS: REVISÃO SOBRE ASPECTOS DA FORMULAÇÃO E DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO DE DOSE

Ana Carolina Guimarães Ribeiro
Taízia Dutra Silva
Edilene Rodrigues
Márcio de Matos Coelho
Cristina Duarte Vianna-Soares

DOI 10.22533/at.ed.22419140413

CAPÍTULO 13 123

MORTALIDADE INFANTIL NAS POPULAÇÕES INDÍGENAS DE RORAIMA

Bianca Jorge Sequeira
Ana Iara Costa Ferreira
Fabiana Nakashima
Leila Braga Ribeiro
José Geraldo Ticianeli
Fernanda Zambonin
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140414

CAPÍTULO 14	138
O ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO	
Aline Reis Silva	
Amanda Augusto De Arruda	
DOI 10.22533/at.ed.22419140415	
CAPÍTULO 15	150
O PERFIL CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO DA MALÁRIA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA	
Raquel Alves Fernandes	
Joyce dos Santos Brasil	
Daniela Soares Leite	
DOI 10.22533/at.ed.22419140416	
CAPÍTULO 16	162
OCORRÊNCIA DE PARASIToses INTESTINAIS EM UM LABORATÓRIO PRIVADO DO MUNICÍPIO DE ATALAIA, ESTADO DE ALAGOAS, BRASIL	
Mayara de Melo Bezerra	
Polyanne de Melo Ferreira	
Alecio Marcelo Lima Dos Santos	
Evilma Nunes de Araújo	
Paulyanne Karlla Araújo Magalhães	
Thiago José Matos Rocha	
DOI 10.22533/at.ed.22419140417	
CAPÍTULO 17	170
PERCEPÇÃO DA DOR NO PACIENTE DE PAQUIONÍQUIA CONGÊNITA (PC)	
Dhara Leite Lopes	
Luanna Waléria Oliveira Santos	
Vinicius Mendes Souza Carneiro	
Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva	
Carlos Danilo Cardoso Matos Silva	
DOI 10.22533/at.ed.22419140418	
CAPÍTULO 18	182
PREDIÇÃO DA ABSORÇÃO PASSIVA DE FÁRMACOS POR MEIO DA PERMEABILIDADE DETERMINADA IN VITRO UTILIZANDO O ENSAIO EM MEMBRANA ARTIFICIAL PARALELA (PAMPA)	
Iara Dévula Tiso Tana	
Tamires Guedes Caldeira	
Renata Rodrigues Lima	
Dênia Antunes Saúde Guimarães	
Jacqueline de Souza	
DOI 10.22533/at.ed.22419140419	
CAPÍTULO 19	193
PRINCIPAIS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CRIANÇAS DO ESTADO DE RORAIMA	
Ana Iara Costa Ferreira	
Victor Hugo Araújo Moraes	
Geovanna Ferreira Silva	
Yasmin de Freitas Santos	
Larissa Soares Cardoso	
Leila Braga Ribeiro	
Fabiana Nakashima	
Cynthia Dantas de Macedo Lins	

Antonio Carlos Sansevero Martins
Bianca Jorge Sequeira
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140420

CAPÍTULO 20 201

PRODUÇÃO DE MOLÉCULAS EFETORAS, CITOCINAS E QUIMIOCINAS POR MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS C57Bl/6 E Balb-c INFECTADOS *in vitro* COM *Leishmania infantum*

Rafaela Miranda Barbosa
Marcela Rezende Lemes
Lara Beatriz Ferreira
Laura Caroline de Faria
Paula Tatiana Mutão Ferreira
Jonatas da Silva Catarino
Rafael Obata Trevisan
Amanda Freire De Assis Riccardi
Helioswilton Sales de Campos
Juliana Reis Machado e Silva
Carlo José Freire de Oliveira
Virmondés Rodrigues Junior
Camila Belfort Piantino Faria
Marcos Vinícius Da Silva

DOI 10.22533/at.ed.22419140421

CAPÍTULO 21 216

QUANTIFICAÇÃO DO CARBONATO DE CÁLCIO EM DENTIFRÍCIOS POR ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

Déborah Fernandes Rodrigues
Brenda Caroline Andrade Santana
Whocely Victor de Castro
Ruben Dario Sinisterra Millán
Carlos Eduardo de Matos Jensen

DOI 10.22533/at.ed.22419140422

CAPÍTULO 22 221

REDE DE AJUDA ENTRE AMIGOS

Débora Rezeck Totti
Isabela Vieira Santana
Maria Paula Riolino
Karina Perez Mokarzel Carneiro

DOI 10.22533/at.ed.22419140423

CAPÍTULO 23 226

TRANSFORMAÇÃO DE E. COLI DH5 α PELO MÉTODO DE ELETROPORAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS PLASMÍDEOS POR MINIPREP CASEIRA

Artur Fontenelle Lima Montenegro
Antônio Bruno Alves da Silva
Martha Jéssika Oliveira Santos
Walisson Leonidas de Albuquerque
Carlos Roberto Koscky Paier
Márcia Valéria Brandão dos Santos Martins

DOI 10.22533/at.ed.22419140424

CAPÍTULO 24 238

USO DA ESPINHEIRA SANTA (*Maytenus ilicifolia*) NO TRATAMENTO COADJUVANTE EM PACIENTES COM PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS

Francisco Ítalo de Sousa Brito
Carolina Francisca Alves de Jesus Sousa
Mateus Marques Rodrigues de Jesus
Lília Rafaela Barbosa de Sousa
Carlos Átila Pereira de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.22419140425

CAPÍTULO 25 243

UTILIZAÇÃO DE NEUROPROTETORES FAVORECE A SOBREVIVÊNCIA DOS MOTONEURÔNIOS DA MEDULA ESPINAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Thaís Costa Porto Marinho
Angélica Dutra de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.22419140426

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 255

PRODUÇÃO DE MOLÉCULAS EFETORAS, CITOCINAS E QUIMIOCINAS POR MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS C57BL/6 E BALB-C INFECTADOS *in vitro* COM *Leishmania infantum*

Rafaela Miranda Barbosa

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG),
Passos, Minas Gerais, Brasil.

Marcela Rezende Lemes

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Lara Beatriz Ferreira

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Laura Caroline de Faria

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Paula Tatiana Mutão Ferreira

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Jonatas da Silva Catarino

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Rafael Obata Trevisan

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Amanda Freire De Assis Riccardi

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG),
Passos, Minas Gerais, Brasil.

Helioswilton Sales de Campos

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia,
Goiás, Brasil.

Juliana Reis Machado e Silva

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Carlo José Freire de Oliveira

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Virmondes Rodrigues Junior

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

Camila Belfort Piantino Faria

Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG),
Passos, Minas Gerais, Brasil.

Marcos Vinícius Da Silva

Universidade Federal do Triângulo Mineiro
(UFTM), Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO: A leishmaniose visceral é uma patologia de interesse mundial, pois seus portadores apresentam elevadas taxas de morbimortalidade. Nas Américas e no Mediterrâneo, o principal agente etiológico causador dessa doença é a *Leishmania infantum*, parasita intracelular obrigatório transmitido através do repasto sanguíneo das fêmeas dos flebotomíneos, que tem a capacidade de disseminar nos órgãos internos do hospedeiro, gerando graves complicações. Dentre os modelos animais utilizados para estudo desse parasita, destaca-se o murino. Estudos mostram que, nessa infecção, linhagens distintas de uma mesma espécie podem apresentar diferentes respostas imunológicas. Apesar dos recentes avanços, ainda há necessidade de novas estratégias de controle e tratamento dessa doença.

Sendo assim, o presente trabalho avaliou diferentes respostas imunológicas em macrófagos intraperitoneais obtidos de camundongos Balb-c e C57Bl/6 infectados *in vitro* com *Leishmania infantum*, a fim de observar quais respostas se associam mais àquelas observadas no organismo humano. As metodologias empregadas foram as específicas para cada variável analisada. A produção de IL-6, MCP-1, TNF- α e ROS foram significativamente maiores nos macrófagos provenientes da linhagem C57Bl/6 quando comparado à linhagem Balb-c. Assim, pressupõe-se que os camundongos da linhagem C57Bl/6, apresentam capacidade de controlar de forma eficaz a leishmaniose visceral causada pela *L. infantum* em virtude da produção acentuada de citocinas pró-inflamatórias e intermediários reativos do nitrogênio. Por outro lado, evidenciou-se que a linhagem Balb-c foi mais susceptível ao desenvolvimento da doença, se mostrando melhor opção para estudos em que a replicação e desenvolvimento do parasita se fazem necessário.

PALAVRAS CHAVES: *Leishmania infantum*, Macrófagos, Balb-c, C57Bl/6.

ABSTRACT: Visceral leishmaniasis is a worldwide interest pathology because of its high morbidity and mortality rates. *Leishmania infantum* is the most common etiological agent in the Americas and Mediterranean. It is an obligate intracellular parasite transmitted by the female sandfly and has the ability to disseminate to internal organs. One of the best models to study this disease is the murine model. Studies show that different strains of the same leishmania may present different immune responses. Even with all the recent findings there is still a need for new strategies for control and treatment of this disease. Thus, the present study consists of the analysis of different immunological responses in phagocyte strains obtained in Balb-c and C57Bl/6 mice infected *in vitro* with *Leishmania infantum*, in order to observe which responses are associated more with those observed in the human organism. Our findings demonstrated that the production of IL-6, MCP-1, TNF- α and ROS were significantly higher in macrophages from the C57Bl/6 lineage when compared to the Balb-c lineage. Regarding NO production, there was no significant difference between the two strains. Based on the findings in question it is assumed that mice of the C57Bl/6 lineage present the ability to effectively control visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* due to the fact that it produces more proinflammatory cytokines by controlling infection. However, the Balb-c strain is more susceptible to the development of the disease, showing a better option for studies in which the replication and development of the parasite is necessary.

KEYWORDS: *Leishmania infantum*, Macrophages, Balb-c, C57Bl/6.

1 | INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por cerca de 20 protozoários do gênero *Leishmania*, os quais são transmitidos durante o repasto sanguíneo da fêmea do flebotomíneo no mamífero (DE FREITAS et al., 2016). Clinicamente as leishmanioses são divididas em quatro formas, sendo elas a

leishmaniose cutânea, cutânea difusa, mucocutânea e a leishmaniose visceral (LV) (AKHOUNDI et al., 2016). Em 2016 foram registrados 220 mil novos casos dessas doenças no mundo, sendo 20 mil casos da LV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018)

A LV é a forma mais agressiva da doença e se não tratada tem chance de 95% de óbito (READY, 2014) a neglected tropical disease. These parasitic protozoans are usually transmitted between vertebrate hosts by the bite of blood sucking female phlebotomine sand flies. This review focuses on the two parasites causing most human visceral leishmaniasis (VL. Ela é causada pelos parasitos do complexo *L. donovani*, sendo a *L. donovani* o agente etiológico na Índia e África Central e a *L. infantum* nas Américas, Oriente Médio, Ásia Central, China e mediterrâneo (PALATNIK-DE-SOUSA; DAY, 2011) surveillance and control of cross-species disease, education, and research into disease pathogenesis, diagnosis, therapy and vaccination. The concept encompasses the human population, domestic animals and wildlife, and the impact that environmental changes ('environmental health'. Durante muito tempo, acreditou-se que essa doença era causada por três espécies: *Leishmania donovani* (*L. donovani*), *L. infantum* e *Leishmania chagasi* (*L. chagasi*). Entretanto, *L. infantum* e *L. chagasi* foram consideradas como sendo uma única espécie, por compartilharem do mesmo material genético (MOMEN; GRIMALDI JÚNIOR; DEANE, 1987).

Diferentemente das espécies que causam lesões cutâneas, em que a proliferação dos parasitos permanece contida no local da lesão, na leishmaniose visceral esses protozoários têm a capacidade de disseminar para outros órgãos como fígado, baço e medula óssea, gerando problemas graves como hepatoesplenomegalia, febre alta, pancitopenia e hipergamaglobulinemia. Essas alterações são consideradas os sintomas mais característicos da fisiopatologia da doença (FORESTIER, 2013).

A transmissão da *Leishmania* ocorre por meio do repasto sanguíneo da fêmea hematófaga do flebotomíneo (GOMES et al., 2018). Ao se alimentar de um hospedeiro, uma fêmea saudável pode ingerir fagócitos infectados, os quais se rompem no interior de seu intestino médio, liberando formas amastigotas que logo se dividem e transformam em formas promastigotas (NEVES, 2016). O sangue ingerido é envolto pela matriz peritrófica, a qual se rompe entre 48 e 72 horas após a alimentação e libera essas formas, que migram para o intestino anterior do inseto, tornando-se formas promastigotas metacíclicas, as quais são infectantes para o hospedeiro vertebrado. Ao realizar o repasto, as formas infectantes presentes no intestino anterior do inseto entram em contato com o sangue do hospedeiro definitivo e lá podem ser internalizadas por fagócitos e se diferenciarem em formas amastigotas (BATES, 2007; NEVES, 2016).

Os macrófagos são células do sistema imune inato, responsáveis por diversas funções do organismo como a fagocitose - processo essencial para a reciclagem de nutrientes, homeostase do organismo (ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, 2012), defesa contra patógenos, produção de citocinas, apresentação de antígenos às células da imunidade adaptativa, entre outras (ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H;

PILLAI, 2012). Esse tipo celular é encontrado em todos os tecidos, e se desenvolvem a partir de células mielóides na medula óssea (SIEWEKE et al., 2013).

A *L. infantum* encontra no interior dos macrófagos um lugar ideal para sobreviver, pois após escaparem do sistema fagocítico dessa célula, estas têm à sua disposição os nutrientes necessários à sobrevivência e proliferação dentro do organismo (FLANNAGAN; COSÍO; GRINSTEIN, 2009).

Ao observar esse processo mais detalhadamente, como já foi descrito por estudos anteriores, após a inoculação da *L. infantum* pelo flebotomíneo, o parasito é fagocitado pelos macrófagos do tecido. Embora muitos deles sejam destruídos pelos mecanismos de fagocitose, alguns escapam do poder microbicida do fagolisossomo, transformando-o em um vacúolo parasitóforo que abriga o parasito (LODGE; DESCOTEAUX, 2008). Depois de alojados nesse vacúolo, os parasitos se transformam em amastigotas, as quais são capazes de se multiplicar por fissão binária. A partir do momento em que a célula hospedeira fica sobrecarregada por parasitos, esta sofre apoptose e libera as formas amastigotas que contaminam outros macrófagos (REAL et al., 2014). O ciclo de vida é concluído quando um flebotomíneo ingere sangue contendo amastigotas ou fagócitos infectados (ARANGO DUQUE; DESCOTEAUX, 2015).

Sabe-se que, assim como em inúmeras outras infecções, as células do sistema imune inato são cruciais para uma resposta imunológica eficaz (ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, 2012). Na resposta imunológica gerada pelos macrófagos durante as primeiras horas da infecção por *Leishmania spp.*, os principais mecanismos observados são a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) (FANG, 2004; ILES; FORMAN, 2002). Esse processo é rigorosamente regulado pelo organismo e tem como finalidade eliminar o patógeno sem danificar, ou danificando o mínimo, a célula hospedeira. Este sofre influência direta do processo de fagocitose, envolvendo várias enzimas. Dentro desse contexto, é observado que a enzima sintase induzida do óxido nítrico (iNOS) é de suma importância, sendo responsável pela produção de NO nos fagolisossomas (RITTER; FRISCHKNECHT; VAN ZANDBERGEN, 2009; ROSSI; FASEL, 2018).

É sabido que os parasitos *Leishmania spp.* apresentam um escudo de lipofosfoglicano (LPG), o qual é capaz de gerar maior resistência frente aos mecanismos imunológicos, principalmente aqueles mediados pelos macrófagos no fagolisossoma (CARNEIRO et al., 2018). Ademais, estudos já mostraram que esse parasito apresenta a capacidade de secretar e induzir os macrófagos a produzirem arginase, que compete com iNOS, regressando a produção de NO. No final do processo, é observado que os macrófagos produzem os nutrientes essenciais para a sobrevivência e desenvolvimento dos parasitos, além de deixarem de produzir intermédios para eliminá-los (GAUR et al., 2007).

A ativação adequada dos macrófagos elimina o parasito, enquanto o oposto leva à reação inflamatória crônica (BRANDONISIO et al., 1996). Há estudos que mostram que nessa fase da infecção, os parasitos modulam os macrófagos a ponto de impedir

que este seja ativado, criando um reservatório de infecção que é protegido do ataque imunológico (JANEWAY, CHAERLES A.; TRAVERS, PAUL; WALPORT, MARK; SHLOMCHIK, 2001).

Evidências demonstram que o parasito tem a capacidade de modular o metabolismo mitocondrial do macrófago infectado. Tal fato pode ser explicado pela *L. infantum* sequestrar o eixo SIRT1-AMPK (do inglês: *AMP-activated protein kinase - histone/protein deacetylase*), fazendo com que, durante a infecção, os macrófagos mudem de um metabolismo glicolítico inicial para uma fosforilação oxidativa (MOREIRA et al., 2015).

Estudos indicam que quando há presença concomitante de LPS com o parasito *Leishmania spp.*, as células de defesa são capazes de combatê-lo melhor, principalmente no âmbito da produção de NO, gerando melhores resultados na resposta imune, e conseqüentemente, na redução da carga parasitária (PANARO et al., 2001).

Apesar de serem observados estudos que visem cada vez mais a compreensão de como a *Leishmania spp.* é capaz de modular as respostas imunológicas dos macrófagos, é perceptível que o conhecimento das respostas das citocinas derivadas de macrófagos e os mecanismos moleculares envolvidos ainda são limitados e necessitam de mais estudos para serem melhor compreendidos (LAPARA; KELLY, 2010).

Sabe-se que para eliminação do parasito nos macrófagos, são indispensáveis a produção de citocinas e quimiocinas pró inflamatórias como a IL-6, TNF- α e MCP-1, as quais são capazes de gerar recursos imunológicos capazes de eliminar ou atenuar a infecção no interior dessas células. Porém, estudos já mostraram que os parasitos *L. infantum* apresentam a capacidade de impedir ou atenuar de forma significativa a produção desses mecanismos (ARANGO DUQUE; DESCOTEAUX, 2015; LAPARA; KELLY, 2010; TEIXEIRA et al., 2006).

O extenso uso de camundongos em estudos *in vivo* e o uso de suas células em estudos *in vitro* se deve à popularidade e sucesso na pesquisa biomédica. Esse fato pode ser explicado pela existência de uma grande coleção de linhagens endogâmicas e pela facilidade de manipular a forma de acasalamento, gerando uma prole com um genótipo altamente parecido, facilitando o estudo de variáveis (SZATKIEWICZ et al., 2008). Também é importante destacar a simplicidade de mantê-los, outra vantagem desse modelo (GUÉNET, JEAN-LOUIS; BONHOMME, 2003).

Dentre os modelos mais utilizados na pesquisa *in vivo* de parâmetros imunológicos - ou não - da infecção por *Leishmania spp.*, destaca-se o murino. Sabe-se que os organismos reagem de forma distinta quando expostos a espécies diferentes de *Leishmania spp.*. Entretanto, diferentes espécies de camundongos produzem respostas distintas, frente a diferentes variáveis da infecção, mesmo quando acometidos pela mesma espécie do patógeno, como o aqui estudado. Com isso, acentua-se a importância de conhecer essas diferenças, a fim de que o pesquisador seja capaz de

determinar um modelo experimental adequado ao estudo que se pretende realizar (LORÍA-CERVERA; ANDRADE-NARVÁEZ, 2014).

Camundongos das linhagens Balb-c e C57Bl/6 são hospedeiros experimentais importantes para estudos frente o desenvolvimento da doença e testes vacinais (NATALE, C. C.; SEIXAS, P. M.; DE ALMEIDA, 2016). Contudo, é essencial conhecer as limitações e benefícios que cada linhagem apresenta quanto a infecção do microrganismo estudado, para que as pesquisas que serão posteriormente realizadas sejam com os melhores modelos experimentais possíveis.

2 | METODOLOGIA

2.1 Animais

Trata-se de estudo do tipo experimental, no qual foram utilizados macrófagos provenientes de camundongos das linhagens Balb-c e C57Bl/6, com idade entre 6 e 8 semanas, sendo cinco animais de cada linhagem. Os camundongos foram obtidos no biotério central da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e os experimentos realizados no laboratório de Imunoparasitologia da mesma Universidade, em Uberaba, Minas Gerais. O trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da UFTM, registrado sob o nº 23085.002402/2018-99.

2.2 Obtenção dos macrófagos e infecção

Para obtenção dos macrófagos, inoculou-se pela via intraperitoneal de cada camundongo, 1 mL de Tioglicolato a 4%, aplicado no lado direito inferior do peritônio. Após 72 horas, os animais foram eutanasiados e as células presentes no compartimento peritoneal, coletadas através de lavado intraperitoneal, utilizando-se 3 mL de meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) estéril. O lavado coletado foi centrifugado a 400 G , durante 10 minutos, e ressuspenso em meio RPMI suplementado com 5% de Soro Fetal Bovino (SFB) (RPMI 5%) na concentração de 2×10^6 /ml.

Após, 2×10^5 macrófagos foram adicionados às placas de microtitulação e mantidos nas seguintes condições: sem estímulo (Meio), estimulados com 1ug/mL de LPS (LPS), na presença de *L. infantum* CEPA IOCL2906 MOI 3:1 (*L. infantum*), e na presença concomitante de *L. infantum* e LPS, nas condições descritas anteriormente (*L. infantum*+LPS). As culturas foram mantidas à 37°C, 5% CO₂ por 4h, para quantificação de ROS e NO, e por 24h, para quantificação de NO, TNF- α , IL-6 e CCL-2 (MCP-1). Após cada tempo, os sobrenadantes foram recolhidos e armazenados à -20°C para posterior análise

2.3 Quantificação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)

A produção de Espécies Reativas de Oxigênio foi avaliada pela marcação intracelular com a sonda DCFDA (10uM/poço) sensível especialmente aos radicais

hidroxilo e peróxido de hidrogénio. Posteriormente, foram adicionados aos poços de cada placa estímulos específicos, conforme descrito anteriormente. A produção de ROS foi avaliada após 4 horas, mediante fluorescência emitida em 517 nm, após excitação em 488 nm, em leitor de microplacas EnSpire multimode plate reader.

2.4 Quantificação de Óxido nítrico (NO)

Para a dosagem do óxido nítrico, foi utilizada a reação colorimétrica de Griess, que consiste na detecção de nitrito, resultante da oxidação do NO nos sobrenadantes de cultura, previamente coletados nos tempos de 4 e 24h. Adicionou-se a uma placa de 96 poços 50 uL do sobrenadante de cultura, seguido do mesmo volume do reagente de Griess. Para a confecção de uma curva-padrão, procedeu-se com diluições seriadas de nitrito de sódio. Após incubação de 10 minutos ao abrigo da luz, a leitura no espectrofotômetro (FACSCalibur) foi realizada a 450 nm.

2.5 Dosagem de citocinas e quimiocinas

O método utilizado para a quantificação destas foi o Cytometric Bead Array (CBA). Essa técnica permite a dosagem de um conjunto de citocinas e quimiocinas na mesma amostra. Neste trabalho foram quantificadas: IL-6, MCP-1 e TNF- α . O princípio da análise consiste na junção de diferentes beads com anticorpos de captura para cada analito que se deseja dosar. As beads que se ligam às citocinas/quimiocinas emitem fluorescências de intensidades diferentes para cada variável pesquisada. A quantificação das mesmas foi realizada através da citometria de fluxo, que captou as diferentes fluorescências de cada tipo de citocina/quimiocina, e reportou as concentrações em relação à curva padrão confeccionada paralelamente com citocinas e quimiocinas recombinantes.

2.6 Análises estatísticas

Todas as análises foram realizadas considerando a produção das culturas na presença de *L. infantum*, subtraída da produção de seu respectivo controle basal: *L. infantum* - Meio e *L. infantum*+LPS – LPS. As análises estatísticas foram realizadas no ambiente de desenvolvimento integrado para cálculos estatísticos e gráficos “R” (<https://www.r-project.org/>) por meio dos algoritmos dedicados do pacote Stats versão 3.6.0 (R CORE TEAM, 2018).

As análises estatísticas foram realizadas no ambiente de desenvolvimento integrado para cálculos estatísticos e gráficos “R” (<https://www.r-project.org/>) por meio dos algoritmos dedicados do pacote Stats versão 3.6.0 (R CORE TEAM, 2018).

As dosagens de cada uma das variáveis quantitativas – NO, citocinas e quimiocinas – foram submetidas ao teste de Análise de Variância com dois fatores (ANOVA two-way) para indicar dependência das variáveis qualitativas Linhagem e/ou Estímulo. Prosseguiu-se, então com o teste a posteriori utilizando-se o teste de Tukey Honest Significant Differences (Tukey HSD) para localizar os padrões das diferenças

com intervalo de confiança $\geq 95\%$ (p valor $\leq 0,05$).

A média da resposta aos diferentes tratamentos em cada fator foi traçada em gráficos de interação bidirecional utilizando-se os algoritmos do pacote ggpubr versão 0.1.0 (KASSAMBARA, 2018).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sabe-se que a resposta imunológica da leishmaniose *in vivo* e *in vitro* depende, dentre outros fatores, de um delicado equilíbrio de moléculas efetoras e várias citocinas e quimiocinas, pró e anti-inflamatórias (LOEUILLET; BAÑULS; HIDE, 2016). Neste sentido, a susceptibilidade aumentada ao parasito *L. infantum* dos camundongos da linhagem Balb-c já foi descrita em alguns estudos. Achados da literatura demonstraram que a capacidade de produção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10) por esses camundongos é significativamente maior (ROLÃO et al., 2007). Complementar a este estudo foi evidenciado que a linhagem dos camundongos C57Bl/6 é mais resistente à leishmaniose visceral quando comparado ao Balb-c, tanto os infectados por *L. donovani* quanto por *L. infantum* (BODHALE, N. P.; PAL, S.; KUMAR, S.; CHATTOPADHYAY, D.; SAHA, B.; CHATTOPADHYAY, N.; BHATTACHARYYA, 2018). Contudo, o efeito desta infecção nas células onde esta infecção se desenvolve e a caracterização de pontos específicos que podem ser impactados diferencialmente entre estas linhagens ainda necessitam de estudos.

3.1 A infecção por *L. infantum* modula diferencialmente a produção de ROS e Óxido nítrico em camundongos Balb-c e C57Bl/6

Após a infecção com *L. infantum* macrófagos derivados de camundongos Balb-c e C57Bl/6 tiveram sua capacidade de gerar ROS inibida, tanto na infecção isolada com *L. infantum* quanto na infecção concomitante com LPS (Figura 1A). Embora os animais Balb-c tenham demonstrado uma maior tendência de inibição desta produção, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada. Por outro lado, ambas as linhagens foram capazes de produzir NO após a infecção com *L. infantum*, de forma crescente, com aumento de cerca de 10 vezes entre 4 horas e 24 horas pós infecção (Figura 1B). Cabe ressaltar que ambas as linhagens produziram quantidades basais equivalentes de ROS e NO, sem diferença estatisticamente significativa (Dados não mostrados).

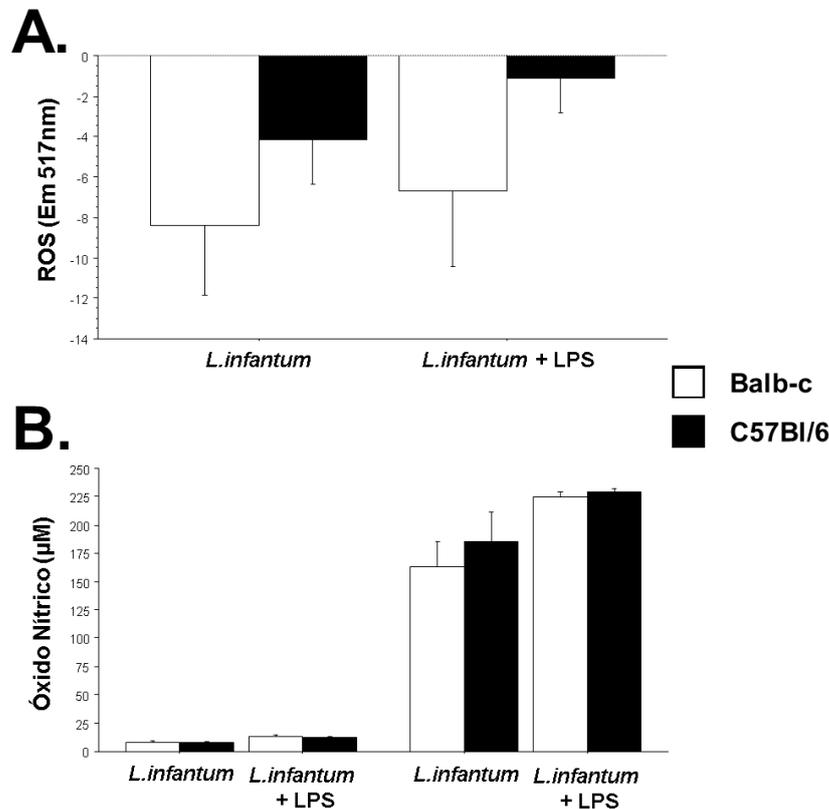


Figura 1 - Produção de ROS e Óxido nítrico após infecção com *L. infantum*.

Produção de ROS (A) e Óxido nítrico (B) após infecção por 4 e/ou 24h de macrófagos peritoneais de camundongos Balb-c (n=5) e C57Bl/6 (n=5) com *L. infantum* (MOI 3:1) e *L. infantum* (MOI 3:1) + LPS (1ug/ml). Resultados expressos pela variação da produção entre macrófagos infectados e seus respectivos controles não infectados (*L. infantum* - Meio e *L. infantum*+LPS – LPS). Diferenças significativas se $p < 0,05$.

Já é sabido que células fagocíticas – incluindo macrófagos - infectadas com parasitos do gênero *Leishmania spp.* apresentam capacidade de produzir ROS durante a fagocitose, em busca de eliminá-los ou controlá-los, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. (BRÜNE *et al.*, 2013). A deficiência na produção desse mecanismo de defesa pode ser induzida pelos próprios parasitos, incluindo *L. infantum*, transformando o ambiente celular e tornando-o mais propício a replicação e vivência destes dentro das células (MALLINSON, DAVID J; COOMBS, 1989; PHAM; MOURIZ; KIMA, 2005).

A produção de NO, é outra variável que está diretamente relacionada com a atividade anti-leishmanicida dos macrófagos, bem como está descrita em estudos anteriores, os quais mostraram que a morte de parasitos do gênero *Leishmania spp.* pode ser um evento associado a sua regulação positiva (MILLS *et al.*, 2000). Dentro desse contexto, há estudos como o realizado por Álvarez de Celis e colaboradores, em 2015, sugerindo que a diminuição da produção de efeitos imunológicos, capazes de combater a infecção por *Leishmania spp.*, pode estar associado a uma maior produção de proteínas capazes de modular essas respostas. Em nosso estudo foi demonstrado que a produção de NO não teve correlação com as linhagens, fato também evidenciado por Van Den Kerkhof e colaboradores em 2018 (VAN DEN KERKHOFF *et al.*, 2018).

3.2 Macrófagos de camundongos C57Bl/6 são melhores produtores de citocinas e quimiocinas após infecção com *L. infantum*

Nossos dados apontam que embora macrófagos derivados de camundongos Balb-c e C57Bl/6 tenham produção similar de espécies reativas de oxigênio e Óxido nítrico, diferem substancialmente na produção de citocinas e quimiocinas chaves nos mecanismos microbicidas de macrófagos e no direcionamento de mecanismos posteriores de imunidade adaptativa.

Em relação ao TNF- α , observamos que camundongos C57Bl/6 produzem quantidades significativamente maiores desta citocina após a infecção com *L. infantum*, $p=0,04$, que animais Balb-c (Figura 2A). De forma surpreendente, macrófagos estimulados concomitantemente com LPS, um clássico indutor de TNF- α , não apresentaram diferenças estatisticamente significativas após a infecção com *L. infantum*, aparentemente devido à redução na produção por animais C57Bl/6 em relação à infecção sem adição de LPS.

A produção de IL-6 foi significativamente aumentada nos animais C57Bl/6 em relação aos Balb-c, tanto na infecção somente com *L. infantum*, $p=0,02$, quanto na infecção concomitante ao estímulo com LPS, $p=0,04$ (Figura 2B). Não observamos diferenças significativas entre a infecção apenas com *L. infantum* e juntamente com o estímulo com LPS. Similarmente, a produção de CCL-2, quimiocina previamente denominada MCP-1 e relacionada com recrutamento de monócitos, células dendríticas e células T, foi significativamente aumentada nos macrófagos derivados de animais C57Bl/6 infectados com *L. infantum*, $p=0,007$, e infectados com *L. infantum* + LPS, $p=0,03$ (Figura 2C). Cabe ressaltar que, da mesma forma que para TNF- α e IL-6, estas diferenças não foram devidas à produção basal, sem diferenças significativas entre as linhagens nas condições sem estímulo ou estimuladas com LPS (dados não mostrados).

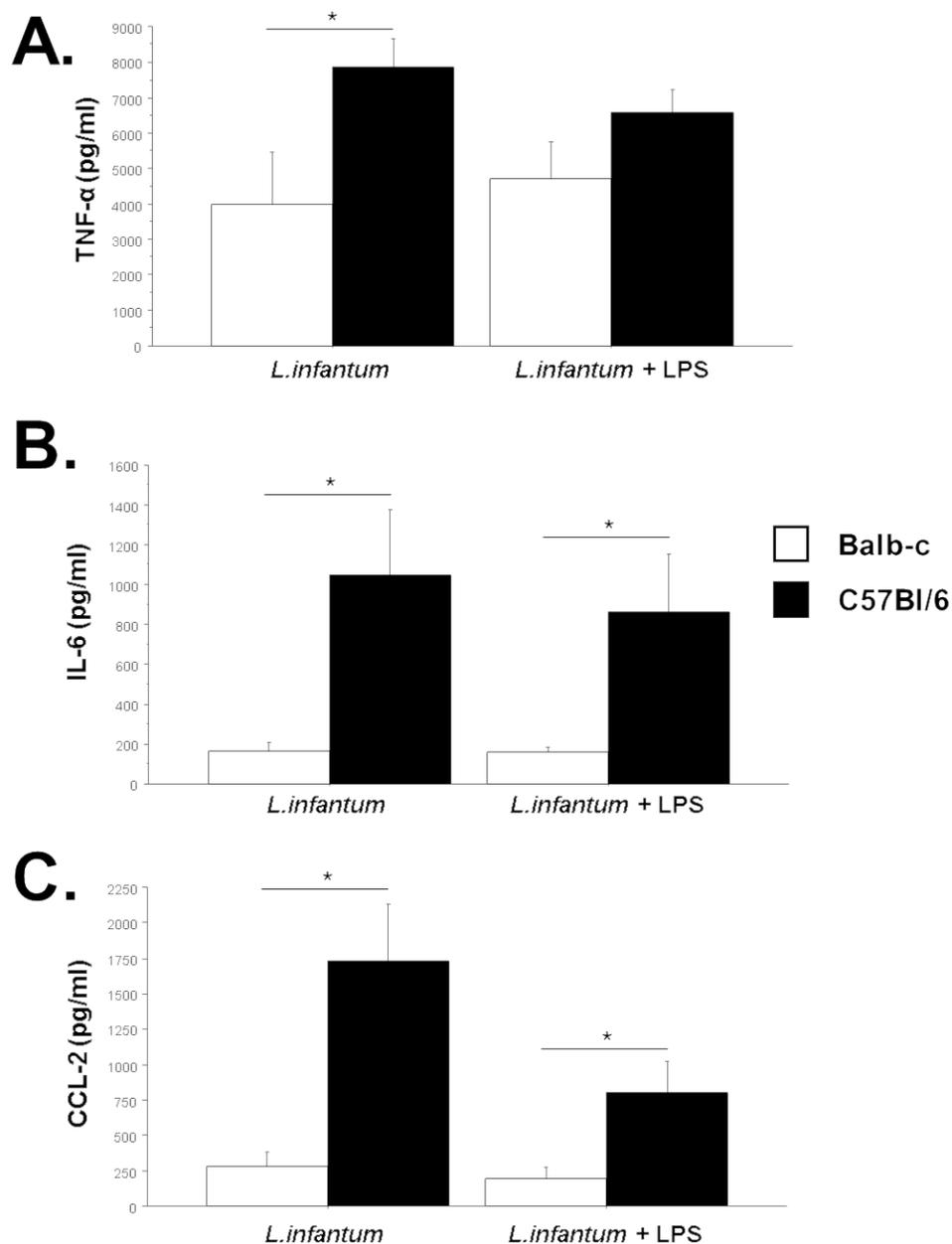


Figura 2 - Produção de TNF- α , IL-6 e CCL-2 após infecção com *L. infantum*.

Produção de TNF- α (A), IL-6 (B) e CCL-2 (C) após infecção por 24h de macrófagos peritoneais de camundongos Balb-c (n=5) e C57Bl/6 (n=5) com *L. infantum* (MOI 3:1) e *L. infantum* (MOI 3:1) + LPS (1 μ g/ml). Resultados expressos pela variação da produção entre macrófagos infectados e seus respectivos controles não infectados (*L.infantum* - Meio e *L. infantum*+LPS – LPS). Diferenças significativas se p<0,05.

O TNF- α pode ser produzido por macrófagos ativados, linfócitos ou monócitos, sendo o LPS o principal estímulo para sua produção (BINGHAM, 2002). Ainda, o TNF- α , através de receptores específicos, pode gerar a apoptose da célula (ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, 2012), fato que pode contribuir para a eliminação dos parasitas *L. infantum* e impedir a disseminação da infecção.

Estudos demonstram que níveis moderados de TNF- α contribuem para a proteção do hospedeiro de maneira sistêmica e que a produção de TNF- α é fundamental para a proteção na leishmaniose visceral, especialmente nas células do fígado de modelos animais murinos (KAYE et al., 2004). Ainda, o estudo de Arango Duque e Descoteaux (2015), demonstrou que algumas proteínas de membrana estão relacionadas com

a secreção dessas citocinas ou a inibição delas, apontando que o parasita tem a capacidade de inibir esses receptores, e conseqüentemente a produção dessas citocinas, fazendo com que a doença se desenvolva de forma sintomática (ARANGO DUQUE; DESCOTEAUX, 2015).

A IL-6 configura-se como uma citocina pró-inflamatória (ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, 2012) de grande valia na resposta imunológica contra a *L. infantum*, e sua produção já foi descrita em diversos estudos. No estudo de Lapara e Kelly (2010), foi avaliada a produção de diversas citocinas nas culturas de macrófagos em infecções por *Leishmania spp.* durante a estimulação do receptor do tipo Toll-4 (TLR4) (LAPARA; KELLY, 2010). Entretanto, foi mostrado que pelo menos diante a estimulação, especificamente do TLR4, a IL-6 não foi suprimida nesses macrófagos.

Segundo a literatura, a quimiocina CCL-2 é responsável por atração dos monócitos da corrente sanguínea para os tecidos (macrófagos), promovendo aumento da inflamação no local desejado. Sua produção é induzida após indução por estresse oxidativo, citocinas ou fatores de crescimento (BEALL et al., 1996; COCHRAN; REFFEL; STILES, 1983; DESHMANE et al., 2009). Na resposta imunológica frente a *L. infantum*, como mostrado no estudo de (ROUSSEAU et al., 2001), uma maior produção de MCP-1 está diretamente correlacionada a uma melhor resposta imunológica protetora frente a este parasito. Outro estudo (TEIXEIRA et al., 2006) relata que a MCP-1 apresenta a capacidade de induzir mecanismos anti-leishmanicida *in vitro* em macrófagos humanos infectados por *L. Infantum*, através de mecanismo regulador mediado pelo óxido nítrico. Nossos dados apontam para a hipótese de que a capacidade da linhagem C57Bl/6 de controlar melhor a infecção está relacionada com esta quimiocina (BODHALE, N. P.; PAL, S.; KUMAR, S.; CHATTOPADHYAY, D.; SAHA, B.; CHATTOPADHYAY, N.; BHATTACHARYYA, 2018).

4 | CONCLUSÃO

O presente estudo aponta que as diferenças no desenvolvimento da infecção com *Leishmania infantum* entre camundongos C57Bl/6 e Balb-c são, pelo menos em parte, devidas à forma com que macrófagos derivados desta linhagem respondem após a infecção. De maneira geral, observamos que ambas as linhagens sofrem prejuízo na produção de ROS, embora mantenham a capacidade de produzir NO, moléculas essenciais para a ação dos mecanismos microbicidas. Contudo, há uma substancial diferença na capacidade destas células de produzir citocinas e quimiocinas relacionadas com os eventos iniciais da infecção - TNF- α , IL-6 e CCL2, sendo os animais C57Bl/6 os grandes produtores destas moléculas. Com base em nossos dados, é possível conjecturar que a já sabida susceptibilidade da linhagem Balb-c em desenvolver a forma sintomática e progressiva da leishmaniose visceral, quando comparada a linhagem C57Bl/6, pode estar relacionada com estas diferenças.

Obviamente, não podemos ignorar que a resposta imune durante a infecção por *L.infantum* é resultado de complexas interações entre parasito e sistema imune e compreende intrincadas relações entre células. Neste sentido, nosso estudo aponta mecanismos que podem estar relacionados com o estabelecimento dos parasitos nestas linhagens de camundongos e estudos das repercussões destas diferenças *in vitro* e *in vivo* devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia básica e aplicada**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- AKHOUNDI, M. et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. 1–40, 2016.
- ARANGO DUQUE, G.; DESCOTEAUX, A. Leishmania survival in the macrophage: Where the ends justify the means. **Current Opinion in Microbiology**, 2015.
- BATES, P. A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 10, p. 1097–1106, 2007.
- BEALL, C. J. et al. Site-directed mutagenesis of monocyte chemoattractant protein-1 identifies two regions of the polypeptide essential for biological activity. **Biochemical Journal**, v. 313, n. 2, p. 633 LP-640, 15 jan. 1996.
- BINGHAM, C. O. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. **The Journal of Rheumatology**, v. 65, p. 3 LP-9, 1 set. 2002.
- BODHALE, N. P.; PAL, S.; KUMAR, S.; CHATTOPADHYAY, D.; SAHA, B.; CHATTOPADHYAY, N.; BHATTACHARYYA, M. Inbred mouse strains differentially susceptible to Leishmania donovani infection differ in their immune cell metabolism. **Cytokine**, v. 112, n. March, p. 12–15, 2018.
- BRANDONISIO, O. et al. **Evaluation of polymorphonuclear cell and monocyte functions in Leishmania infantum-infected dogs**. [s.l.: s.n.]. v. 53
- CARNEIRO, M. B. H. et al. NOX2-Derived Reactive Oxygen Species Control Inflammation during Leishmania amazonensis Infection by Mediating Infection-Induced Neutrophil Apoptosis. **The Journal of Immunology**, v. 200, n. 1, p. 196 LP-208, 1 jan. 2018.
- COCHRAN, B. H.; REFFEL, A. C.; STILES, C. D. Molecular Cloning of Gene Sequences by Platelet-derived Growth Factor. **Cell**, v. 33, n. July, p. 939–947, 1983.
- DE FREITAS, E. O. et al. **The contribution of immune evasive mechanisms to parasite persistence in visceral Leishmaniasis** **Frontiers in Immunology**, 2016.
- DESHMANE, S. L. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. **Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v. 29, n. 6, p. 313–326, jun. 2009.
- FANG, F. C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, p. 820, 1 out. 2004.
- FLANNAGAN, R. S.; COSÍO, G.; GRINSTEIN, S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and

bacterial evasion strategies. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, p. 355, 1 maio 2009.

FORESTIER, C. L. Imaging host-leishmania interactions: Significance in visceral leishmaniasis. **Parasite Immunology**, v. 35, n. 9–10, p. 256–266, 2013.

GAUR, U. et al. An Effect of Parasite-Encoded Arginase on the Outcome of Murine Cutaneous Leishmaniasis. **The Journal of Immunology**, v. 179, n. 12, p. 8446 LP-8453, 15 dez. 2007.

GOMES, R. S. et al. Human IL-32 γ plays a protective role in an experimental model of visceral leishmaniasis in mice. **Infection and Immunity**, n. February, p. IAI.00796-17, 2018.

GUÉNET, JEAN-LOUIS; BONHOMME, F. Wild mice: an ever-increasing contribution to a popular mammalian model. **Trends in Genetics**, v. 19, n. 1, p. 24–31, 2003.

ILES, K. E.; FORMAN, H. J. Macrophage signaling and respiratory burst. **Immunologic Research**, v. 26, n. 1, p. 95–105, 2002.

JANEWAY, CHARLES A.; TRAVERS, PAUL; WALPORT, MARK; SHLOMCHIK, M. J. **Immunobiology: The Immune System in Health & Disease**. 5ª ed. New York, NY: Garland Science, 2001.

KASSAMBARA, A. **Package ‘ggpubr’**, 2018. Disponível em: <<https://cran.r-project.org/web/packages/ggpubr/ggpubr.pdf>>

KAYE, P. M. et al. The immunopathology of experimental visceral leishmaniasis. **Immunological Reviews**, v. 201, p. 239–253, 2004.

LAPARA, N. J.; KELLY, B. L. Suppression of LPS-induced inflammatory responses in macrophages infected with Leishmania. **Journal of inflammation (London, England)**, v. 7, n. 1, p. 8, 2 fev. 2010.

LODGE, R.; DESCOTEAUX, A. Leishmania Invasion and Phagosome Biogenesis BT - Molecular Mechanisms of Parasite Invasion: Subcellular Biochemistry. **Subcellular Biochemistry**, p. 174–181, 2008.

LOEUILLET, C.; BAÑULS, A. L.; HIDE, M. Study of Leishmania pathogenesis in mice: Experimental considerations. **Parasites and Vectors**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2016.

LORÍA-CERVERA, E. N.; ANDRADE-NARVÁEZ, F. J. Animal models for the study of leishmaniasis immunology. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 56, n. 1, p. 1–11, 2014.

MALLINSON, DAVID J; COOMBS, G. H. Interaction of leishmania metacyclics with macrophages. **International Journal for Parasitology**, v. 19, n. 6, p. 647–656, 1989.

MILLS, C. D. et al. M-1/M-2 Macrophages and the Th1/Th2 Paradigm. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 12, p. 6166 LP-6173, 15 jun. 2000.

MOMEN, H.; GRIMALDI JÚNIOR, G.; DEANE, L. M. **Leishmania infantum, the aetiological agent of American visceral leishmaniasis (AVL)?** *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1987.

MOREIRA, D. et al. Leishmania infantum Modulates Host Macrophage Mitochondrial Metabolism by Hijacking the SIRT1-AMPK Axis. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 3, 2015.

NATALE, C. C.; SEIXAS, P. M.; DE ALMEIDA, D. M. A importância dos modelos murinos na caracterização das respostas imunológicas às leishmanioses: uma revisão. **Atas de Ciências da Saúde**, v. 4, n. 3, p. 35–59, 2016.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana** São Paulo Atheneu, , 2016.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; DAY, M. J. One Health: The global challenge of epidemic and endemic leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, v. 4, n. 1, p. 197, 2011.

PANARO, M. A. et al. **Nitric oxide production by Leishmania -infected macrophages and modulation by prostaglandin E 2**. [s.l.: s.n.]. v. 1

PHAM, N.-K.; MOURIZ, J.; KIMA, P. E. Leishmania pifanoi amastigotes avoid macrophage production of superoxide by inducing heme degradation. **Infection and immunity**, v. 73, n. 12, p. 8322–8333, dez. 2005.

R CORE TEAM. **The R stats package**, 2018. Disponível em: <<https://stat.ethz.ch/R-manual/R-devel/library/stats/html/00Index.html>>

READY, P. Epidemiology of visceral leishmaniasis. **Clinical Epidemiology**, v. 6, n. 1, p. 147, maio 2014.

REAL, F. et al. Cell-to-cell transfer of Leishmania amazonensis amastigotes is mediated by immunomodulatory LAMP-rich parasitophorous extrusions. **Cellular microbiology**, v. 16, n. 10, p. 1549–1564, out. 2014.

RITTER, U.; FRISCHKNECHT, F.; VAN ZANDBERGEN, G. Are neutrophils important host cells for Leishmania parasites? **Trends in Parasitology**, 2009.

ROLÃO, N. et al. Leishmania infantum: Mixed T-helper-1/T-helper-2 immune response in experimentally infected BALB/c mice. **Experimental parasitology**, v. 115, p. 270–276, 2007.

ROSSI, M.; FASEL, N. How to master the host immune system? Leishmania parasites have the solutions! **International Immunology**, 2018.

ROUSSEAU, D. et al. Sustained parasite burden in the spleen of Leishmania infantum-infected BALB/c mice is accompanied by expression of MCP-1 transcripts and lack of protection against challenge. **European cytokine network**, v. 12, n. 2, p. 340–347, 30 nov. 2001.

SIEWEKE, M. H. et al. Beyond Stem Cells : Self-Renewal of Differentiated Macrophages. v. 342, 2013.

SZATKIEWICZ, J. P. et al. An imputed genotype resource for the laboratory mouse. **Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society**, v. 19, n. 3, p. 199–208, mar. 2008.

TEIXEIRA, M. J. et al. Chemokines in host – parasite interactions in leishmaniasis. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 1, p. 32–40, 2006.

VAN DEN KERKHOFF, M. et al. Impact of primary mouse macrophage cell types on Leishmania infection and in vitro drug susceptibility. **Parasitology Research**, v. 117, n. 11, p. 3601–3612, 23 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leishmaniasis surveillance update, 1998-2016. **Weekly Epidemiology Record**, v. 40, n. 93, p. 521–540, 2018.

SOBRE OS ORGANIZADORES

LETÍCIA BANDEIRA MASCARENHAS LOPES Farmacêutica, Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário INTA (UNINTA). Especialista em caráter de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (SCMS e UNINTA), especialista em Gestão e Logística Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes (UCAM), pós - graduanda em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêutico, pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ), pós - graduanda em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Cândido Mendes (UCAM).

TIAGO SOUSA MELO Possui graduação em FARMÁCIA pela Universidade Federal do Ceará (2009). Doutor em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia RENORBIO. Atualmente é professor dos Cursos de Farmácia e Odontologia e gestor de pesquisa do curso de Farmácia do Centro Universitário INTA. Também exerce atividade como tutor da Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência da Santa Casa de Misericórdia de SobralCE. Tem experiência na área de Farmacologia Pré-Clínica de Produtos Naturais, com ênfase no estudo de plantas medicinais com ação em distúrbios metabólicos (diabetes, dislipidemia e obesidade) e Farmacologia Clínica.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-322-4

