

CAPÍTULO 11

O PAPEL DA SALIVA DOS FLEBOTOMÍNEOS DO GÊNERO *Lutzomyia* NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E INFECÇÃO POR *Leishmania*



<https://doi.org/10.22533/at.ed.6411325230511>

Data de aceite: 22/09/2025

Rayan Expedito Silva

Júlia Gatti Ladeia Costa

RESUMO: As leishmanioses são infecções obrigatórias causadas por um protozoário parasito do gênero *Leishmania*, transmitida pela picada dos flebotomíneos, conhecido popularmente como “mosquito-palha”. No Brasil, atualmente é considerado uma área endêmica, na qual as principais espécies presentes são *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia whitmani*, responsáveis por serem vetores das formas visceral e tegumentar da doença. A saliva desse inseto vetor contém substâncias farmacologicamente bioativas que influenciam a modulação da resposta imune do hospedeiro, favorecendo a infecção pelo parasito. O objetivo deste estudo é sintetizar e discutir os avanços recentes no conhecimento sobre o papel da saliva de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* nos processos inflamatórios do hospedeiro e sua influência no sucesso da infecção pela *Leishmania*. A metodologia consiste em uma revisão integrativa, com a seleção de artigos publicados nos últimos dez anos em bases científicas como PubMed e BVS.

Os resultados indicaram que as proteínas salivares maxadilan, LJM11 e L JL143, possuem efeitos imunomoduladores que podem favorecer a infecção quanto serem exploradas para o desenvolvimentos de imunizantes, por meio de proteínas recombinantes. Sendo uma estratégia vacinal baseada na saliva de flebotomíneos e que demonstraram potencial de redução da carga parasitária. Apesar dos avanços, ainda há desafios, como a variabilidade entre as espécies de flebotomíneos e a necessidade de testes clínicos em seres humanos. O estudo destaca o potencial da saliva dos vetores como um novo caminho para o controle da leishmaniose, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias vacinais contra o parasito.

PALAVRAS CHAVES: Leishmaniose, Flebotomíneos, Resposta Imune, Saliva, Imunização

THE ROLE OF SALIVA FROM PHLEBOTOMIA FLES OF THE GENUS *Lutzomyia* IN MODULATING THE IMMUNE RESPONSE AND INFECTION BY *Leishmania*

ABSTRACT: Leishmaniasis is an infectious infection caused by a protozoan parasite of

the genus *Leishmania*, transmitted by the bite of phlebotomine sandflies, popularly known as “sandflies”. In Brazil, it is currently considered an endemic area, where the main species present are *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia whitmani*, responsible for being vectors of the visceral and tegumentary forms of the disease. The saliva of this insect vector contains pharmacologically bioactive substances that influence the modulation of the host's immune response, favoring infection by the parasite. The objective of this study is to summarize and discuss recent advances in knowledge about the role of saliva from phlebotomine sandflies of the genus *Lutzomyia* in the inflammatory processes of the host and its influence on the success of *Leishmania* infection. The methodology consists of an integrative review, with the selection of articles published in the last ten years in scientific databases such as PubMed and BVS. The results indicated that the salivary proteins maxadilan, LJM11 and L JL143, have immunomodulatory effects that may favor infection and may be explored for the development of immunizers, through recombinant proteins. This is a vaccine strategy based on the saliva of sand flies and has demonstrated potential for reducing the parasite load. Despite the advances, there are still challenges, such as the variability between sand fly species and the need for clinical trials in humans. The study highlights the potential of vector saliva as a new way to control leishmaniasis, contributing to the development of vaccine strategies against the parasite.

KEYWORDS: Leishmaniasis, Sand flies, Immune response, Saliva, Immunization

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças causadas por um protozoário parasito do gênero *Leishmania* (Ross, 1903) que é transmitido aos animais vertebrados através da picada de insetos vetores (Gramiccia & Gradoni, 2005). As leishmanioses são classificadas como zoonoses, pois podem ser transmitidas de animais para humanos, podendo infectar cerca de 70 espécies de animais, inclusive o homem. Além disso, ocorre a transmissão entre humanos, caracterizadas como antropozoonose (WHO, 2016).

Segundo a (OMS, 2017) existem quatro tipos de manifestações dessas doenças, incluindo: a leishmaniose na forma visceral (LV); dérmica pós-calazar (PKDL); cutânea (LC) e tegumentar americana (LTA). Sendo que, a disseminação cutânea é a mais prevalente, ou seja, com maior número de casos no mundo, e a visceral é a que apresenta o maior grau de gravidade.

Atualmente o Brasil é considerado uma área endêmica para a leishmaniose. Os flebotomíneos são popularmente conhecidos por “mosquito palha” “birigui”, “cangalha” e “tatuquira” (ROCHA, 2024; WHO, 2022) e fazem parte do grupo de insetos hematófagos que pertencem à Ordem Diptera, Família Psychodidae. As fêmeas de flebotomíneos são artrópodes hematófagos (sugador de sangue) que podem contrair o parasito do gênero *Leishmania* através da sua alimentação ao ingerirem o sangue de um hospedeiro infectado e posteriormente, podem transmitir o parasito da leishmaniose para outros animais vertebrados, dando continuidade ao ciclo de leishmaniose (Kamhawi, 2000; Demarta-Gatsi e Mécheri, 2017). No Novo Mundo, incluindo o Brasil, o gênero de maior importância é o

Lutzomyia (Lainson e Rangel, 2005). As principais espécies do vetor presentes no estado de Minas Gerais são *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912), responsável por transmitir a *Leishmania infantum* causadora da LV é a *Lutzomyia whitmani*, responsável por transmitir a *Leishmania braziliensis* causadora da LTA (Resende et al., 2006.).

Em todo o Brasil, incluindo no estado de Minas Gerais o número de casos de leishmaniose tegumentar vem aumentando nas últimas décadas devido ao desmatamento em áreas rurais, atividades envolvendo mineração e práticas agrícolas (Temponi et al., 2018). Além do mais, a capital mineira e a região metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), possuem grande número de casos de LV, tanto em seres humanos quanto cães. Uma justificativa para a urbanização da LV é a adaptabilidade da espécie do vetor *Lu. longipalpis* em encontrar no ambiente urbano habitat favorável para o seu estabelecimento e seu desenvolvimento (BEVILACQUA et al., 2001).

A picada da fêmea de flebotomíneo leva ao surgimento de escoriações e hematomas no local (RIBEIRO, 1987). Durante o processo da picada a primeira barreira de proteção do mamífero, a pele, é ultrapassada. O hospedeiro, portanto, responde com ações que promovem a agregação de plaquetas, ativação de anticorpos e a vasoconstrição para evitar a perda de sangue (CHAMPAGNE, 2005). Além disso, durante a picada dos flebótomos não só são inoculados no hospedeiro a saliva, mas também são liberados durante a regurgitação as secreções do seu intestino, além do gel secretor de promastigota (Gomes e Oliveira, 2012). Diante disso, a picada do flebotomíneo é o ponto central para o desenvolvimento do processo inflamatório em resposta a inoculação da saliva do inseto vetor, permitindo o sucesso da infecção por *Leishmania*.

Os componentes salivares possuem substâncias farmacológicas capazes de desencadear a ativação do sistema imune do hospedeiro (ANDRADE et al., 2007). Dentre essas substâncias de destacam-se os vasodilatadores como o maxadilan, a prostaglandina E2 (PGE2) e a prostaciclina, as substâncias anticoagulantes, as moléculas imunomoduladoras como a hialuronidase LuloHya, os quimiotáticos como Lundep; e as moléculas que bloqueiam a agregação de plaquetas (Teixeira et al., 2005). Essas substâncias permitem que o inseto se alimenta sem ser interrompido pelos mecanismos de defesa do hospedeiro.

Algumas enzimas salivares são bastante importantes, atuando na neutralização das funções homeostáticas, impedindo a resposta de defesa do hospedeiro de operar suas funções coagulantes garantindo ao inseto uma ingestão maior no volume de sangue (Abdeladhim et al., 2014; Ribeiro e Francischett, 2003).

A *Leishmania* é um parasito intracelular obrigatório que utiliza macrófagos como sua principal célula hospedeira para promover a infecção. No entanto, essas células também desempenham um papel fundamental na resposta imune (Liu e Uzonna, 2012). Assim, o sucesso da infecção pela *Leishmania* se dá pelo processo de manipulação do sistema imunológico do hospedeiro. Alguns autores têm relatado contribuição da saliva também

nessa atividade já que a lesão causada na pele, gera hemorragia e processos inflamatórios que desencadeiam outras respostas imunes dos hospedeiros (Prates et al., 2012) como o recrutamento de células inflamatórias como os neutrófilos, macrófagos e eosinófilos (SILVA et al., 2005).

JUSTIFICATIVA

A saliva dos flebotomíneos têm se mostrado um composto fundamental na infecção por *Leishmania* e buscar entender seus componentes e suas funções de cada um é relevante para traçar estratégias de imunização eficientes. Atualmente as leishmanioses são um importante problema de saúde pública em todo o mundo, inclusive no Brasil, tendo em vista a sua prevalência e gravidade. Além disso, aprofundar o entendimento sobre a modulação da resposta inflamatória pela saliva dos flebotomíneos é essencial, uma vez que esse mecanismo está diretamente ligado com o sucesso da infecção por *Leishmania* e trará recursos para a produção de novas vacinas e medicamentos.

Como no Brasil as espécies do gênero *Lutzomyia*, são as principais responsáveis pela transmissão do parasita *Leishmania*, compreender e sintetizar a participação dos componentes salivares das espécies desse gênero no estabelecimento da infecção, suas interações com o sistema imune e seus usos em estratégias vacinais é muito relevante.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem como objetivo sintetizar e discutir os avanços recentes no conhecimento sobre o papel da saliva de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* nos processos inflamatórios do hospedeiro e sua influência no sucesso da infecção pela *Leishmania*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar os processos inflamatórios desencadeados pela picada dos flebotomíneos e sua relação com a modulação da resposta imune.
- Identificar as principais substâncias salivares atualmente estudadas que estão envolvidas na imunomodulação e infecção por *Leishmania*.
- Avaliar o potencial das proteínas salivares em estratégias vacinais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para alcançar os objetivos do presente trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa. O levantamento dos artigos científicos foi feito através das principais plataformas de pesquisas acadêmicas na área da saúde: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

As palavras chaves, ou descritores, utilizadas na busca foram: Leishmaniasis, saliva, *Lutzomyia* e immune response.

Foram utilizados como critérios de inclusão: trabalhos publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa ou inglesa, que atendam ao objetivo do estudo e que abordem especificamente o gênero *Lutzomyia*. Após a seleção inicial dos artigos os resumos foram lidos e foram aplicados os critério de exclusão: os artigos que não abordam a temática da saliva dos flebotomíneos e inflamação, artigos de revisão, artigos repetidos e artigos que estudaram apenas outros gêneros de flebotomíneos.

Após a seleção dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, realizamos a coleta de dados, por meio de instrumento descritivo, contendo os seguintes elementos: Título, autoria, ano de publicação, organismo estudado, objetivos do estudo, principais resultados obtidos. Estas informações foram compiladas em quadro sintético no software Microsoft EXCEL. Na etapa final, os artigos obtidos foram lidos na íntegra e analisados de maneira crítica, descritiva e analítica, a fim de se firmar embasamento teórico, compilar resultados e possibilitar discussões e inferências pertinentes ao tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na plataforma Pubmed, a busca inicial resultou em 44 artigos científicos. Na plataforma BVS na busca inicial resultou em 27 artigos científicos. Após os critérios de inclusão e exclusão, a seleção final resultou em 10 artigos científicos obtidos da seguinte forma: oito artigos obtidos no PubMed e dois na BVS. Todos os artigos científicos selecionados para o presente estudo foram publicados em língua inglesa. Na tabela 1 encontra-se a descrição dos trabalhos de acordo com identificação, autoria e ano de publicação.

ID	Título	Autores	Ano de publicação
1	Interleukin 10-Dominant Immune Response and Increased Risk of Cutaneous Leishmaniasis After Natural Exposure to <i>Lutzomyia intermedia</i> Sand Flies	Carvalho, A.M et al	2015
2	Intradermal Immunization of <i>Leishmania donovani</i> Centrin Knock-Out Parasites in Combination with Salivary Protein LJM19 from Sand Fly Vector Induces a Durable Protective Immune Response in Hamsters	Fiuza, J. A. et al.	2016
3	Immunity to <i>Lutzomyia whitmani</i> Saliva Protects against Experimental <i>Leishmania braziliensis</i> Infection	Gomes, R. et al.	2016
4	Pre-clinical antigenicity studies of an innovative multivalent vaccine for human visceral leishmaniasis	Cecílio, P. et al.	2017

5	Immunization against full-length protein and peptides from the <i>Lutzomyia longipalpis</i> sand fly salivary component maxadilan protects against <i>Leishmania major</i> infection in a murine model	Wheat, W. H. et al.	2017
6	Immunization of Experimental Dogs With Salivary Proteins From <i>Lutzomyia longipalpis</i> , Using DNA and Recombinant Canarypox Virus Induces Immune Responses Consistent With Protection Against <i>Leishmania infantum</i>	Abbehusen, M. M. C. et al.	2018
7	Immunization with LJM11 salivary protein protects against infection with <i>Leishmania braziliensis</i> in the presence of <i>Lutzomyia longipalpis</i> saliva	Cunha, J. M. et al.	2018
8	Immunity to LuloHya and Lundep, the salivary spreading factors from <i>Lutzomyia longipalpis</i> , protects against <i>Leishmania major</i> infection	Martin-Martin I. et al.	2018
9	A sand fly salivary protein acts as a neutrophil chemoattractant.	Guimaraes-Costa, A. B. et al.	2021
10	Immune Response to LinB13, a <i>Lutzomyia Intermedia</i> Salivary Protein Correlates With Disease Severity in Tegumentary Leishmaniasis	Carvalho, A.M et al	2022

Tabela 1. Classificação dos artigos selecionados de acordo com identificação, autoria e ano de publicação.

Fonte: Elaborada pelos autores

Os artigos selecionados foram organizados tendo como base em seus objetivos e resultados principais. Os dados obtidos estão descritos na tabela 2.

ID	Objetivos principais	Resultados principais
1	Avaliar a resposta imune humana à saliva de <i>Lutzomyia intermedia</i> e sua relação com o risco de desenvolver leishmaniose cutânea causada por <i>Leishmania braziliensis</i> .	Exposição à saliva de <i>Lutzomyia intermedia</i> induziu uma resposta dominada por IL-10, promovendo a replicação do parasito e aumentando o risco de desenvolver a doença.
2	Avaliar a eficácia de uma vacina combinando parasitos geneticamente atenuados (<i>LdCen-/-</i>) e a proteína salivar LJM19 contra <i>Leishmania donovani</i> .	Demonstrou imunogenicidade robusta, com redução na carga parasitária em linfonodos, fígado e baço, além de maior produção de citocinas pró-inflamatórias.
3	Avaliar se a imunidade gerada pela saliva de <i>Lu. whitmani</i> protege contra infecções experimentais por <i>L. braziliensis</i> em camundongos e verificar respostas imunes em humanos expostos a áreas endêmicas.	A imunização com saliva de <i>Lu. whitmani</i> induziu respostas celulares e humorais, como produção de IFN-γ e IL-10. Camundongos imunizados apresentaram menor carga parasitária e ausência de lesões cutâneas após desafio. Seres humanos com infecção subclínica apresentaram maior resposta humorada à saliva em comparação a pacientes com lesões ativas.

	Avaliar a imunogenicidade pré-clínica de uma vacina multivalente contra leishmaniose visceral humana baseada em partículas semelhantes a vírus (VLPs) contendo proteínas recombinantes de saliva (LJL143) e antígenos parasitários.	A vacina demonstrou alta imunogenicidade, com respostas celulares e humorais significativas, destacando-se a proteína derivada do vetor (LJL143).
4	Avaliar a eficácia da imunização com proteínas salivares (maxadilan) de <i>Lutzomyia longipalpis</i> na proteção contra a infecção por <i>Leishmania major</i> em modelo murino.	Camundongos imunizados com maxadilan apresentaram menor carga parasitária e respostas imunes associadas a células Th1.
5	Avaliar a eficácia de uma estratégia vacinal baseada em proteínas salivares de <i>Lu. longipalpis</i> para induzir imunidade protetora contra <i>L. infantum</i> em cães.	Vacinas baseadas em LJM17 induziram respostas Th1 (IFN-γ, IL-2, TNF) e reduziram parasitismo nos tecidos dos cães.
6	Avaliar a capacidade da proteína salivar LJM11 de <i>Lu. longipalpis</i> em induzir proteção contra infecção por <i>L. braziliensis</i> .	Imunização com LJM11 induziu resposta Th1, reduzindo a carga parasitária quando desafiados com saliva de <i>Lu. longipalpis</i> , mas não com <i>Lu. intermédia</i> .
7	Explorar o papel de duas proteínas salivares (LuloHya e Lundep) de <i>Lu. longipalpis</i> na facilitação da infecção por <i>Leishmania major</i> e avaliar o potencial dessas proteínas como alvos vacinais.	Proteínas salivares contribuem para o aumento da virulência do parasito, mas a imunização contra essas proteínas oferece proteção significativa em modelo murino.
8	Identificar e caracterizar proteínas salivares de flebotomíneos capazes de recrutar neutrófilos e investigar como esses mecanismos afetam a progressão da infecção por <i>Leishmania</i> .	Proteínas da família "yellow" da saliva de <i>Phlebotomus duboscqi</i> e <i>Lu. longipalpis</i> aumentam a gravidade das lesões e a carga parasitária em modelos murinos ao serem co-inoculadas com <i>L. major</i> .
9	Investigar a resposta imune à proteína salivar rLinB-13 de <i>Lutzomyia intermedia</i> em indivíduos naturalmente expostos e sua associação com a gravidade da leishmaniose tegumentar.	A resposta humorai e celular à rLinB-13 foi correlacionada à gravidade da doença, com níveis mais elevados de IL-10 e maior número de lesões em pacientes com leishmaniose disseminada.
10		

Tabela 2. Classificação dos artigos selecionados de acordo com os objetivos e resultados principais.

Fonte: Elaboradas pelos autores

A leitura na íntegra dos artigos selecionados permitiu novas análises incluindo o levantamento de informações sobre a espécie do vetor estudada; a abordagem vacinal adotada; o tipo de infecção, seja ela natural ou experimental; organismo estudado e o foco do estudo da resposta imunológica, seja ela humorai, com avaliação de anticorpos, ou celular. Os resultados foram compilados na tabela 3.Z

ID	Qual espécie de vetor?	É uma estratégia vacinal?	Naturalmente ou experimentalmente infectados?	Organismo estudado	Foco em resposta humoral ou celular?
1	<i>Lutzomyia intermedia</i>	Não	Naturalmente expostos	Seres humanos	Ambos
2	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Sim	Experimentalmente infectados	Hamsters	Ambos
3	<i>Lutzomyia whitmani</i>	Sim	Camundongos: experimentalmente infectados. Humanos: naturalmente expostos	Camundongos e Seres humanos	Ambos
4	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Sim	Experimentalmente infectados	Camundongos	Ambos
5	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Sim	Experimentalmente infectados	Camundongos	Resposta celular
6	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Sim	Experimentalmente infectados	Cães	Ambos
7	<i>Lutzomyia longipalpis</i> e <i>Lutzomyia intermedia</i> .	Sim	Experimentalmente infectados	Camundongos	Resposta celular
8	<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Sim	Experimentalmente infectados	Camundongos	Ambos
9	<i>Phlebotomus duboscqi</i> e <i>Lutzomyia longipalpis</i>	Não	Experimentalmente infectados	Seres humanos, cães e camundongos	Resposta celular
10	<i>Lutzomyia intermedia</i>	Não	Naturalmente expostos	Seres humanos	Ambos

Tabela 3. Informações sobre a espécie do vetor, abordagem vacinal, tipo de infecção (natural ou experimental), o organismo estudado, e foco da resposta imunológica (anticorpos ou resposta celular).

Fonte: Elaboradas pelos autores

Os artigos selecionados utilizaram de diferentes metodologias para abordar as diferentes substâncias presentes na saliva do flebotomíneo, mas em todos eles as ações anti-saliva foram investigadas, levando em conta a suas especificidades de resposta imune para cada espécie. A maioria dos trabalhos (80%) utilizou saliva ou componentes salivares em estratégias vacinais. A espécie de *Lu. longipalpis* se destacou entre os trabalhos revisados. A saliva desta espécie foi estudada em 70% dos artigos o que reflete a sua importância como principal vetor da *L. infantum* na América Latina (TELLERIA et al., 2012). A LV é a forma mais grave de leishmaniose. Portanto, essa espécie vem sendo alvo de interesse nas pesquisas devido ao seu impacto na saúde pública, na medida em que se investigam maneiras alternativas para controlar a infecção e redução dos impactos da LV (MARTINS, 2023).

Embora não explorado nessa revisão, a espécie *Phlebotomus duboscqi*, pertencente ao Velho Mundo, é um vetor de *Leishmania major*, agente etiológico de LC. Assim, por meio de sua análise comparativa em relação a *Lu. longipalpis*, pode ampliar o entendimento sobre as diferenças imunológicas entre as espécies e avaliar a possibilidade de imunização cruzadas como estratégia para desenvolvimento de vacinas (Abbehusen, 2015). Guimaraes-Costa e colaboradores (2021) destacam que as proteínas salivares de *P. duboscqi*, como PduM10 e PduM35, estão associadas com o aumento significativo da infecção por *Leishmania* com um nível elevado na carga parasitária. Enquanto as proteínas *Lu. longipalpis* apresentaram redução na carga parasitária.

Além disso, os estudos analisados mostram uma variação na forma de exposição dos hospedeiros à saliva. Essa distinção é fundamental, pois revela a dinâmica que os pesquisadores utilizaram, diferenciando entre infecções ocorridas naturalmente ou experimentalmente, permitindo entender a abordagem metodológica.

A saliva do flebotomíneo desempenha um papel essencial na infecção por *Leishmania*, facilitando a entrada do parasito no hospedeiro. Contudo, também possui uma diversidade de moléculas bioativas, possibilitando respostas imunológicas diversas. Isso sugere que embora o uso da saliva total tenha demonstrado resultados melhores quando utilizadas em estratégias vacinais, a síntese e utilização de proteínas recombinantes da saliva possui um potencial de ser mais previsível e segura em uma vacina. A saliva total foi estudada em apenas 30% e os demais artigos (70%) estudaram proteínas recombinantes selecionadas.

Trabalhos como os de Abbehusen et al. (2018) e Cecílio et al. (2017) indicaram que a imunização com as proteínas recombinantes LJM11 e L JL143 tiveram efeito protetor. Os modelos utilizados desenvolveram uma resposta TH1 protetora e controlada em comparação com a exposição à saliva total, que pode desencadear tanto respostas pró-inflamatórias quanto imunossupressoras. Entretanto, não foi observada proteção cruzada quando os hospedeiros foram sensibilizados com proteínas de uma espécie e desafiados com a saliva de outra, não garantindo, portanto, uma resposta imune ampla e eficaz.

Durante a revisão, foi possível fazer o levantamento das proteínas que estão sendo estudadas por possuir um papel principal na alteração do sistema imunológico do hospedeiro permitindo a infecção do parasito. Sendo elas: a proteína maxadilan, a endonucleases (Lundep), Hialuronidases (LuloHya) e as proteínas amarelas (Yellow). O maxadilan é um poderoso vasodilatador presente na saliva de *Lu. longipalpis*, tem efeito imunossupressor e anti-inflamatório permitindo que o febotomo possua um maior aporte de sangue durante a sua alimentação e que promove o sucesso da infecção pela *Leishmania* (WHEAT et al., 2008). Esse peptídeo vem sendo o pioneiro dentro das substâncias identificadas como possíveis estratégias de imunização. Na presente revisão identificamos que as proteínas maxadilan (Wheat et al, 2017) e rLiB-13 (Carvalho et al, 2022), quando utilizadas em estratégias vacinais, revelam a influência direta sobre a resposta inflamatória, promovendo um perfil imunológico tolerante à infecção.

Além disso, os neutrófilos são as primeiras células de defesa a serem recrutadas para o local da infecção durante a fase aguda, se deslocando para o tecido inflamado. Porém, uma vez que a *Leishmania* escapa da morte fagocitária, dos neutrófilos atuam como “cavalo de Troia” ao abrigar o protozoário e transportá-lo silenciosamente para dentro dos macrófagos (RITTER, U. et al., 2009; Kolaczkowska e Kubes, 2013). Martin-Martin e colaboradores (2018) destacam que os neutrófilos e algumas outras células são ativados após a exposição com LuloHya e Lundep desencadeando uma resposta inflamatória inicial, mas que outras substâncias salivares possuem ações anti-inflamatórias que permitem a sobrevivência do parasito. Demonstrando o papel dual e complexo das substâncias presentes nas glândulas salivares dos flebotomíneos.

Além dessa dualidade, os estudos apontam que as diferentes espécies do gênero *Lutzomyia spp.* possuem propriedades salivares específicas e únicas e que, portanto, não possuem o mesmo efeito na resposta imune do hospedeiro. Os estudos mostraram que a saliva de *Lu. longipalpis* tem importante papel imunomodulador e favorece a infecção pela *L. infantum* (Carvalho, A.M et al., 2015; Abbehusen, M. M. C. et al., 2018). Por sua vez, *Lu. intermedia* também demonstrou favorecer a infecção da *L. brasiliensis* levando ao aumento de interleucina IL-10 (Carvalho, A. M et al., 2022). Entretanto, a saliva de *Lu. whitmani* induziu uma resposta inflamatória TH1, que pode estar relacionada com maior proteção contra a infecção (Gomes et al, 2016).

A imunização utilizando uma proteína recombinante, oferece certa proteção ao estimular no hospedeiro a produção de anticorpos (Cunha, J. M. et al., 2018). A teoria por trás dessa investida sugere que os indivíduos resistentes à saliva do flebotomíneo, ou seja, com anticorpos anti saliva, dificultariam a alimentação do inseto e assim a taxa de infecção por *Leishmania* tenderia a diminuir. Uma estratégia vacinal baseada na saliva total permitiu uma imunização eficiente, como demonstrado por Gomes, R. et al, (2016). Entretanto, é importante destacar a dificuldade metodológica em se obter a saliva total em quantidade suficiente para avançar nos estudos.

As proteínas amarelas LJM11 e rLJM17 de *Lu. longipalpis* induzem a migração de neutrófilos por meio de quimiotaxia tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo* (Guimaraes-Costa, A. B. et al., 2021). LJM11 também foi identificada como uma molécula imunogênica para humanos, cães e camundongos. De acordo com Cunha e colaboradores (2018) a partir do momento que o hospedeiro entrou em contato com a proteína LJM11 foi desencadeada uma exagerada resposta inflamatória no local, resultando no recrutamento também de células mononucleadas incluindo linfócitos T IFN-γ+CD4+, garantindo um ambiente TH1. Através da vacinação com proteínas recombinantes, como LJM19, foi demonstrado também a diminuição da carga parasitária e modulação das respostas imunológicas (Fiuza, J. A. et al, 2016), demonstrando o seu potencial uso em estratégias vacinais.

Na tabela 4 buscamos sintetizar os resultados específicos sobre a avaliação da resposta imune em organismos previamente imunizados com saliva atua frente a infecção pela *Leishmania*.

ID	Subclasse de anticorpos estudados	Resposta celular (citocinas)
1	IgG - do tipo IgG1 e IgG4	INF γ , TNF, IL-10, IL-13, CCL2, CXCL9
2	IgG com aumento de IgG2 e alta razão de IgG2/IgG1	IFN- γ , iNOS e IL-12 presença de IL-4 e IL-10 e aumento de IFN- γ /IL-10
3	IgG	IFN- γ e IL-10 para (CD4+ e CD8+)
4	IgG	Aumento na produção de IFN- γ , TNF- α e IL-10
5	Anticorpo específico contra maxadilan	IFN- γ +CD4+ (IL-10 não foi avaliado)
6	IgG com o aumento de IgG2	Aumento de IFN- γ , TNF, IL-7 e IL-15. (LJM17), IL-2, IL-6 e IL-18. (IL-10 não mostrou diferença)
7	IgG total, IgG1 e IgG2a	IFN- γ +CD4+ (ausência de IL-10)
8	Não específica	CCL2, CCL20, CSF2, CSF3, CX3CL1, CXCL1, CXCL10, CXCL2, CXCL8, LIF, LTB e TNF
9	Não específica	CCL2, CCL20, CSF2, CSF3, CXCL1, CXCL10, CXCL2, CXCL8, LIF, LTB e TNF
10	IgG	IL-10, IL-4, IL-1 β , IL-1 α e IL-6 Quimiocinas (CCL3, CCL4, CCL5 e CXCL5.)

Tabela 4. Classificação dos artigos selecionados de acordo com a resposta humoral e celular.

Fonte: Elaborada pelos autores

A partir dos dados coletados da tabela 4, é notório alguns padrões de resposta imune observados nos artigos independente da proteína utilizada ou do método de pesquisa. Sendo assim, os resultados demonstraram coletivamente a ativação da resposta humoral com aumento na produção de anticorpos do tipo IgG, especialmente do subtipo IgG1 e IgG2. A predominância de IgG2 na resposta imune contra *Leishmania* está associada a uma resposta TH1 protetora, o que sugere seu papel na ativação de macrófagos e no controle da infecção. Da mesma forma, ao analisar os níveis de citocinas, observa-se que muitos estudos tiveram o aumento na produção de IFN- γ após a imunização com a proteína salivar ou depois de um desafio com o parasito (Fiuza et al., 2016; Gomes et al., 2016; Wheat, et al., 2017 e Martin-Martin et al., 2018). Esse aumento resultou em uma resposta do tipo TH1, considerada fundamental para a proteção contra a infecção por *Leishmania* observada nos estudos como redução da carga parasitária. O IFN- γ é a principal citocina do tipo TH1 responsável pela ativação de macrófagos contra microorganismo intracelular e estimular a produção de anticorpos do tipo IgG (Abbas et al., 2002).

Além disso, a citocina mais frequentemente notificada como aumentada foi IL-10, revelando um equilíbrio entre as respostas pró-inflamatórias e reguladoras (Carvalho, A.M et al 2015; Fiuza et at., 2016; Cecílio, P. et al, 2017; Cunha et al., 2018). Embora seja para regular o processo inflamatório e prevenir o dano tecidual, os níveis excessivos de IL-10 podem favorecer a persistência do parasito. Carvalho et al., (2022) revela que proteínas salivares específicas podem induzir resposta imune salientado os altos níveis de IL-10, promovendo a sobrevivência do hospedeiro. Assim, colabora com o trabalho de Ribeiro e Francischetti (2003), que destaca que a saliva pode interferir nos mecanismos de coagulação e inflamação. Em alguns casos, a produção de IL-10 foi moderada, como na imunização com LJM19 (Fiuza et al., 2016). Da mesma maneira, o contato com a saliva de *Lutzomyia whitmani* gerou uma resposta predominante de TH1. Contudo, os níveis de IL-10 permaneceram moderados (Gomes et al., 2016). E por meio da exposição natural à saliva de *Lutzomyia intermedia*, a IL-10 se manteve moderada em alguns indivíduos, o que indica que a resposta imune é variável a essa espécie (Carvalho et al., 2015). Assim sendo, um indicativo do controle da inflamação. O que sugere nesses contextos a detecção de IL-10 como reguladora benéfica permitindo a preservação do dano tecidual.

Alguns dos estudos analisados mostram-se promissores no desenvolvimento de vacinas com proteínas salivares como a LJM19, LJM11, LJL143. Embora os métodos de cada estudo variem na maneira de desafio empregado, grande parte dos resultados demonstraram redução da carga parasitária quando as proteínas LJM19, LJM11, proteína maxadilan e LJL143 foram utilizadas (Fiuza et al., 2016; Cunha et al., 2018; Wheat et al., 2017; Abbehusen et al., 2018).

A imunização baseada na saliva dos flebotomíneos representa uma inovação, mas que encontra algumas limitações. A dificuldade em criar uma vacina universal pode estar relacionada com a variação encontrada na saliva das diferentes espécies vetoras. Destacamos também que nossa busca não revelou ainda estratégias vacinais que já estejam em estado avançado de pesquisa, incluindo os estudos clínicos, para aprofundar e confirmar a eficácia do imunizante para seres humanos ou para cães.

Os resultados dos trabalhos analisados reforçam que a saliva dos flebotomíneos desempenha um papel fundamental na infecção por *Leishmania* e avançam na medida em que muitos se dedicam em compreender o papel de proteínas específicas. Além disso, o presente estudo indica como a saliva, principalmente algumas proteínas, têm se mostrado interessantes e eficazes na composição de uma estratégia vacinal.

CONCLUSÃO

A saliva dos flebotomíneos desempenham um papel importante na infecção por *Leishmania*, modulando a resposta imune do hospedeiro. E a variabilidade entre as espécies são fatores que influenciam na resposta imunológica que o hospedeiro

precisa desempenhar para combater o parasito. Contudo, algumas proteínas salivares específicas se apresentam como alvos promissores para serem utilizadas em vacinas como LJM11, LJL143 e maxadilan. A resposta imunológica desencadeada por essas moléculas demonstrou um potencial para reduzir a carga parasitária por *Leishmania* e estimulou uma proteção do tipo TH contra a infecção.

Embora as vacinas baseadas em proteínas recombinantes presente na saliva dos flebotomíneos sejam promissoras, ainda há lacunas a serem preenchidas, como a busca por uma imunização cruzada e a necessidade de avaliar a durabilidade da resposta imune. São necessários estudos que abordem a combinação de diferentes proteínas salivares que tenham potencial de garantir uma resposta imunológica mais ampla e eficaz que possa contribuir em estratégias de controle e prevenção da leishmaniose.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H; POBER, J. S. In: *Imunologia Celular e Moleculas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. Cap. 11, p.235-269.

ABBEHUSEN, Melissa Moura Costa. Imunização de cães com produtos oriundos de *Lutzomyia Longipalpis* em duas diferentes abordagens: *Canarypoxvirus* sp. expressando o gene que codifica para a proteína salivar LJM17 e/ou LJL143, e a proteína do intestino médio *luloper1* como vacina bloqueadora de transmissão. 101 f. il. Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2015.

ABBEHUSEN, M. M. C. et al. Immunization of Experimental Dogs With Salivary Proteins From *Lutzomyia longipalpis*, Using DNA and Recombinant Canarypox Virus Induces Immune Responses Consistent With Protection Against *Leishmania infantum*. **Frontiers in Immunology**, v. 9, 16 nov. 2018.

ABDELADHIM, M.; KAMHAWI, S.; VALENZUELA, J. G. What's behind a sand fly bite? The profound effect of sand fly saliva on host hemostasis, inflammation and immunity. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 28, p. 691–703, dez. 2014.

ANDRADE, B. B. et al. Role of Sand Fly Saliva in Human and Experimental Leishmaniasis: Current Insights. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 66, n. 2-3, p. 122–127, 27 jun. 2007.

BEVILACQUA, P. D. et al. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte.

Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 53, n. 1, p. 1-8, 2001.

CARVALHO, A. M. et al. Interleukin 10-Dominant Immune Response and Increased Risk of Cutaneous Leishmaniasis After Natural Exposure to *Lutzomyia intermedia* Sand Flies. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 1, p. 157–165, 16 Jan. 2015.

CARVALHO, A. M. et al. Immune Response to LinB13, a *Lutzomyia Intermedia* Salivary Protein Correlates With Disease Severity in Tegumentary Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 10, p. 1754–1762, 6 abr. 2022.

CECÍLIO, P. et al. Pre-clinical antigenicity studies of an innovative multivalent vaccine for human visceral leishmaniasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 11, p. e0005951–e0005951, 27 nov. 2017.

CHAMPAGNE, D. E. Antihemostatic molecules from saliva of blood-feeding arthropods. *Pathophysiol Haemost Thromb*, Georgia, v. 34, n. 4-5, p. 7-221, 2005.

CUNHA, J. M. et al. Immunization with LJM11 salivary protein protects against infection with *Leishmania braziliensis* in the presence of *Lutzomyia longipalpis* saliva. *Acta Tropica*, v. 177, p. 164–170, jan. 2018.

DEMARTA-GATSI, C.; MÉCHERI, S. Vector saliva controlled inflammatory response of the host may represent the Achilles heel during pathogen transmission. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. 27, 2021.

FIUZA, J. A. et al. Intradermal Immunization of *Leishmania donovani* Centrin Knock-Out Parasites in Combination with Salivary Protein LJM19 from Sand Fly Vector Induces a Durable Protective Immune Response in Hamsters. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 1, p. e0004322, 11 Jan. 2016.

GOMES, R. et al. Immunity to *Lutzomyia whitmani* Saliva Protects against Experimental *Leishmania braziliensis* Infection. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 10, n. 11, p. e0005078–e0005078, 3 nov. 2016.

GOMES, R.; OLIVEIRA, F. The Immune Response to Sand Fly Salivary Proteins and Its Influence on *Leishmania* Immunity. *Frontiers in Immunology*, v. 3, 2012.

GUIMARAES-COSTA, A. B. et al. A sand fly salivary protein acts as a neutrophil chemoattractant. *Nature Communications*, v. 12, n. 1, p. 3213, 28 maio de 2021.

KAMHAWI, S. The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in the establishment of *Leishmania* infections. *Microbes Infect*, Estados Unidos, v. 2, n. 14, p. 73-1765, 2000.

KOLACZKOWSKA, E.; KUBES, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews. Immunology*, v. 13, n. 3, p. 159–75, 2013.

LAINSON, R.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 100, n. 8, p. 811–827, dez. 2005.

Leishmaniasis: Fact Sheet N°375. 2016. Disponível em: Acesso em: Leishmaniasis (who.int) 04 nov. 2023.

LIU, D.; UZONNA, J. E. The early interaction of *Leishmania* with macrophages and dendritic cells and its influence on the host immune response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 2, 2012.

LUTZ, A.; NEIVA, A. Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil. v. 4, n. 1, p. 84–95, 1 jan. 1912.

GRAMICCI, M.; GRADONI, L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *International Journal for Parasitology*, v. 35, n. 11-12, p. 1169–1180, out. 2005.

Martin-Martin I. et al. Immunity to LuloHya and Lundep, the salivary spreading factors from *Lutzomyia longipalpis*, protects against *Leishmania* major infection. *PLOS Pathogens*, v. 14, n. 5, p. e1007006–e1007006, 3 maio de 2018.

MARTINS, Maria Clara dos Santos Barros. Análise epidemiológica da leishmaniose visceral canina no Distrito Federal (2005-2022): investigação dos fatores associados à soroprevalência da LVC. 2023. 75 f., il. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) — Universidade de Brasília, Brasília, 2023.

OMS. WHO. Weekly epidemiological record: Global leishmaniasis update, 2006-2015, a turning point in leishmaniasis surveillance. **World Health Organization**, v. 92, n. 38, p. 557– 572, 2017.

PRATES, Deboraci Brito. Estudo protéico da saliva de Lutzomyia longipalpis (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera:Phlebotominae) e o efeito de seus extratos utilizando o modelo do bolsão inflamatório. 2005. 85 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal da Bahia; Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz., Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2005.

PRATES, D. B. et al. New Insights on the Inflammatory Role of Lutzomyia longipalpis Saliva in Leishmaniasis. **Journal of parasitology research**, v. 2012, p. 643029, 2012.

RESENDE, M. C et al. Seasonal variation of Lutzomyia longipalpis in Belo Horizonte, State of Minas Gerais. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 39, n. 1, p. 51–55, 1 fev. 2006.

RIBEIRO, J. M. (1987). Role of saliva in blood-feeding by arthropods. **Annual Review of Entomology**, 32, 463– 478.

RIBEIRO, J.M., Francischetti, I.M., 2003. Role of arthropod saliva in blood feeding: sialome and post-sialome perspectives. **Annu. Rev. Entomol.** 48, 73–88

RITTER, U.; FRISCHKNECHT, F.; VAN ZANDBERGEN, G. Are neutrophils important host cells for Leishmania parasites? **Trends in Parasitology**, v. 25, n. 11, p. 505–510, 1 nov. 2009.

ROCHA, L. Leishmanioses: conheça os insetos transmissores e saiba como se prevenir. Fiocruz, 2024. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/leishmanioses-conheca-os-insetos-transmissores-e-saiba-como-se-prevenir>. Acesso em: 2 abr. 2025.

ROSS, R. Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. **BMJ**, v. 2, n. 2237, p. 1261–1262, 14 nov. 1903.

SILVA, F. et al. Inflammatory cell infiltration and high antibody production in BALB/c mice caused by natural exposure to Lutzomyia longipalpis bites. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 72, n. 1, p. 94–98, 1 Jan. 2005.

TEMPONI, A. O. D. et al. Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, 19 fev. 2018.

TEIXEIRA, C; GOMES, R; BARRAL-NETTO, M; BARRAL, A; BRODSKYN, C. Influência da Saliva de Flebotomíneos na Leishmaniose Experimental e Humana. Role of Sand Fly Saliva in Experimental and Human Leishmaniasis. Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, FIOCRUZ; Faculdade de Medicina da Bahia, UFBA; Instituto de Investigação em Imunologia, Salvador, BA, Brasil, 2005.

WHEAT, W. H. et al. Lutzomyia longipalpis Salivary Peptide Maxadilan Alters Murine Dendritic Cell Expression of CD80/86, CCR7, and Cytokine Secretion and Reprograms Dendritic Cell-Mediated Cytokine Release from Cultures Containing Allogeneic T Cells. The **Journal of Immunology**, v. 180, n. 12, p. 8286–8298, 3 jun. 2008.

WHEAT, W. H. et al. Immunization against full-length protein and peptides from the *Lutzomyia longipalpis* sand fly salivary component maxadilan protects against *Leishmania major* infection in a murine model. **Vaccine**, v. 35, n. 48 Pt B, p. 6611–6619, abr. 2017.

WHO- World Health Organization. Leishmaniasis. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em 07 de dez. 2023.