

LEISHMANIOSE CUTÂNEA EXPERIMENTAL. III — ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DO COMPORTAMENTO EVOLUTIVO DA LESÃO CUTÂNEA PRODUZIDA EM *Cebus apella* (PRIMATES: CEBIDAE) POR *Leishmania* (*Viannia*) *lainsoni*, L. (V.) *braziliensis* E L. (*Leishmania*) *amazonensis*

Fernando T. SILVEIRA (1), Mário A. P. MORAES (2), Ralph LAINSON (1) & Jeffrey J. SHAW (1)

RESUMO

Estudaram-se os aspectos histopatológicos relativos à evolução da infecção experimental produzida em *Cebus apella* (Primates: Cebidae) por *Leishmania* (V.) *lainsoni*, L. (V.) *braziliensis* e L. (L.) *amazonensis*. O exame microscópico de biópsias seqüenciais, obtidas dos animais a intervalos definidos de tempo (a primeira, às 48 ou 72 horas após a inoculação, e as seguintes, a cada 30 dias), mostrou que o desenvolvimento das lesões, independentemente da espécie de *Leishmania* inoculada, passa por uma seqüência de etapas a nível tecidual — 1) infiltrado inespecífico crônico; 2) nódulo macrofágico (com numerosos parasitas); 3) necrose das células parasitadas; 4) granuloma epitelióide; 5) absorção da área necrosada (às vezes formando granuloma de corpo estranho); 6) infiltrado inespecífico crônico residual; e 7) cicatrização — que representaria a formação e a resolução das lesões. Discutiram-se também os prováveis mecanismos imunopatológicos que determinam esta seqüência de eventos e sua possível semelhança com a evolução das lesões na leishmaniose tegumentar humana.

UNITERMOS: Leishmaniose cutânea experimental; Primata *Cebus apella*; *Leishmania* (*Viannia*) *lainsoni*; L. (V.) *braziliensis*; L. (*Leishmania*) *amazonensis*; Histopatologia.

INTRODUÇÃO

Em trabalhos prévios, SILVEIRA et. al.^{11, 12}, descrevemos os aspectos evolutivos, clínico e parasitológico, da infecção experimental produzida no primata *Cebus apella* por L. (V.) *lainsoni*, L. (V.) *braziliensis* e L. (L.) *amazonensis*. Os achados obtidos vieram não só confirmar a susceptibilidade de *C. apella* às três espécies inoculadas, mas, também, reforçar indicação anterior de que esse primata pode servir como modelo

experimental para estudos sobre a leishmaniose cutânea.

Prosseguindo na descrição da doença em caráter experimental, agora relatamos os aspectos histopatológicos referentes à evolução das lesões cutâneas, causadas por cada uma das espécies de *Leishmania* inoculadas em *C. apella*. Através desta descrição pretendeu-se obter uma

(1) Seção de Parasitologia, Instituto Evandro Chagas (Fundação SESP), Belém, Pará, Brasil.

(2) Laboratório de Patologia do Departamento de Medicina Complementar da Universidade de Brasília, Brasília, DF., Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Fernando Tóbias Silveira, Instituto Evandro Chagas, Seção de Parasitologia, Av. Almirante Barroso, 492 — Caixa Postal 1128. CEP 66050 Belém, Pará, Brasil.

noção mais precisa sobre a seqüência de eventos, a nível tecidual, responsável pela formação e resolução das lesões, o que, possivelmente, poderá contribuir para um melhor conhecimento da patogênese da doença no homem.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais de experiência

No presente estudo utilizaram-se quinze (15) espécimes de *C. apella* (8 machos e 7 fêmeas), de 10 a 20 meses de idade; com peso variando de 1.280 a 1.870 gramas, todos originados por reprodução em cativeiro, provenientes do Centro Nacional de Primatas (F. SESP), Belém, Pará. Durante o experimento, os animais foram mantidos, no Instituto Evandro Chagas, em biotério isolado para primatas, dentro de gaiolas individuais, medindo 47 cm de largura, 72 cm de altura e 60 cm de profundidade. A dieta alimentar consistiu em leite, ovos, frutas, legumes, ração comercial "Bonzo" e água.

Parasitas

Na inoculação para o desenvolvimento da infecção experimental nos primatas foram empregadas cepas padrões de *L. (V.) lainsoni* (MHOM/BR/81/M6426 - Benevides, Pará), *L. (V.) braziliensis* (MHOM/BR/88/M11636 - Monte Dourado, Pará) e *L. (L.) amazonensis* (IFLA/BR/67/PH8 - Belém, Pará), mantidas no laboratório, através de passagens sucessivas em tecido de hamster.

Infecções experimentais

Os procedimentos para infectar os primatas, com as três espécies de *Leishmania*, podem ser vistos em dois trabalhos prévios (SILVEIRA et. al.^{11, 12}). Os 15 animais usados no experimento foram divididos em 3 grupos iguais, sendo cada grupo inoculado, separadamente, com uma das espécies de *Leishmania*. As inoculações foram feitas, por via intradérmica, na região dorsal da cauda dos animais, em 8 sítios diferentes, o que possibilitou a realização de até 8 biópsias em cada animal, durante a evolução da doença.

Estudo histopatológico da evolução das lesões nos primatas

Com essa finalidade, biópsias seqüenciais foram realizadas nos sítios de inoculação dos parasitas, a intervalos definidos de tempo: a primeira, às 48 ou 72 horas após a inoculação, e as seguintes, a cada 30 dias, até a cura completa das lesões.

Os fragmentos de pele, obtidos das lesões utilizando-se "punch" de 4 mm de diâmetro, foram fixados em formol tamponado a 10%, pH 7.0 e após desidratação e diafanização dos tecidos foram embebidos em parafina e seccionados em cortes com espessura de 4 μ m, em micrótomo rotativo. Na coloração dos cortes empregaram-se os métodos de Hematoxilina-Eosina e Giemsa de Lennert.

A fim de se obter a imobilização dos animais, para a realização das biópsias, utilizou-se a Ketamina (Ketalar), na dose de 20-25 mg/kg de peso, em injeções intramusculares.

RESULTADOS

1) Infecção experimental por *Leishmania (L.) amazonensis*:

Antes de descrevermos os achados histopatológicos das lesões nos primatas, faremos breve menção aos aspectos clínico e parasitológico relativos à evolução das infecções, na tentativa de tornar mais evidente a dinâmica do processo.

Em 4 dos 5 animais infectados com *L. (L.) amazonensis*, as lesões iniciais (áreas focais de eritema) surgiram cerca de 20 dias após a inoculação do parasita. Ao fim de 30 dias, contavam-se neles 23 lesões (média de 5,7 por animal), de aspecto pápulo-eritematoso, as quais evoluíram, no curso do segundo mês, para nódulos eritematosos. No decorrer do terceiro mês houve rápida regressão desses nódulos, com desaparecimento completo das manifestações ao cabo de 90 dias. No quinto animal, notou-se que a evolução da doença foi semelhante, apenas com desenvolvimento tardio; as lesões iniciais, em número de 4, apareceram após 75 dias da inoculação, mas evoluíram para cura em período de tempo igual

ao verificado nos outros animais (90 dias). O parasitismo nas lesões, de modo geral, só foi constatado enquanto existiram os nódulos.

Achados histopatológicos: no terceiro dia da infecção, quando se praticou a primeira biópsia, os cortes mostraram apenas células mononucleadas e alguns neutrófilos, dispostos ao redor de vasos, na derme e, em menor escala, na hipoderme. Aos 30 dias já estava formado um infiltrado denso, distribuído pela derme profunda e hipoderme, no qual predominavam células mononucleadas, neutrófilos e eosinófilos. Entre estas células ocorriam grupos de macrófagos, cheios de parasitas. Aos 60 dias, persistia o infiltrado, acrescido de plasmócitos e mastócitos, estendendo-se para a derme superior, ao longo dos vasos sanguíneos. Na parte profunda da derme e na hipoderme era maior o número de macrófagos, que exibiam abundante citoplasma repleto de parasitas. Entre os 60 e 90 dias, houve formação de pequenas áreas de necrose, dentro do infiltrado, envolvendo as células parasitadas, do centro para a periferia dos grupos de macrófagos. É interessante notar que os macrófagos mais próximos às partes já necrosadas pareciam estar sofrendo degeneração: tornavam-se vacuolizados, ao mesmo tempo em que os parasitas, no interior do seu citoplasma, apresentavam alterações, ficando apenas reconhecíveis. Enquanto muitos desses macrófagos depois, simplesmente, se desintegravam, outros se transformavam, primeiro, em massas arredondadas e eosinofílicas, desprovidas de parasitas. Neutrófilos, em quantidade variável, eram sempre encontrados dentro das áreas de necrose. Aliás, os pontos já em necrose podiam ser facilmente descobertos pela maior concentração dessas células no local.

Com mais de 90 dias, surgia, no infiltrado, proliferação fibroblástica que tendia a cercar e invadir as áreas de necrose. Macrófagos com parasitas permaneciam juntos a essas zonas, porém predominavam grupos de células, não parasitadas, formando granulomas epitelióides. Aos 150 dias, o infiltrado voltava — embora ainda denso — a apresentar somente células mononucleadas e neutrófilos. Finalmente, aos 180 dias, viam-se nos cortes apenas discretos infiltrados linfoplasmocitários, localizados na parte profunda da derme.

2) Infecção experimental por *Leishmania (V.) lainsoni*:

Como no caso de *L. (L.) amazonensis*, nenhum dos animais infectados com *L. (V.) lainsoni* apresentou lesão ulcerada franca. Embora o número de lesões por animal fosse maior (média de 6,6), e elas persistissem por tempo um pouco mais longo, a infecção evoluiu de maneira semelhante. Aos 30 dias contavam-se, nos 5 animais, 33 lesões de aspecto pápulo-eritematoso, as quais evoluíram para nódulos eritematosos, no decorrer do mês seguinte. Esses nódulos regrediram lentamente, e aos 90 dias, 4 animais ainda apresentavam manifestações, sob a forma de eritema e infiltração. Em um deles, no exame direto persistia a existência de parasitas. Aos 120 dias, todas as lesões já haviam regredido completamente e desaparecera o parasitismo.

Achados histopatológicos: 3 dias após a inoculação, havia apenas algumas células inflamatórias, em torno de vasos, na parte superior da derme. A hipoderme apresentava-se livre. No trigésimo dia, a derme profunda e a hipoderme estavam tomadas por um infiltrado denso de células mononucleadas e neutrófilos, entre as quais havia grupos de macrófagos cheios de parasitas. Outros macrófagos, com apenas alguns parasitas, exibiam no citoplasma numerosos grânulos escuros, provavelmente restos nucleares. Entre os 30^o e 60^o dias, acentuou-se o infiltrado, com o aparecimento de plasmócitos, mastócitos e eosinófilos, ao mesmo tempo em que diminuía o número total de macrófagos parasitados. Pequenas áreas de necrose, contendo restos nucleares e cercadas por macrófagos com raros parasitas, foram observadas no meio do infiltrado. Ao redor das áreas de necrose, macrófagos alongados e sem parasitas reuniam-se em paliçada formando granulomas epitelióides, alguns com células gigantes. Aos 90 dias, persistia o infiltrado difuso na derme e hipoderme, encerrando vários granulomas epitelióides. As áreas de necrose, com muitos neutrófilos no interior, apareciam cercadas por tecido conjuntivo jovem. Aos 150 dias, observou-se somente um infiltrado de células mononucleadas, na hipoderme, o qual continha também alguns macrófagos, não parasitados.

3) Infecção experimental por *Leishmania (V.) braziliensis*:

Nos animais inoculados com *L. (V.) braziliensis*, a infecção evoluiu por tempo mais longo

do que nos animais inoculados com as outras espécies. Lesões eritematosas já estavam presentes, nos 5 animais, 15 a 20 dias após a inoculação do parasita. Aos 30 dias, elas tinham adquirido um aspecto pápulo-eritematoso. Entre os 30 e 60 dias, as pápulas, em número de 35 (média de 7,0 por animal), transformaram-se em nódulos, os quais, no decorrer do terceiro mês, sofreram ulceração espontânea. As úlceras permaneceram durante 30 dias, pelo menos, quando então passaram a apresentar sinais de cicatrização. Em um dos animais, as ulcerações, no entanto, persistiram por cerca de 90 dias. O parasitismo foi longo, tendo durado de 90 a 180 dias.

Achados histopatológicos: decorridos 2 dias da inoculação, viam-se nos cortes apenas alguns infiltrados de células mononucleares, localizadas ao redor de vasos, na derme profunda e hipoderme. Além dessas células, havia ainda alguns neutrófilos, mastócitos e eosinófilos. Em um dos animais, encontrou-se, na hipoderme, grande concentração de neutrófilos, circundando uma área de necrose, que continha numerosos grânulos escuros; alguns macrófagos, sem parasitas, apareciam entre os neutrófilos.

No trigésimo dia, a hipoderme apresentava infiltrados densos, nodulares, formados por linfócitos, plasmócitos e macrófagos, estes contendo alguns parasitas (fig. 1). Áreas de necrose, invadidas por células da inflamação e cercadas por macrófagos vacuolizados, apareciam dentro do infiltrado. Grupos de células epitelióides tam-

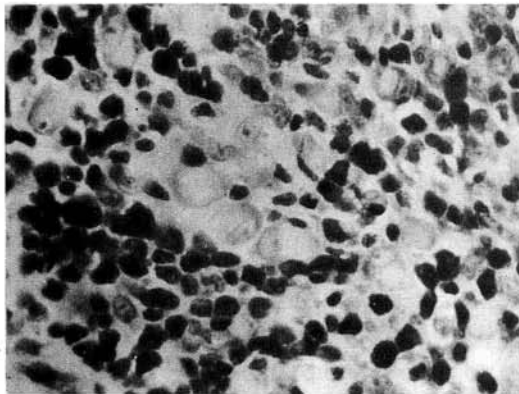


Fig. 1 — Infiltrado de células mononucleadas na hipoderme, com raros parasitas nos macrófagos. Fotomicrografia da lesão aos 30 dias após a inoculação de *L. (V.) braziliensis*. 500 X.

bém podiam ser encontradas junto às áreas de necrose.

Aos 60 dias, macrófagos, cheios de parasitas, eram as células predominantes nos infiltrados, tanto na hipoderme como na parte inferior da derme (fig. 2). Áreas de necrose, com numerosos neutrófilos no interior, também faziam parte do quadro; em torno delas, macrófagos, contendo parasitas no citoplasma vacuolizado, pareciam se fundir com o material necrosado (fig. 3). Mais externamente, células epitelióides e algumas células gigantes definiam a forma de pequenos granulomas, desprovidos de parasitas.

Um mês depois, o aspecto histológico da lesão era o mesmo, porém, as áreas de necrose haviam aumentado muito de tamanho, sempre

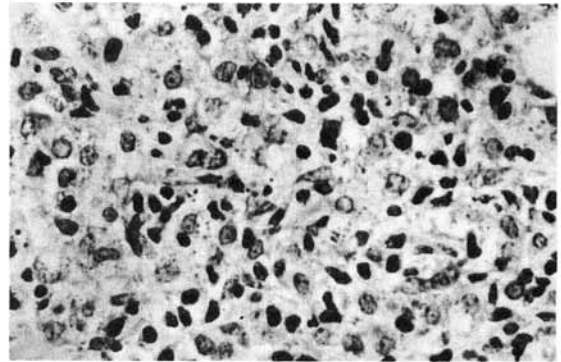


Fig. 2 — Nódulo macrofágico surgindo entre as células do infiltrado mononuclear; macrófagos contendo vacúolos cheios de parasitas. Fotomicrografia da lesão aos 60 dias após a inoculação de *L. (V.) braziliensis*. 500 X.

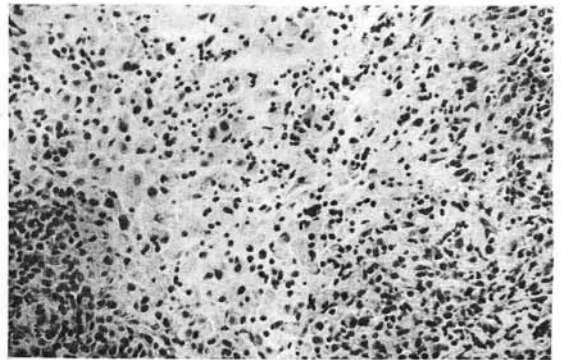


Fig. 3 — Área incipiente de necrose, onde aparecem os macrófagos e leucócitos que dão origem à mesma. Fotomicrografia da lesão aos 60 dias após a inoculação de *L. (V.) braziliensis*. 200 X.

com macrófagos, cheios de parasitas, ao seu redor (fig. 4). Pequenos granulomas de células epitelióides também estavam presentes.

Aos 120 dias, as áreas de necrose passaram a ser invadidas por tecido conjuntivo (fig. 5). Ao mesmo tempo, os macrófagos que as cercavam, embora ainda abundantes, não mais continham parasitas, mas, corpúsculos escuros. Estes macrófagos acabavam fazendo parte do material necrosado. Granulomas epitelióides eram observados, em grande número, no meio do infiltrado (fig. 6).

Ao fim de 150 dias, o quadro permanecia inalterado. Os macrófagos em relação com as

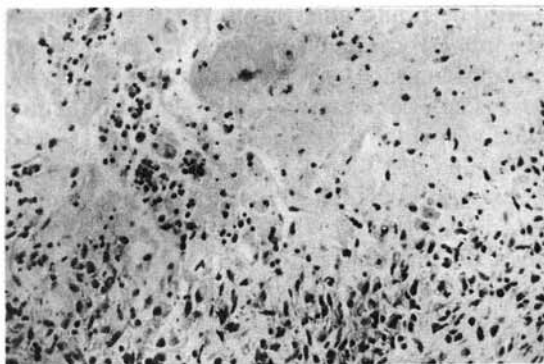


Fig. 4 — Área de necrose, com grupos de neutrófilos no seio do material necrosado; observar os macrófagos na periferia. Fotomicrografia da lesão aos 90 dias após a inoculação de *L. (V.) braziliensis*. 200 X.

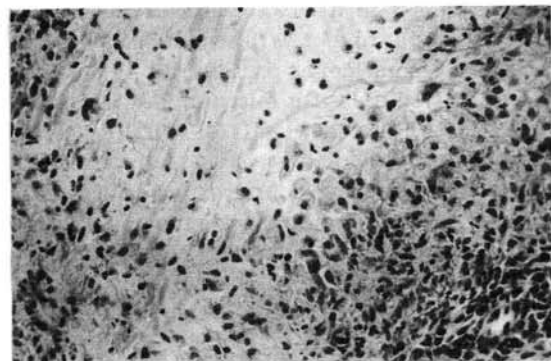


Fig. 5 — Área de necrose, com alguns neutrófilos no seu interior; notar a presença de macrófagos e, possivelmente, fibroblastos, ao redor dessa área. Fotomicrografia da lesão aos 120 dias após a inoculação de *L. (V.) braziliensis* 200 X.

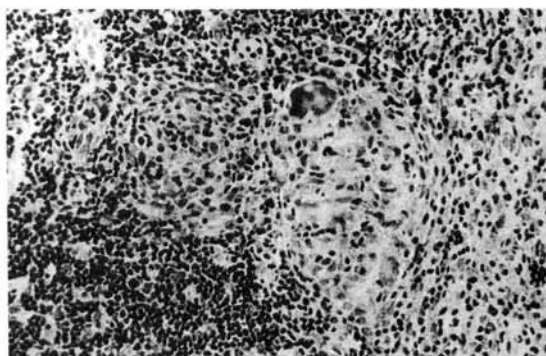


Fig. 6 — Granulomas epitelióides, vistos no seio do infiltrado de células mononucleadas, que cerca as áreas de necrose (não apanhadas na foto). Fotomicrografia da lesão aos 120 dias após a inoculação de *L. (V.) braziliensis*. 200 X.

áreas de necrose apresentavam numerosos grânulos escuros e restos nucleares. Continuavam abundantes os granulomas epitelióides no infiltrado.

Depois de 180 dias, a necrose ainda estava presente, envolvida por macrófagos vacuolizados, sem parasitas. Células epitelióides apareciam junto a essas áreas ou formando pequenos granulomas no meio do infiltrado hipodérmico.

Aos 240 dias, em um dos animais, alguns infiltrados de polimorfonucleares ainda existiam na hipoderme. Havia também células gigantes, mas não granulomas epitelióides. Nos outros animais as lesões já haviam cicatrizado.

DISCUSSÃO

Nos animais inoculados com *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) lainsoni*, a infecção evoluiu em cerca de 90 e 120 dias, respectivamente, sem causar lesões ulceradas nos animais. Quanto ao parasitismo, ele foi constatado até o 60º dia após a inoculação, nos animais infectados com *L. (L.) amazonensis* e até o 90º dia, nos infectados com *L. (V.) lainsoni*. Por outro lado, nos animais inoculados com *L. (V.) braziliensis*, a infecção durou mais tempo (150 a 300 dias), assim como o parasitismo foi também mais prolongado (até os 180 dias). É interessante notar que nestes animais, houve ulceração espontânea das lesões, a qual

persistiu, pelo menos, por 30 dias, após o que teve início o processo de cicatrização.

Microscopicamente, observou-se que a infecção, independentemente da espécie de *Leishmania*, evoluiu sempre da mesma maneira, isto é, passando pelas mesmas etapas. O que variou foi a intensidade e a duração do processo. Houve, inicialmente, o aparecimento de um infiltrado denso, de células mononucleadas, que ocupava a parte profunda da derme e toda a espessura da hipoderme. Nesse infiltrado, surgiram, no segundo mês de evolução, grupos de macrófagos contendo parasitas (amastigotas). Em seguida, esses grupos de macrófagos aumentavam em número e tamanho, tornando-se confluentes e, após invasão por neutrófilos, sofriam necrose. Na infecção por *L. (V.) braziliensis*, as áreas de necrose eram mais extensas, avançando pela derme e produzindo ulceração. O crescimento dessas áreas parecia fazer-se à custa da aposição de novos macrófagos, também parasitados, até que não fossem mais encontrados macrófagos com parasitas. Nesse momento, ou mesmo antes, surgiam granulomas epitelióides, alguns com células gigantes, no meio do infiltrado, os quais tendiam a desaparecer nas fases tardias. Por fim, restavam apenas as células mononucleadas, formando um infiltrado semelhante ao original. Com a proliferação fibroblástica junto às áreas de necrose — que substituiu as áreas necrosadas por tecido conjuntivo — e com a regressão do infiltrado inespecífico, o processo entrava na etapa final, de cicatrização, mesmo que não tivesse ocorrido ulceração.

Resumindo, o processo passa pelas seguintes etapas em sua evolução: 1) infiltrado inespecífico crônico; 2) nódulo macrófágico (com numerosos parasitas); 3) necrose das células parasitadas; 4) granuloma epitelióide; 5) absorção da área necrosada (forma-se, às vezes, um granuloma de corpo estranho); 6) infiltrado inespecífico crônico residual; e 7) cicatrização. Esta seqüência de eventos mostra que passada a fase inicial, exsudativa, na qual a maioria das promastigotas presentes no inóculo seria destruída, algumas que escaparam, fagocitadas por macrófagos, passam a se reproduzir dentro destas células, sob a forma amastigota. A partir desta fase parece haver ativação dos macrófagos, talvez re-

lacionado ao desenvolvimento da hipersensibilidade celular, que passariam a destruir as amastigotas no seu interior. Experimentos *in vitro* (BEHIN et. al.³; NACY, et. al.⁷) têm demonstrado que a ativação de macrófagos, através da adição de linfocinas ao meio de cultura, aumenta a capacidade destas células em destruir as amastigotas de *L. (L.) tropica*. Em modelo *in vivo*, ANDRADE et. al.^{1, 2} verificaram o desenvolvimento de hipersensibilidade celular em raças susceptível (Balb/c) e resistente (A/J) de camundongos infectados por *L. (L.) amazonensis*, porém, sem evidências de alterações degenerativas de amastigotas do parasita no interior dos macrófagos desses animais. No presente trabalho, notou-se, entre os 60º e 90º dias de infecção por *L. (L.) amazonensis*, alterações bastante sugestivas de destruição do parasita nos macrófagos do primata, de modo que, tais alterações, tornavam reconhecíveis apenas esboços das amastigotas. Notou-se ainda que no período da regressão das lesões em 4 dos animais, também, não foi mais possível demonstrar amastigotas do parasita em esfregaço das biópsias. Nestes animais não se conseguiu evidenciar resposta de hipersensibilidade celular (SILVEIRA et. al.¹²), através do teste de Montenegro.

Na necrose, dois mecanismos poderiam estar envolvidos: um, seria relacionado à hipersensibilidade celular e, o outro, à ativação do complemento. Neste sentido, ANDRADE et. al.^{1, 2} já sugeriram que a necrose só ocorreria quando os sinais de hipersensibilidade celular fossem evidentes. Segundo estes autores, a necrose dos macrófagos parasitados se daria através de ação citotóxica por linfócitos T sensibilizados, ao reconhecerem antígenos parasitários na membrana destas células. De outro modo, RIDLEY⁸, RIDLEY & RIDLEY^{9, 10} e MAGALHÃES et. al.^{4, 5} acreditam que a necrose seria resultado da expressão de antígenos dos parasitas, pelos macrófagos, em sua membrana onde haveria a formação de complexos antígeno-anticorpo, que ativariam o complemento. O complemento e/ou os leucócitos por ele atraídos seriam os responsáveis pela necrose dos macrófagos. Neste trabalho, a necrose foi observada em maior intensidade nas lesões produzidas por *L. (V.) braziliensis*. No grupo de 5 animais inoculados com esta espécie, 2 desenvolveram hipersensibilidade ce-

lular, evidenciada através do teste de Montenegro, aos 60 dias após a inoculação do parasita (SILVEIRA et. al.¹²), momento no qual o exame microscópico das lesões mostrou áreas incipientes de necrose.

Na seqüência, uma vez eliminadas as amastigotas e os macrófagos que as continham, formaram-se granulomas epitelióides, cuja patogenia ainda é desconhecida. Neste estudo, esses elementos foram observados associados ou não à necrose dos tecidos, o que também é visto na leishmaniose cutânea humana e, que, segundo RIDLEY⁹ e MAGALHÃES et. al.⁶ poderiam representar uma reação mediada pela presença de imunocomplexos na vigência de excesso de anticorpos. Na seqüência final não haveria mais parasitas e ocorreria a resolução e cicatrização das lesões.

Essa resposta dinâmica, com a participação de vários elementos da resposta imune determinando a evolução da lesão, poderia, talvez, também explicar as formas anérgicas, causadas por L. (*L.*) *amazonensis* em humanos. Nesta forma não há necrose — apesar da grande quantidade de anticorpos existentes no soro dos pacientes — porque os macrófagos, não sofrendo ativação (dada a imunidade celular comprometida), são incapazes de expressar antígenos do parasita em sua superfície, impedindo a formação de complexos e a conseqüente ativação do complemento. A necrose teria, assim, o efeito benéfico de eliminar grande parte dos parasitas contidos nos macrófagos.

Este estudo demonstrou, também, a importância do primata *Cebus apella* como modelo para estudos experimentais sobre a leishmaniose cutânea, pela sua semelhança com a evolução da patologia humana. Por esta razão, é propósito de nosso grupo estender as observações, objeto do presente relato, aos aspectos imunopatológicos das infecções produzidas por diferentes espécies de *Leishmania*, responsáveis pela doença no homem.

SUMMARY

Experimental cutaneous Leishmaniasis: III - Histopathological aspects of the evolution of cutaneous lesions produced in *Cebus apella* (Pri-

mates: Cebidae) by *Leishmania* (*Viannia*) *lainsoni*, L. (*V.*) *braziliensis* and L. (*Leishmania*) *amazonensis*.

We have studied the histopathological aspects related to the evolution of cutaneous lesions experimentally produced in the monkey *Cebus apella* (Primates: Cebidae) by *Leishmania* (*V.*) *lainsoni*, L. (*V.*) *braziliensis* and L. (*L.*) *amazonensis*. Microscopical examination of a serie of biopsies obtained from these animals showed the kinetics of the cutaneous lesions regarding three species of *Leishmania* inoculated, as follows: 1) an initial non-specific chronic inflammatory infiltrate; 2) macrophagic nodules; 3) necrosis of parasitized phagocytic cells; 4) epithelioid granuloma; 5) absorption of the necrotic area (sometimes forming "foreign-body granuloma"); 6) a non-specific residual inflammatory infiltration; and 7) cicatrization. These pathological processes are, of course, responsible for both development and resolution of the leishmaniotic lesion. We also discuss some immunopathological mechanisms probably related with the sequential events, and that could be also responsible for the different clinical aspects found in man.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Sr. Manoel Carmelino Mendes de Souza, pela dedicação e presteza no manejo dos primatas. Aos Drs. José Augusto Muniz e Marco Aurélio Malacco, médicos veterinários responsáveis pelo Centro Nacional de Primatas, pelo apoio técnico durante este trabalho. Aos Srs. Antonio Francisco Pires Martins e Raimundo da Cunha Mendonça, pelo auxílio na coleta de biópsias dos primatas e, ao Sr. Deocléciano Galiza, pelo serviço de histotécnica.

Este trabalho foi realizado com apoio da Fundação Serviços de Saúde Pública, MS, Brasil; Wellcome Trust, Londres; e UNDP/WORLD BANK/WHO — SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A.; REED, S. C.; ROTERS, S. B. & SADIGURSKY, M. — Immunopathology of experimental cutaneous leishmaniasis. Amer. J. Path., 114: 137-148, 1984.

SILVEIRA, F. T.; MORAES, M. A. P.; LAINSON, R. & SHAW, J. J. — Leishmaniose cutânea experimental. III — Aspectos histopatológicos do comportamento evolutivo da lesão cutânea produzida em *Cebus apella* (Primates: Cebidae) por *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *L. (V.) braziliensis* e *L. (Leishmania) amazonensis*. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 32(6): 387-394, 1990.

2. ANDRADE, Z. A.; REED, S. G.; ROTERS, S. B. & SADI-GURSKY, M. — Patogenia da leishmaniose cutânea experimental. A importância da necrose na eliminação dos parasitas das lesões. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 17: 187-197, 1984.
3. BEHIN, R.; MAUEL, J. & SORDAT, S. — *Leishmania tropica*: pathogenicity and in vitro macrophage function in strains of inbred mice. *Exp. Parasit.*, 48: 81-91, 1979.
4. MAGALHÃES, A. V.; MORAES, M. A. P.; RAICK, A. N.; LLANOS-CUENTAS, A.; COSTA, J. M. L.; CUBA-CUBA, C. & MARSDEN, P. D. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*: 1 — Padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28: 253-262, 1986.
5. MAGALHÃES, A. V.; MORAES, M. A. P.; RAICK, A. N.; LLANOS-CUENTAS, A.; COSTA, J. M. L.; CUBA-CUBA, C. & MARSDEN, P. D. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*: 2 — Resposta humoral tissular. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28: 293-299, 1986.
6. MAGALHÃES, A. V.; MORAES, M. A. P.; RAICK, A. N.; LLANOS-CUENTAS, A.; COSTA, J. M. L.; CUBA-CUBA, C. & MARSDEN, P. D. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*: 3 — Reação celular nos tecidos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28: 300-311, 1986.
7. NACY, C. A.; MELTZER, M. S.; LEONARD, E. J. & WYLER, D. J. — Intracellular replication and lymphokine-induced destruction of *Leishmania tropica* in C3H/HeN mouse macrophages. *J. Immunol.*, 127: 2381-2386, 1981.
8. RIDLEY, D. S. — The pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 73: 150-160, 1979.
9. RIDLEY, D. S. & RIDLEY, M. J. — The evolution of the lesion in cutaneous leishmaniasis. *J. Pathol.*, 141: 83-96, 1983.
10. RIDLEY, M. J. & RIDLEY, D. S. — Cutaneous leishmaniasis: immunocomplex formation and necrosis in the acute phase. *Brit. J. exp. Pathol.*, 65:327-336, 1984.
11. SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; SHAW, J. J.; GARCEZ, L. M.; SOUZA, A. A.; BRAGA, R. R. & ISHIKAWA, E. A. — Leishmaniose cutânea experimental: I — Sobre a susceptibilidade do primata *Cebus apella* (Cebidae) à infecção pela *Leishmania (Viannia) lainsoni*. Silveira, Shaw, Braga & Ishikawa, 1987. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22: 125-130, 1989.
12. SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; SHAW, J. J.; GARCEZ, L. M.; SOUZA, A. A.; BRAGA, R. R. & ISHIKAWA, E. A. Y. — Leishmaniose cutânea experimental: II — Aspectos evolutivos da infecção no primata *Cebus apella* (Cebidae) pela *Leishmania (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 23, 1990 (no prelo).

Recebido para publicação em 14/2/1990.