

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/342013845>

# Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários 227 LEISHMANIOSES NO BRASIL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Chapter · June 2020

CITATIONS

0

READS

141

6 authors, including:



**Fredy Galvis Ovallos**

University of São Paulo

37 PUBLICATIONS 270 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Investigación sobre determinantes de la carga del dengue e intervenciones para su reducción. La Guajira, Caribe. [View project](#)



Ecological parameters related to vector capacity of leishmanias potential vectors [View project](#)

## LEISHMANIOSES NO BRASIL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS

**Fredy Galvis-Ovallos<sup>1</sup>, Rafaella Albuquerque e Silva<sup>2</sup>, Vanessa Gusmon da Silva<sup>3</sup>,  
Priscila Basan Sabio<sup>1</sup>, Eunice Aparecida Bianchi Galati<sup>1</sup>**

1. Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia, Laboratório de Entomologia em Saúde Pública, São Paulo, São Paulo, Brasil;
2. GT – Leishmanioses, Coordenação Técnica das Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV), DEIDT/Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília – DF, Brasil;
3. Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, São Paulo, São Paulo, Brasil.

### RESUMO

As leishmanioses são doenças causadas pela infecção com protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidas ao humano pela picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos. De forma geral, as leishmanioses podem ser divididas em Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Tegumentar (LT) e estão amplamente distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais, sendo consideradas doenças negligenciadas. As leishmanioses apresentam uma rede causal complexa com diferentes determinantes na esfera ambiental, social e cultural. A transmissão é modulada por condições ambientais que favorecem a interação de reservatórios das *Leishmania* com vetores e hospedeiros susceptíveis no espaço e no tempo. Nas Américas, a LV tem como agente etiológico *Leishmania infantum* que é transmitida por *Lutzomyia longipalpis*, espécie amplamente distribuída no Brasil. LV é a forma mais severa das leishmanioses, podendo ser fatal quando não tratada. A LT é causada por várias espécies de *Leishmania* que são transmitidas por uma ampla diversidade de flebotomíneos. No Brasil, os flebotomíneos são conhecidos popularmente como mosquito palha, birigui, entre outros e, até o momento, tem sido registradas 266 espécies. Todavia, poucas delas tem sido incriminadas como vetores dos agentes das leishmanioses. Neste capítulo, apresentamos alguns aspectos gerais das leishmanioses, incluindo informações dos agentes etiológicos, dos vetores, bem como a situação epidemiológica atual e uma descrição sucinta dos desafios e perspectivas para o controle. **Palavras-chave:** *Leishmania*, Epidemiologia e Doença negligenciada

### ABSTRACT

Leishmaniasis are diseases caused by the infection with protozoans of the *Leishmania*, genus, transmitted to humans by the bites of infected sand flies females. In general, leishmaniasis can be distinguish as visceral leishmaniasis (VL) and tegumentary leishmaniasis (LT) and are largely distributed in the tropical and subtropical regions being considered neglected diseases. Leishmaniasis shows a complex causal-web with different

determinants in the environmental, social and cultural spheres. The transmission is modulated by environmental conditions that contributes to the interaction between *leishmania* reservoirs, vectors and susceptible host in a spatial-temporal scale. The etiological agent of VL in the Americas is *Leishmania infantum* which is transmitted mainly by the sand fly *Lutzomyia longipalpis*, species broadly distributed in Brazil. VL is the more severe form of the leishmaniasis and if untreated could be fatal. LT is caused by various species of *Leishmania* and transmitted by a large diversity of sand flies. In Brazil, sand flies are known with common names including mosquito palha and birigui. and currently 266 species were registered, however, only some species have been incriminated as vectors of leishmaniasis agents. In this chapter, we presented some general aspects of leishmaniasis in Brazil, including information about the agents, vectors, the current epidemiological situation and a short description of some challenges and perspectives for their control.

**Keywords:** *Leishmania*, Epidemiology and Neglected Disease.

## 1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças tropicais que acometem, principalmente, pessoas em situação de vulnerabilidade social e são consideradas doenças negligenciadas de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2019). Amplamente distribuídas no mundo, as leishmanioses são encontradas em 98 países aproximadamente, em regiões tropicais e subtropicais (ALVAR et al., 2012; OMS, 2019).

No Brasil, as leishmanioses constituem importante problema de saúde pública, devido ao seu elevado número de casos registrados anualmente, ampla distribuição geográfica e a complexidade para o seu controle, que é inerente aos ciclos de transmissão que envolvem diversas espécies de vetores, agentes etiológicos e reservatórios (BRASIL, 2015). As leishmanioses são causadas por protozoários do gênero *Leishmania* Ross, 1903 (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) e transmitidas por pequenos dípteros da subfamília Phlebotominae, conhecidos popularmente como mosquito palha, birigui, tatuquira, asa branca, caravela, entre outros.

De acordo com as manifestações clínicas, as leishmanioses podem ser classificadas como leishmaniose visceral (LV) ou leishmaniose tegumentar (LT). A LV acomete órgãos como o fígado e o baço, e constitui a forma mais severa destas doenças que, quando não tratada, apresenta elevada letalidade (mortes entre aqueles que adoecem). A LT inclui as formas cutâneas, muco-cutânea e difusa (BRASIL, 2017) e, embora apresentem baixa mortalidade e sejam caracterizadas majoritariamente pela presença de lesões cutâneas, quando acometem a face do indivíduo, comprometem o septo nasal (formas muco-cutâneas), ou ainda, se apresentam disseminadas (difusa), podem causar impacto

psicossocial pela estigmatização do paciente, além de causar incapacidade temporária aos indivíduos acometidos.

As leishmanioses apresentam uma rede causal complexa com diferentes determinantes na esfera ambiental, social e cultural. Entre esses determinantes, a condição socioeconômica, desnutrição, migração, condições ambientais e mudanças climáticas, têm sido considerados como os principais fatores de risco associados à ocorrência das leishmanioses (OMS, 2019). No Brasil, nas últimas décadas, diferentes pesquisas têm mostrado a expansão geográfica da LV e aumento da notificação da LT, associadas a esses fatores. No estado de Mato Grosso, por exemplo, a expansão da LV e a distribuição dos principais vetores foi associada ao aumento do fluxo migratório e crescimento urbano desordenado (MESTRE; FONTES, 2007). Similarmente, no estado de São Paulo, pesquisas associaram a expansão da LV à construção de um gasoduto ligando a Bolívia ao Brasil, assim como o fluxo de pessoas por rodovias que cortam o território paulista (CARDIM et al., 2013; SEVÁ et al., 2017). Já em Pernambuco, a sua expansão foi associada ao aumento do fluxo migratório do Agreste e Sertão para a capital do estado, que associado ao déficit nutricional das crianças pode potencializar a ocorrência da LV de forma epidêmica (DANTAS-TORRES, 2006).

Outro fator de suma importância e que está relacionado ao maior número de casos e o avanço geográfico da LV no Brasil é a urbanização do seu principal vetor, *Lutzomyia longipalpis* (Lutz e Neiva, 1912) (Diptera: Phlebotominae), resultando em um maior contingente de susceptíveis expostos, quando comparado ao de áreas rurais (SALOMÓN et al., 2015). Acresce-se a isto, o aumento da migração de pessoas que contribui para a transferência de cães infectados de áreas endêmicas para áreas sem transmissão. Nestas, embora muitas vezes sem a presença de *Lu. longipalpis*, podem existir outras espécies de flebotomíneos (vetores permissivos) que podem vir a transmitir o agente e estabelecer novos focos de transmissão.

Em relação aos fatores de risco associados à ocorrência de casos da LT, destaca-se que são mais numerosos, devido à diversidade de agentes etiológicos, de vetores e de hospedeiros. Os aspectos bioecológicos associados a esses componentes, modulam de forma diferente a ocorrência da LT. As formas tegumentares podem ocorrer em ambientes de florestas primárias, associadas a atividades extrativistas, de lazer e entre outras (BRASIL, 2017). Todavia, a LT também pode ocorrer em ambientes rurais, onde remanescentes de mata favorecem o desenvolvimento de vetores e hospedeiros, e a

proximidade dos domicílios permite o contato dos humanos com vetores infetados (OPS, 2019).

Desse modo, no presente capítulo, apresentamos alguns aspectos epidemiológicos das leishmanioses, incluindo informações dos agentes etiológicos, dos vetores, da situação epidemiológica atual, bem como dos desafios e perspectivas para o controle.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 AGENTES ETIOLÓGICOS DAS LEISHMANIOSES

As leishmanioses possuem como agente etiológico protozoários do gênero *Leishmania*. São digenéticos, ou seja, para completar seu ciclo de vida necessitam parasitar mais de um hospedeiro (FORATTINI, 1973). No caso, um hospedeiro vertebrado e o outro invertebrado (vetor). No hospedeiro vertebrado apresentam-se como formas intracelulares – infectando macrófagos onde se multiplicam, e, no vetor (flebotomíneo), as formas amastigotas ingeridas durante o repasto sanguíneo das fêmeas se multiplicam em formas flageladas (extracelulares), denominadas promastigotas, no intestino do inseto (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012).

O ciclo no vetor inicia-se com a diferenciação das formas amastigotas em formas procíclicas que são pequenas formas móveis que abundam durante as primeiras 24 horas após o repasto sanguíneo (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012). A multiplicação destas formas ocorre dentro da matriz peritrófica, estrutura proteica, na qual o sangue é confinado para a sua digestão na parte posterior do intestino médio (abdominal) da fêmea. Entre 48 a 72 horas do repasto sanguíneo, as formas procíclicas se diferenciam em nectomonas, as quais escapam da matriz peritrófica e se fixam nas microvilosidades do epitélio no lúmen do intestino. No quarto e quinto dia após o repasto, as formas nectomonas migram para a região anterior do intestino médio (torácica) e se diferenciam em formas leptomonas, que entram em um novo ciclo proliferativo, onde se diferenciam em haptomonas que colonizam a válvula estomodeal, e finalmente, em formas metacíclicas infectivas. No intestino médio torácico, ocorre um grande acúmulo de flagelados que produzem filamentos proteofosfoglicanos, formando um tampão semelhante a gel (gel secretado pelas promastigotas) que obstrui o intestino. As formas haptomonas causam danos ao

revestimento de quitina e às células epiteliais da válvula estomodeal, interferindo no seu funcionamento que em um repasto sanguíneo subsequente da fêmea, facilita o refluxo do sangue juntamente com as formas metacíclicas infectantes devido à barreira formada pelo tampão (GOSSAGE; ROGERS; BATES, 2003; BATES, 2007; DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012).

O gênero *Leishmania* possui os subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, sendo possível identificá-los de acordo com o local de desenvolvimento no interior do intestino do vetor. As espécies do subgênero *Leishmania* se desenvolvem no intestino médio e anterior do intestino, denominadas espécies suprapiláricas, enquanto que as espécies do subgênero *Viannia* se desenvolvem no intestino médio, anterior e posterior, e são denominadas peripiláricas (LAINSON; WARD; SHAW, 1977). No Brasil tem sido registrada oito espécies de *Leishmania* (Quadro 1), incluindo a *L. (Leishmania) infantum* Nicolle, 1908, agente da LV, assim como as principais espécies associadas a ocorrência das formas dermatópicas: *L. (Viannia) braziliensis* (Vianna, 1911), *L. (Viannia) guyanensis* Floch, 1954 e *L. (Leishmania) amazonensis* Lainson & Shaw, 1972.

**Quadro 1.** Distribuição das espécies de *Leishmania* e as formas clínicas, assim como os vetores e os reservatórios comprovados ou suspeitos envolvidos na transmissão da LT no Brasil.

<b>Espécie de <i>Leishmania</i></b>	<b>Unidades Federativas</b>	<b>Forma clínica</b>	<b>Vetores (comprovados ou suspeitos)</b>	<b>Reservatórios (comprovados ou suspeitos)</b>
<i>L.(L.) infantum</i>	AL, AP, BA, CE, DF, ES, GO, MA, MG, MT, MS, PA, PB, PE, PI, PR, RJ, RN, RO, RR, RS, SC, SE, SP, TO,DF	LV	<i>Lutzomyia longipalpis</i> , <i>Lu. cruzi</i> , <i>Migonemyia migonei</i> , <i>Pintomyia fischeri</i>	<i>Canis familiaris</i> , <i>Cerdocyon thous</i> , <i>Dusicyon vetulus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i>
<i>L. (L.) amazonensis</i>	AC, AM, BA, CE, GO, MA, MG, MT, MS, PA, RO, SC, TO	LC, LCD	<i>Bichromomyia flaviscutellata</i> , <i>Bi. reducta</i> , <i>Bi. olmeca nociva</i> , <i>Bi. olmeca bicolor</i> , <i>Nyssomyia whitmani</i> ,	<i>Proechimys</i> spp., <i>Oryzomys</i> spp.

<i>L. (V.) braziliensis</i>	AC, AL, AM, AP, BA, CE, DF, ES, GO, MA, MG, MT, MS, PA, PB, PE, PI, PR, RJ, RN, RO, RR, RS, SC, SE, SP, TO	LC, LM	<i>Psychodopygus wellcomei</i> , <i>Nyssomyia whitmani</i> , <i>Ny. intermedia</i> , <i>Ny. neivai</i> , <i>Ny. shawi</i> , <i>Ny. whitmani</i> , <i>Evandromyia edwardsi</i> , <i>Migonemyia migonei</i> , <i>Pintomyia fischeri</i> , <i>Pi. pessoai</i> , <i>Psychodopygus amazonensis</i> , <i>Ps. chagasi</i> , <i>Ps. hirsutus hirsutus</i> , <i>Ps. paraensis</i> , <i>Ps. squamiventris</i>	<i>Bolomys</i> spp., <i>Nectomys</i> spp., <i>Rattus rattus</i> , <i>Akodon arviculoides</i> , <i>Thrichomys</i> spp.
<i>L. (V.) guyanensis</i>	AC, AM, AP, PA, RR	LC, LM	<i>Nyssomyia umbratilis</i> , <i>Ny. anduzei</i> , <i>Ny. whitmani</i>	<i>Choloepus</i> spp. <i>Tamandua</i> spp. <i>Didelphis</i> spp. <i>Proechimys</i> spp.
<i>L. (V.) lainsoni</i>	AC, PA, RO	LC	<i>T. ubiquitous</i>	<i>Agouti paca</i>
<i>L. (V.) naiffi</i>	AM, PA,	LC	<i>Ps. amazonensis</i> , <i>Ps. ayrozai</i> , <i>Ps. paraensis</i> , <i>Ps. squamiventris</i>	<i>Dasytus novemcinctus</i>
<i>L. (V.) shawi</i>	MA, PA, PI	LC	<i>Nyssomyia whitmani</i>	<i>Cebus apella</i> , <i>Chiropotes satanus</i> , <i>Nasua nasua</i> , <i>Bradypus tridactylus</i> , <i>Choloepus didactylus</i>
<i>L. (V.) lindenberg</i>	PA	LC	<i>Nyssomyia antunesi</i>	desconhecido

Legenda: AC – Acre, AL – Alagoas, AM – Amazonas, AP – Amapá, BA – Bahia, CE – Ceará, DF – Distrito Federal, ES – Espírito Santo, GO – Goiás, MA – Maranhão, MG – Minas Gerais, MT – Mato Grosso, MS – Mato Grosso do Sul, PA – Pará, PB – Paraíba, PE – Pernambuco, PI – Piauí, PR – Paraná, RJ – Rio de Janeiro, RN – Rio Grande do Norte, RO – Rondônia, RR – Roraima, RS – Rio Grande do Sul, SC – Santa Catarina, SE – Sergipe, SP – São Paulo, TO – Tocantins; LC – leishmaniose cutânea, LCD – leishmaniose cutânea difusa, LM – leishmaniose mucocutânea. (BRASIL, 2017, OMS, 2019, MIRANDA; DIAS, 2011)



## 2.2 RESERVATÓRIOS DOS AGENTES ETIOLÓGICOS DAS LEISHMANIOSES

Devido à diversidade das espécies dos agentes etiológicos, os reservatórios das leishmanias incluem uma ampla variedade de vertebrados, principalmente animais silvestres, e no caso da LV, também animais domésticos. Mamíferos das ordens Didelphimorphia, Pilosa, Cingulata, Rodentia, Carnivora, Primata e Chiroptera apresentam espécies comprovadas ou suspeitas de participarem como reservatórios das leishmanias (ROQUE; JANSEN, 2014). Todavia, a maioria das espécies ainda são consideradas suspeitas pela ausência de pesquisas que comprovem seu papel epidemiológico nos ciclos de transmissão (BRASIL, 2017). As principais espécies comprovadas ou suspeitas de serem reservatórios são apresentadas no quadro 1.

Para a LV, os cães domésticos (*Canis lupus familiaris*) constituem o principal reservatório de *Le. infantum*, sendo fonte de infecção aos vetores e fator de risco para a ocorrência de casos humanos (DEANE; DEANE, 1955; ALENCAR, 1959). No entanto, o papel epidemiológico de outros animais domésticos, como gatos (*Felis Catus*), ainda precisa ser melhor elucidado (SILVA et al., 2010). As raposas das espécies *Cerdocyon thous* e *Dusicyum vetulus* têm sido apontadas entre os reservatórios silvestres da doença (DEANE; DEANE, 1954), enquanto que o papel epidemiológico dos gambás, incluindo as espécies *Didelphis marsupialis*, *D. albiventris*, e *D. aurita*, necessita de mais esclarecimentos (CARREIRA et al., 2012; CARRANZA-TAMAYO; WERNECK; ROMERO, 2016; BRASIL, 2017).

Quanto aos reservatórios dos agentes causadores da LT, há ainda necessidade de mais investigação para sua incriminação, uma vez que são majoritariamente silvestres. As três principais espécies de leishmanias que causam manifestação tegumentar no Brasil apresentam como reservatórios tanto espécies silvestres quanto sinantrópicas, como preguiças, tamanduás, gambás e principalmente roedores (BRASIL, 2017). Para a *Le. amazonensis*, roedores de dois gêneros, *Proechimys* e *Oryzomys*, têm sido descritos como reservatórios, enquanto que para *Le. guyanensis*, tem sido apontadas preguiças do gênero *Choloepus*, tamanduás do gênero *Tamandua* e gambás do gênero *Didelphis* (OPS, 2019). Para a *Le. braziliensis*, devido a sua ampla distribuição, uma lista maior de reservatórios tem sido descrita na literatura, principalmente de roedores (Quadro 1). Para uma atualização mais profunda sobre os reservatórios comprovados e suspeitos, recomenda-se a leitura da revisão de Roque; Jansen (2014).

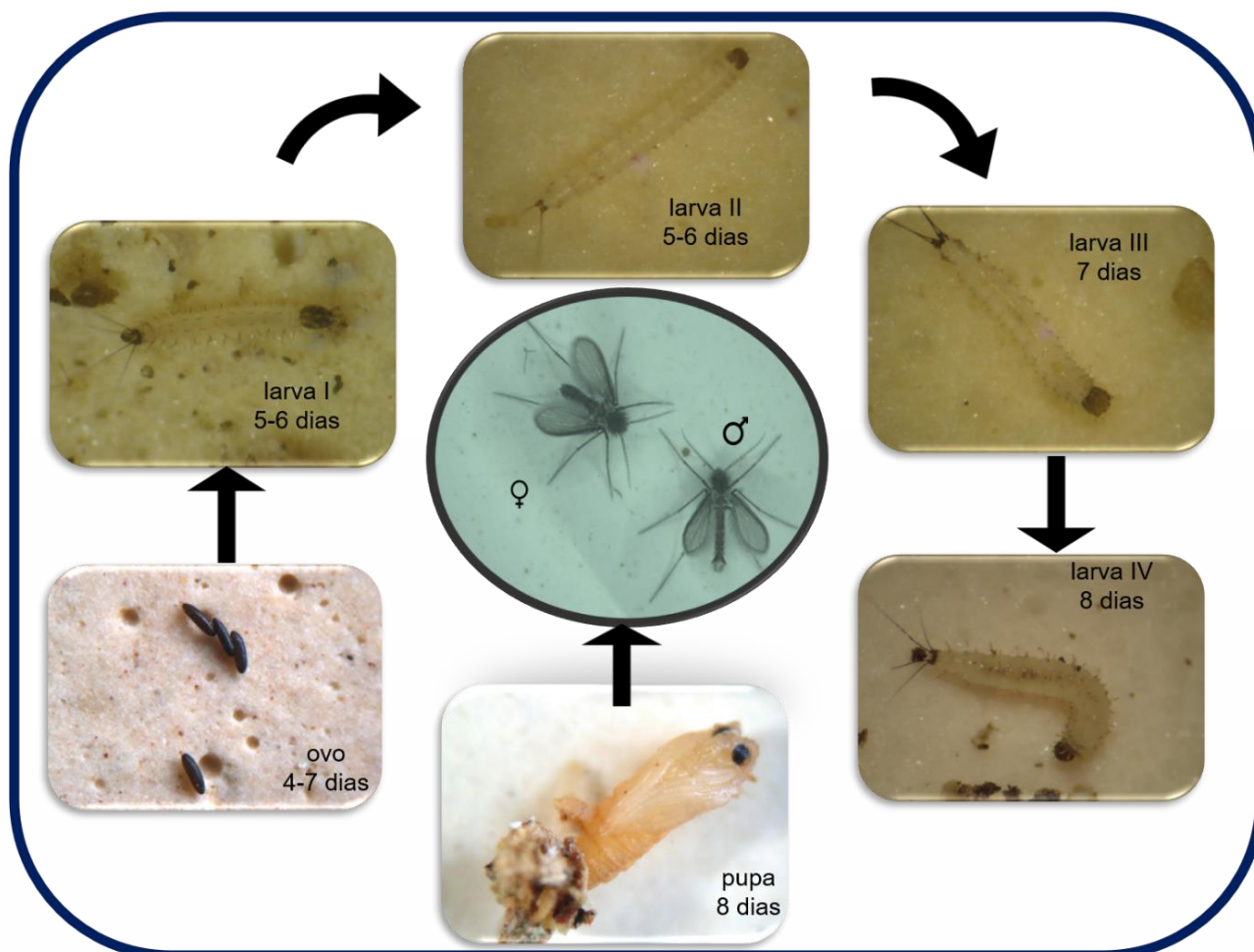


## 2.3 VETORES DAS LEISHMANIAS

Os vetores dos agentes etiológicos das leishmanioses estão classificados na família Psychodidae e subfamília Phlebotominae. No mundo, são descritas 1026 espécies (994 atuais e 32 fósseis); nas Américas são 546, das quais 529 são atuais e 17 fósseis (GALATI, 2019), sendo 266 delas registradas no Brasil (GALATI, 2019). No entanto, apenas cerca de 10% dessas espécies são incriminadas ou suspeitas de transmitirem os agentes causadores das leishmanioses (CIPA GROUP, 1999; MAROLI et al., 2013).

Os flebotomíneos habitam ambientes de floresta primária, assim como em remanescentes de mata nas áreas rurais ou urbanas e cavernas (GALATI, 2019). Algumas espécies se adaptaram ao ambiente antrópico, ocorrendo em peridomicílios de ambiente rural ou urbano. Os machos se alimentam de seiva de plantas que fornecem a energia necessária para a sobrevivência e reprodução. As fêmeas, além de açúcares presentes nas seivas, precisam de sangue como fonte de proteína para o desenvolvimento dos ovos (FORATTINI, 1973).

Os flebotomíneos são insetos holometábolos, que na fase imatura passam pela fase de ovo, larval (quatro estádios) e pupa (Figura 1). A duração da fase imatura, que ocorre em ambiente terrestre, rico em matéria orgânica e protegido da luz solar direta, tem duração média de 45 dias, todavia, podendo variar de acordo com a espécie, temperatura e fonte de alimentação (RANGEL et al., 1985; GALVIS-OVALLOS, 2016). Os adultos deslocam-se em voos curtos e sua dispersão depende da disponibilidade de alimento, mas em geral, não se afastam muito de seus abrigos. Estudos mostram que em áreas abertas e com vento, os flebotomíneos podem se deslocar por até dois quilômetros de distância; todavia, em condições favoráveis de oferta de alimento e abrigos, sua dispersão não ultrapassa 200 metros (FORATTINI, 1973; KILLICK-KENDRICK et al., 1984; ALEXANDER; YOUNG, 1992; GALVIS-OVALLOS et al., 2018).



**Figura 1.** Representação do ciclo vida de flebotomíneos representado por *Nyssomyia withmani*.

Imagens ilustrativas com diferentes escalas.

## 2.4 PRINCIPAIS VETORES DAS LEISHMANIAS NO BRASIL

Embora o Brasil possua uma elevada diversidade de espécies de flebotomíneos, para poucas tem sido demonstrado o seu papel epidemiológico como vetores na transmissão das leishmanias. Isto porque, a incriminação de uma espécie como vetor depende da análise dos parâmetros da capacidade vetorial, o que é basicamente uma estimativa da eficiência com que uma espécie pode transmitir um patógeno (GARRETT-JONES; SHIDRAWI, 1969). A capacidade vetorial envolve parâmetros como a densidade do vetor, o hábito de picada, a sobrevivência da população do vetor e a competência vetorial, que implica na capacidade de se infectar e transmitir o patógeno para um hospedeiro. Portanto, este último parâmetro envolve a relação parasita-vetor que determinará a eficiência no desenvolvimento de formas infectivas do parasita no vetor (REISEN, 1989;

GALVIS-OVALLOS et al., 2017). Poucos são os estudos que abordam a capacidade vetorial dos flebotomíneos (CASANOVA; NATAL; SANTOS, 2009), sendo a maioria das espécies apontadas como vetores potenciais com base em critérios epidemiológicos, incluindo a densidade no foco da transmissão e distribuição geográfica coincidente com a ocorrência dos casos humanos. No Brasil, as espécies com maior grau de evidências sobre seu papel na transmissão dos agentes das leishmanioses são apresentadas a seguir.

#### **2.4.1 *Bichromomyia flaviscutellata***

Embora apresente hábitos alimentares pouco antropofílicos, é considerada como o principal vetor da *Le. amazonensis* (LAINSON; SHAW, 1968). A sua alta atratividade por roedores do gênero *Proechimys*, principais reservatórios da *Le. amazonensis*, indica que sua densidade é mais elevada a nível do chão, e justamente por apresentar esta característica comportamental, *Bi. flaviscutellata* possui voos baixos, sendo facilmente coletada por armadilha de Disney, utilizando roedores como isca (LAINSON; SHAW, 1968; DORVAL et al., 2010). Apresenta ampla distribuição geográfica no país, com maior densidade nos estados localizados sob influência do bioma amazônico (Acre, Amapá, Amazonas e Roraima). Também tem sido descrita em áreas da Mata Atlântica (Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo e Pará), Caatinga (Ceará) e Cerrado (Maranhão, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rondônia e Tocantins) (GALATI, 2019). A princípio, *Bi. flaviscutellata* era considerada estritamente silvestre, entretanto, estudos recentes apontam para uma alteração comportamental, com potencial grau de sinantropismo pela sua adaptação a ambientes sob pressões ecológicas, tais como áreas de vegetação secundária e ambientes com alterações antrópicas (REBÊLO et al., 1999; BARROS; REBÊLO; SILVA, 2000; FURTADO et al., 2016).

#### **2.4.2 *Migonemyia migonei***

Essa espécie está associada à transmissão de *Le. braziliensis* em diversas regiões do Brasil, principalmente para os estados do Ceará e Rio de Janeiro (AZEVEDO; RANGEL; QUEIROZ, 1990; RANGEL; LAINSON, 2009). Apresenta alto grau de antropofilia e hábitos alimentares oportunistas. Também é vetor da *Le. infantum* (GUIMARÃES et al., 2016; BRASIL, 2017). No Brasil, *Mg. migonei* apresenta ampla distribuição geográfica, presente nos seguintes estados: Acre, Alagoas, Amapá, Amazonas, Bahia, Ceará, Espírito Santo,

Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Roraima, Tocantins, Santa Catarina, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul (GALATI, 2019).

#### **2.4.3 *Nyssomyia intermedia***

Apresenta alto grau de antropofilia e está associada a transmissão de *Le. braziliensis*, principalmente na região Sudeste do Brasil, ocorrendo tanto em ambiente silvestre, quanto em ambiente antrópico associados ao peri e intradomicílio (RANGEL et al., 1984; SILVA; GOMES, 2001; AFONSO et al., 2005). Embora com ampla distribuição geográfica no Brasil, essa espécie é predominante nas áreas de Mata Atlântica dos estados do Rio de Janeiro e São Paulo. Também tem sido registada em Alagoas, Bahia, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe e Tocantins (GALATI, 2019).

#### **2.4.4 *Nyssomyia neivai***

Essa espécie está associada com a transmissão de *Le. braziliensis* principalmente nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, sendo encontrada em ambientes mais secos e frios do país quando comparada com *Ny. intermedia* (MARCONDES; LOZOVEI; VILELA, 1998), bem como em ambiente antrópico de peri e intradomicílio, onde é altamente atraída pelo homem (BRASIL, 2017). No Brasil, *Ny. neivai* tem sido registrada no Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo (GALATI, 2019).

#### **2.4.5 *Nyssomyia umbratilis***

Considerada o principal vetor da *Le. guyanensis* (OPS, 2019). Estudos ecológicos demonstraram que *Ny. umbratilis* apresenta maior densidade na copa das árvores, prevalecendo o ciclo silvestre (AZEVEDO et al., 1993). Essa espécie geralmente se alimenta em animais silvestres e, posteriormente, repousa em estratos mais baixos, podendo ser encontrada no tronco das árvores de grande porte. *Nyssomyia umbratilis* demonstra ser bastante antropofílica, uma vez que ataca avidamente o homem quando este

adentra no ambiente silvestre (AZEVEDO et al., 1993). No Brasil, a espécie apresenta distribuição principalmente na região amazônica, sendo registrada nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia e Roraima, assim como também nos estados de Pernambuco, Ceará e Alagoas (GALATI, 2019).

#### **2.4.6 *Nyssomyia whitmani***

Constitui um dos principais vetores de importância epidemiológica por apresentar a maior distribuição geográfica no Brasil, não sendo registrada apenas nos estados de Roraima e Santa Catarina (GALATI, 2019). *Nyssomyia whitmani* está associada, principalmente, à transmissão de *Le. braziliensis*, mas também de *Le. amazonensis*, *Le. guyanensis* e *Le. shawi* (BRASIL, 2017). Apontada como um complexo de espécies, apresenta padrões comportamentais distintos dependendo da localidade onde se encontra (LAINSON, 1988).

#### **2.4.7 *Pintomyia fischeri***

Apontada como vetor secundário da *Le. braziliensis* devido a sua abundância em áreas de transmissão, bem como pela endofilia e antropofilia comprovada (BRASIL, 2017; SUCEN, 2018), essa espécie também é considerada vetor suspeito da *Le. infantum* na região da Grande São Paulo (GALVIS-OVALLOS et al., 2017) e em Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RÊGO et al., 2019). Está amplamente distribuída nos estados da Bahia, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Espírito Santo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo (GALATI, 2019), todavia suas maiores abundâncias são observadas no bioma da Mata Atlântica.

#### **2.4.8 *Pintomyia pessoai***

Vetor secundário da *Le. braziliensis* – principalmente por evidência epidemiológica (BRASIL, 2017) – que, no Brasil, está distribuído nos estados da Bahia, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo (GALATI, 2019).

#### **2.4.9 *Psychodopygus wellcomei***

Considerado um dos principais vetores da *Le. braziliensis*, com hábito principalmente silvestre, apresenta alto grau de antropofilia, podendo se alimentar, inclusive, durante o dia (RANGEL; LAINSON, 2009). No Brasil a espécie está distribuída nos estados do Amazonas, Ceará, Maranhão, Pará, Pernambuco e Rio Grande do Norte (GALATI, 2019).

#### **2.4.10 *Psychodopygus ayrozai***

No Brasil, a espécie apresenta ampla distribuição geográfica com presença nos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Bahia, Espírito Santo, Maranhão, Mato Grosso, Minas Gerais, Pará, Paraná, Rio de Janeiro, Rondônia, Roraima, Santa Catarina e São Paulo (GALATI, 2019). Essa espécie é apontada como vetor da *Le. naiffi* e estudos demonstram que *Ps. ayrozai* possui distintos graus de antropofilia, dependendo da localidade (LAINSON, 2010), com alto grau de antropofilia na região montanhosa do Sudeste do Brasil (PINTO et al., 2010).

#### **2.4.11 *Trichophoromyia ubiquitalis***

Responsável pela transmissão da *Le. lainsoni*, é uma espécie muito abundante em focos de transmissão na região Amazônica, sendo encontrada nos estados de Acre, Pará e Rondônia (GALATI, 2019). Embora, apresente baixo grau antropofílico no seu hábitat natural, estudos ainda são necessários para conhecer o papel epidemiológico desta espécie na transmissão de outras leishmanioses (BRASIL, 2017; RANGEL; LAINSON, 2003).

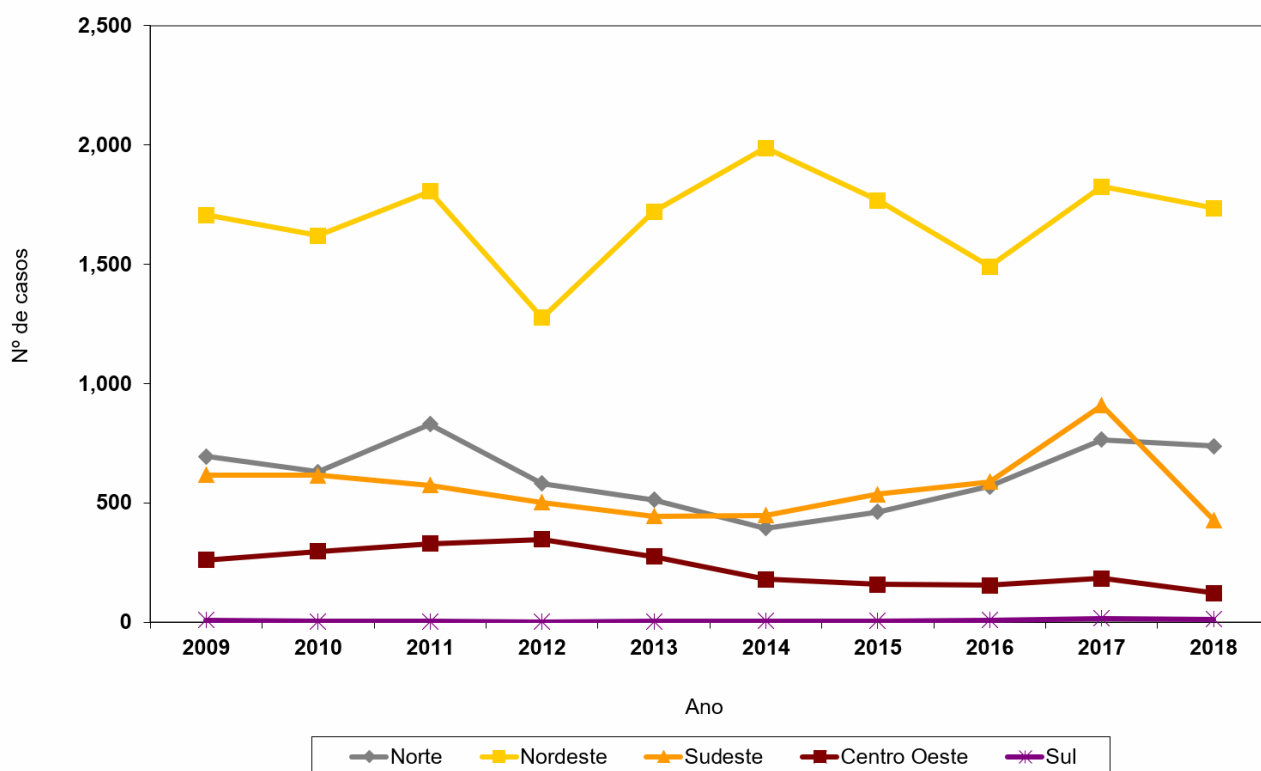
### **2.5 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DAS LEISHMANIOSES NO BRASIL**

No Brasil, a LV é causada pela espécie *Le. infantum* e apresenta animais silvestres e domésticos como reservatórios, sendo seu principal vetor a espécie *Lu. longipalpis* (OPS, 2019), que apresenta ampla distribuição geográfica, sendo registrada em 25 dos 26 estados da Federação. No entanto, *Lu. cruzi* e *Mg. migonei* também são reconhecidas como vetores, respondendo pela transmissão em áreas endêmicas delimitadas (BRASIL, 2015). Outra espécie que tem chamado a atenção é a *Pi. fischeri*, vetor potencial na região



metropolitana de São Paulo (GALVIS-OVALLOS et al., 2017), assim como em outras áreas na região Sul do Brasil, onde o principal vetor não tem sido registrado (RÊGO et al., 2019).

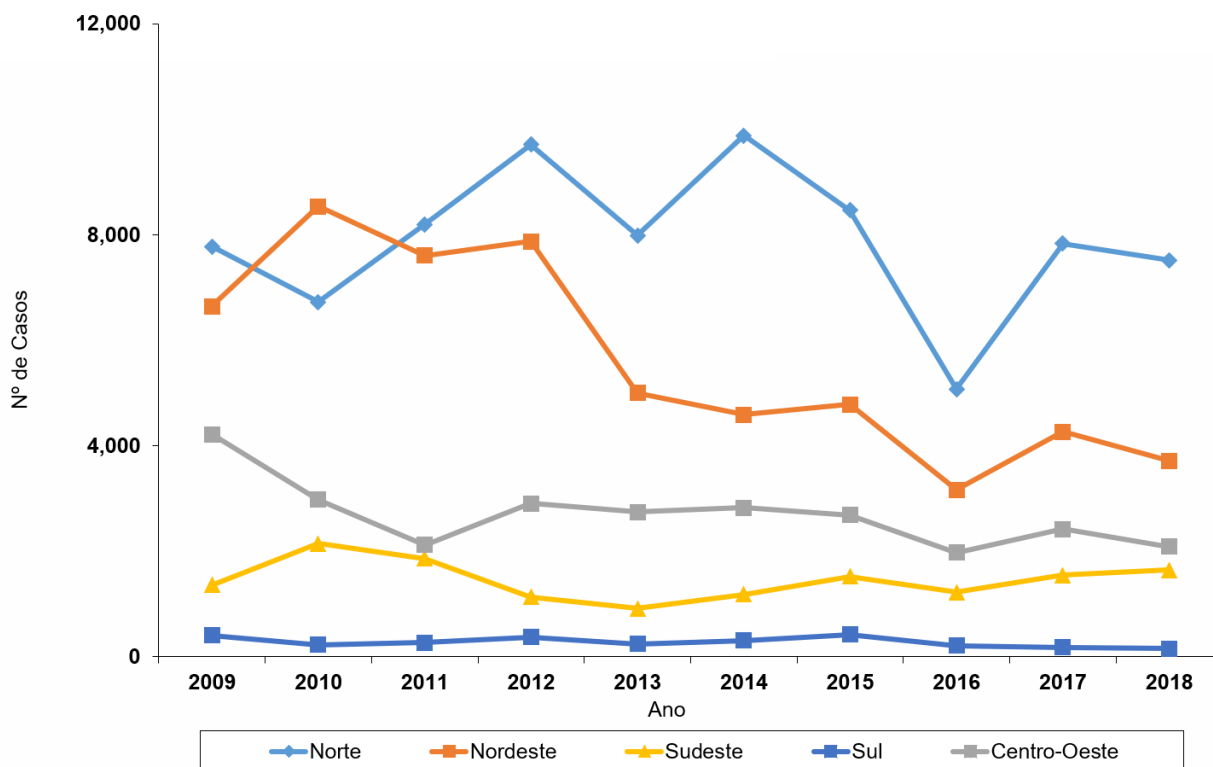
Entre o período de 2001 a 2017, foram confirmados 59.769 casos de LV no continente americano, com média anual de 3.516 casos. Quanto a ocorrência de casos de LV, no continente americano no período de 2001 a 2017, foram confirmados 59.769 casos de LV, com média anual de 3.516 casos (BRASIL, 2020). O Brasil é o país que concentra o maior percentual de casos (mais de 96% dos registros) (OPS, 2019). Historicamente, a ocorrência de LV era restrita aos municípios da região Nordeste do país, que concentrava mais de 80% dos casos na época de 1980. Porém, atualmente, todas as regiões do país registram casos desta doença (Figura 2). Os estados do Amazonas, Acre e Rondônia não possuem casos humanos de LV, no entanto, estes dois últimos já confirmaram casos autóctones de Leishmaniose Visceral Canina (LVC) (comunicação pessoal – RAS), que geralmente precede a ocorrência de casos humanos.



**Figura 2.** Distribuição de casos de Leishmaniose visceral no Brasil segundo região, entre 2009 e 2018.  
Fonte (BRASIL, 2020).



Em 2018, o Brasil confirmou 3.466 casos novos de LV, com coeficiente de incidência de 1,66 casos/100.000 habitantes. O Nordeste continua sendo a região que concentra o maior número dos casos, com 50,1%, seguida do Norte e Sudeste. No tocante a LT, neste mesmo ano, foram notificados 16.432 casos em todo o país (BRASIL, 2020), sendo a região Norte aquela com maior concentração de casos (45,8%) (Figura 3).



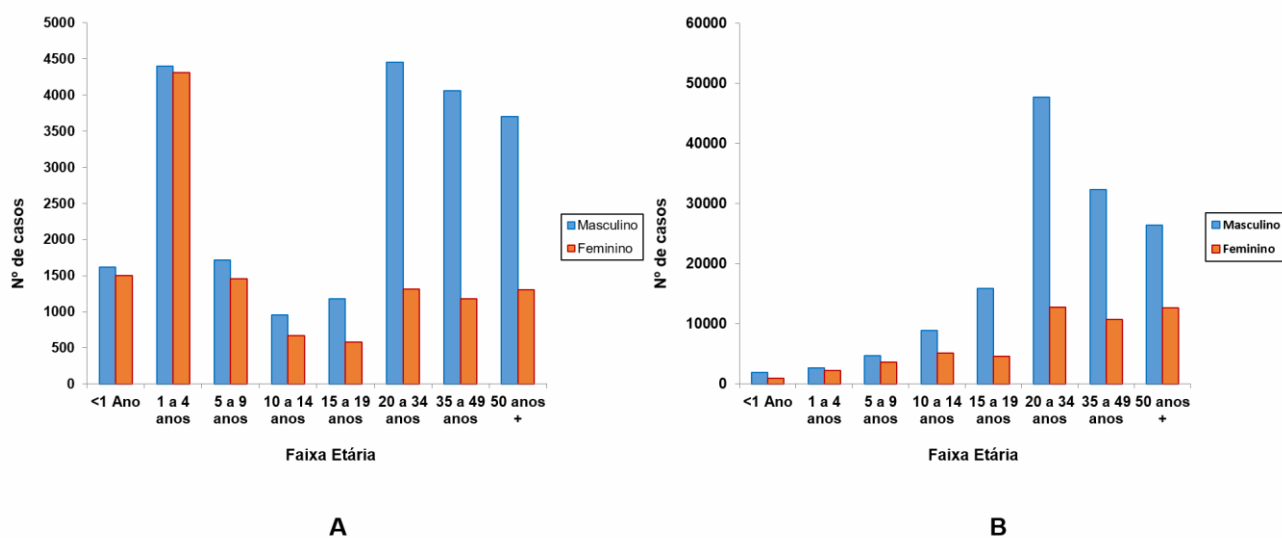
**Figura 3.** Distribuição de casos de Leishmaniose Tegumentar no Brasil segundo região, entre 2009 e 2018.  
Fonte (BRASIL, 2020).

A Organização Pan-Americana de Saúde propôs, em 2019, a utilização de um indicador denominado indicador composto, para identificar as áreas mais atingidas pelas leishmanioses (OPS, 2019). Este indicador é calculado a partir da média de casos e de incidência nos últimos três anos para LV, enquanto que para LT é utilizado o índice normalizado de casos, incidência e densidade. O uso destes indicadores compostos tem como finalidade apontar os municípios prioritários e facilitar a tomada de decisão referente às medidas de prevenção e controle a serem adotadas.

Segundo esta classificação, em 2019 os estados que apresentaram o maior número de municípios prioritários para LV foram Minas Gerais (25), Maranhão (24), Pará (11) e Tocantins (11), seguidos dos estados do Ceará e Piauí, ambos com cinco. O município de Fortaleza, no estado do Ceará, é, desde 2010, a capital com maior número de casos de LV do país. Ainda na região Nordeste, os municípios de Teresina (PI) e São Luís (MA) albergam 28% e 14% dos casos confirmados no Brasil, respectivamente (COSTA et al., 1995; MENDES et al., 2002; CAVALCANTE; VALE, 2014).

Na região Sudeste, enfatiza-se a relevância do estado de Minas Gerais, devido a sua grande extensão territorial, bem como à alta frequência e ampla distribuição de casos de LV. Em 2015, Minas Gerais foi o terceiro estado em número de casos. A capital, Belo Horizonte, faz parte dos 10 municípios com maior número de casos no período de 2010 a 2015, e é um dos municípios brasileiros com a maior taxa de letalidade do país (BEVILACQUA et al., 2001; LOPES et al., 2010; BRASIL, 2017). Na região Norte, os estados do Pará e Tocantins são prioritários, entretanto, casos são confirmados anualmente em Roraima, em território indígena.

Considerando o processo de urbanização da LV, seria esperado que a exposição aos flebotomíneos ocorresse de maneira igualitária entre os sexos, sendo a ocorrência de casos similar entre estes. Todavia, seguindo a tendência de distribuição de casos da série histórica (Figura 4), em 2018, observou-se que 67,2% dos casos ocorreu na população masculina.



**Figura 4.** Distribuição de casos de Leishmaniose visceral (A) e Leishmaniose Tegumentar (B), no Brasil segundo faixa etária, entre 2009 e 2018.

Fonte (BRASIL, 2020).

Segundo Cloots et al. (2020) há necessidade de incluir fatores culturais e determinantes sociais para analisar a diferenças observada na ocorrência de casos entre os sexos. Estes autores observaram em Bangladesh que as mulheres recebem atendimento mais tardio nos hospitais, já que por questões culturais, crianças e homens têm prioridade no atendimento. Portanto, isto pode causar um viés de informação, quando usados dados secundários provenientes de bancos de notificação (CLOOTS et al., 2020). Neste contexto, observa-se que é necessário o desenvolvimento de estudos que demonstrem outros fatores relacionados à diferença de ocorrência da LV entre os sexos.

No Brasil, a concentração de casos de LT também é observada na população masculina na LT, correspondendo a 74,2% em 2018. Considerando que a transmissão pode ocorrer em ambiente silvestre, associado com atividades ocupacionais e de lazer, assim como em áreas rurais e periurbanas de colonização, e ao fato que o homem ainda exerce o papel de provedor/mantenedor em termos econômicos da família (características patriarcais) nas regiões onde ocorre a LT, – entende-se que o sexo masculino, de fato, é o mais exposto à infecção (BRASIL, 2017). No tocante à suscetibilidade fisiológica do sexo masculino à manifestação das doenças de LV e LT, alguns trabalhos sugerem que hormônios sexuais podem influenciar a resposta imunológica e, assim, alterar a patogênese das mesmas. Em condições experimentais, estudo descreveram diferenças em relação à carga parasitária e a manifestação clínica segundo sexo (TRAVI et al., 2002; RODRIGUEZ et al., 2018).

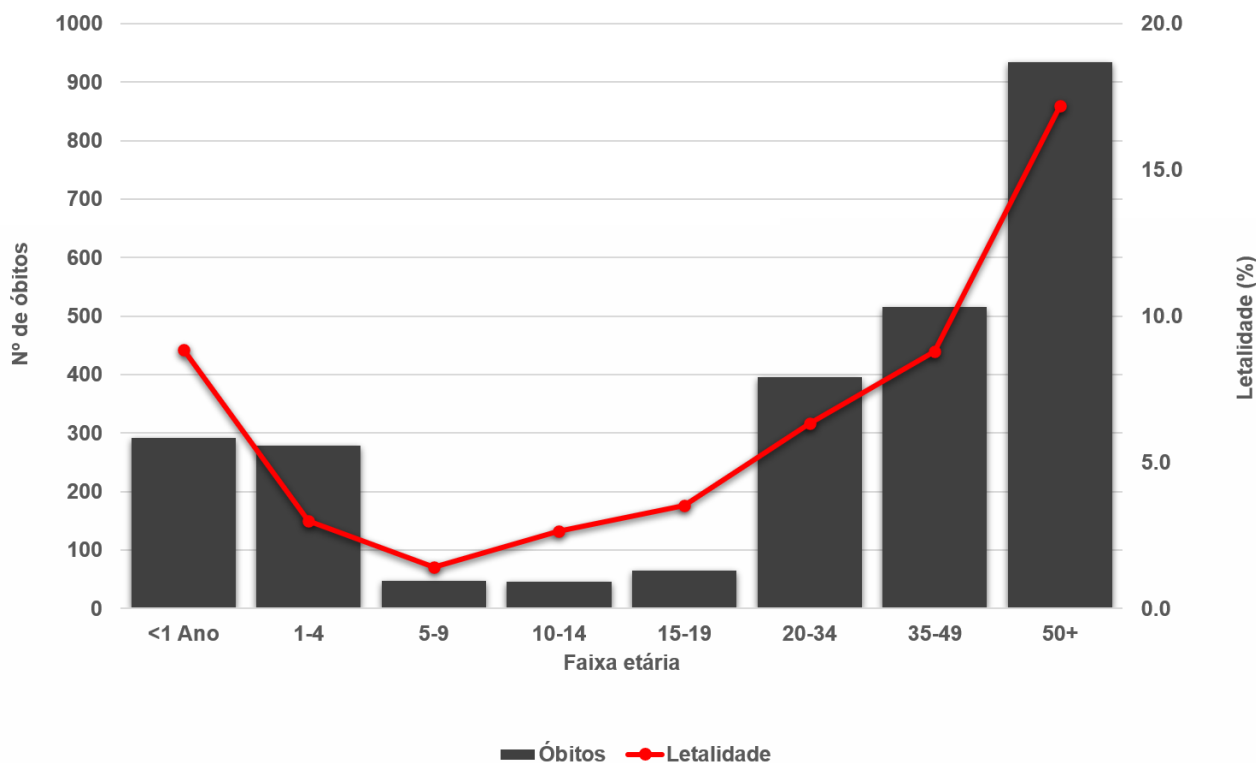
Um aspecto epidemiológico importante, e que distingue as duas leishmanioses, é que caso não tratada, a LV evolui para o óbito em 90% dos casos e, mesmo tratada apropriadamente, cerca de 10% dos casos evoluem para óbito; enquanto que a LT, dependendo da forma clínica apresentada, é uma doença autolimitante, sendo poucos os óbitos relacionados a esta, a exemplo disso, para o ano de 2018, foram notificados 11 óbitos em pacientes com LT (BRASIL, 2019). Sinais clínicos graves, como edema, dispneia, diarreia, vômito, manifestações hemorrágicas e falência renal estão associados com o óbito por LV, assim como achados laboratoriais de anemia grave, neutropenia e trombocitopenia (SAMPAIO et al., 2010; VARMA; NASEEM, 2010). Em 2018, a letalidade da LV no Brasil foi de 8,9% - a maior dos últimos 10 anos. Diversos fatores podem explicar este fato, entre estes, à qualidade da assistência à saúde, caracterizada pelo diagnóstico oportuno e tratamento adequado dos casos, como também à resposta imunológica desenvolvida pelos pacientes e todos os fatores associados a esta resposta (estado nutricional, coinfeções, entre outros).

Na LV, a infecção na população pode se apresentar de forma assintomática ou sintomática, dependendo da resposta imunológica dos indivíduos (OPS, 2019). Os hospedeiros imunocompetentes desenvolvem tanto a resposta imune inata, mediada por macrófagos, células NK e  $IFN\gamma$ ; como imune adaptativa, com predominância de células  $Th_1$ , o que controla a evolução da infecção, impedindo o surgimento da doença. Este tipo de resposta, mais específica a patógenos intracelulares, ocorre em pacientes resistentes à infecção, denominados assintomáticos. Por outro lado, hospedeiros sintomáticos possuem um perfil de resposta imune adaptativa para  $Th_2$ , com participação das citocinas IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ , caracterizando resposta inadequada para o controle da infecção por *Le. infantum* (SHARMA; SINGH, 2009; MANSUETO et al., 2011; BHATTACHARYA; ALI, 2013).

Por sua vez, a qualidade da resposta imunológica desenvolvida pelo indivíduo também está associada com a idade, o que impacta na carga parasitária apresentada pelo paciente e na gravidade da LV. Zacarias et al. (2017) avaliaram 625 pacientes, em estudo de coorte aberta, com o objetivo de avaliar a relação entre a carga de *Le. infantum*, quantificada por qPCR e a idade dos pacientes. Estes autores relataram que pacientes com um ano de vida apresentaram carga parasitária elevada, a qual decresceu nos anos subsequentes. Na faixa etária de 10 a 20 anos a carga atingiu o seu mínimo e então, voltou a aumentar gradualmente (ZACARIAS et al. 2017). Os extremos de idade apresentaram maior carga parasitária e letalidade, fenômeno provavelmente atribuível à imaturidade do sistema imunológico nos primeiros anos de vida e na imunossenescência da idade avançada (GOENKA; KOLLMANN, 2015; BANDARANAYAKE; SHAW, 2016). No Brasil, no período de 2009 a 2018, observou-se aumento da letalidade nos extremos de idade, o que poderia corroborar este fenômeno (Figura 5).

Outro fator associado à imunodeficiência é a desnutrição, que pode afetar tanto a gravidade da manifestação clínica quanto a carga parasitária. Segundo a literatura, a deficiência de micronutrientes, como vitamina A e zinco, influencia de maneira negativa a imunidade celular (HUGHES; KELLY, 2006). Avaliações relacionando a desnutrição com a gravidade da expressão clínica de LV realizadas em pacientes menores de 15 anos demonstraram que pacientes com LV grave tinham evidências de desnutrição, condição não observada em pacientes assintomáticos ou com infecção subclínica (BADARO et al., 1986). Similarmente, a desnutrição em menores de cinco anos, a partir dos indicadores índice de nutrição peso-para-idade e IMC-para-idade, demonstraram que a carga

parasitária de *Le. infantum* foi quatro vezes maior do que em pacientes sem desnutrição (ZACARIAS et al., 2017).



**Figura 5.** Distribuição de óbitos por Leishmaniose visceral e taxa letalidade segundo faixa etária, Brasil entre 2009 e 2018. Fonte (BRASIL, 2020).

A imunossupressão provocada comumente devido a infecções virais, como o HIV, é outro fator a ser considerado na letalidade da LV (BRASIL, 2015). Em 2018, o percentual de coinfeção LV/HIV no Brasil foi de 7,1%, sendo este valor menor do que nos anos anteriores. Entretanto, a letalidade neste grupo foi em torno de 12%, sendo maior do que na população geral. Como observa-se uma relação clara entre a coinfeção LV/HIV e o aumento da letalidade, existe a necessidade de identificação desses pacientes. Atualmente, todos os pacientes diagnosticados com HIV são testados para LV e vice-versa, e recomenda-se a profilaxia secundária com utilização de anfotericina B lipossomal com o objetivo de reduzir as recidivas, fator também associado ao óbito (BRASIL, 2015). Já o percentual de coinfectados LT/HIV é baixo, representando somente 1% dos casos

confirmados de LT em 2018. Isso ocorre porque o HIV é uma doença que ocorre principalmente em áreas urbanas, enquanto a LT em áreas silvestres, perirural e rural.

Vale ressaltar ainda, que a maior parte da população humana afetada pela infecção por *Le. infantum* no Brasil é assintomática (CARRANZA-TAMAYO; WERNECK; ROMERO, 2016; SANTOS-SILVA et al., 2017). Entretanto, estudos demonstram que uma parcela muito pequena dos pacientes infectados, cerca de 10 a 20%, desenvolvem a doença (BADARO et al., 1986; HOMMEL, 1999). Dessa forma, podemos estimar que para cada caso confirmado, temos de cinco a nove casos assintomáticos, demonstrando que a força de infecção é bem maior do que aquela detectada pelo sistema de saúde por meio das notificações dos casos sintomáticos. O Programa de Controle e Vigilância da LV (PCV-LV) do Ministério da Saúde preconiza o uso de provas diagnósticas somente em pacientes suspeitos, ou seja, aqueles residentes em áreas endêmicas que apresentam febre prolongada, anemia e hepatoesplenomegalia. A presença da infecção assintomática poderia ser relevante para alguns cenários endêmicos em relação à segurança da transfusão de sangue e hemoderivados pelo risco potencial de transmissão por essa via. Esta hipótese tem sido recentemente investigada e certamente merecerá atenção no futuro (ASFARAM et al., 2017; MONTEIRO et al., 2016).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A complexidade dos ciclos de transmissão das leishmanioses representa um grande desafio para a sua prevenção e controle. No caso da LV, as medidas adotadas no Brasil têm sido principalmente o diagnóstico precoce e tratamento dos casos humanos (para diminuir a letalidade da doença), bem como a eutanásia de reservatórios domésticos, o controle vetorial e o manejo ambiental (BRASIL, 2017). Todavia, nos últimos anos, a eutanásia de cães tem sido menos aceita pela população de algumas regiões do país, implicando em um novo desafio para o controle de reservatórios da *Le. infantum* (SEVÁ et al., 2016). A rejeição pode estar relacionada a fatores culturais da interação homem-cão, já que nas últimas décadas o cão passou a constituir um elemento importante do núcleo familiar, e não simplesmente um animal de guarda ou companhia. Mas também deve ser considerado o fato que a presença de animais assintomáticos (aparentemente saudáveis)

afeta a percepção de risco dos seus cuidadores, mantendo estes animais infectados no domicílio, e rejeitando a sua eutanásia.

Com este cenário, deve-se reforçar a importância de um programa de controle com foco integrado, assim como introdução de novas ferramentas associadas ao controle. Neste sentido, o uso de coleiras impregnadas com inseticida tem-se mostrado com potencial para a redução da transmissão na população canina e humana (REITHINGER et al., 2004; COURA-VITAL et al., 2018; SILVA et al., 2018). Esta estratégia tem como preceito que o encoleiramento de cães domiciliados permite a interrupção do contato vetor-reservatório, reduzindo a população do vetor susceptível a infecção, e, portanto, reduzindo o risco para a população humana. Modelos matemáticos que avaliaram as diferentes estratégias usadas para o controle da LV mostraram que esta ferramenta é a mais eficiente na redução da sua incidência na população humana quando comparada com a eutanásia de cães (SEVÁ et al., 2016). No entanto, a sua aplicação a nível populacional precisa ser analisada em condições de campo, considerando a alta cobertura necessária, a taxa de perda de coleiras e outros problemas operacionais decorrentes deste tipo de intervenção (REITHINGER et al., 2004; ALVES et al., 2018).

Outros repelentes tópicos de liberação lenta têm sido desenvolvidos nos últimos anos, demonstrando alta eficácia contra flebotomíneos (MOLINA; LOHSE; NIETO, 2001; CUTOLO et al., 2018), sendo uma alternativa de proteção individual de cães. Todavia, como medida de saúde pública, sua aplicação apresenta dificuldades pela curta duração do efeito (30 dias) e implicações operacionais.

No Brasil, existe uma vacina aprovada para comercialização a fim de prevenir a LVC (Leish-Tec), no entanto, os resultados observados em condições de campo, não são unânimes quanto a sua eficácia. Grimaldi Jr et al. (2017) observaram resultados promissores, mas apontaram a necessidade de otimização para ser efetiva nessas condições. Outro estudo em condições de campo, demonstrou eficácia de 71% na prevenção de LVC (REGINA-SILVA et al., 2016). Por outro lado, Lopes et al. (2018) observaram que esta vacina não apresentou efetividade na proteção de cães contra LV. Com esta perspectiva, a vacina disponível pode ser considerada uma medida de proteção individual, mas como ferramenta de saúde pública não existem evidências claras sobre a efetividade na prevenção da LVC. Na Europa, as vacinas Canileish e Letifend são aprovadas para uso (MORENO, 2019), e apresentam perspectiva de uso no Brasil no futuro.



Outra expectativa referente a LVC é o tratamento de cães com a Miltefosina, o qual foi autorizado recentemente na Nota Informativa 001/2016—conjunta do Ministério da Agricultura e o Ministério da Saúde. Todavia, é importante salientar que este tratamento apresenta como principal característica a melhora clínica dos animais, assim como redução da carga parasitária, e não significa a resolução da infecção nos cães. Nogueira et al. (2019) recomendam o tratamento apenas como medida individual e associado sempre ao uso de repelente. Não existem evidências favoráveis ao uso da Miltefosina na LVC como medida de saúde pública.

Quanto aos vetores das leishmanias, um dos principais desafios é a dificuldade operacional para a manutenção das atividades de vigilância entomológica nos municípios e estados. A falta de monitoramento sistematizados das populações de vetores, além da falta de indicadores entomológicos, constitui um importante gargalho para a avaliação da efetividade de medidas de controle vetorial. Adicionalmente, a falta de informações sobre a bionomia de muitas das espécies descritas no país, leva ao desconhecimento do seu papel epidemiológico na transmissão dos agentes das leishmanioses. Com um cenário de mudanças climáticas favorecendo a expansão das espécies vetores, assim como a movimentação de cães infectados, associada ao aumento da migração de humanos, traz à tona a necessidade de estudos sobre a competência e capacidade vetorial de flebotomíneos.

No caso da LV, focos de transmissão têm sido identificados em áreas sem a presença de vetores comprovados, onde espécies que podem ser permissivas parecem manter a transmissão (GALVIS-OVALLOS et al. 2017). Assim, faz-se importante aumentar o conhecimento dos parâmetros de capacidade vetorial de espécies apontadas como vetores suspeitos, e que podem vir a representar importante problema em saúde pública. Adicionalmente, estudos sobre a capacidade vetorial de espécies relacionadas à transmissão de agentes da LT têm sido negligenciados, sendo necessário investir na investigação destes vetores. Outros aspectos importantes, são a falta de recursos humanos qualificados, a fim de realizar atividades básicas de vigilância entomológica, incluindo a identificação de espécies, análise de infecção natural, entre outros, assim como a escassez de recursos operacionais, para realizar monitoramento sistematizado das populações de vetores.

A LT apresenta desafios ainda maiores, considerando os diferentes padrões de transmissão observados no país, relacionados a diversidade de vetores, agentes e hospedeiros. A carência de pesquisas leva ao desconhecimento de vários elementos da

cadeia de transmissão e a dificuldades na elaboração de medidas de controle da LT. A identificação precoce de casos humanos e o adequado tratamento, continuam sendo ainda as principais ferramentas para o controle da LT.

#### 4. REFERÊNCIAS

AFONSO, M. M. S.; GOMES, A. C.; MENESES, C. R. V.; RANGEL, E. F. Studies on the feeding habits of *Lutzomyia (N.) intermedia* (Diptera, Psychodidae), vector of cutaneous leishmaniasis in Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1816–1820, 2005.

ALENCAR, J. E. **Calazar canino. Contribuição para o estudo da epidemiologia do calazar no Brasil.** (Tese) Doutorado - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil, 1959.

ALEXANDER, B.; YOUNG, D. G. Dispersal of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a Colombian focus of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 87, n. 3, p. 397–403, 1992.

ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; DEN BOER, M.; WHO LEISHMANIASIS CONTROL TEAM. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p.e35671, 2012.

ALVES, E. B.; FIGUEIREDO, F. B.; ROCHA, M. F.; WERNECK, G. L. Operational difficulties in the use of insecticidal dog collars for the control of visceral leishmaniasis, municipality of Montes Claros, MG, Brazil, 2012. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 27, n. 4, p.e2017469, 2018.

ASFARAM, S.; FAKHAR, M.; SOOSARAEI, M.; HOSSEINI TESHNIZI, S.; MARDANI, A.; BANIMOSTAFAVI, E. S.; ZIAEI HEZARJARIBI, H. Global status of visceral leishmanial infection among blood donors: A systematic review and meta-analysis. **Transfus Apher Sci**, v. 56, n. 5, p. 748–754, 2017.

AZEVEDO, A. C.; RANGEL, E. F.; QUEIROZ, R. G. *Lutzomyia migonei* (França, 1920) naturally infected with peripylarian flagellates in Baturité, a focus of cutaneous leishmaniasis in Ceará State, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 85, n. 4, p. 479, 1990.

AZEVEDO, A. C. R.; LUZ, S. L. B.; VILELA, M. L.; RANGEL, E. F. Studies on the sandfly fauna of Samuel ecological station, Porto Velho municipality, Rondônia state, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 88, n. 4, p. 509–512, 1993.

BADARO, R.; JONES, T. C.; CARVALHO, E. M.; SAMPAIO, D.; REED, S. G.; BARRAL, A.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D. Jr. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 154, n. 6, p. 1003–1011, 1986.

BANDARANAYAKE, T.; SHAW, A. C. Host Resistance and Immune Aging. **Clin Geriatr Med**, v. 32, n. 3, p. 415–432, 2016.

BARROS, V. L. L.; REBÊLO, J. M. M.; SILVA, F. S. Flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) de capoeira do município do Paço do Lumiar, Estado do Maranhão, Brasil. Área de transmissão de leishmaniose. **Cad Saúde Pública**, v. 16, n. 1, p. 265–270, 2000.

BATES, P. A. Transmission of *Leishmania* metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **Int J Parasitol**, v. 37, n. 10, p. 1097–1106, 2007.

BEVILACQUA, P. D.; PAIXAO, H. H.; MODENA, C. M.; CASTRO, M. C. P. S. Urbanization of visceral leishmaniose in Belo Horizonte, Brazil. **Arq Bras Med Vet Zootec**, v. 53, n. 1, 2001.

BHATTACHARYA, P.; ALI, N. Involvement and interactions of different immune cells and their cytokines in human visceral leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 46, n. 2, p. 128–134, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV**. 1ª ed. rev. e ampl., Brasília-DF: Ministério da Saúde, 109 p., 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. 2ª ed., Brasília-DF: Ministério da Saúde, 189 p., 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. **Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>, acesso em 01/04/2020.

CARDIM, M. F.; RODAS, L. A.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M. M.; OLIVEIRA, A. M.; CHIARAVALLOTI-NETO, F. Introduction and expansion of human American visceral leishmaniasis in the state of São Paulo, Brazil, 1999–2011. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 691–700, 2013.

CARRANZA-TAMAYO, C. O.; WERNECK, G. L.; ROMERO, G. A. S. Are opossums a relevant factor associated with asymptomatic *Leishmania* infection in the outskirts of the largest Brazilian cities? **Braz J Infect Dis**, v. 20, n. 2, p. 119–126, 2016.

CARREIRA, J. C. A.; SILVA, A. V. M.; PEREIRA, D. P.; BRAZIL, R. P. Natural infection of *Didelphis aurita* (Mammalia: Marsupialia) with *Leishmania infantum* in Brazil. **Parasit Vectors**, v. 5, n. 111, 2012.

CASANOVA, C.; NATAL, D.; SANTOS, F. A. Survival, population size and gonotrophic cycle duration of *Nyssomyia neivai* (Diptera: Psychodidae) at an endemic area of American cutaneous leishmaniasis in southern Brazil. **J Med Entomol**, v. 46, n. 1, p. 42–50, 2009.

CAVALCANTE, I. J. M.; VALE, M. R. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Ceará in the period 2007 to 2011. **Rev Bras Epidemiol**, v. 17, n. 4, p. 911–924, 2014.

CIPA GROUP. **Computer-aided Identification of Phlebotomine Sandflies of America. 1999**. Disponível em <<http://cipa.snv.jussieu.fr>>, acesso em 22/11/2011.

CLOOTS, K.; BURZA, S.; MALAVIYA, P.; HASKER, E.; KANSAL, S.; MOLLETT, G.; et al. Male predominance in reported Visceral Leishmaniasis cases: Nature or nurture? A

comparison of population-based with health facility-reported data. **PLoS Negl Trop Dis**, v.14, n.1, p.e0007995, 2020.

COSTA, J. M. L.; VIANA, G. M. C.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; ALVIM, A. C.; BURATTINI, M. N. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. A evolução de uma epidemia. **Cad Saúde Pública**, v. 11, n. 2, p. 321–324, 1995.

COURA-VITAL, W.; LEAL, G. G. A.; MARQUES, L. A.; PINHEIRO, A. C.; CARNEIRO, M.; REIS, A. B. Effectiveness of deltamethrin-impregnated dog collars on the incidence of canine infection by *Leishmania infantum*: A large scale intervention study in an endemic area in Brazil. **PLoS One**, v. 13, n. 12, p.e0208613, 2018.

CUTOLO, A. A.; GALVIS-OVALLOS, F.; NEVES, E. S.; SILVA, F. O.; CHESTER, S. T.; FANKHAUSER, B. Repellent efficacy of a new combination of fipronil and permethrin against *Lutzomyia longipalpis*. **Parasit Vectors**, v. 11, p.e247, 2018.

DANTAS-TORRES, F. Current epidemiological status of visceral leishmaniasis in Northeastern Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 3, p. 537–541, 2006.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Encontro de leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa, em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará. **O Hospital**, v.45, p. 419–421, 1954.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatórios de *Leishmania donovani* em área endêmica de calazar no Ceará. **O Hospital**, v. 48, n. 1, p. 79–98, 1955.

DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P.; CRISTALDO, G.; ROCHA, H. C.; ALVES, M. A.; OSHIRO, E. T.; et al. Sand fly captures with Disney traps in area of occurrence of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in the State of Mato Grosso do Sul, mid-western Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 5, p. 491–495, 2010.

DOSTÁLOVÁ, A.; VOLF, P. Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview. **Parasit Vectors**, v. 5, p.e276, 2012.

FORATTINI, O. P. **Entomologia Médica. IV: Psychodidae. Phlebotominae. Leishmanioses. Bartonelose.** São Paulo, Ed. Edgard Blücher / Ed. Universidade de São Paulo, v. 4, 658 p., 1973.

FURTADO, N. V. R.; GALARDO, A. K. R.; GALARDO, C. D.; FIRMINO V. C.; SANTOS, T. V. Phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in a hydroelectric system affected area from northern Amazonian Brazil: further insights into the effects of environmental changes on vector ecology. **J Trop Med**, v.2016, p.e 9819723, 2016.

GALATI, E.A.B. **Morfologia e terminologia de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae). Classificação e identificação de táxons das Américas.** Apostila da disciplina bioecologia e identificação de Phlebotominae do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em <<http://fsp.usp.br/~egalati>>. Acessado em 30/03/2020.

GALVIS-OVALLOS, F. **Leishmaniose visceral americana: avaliação dos parâmetros da capacidade vetorial de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana do município de Panorama, São Paulo, Brasil.** (Tese) Doutorado - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2016.

GALVIS-OVALLOS, F.; DA SILVA, M. D.; BISPO, G. B.; DE OLIVEIRA, A. G.; NETO, JR.; MALAFRONTA, R. D.; GALATI, E. A. B. Canine visceral leishmaniasis in the Metropolitan Area of São Paulo: *Pintomyia fischeri* as potential vector of *Leishmania infantum*. **Parasite**, v. 24, p.e2, 2017.

GALVIS-OVALLOS, F.; CASANOVA, C.; BERGAMASCHI, D. P.; GALATI, E. A. B. A field study of the survival and dispersal pattern of *Lutzomyia longipalpis* in an endemic area of visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 4, p.e0006333, 2018.

GARRETT-JONES, C.; SHIDRAWI, G. R. Malaria vectorial capacity of a population of *Anopheles gambiae*: an exercise in epidemiological entomology. **Bull World Health Organ**, v. 40, n. 4, p. 531–545, 1969.

GOENKA, A.; KOLLMANN, T. R. Development of immunity in early life. **J Infect**, v. 71, n. Suppl 1: 12–S120, 2015.

GOSSAGE, S. M.; ROGERS, M. E.; BATES, P. A. Two separate growth phases during the development of *Leishmania* in sand flies: implications for understanding the life cycle. **Int J Parasitol**, v. 33, n. 10, p. 1027–1034, 2003.

GUIMARÃES, V. C.; PRUZINOVA, K.; SADLOVA, J.; VOLFOVA, V.; MYSKOVA, J.; FILHO, S. P.; VOLF, P. *Lutzomyia migonei* is a permissive vector competent for *Leishmania infantum*. **Parasit Vectors**, v. 9, p.e159, 2016.

GRIMALDI, G. Jr.; TEVA, A.; DOS SANTOS, C. B.; SANTOS, F. N.; PINTO, I. D.; FUX, B.; LEITE, G. R.; FALQUETO, A. Field trial of efficacy of the Leish-tec® vaccine against canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in an endemic area with high transmission rates. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p.e0185438, 2017.

HOMMEL, M. Visceral leishmaniasis: biology of the parasite. **J Infect**, v. 39, n. 2, p. 101–111, 1999.

HUGHES, S.; KELLY, P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. **Parasite Immunol**, v. 28, n. 11, p. 577–588, 2006.

KILLICK-KENDRICK, R.; RIOUX, J. A.; BAILLY, M.; GUY, M. W.; WILKES, T. J.; GUY, F. M.; et al. Ecology of leishmaniasis in the south of France. 20. Dispersal of *Phlebotomus ariasi* Tonnoir, 1921 as a factor in the spread of visceral leishmaniasis in the Cévennes. **Ann Parasitol Hum Comp**, v. 59, n. 6, p. 555–572, 1984.

LAINSON, R. Ecological interactions in the transmission of the leishmaniasis. **Phil Trans R Soc Lond B**, v. 321, p. 389–404, 1988.

LAINSON R. Espécies neotropicais de *Leishmania*: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. **Rev Pan-Amaz Saúde**, v. 1, n. 2, p. 13-32, 2010.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmaniasis in Brazil: I. Observations on enzootic rodent leishmaniasis—incrimination of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) as the vector in the Lower Amazonian Basin. **Trans Roy Soc Trop Med Hyg**. v. 62, n. 3, p. 385–395, 1968.

LAINSON, R.; WARD, R. D.; SHAW, J. J. *Leishmania* in phlebotomid sandflies: VI. Importance of hindgut development in distinguishing between parasites of the *Leishmania mexicana* and *L. braziliensis* complexes. **Proc R Soc Lond B Biol Sci**, v. 199, n. 1135, p. 309–320, 1977.



- LOPES, E. G. P.; MAGALHÃES, D. F.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte–MG, 1993 a 2007. **Arq Bras Med Vet Zootec**, v. 62, n. 5, p. 1062–1071, 2010.
- LOPES, E. G.; SEVÁ, A. P.; FERREIRA, F.; NUNES, C. M.; KEID, L. B.; HIRAMOTO, R. M.; et al. Vaccine effectiveness and use of collar impregnated with insecticide for reducing incidence of *Leishmania* infection in dogs in an endemic region for visceral leishmaniasis, in Brazil. **Epidemiol Infect**, v. 146, n. 3, p. 401-406, 2018.
- MANSUETO, P.; VITALE, G.; SEIDITA, A.; GUARNERI, F. P.; PEPE, I.; RINOLLO, C.; DI ROSA, S.; RINI, G. B.; CILLARI, E.; DI FEDE, G. Advances in leishmaniasis immunopathogenesis. **Acta Medica Mediterr**, v. 27, p. 7–16, 2011.
- MARCONDES, C. B.; LOZOVEI, A. L.; VILELA, J. H. Distribuição geográfica de flebotomíneos do complexo *Lutzomyia intermedia* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera, Psychodidae). **Rev Soc Med Bras Trop**, v. 31, n. 1, p. 51–58, 1998.
- MAROLI, M.; FELICIANGELI, M. D.; BICHAUD, L.; CHARREL, R. N.; GRADONI, L. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. **Med Vet Entomol**, v. 27, n. 2, p. 123-147, 2013.
- MENDES, W. S.; SILVA, A. A. M.; TROVÃO, J. R.; SILVA, A. R.; COSTA, J. M. L. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 3, p. 227–231, 2002.
- MESTRE, G. L. C.; FONTES, C. J. F. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 40, n. 1, p. 42–48, 2007.
- MOLINA, R.; LOHSE, J. M.; NIETO, J. Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. **Vet Ther**, v. 2, n. 3, p.261–267, 2001.
- MONTEIRO, D. C. S.; SOUSA, A. Q.; LIMA, D. M.; FONTES, R. M.; PRACIANO, C. C.; FRUTUOSO, M. S.; et al. *Leishmania infantum* Infection in Blood Donors, Northeastern Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 4, p. 739–740, 2016.
- MORENO, J. Assessment of Vaccine-Induced Immunity Against Canine Visceral Leishmaniasis. **Front Vet Sci**, v. 6, n. 168, 2019.
- NOGUEIRA, F. S.; AVINO, V. C.; GALVIS-OVALLOS, F.; PEREIRA-CHIOCCOLA, V. L.; MOREIRA, M. A. B.; ROMARIZ, A. P. P. L.; et al. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. **Parasit Vectors**, v.12, p.e1, 2019.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Washington, D.C.: OPS, 2019.
- OPS. Organización Panamericana de La Salud. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Washington, D.C.: OPS, 2019.
- PINTO, I. S.; SANTOS, C. B.; FERREIRA, A. L.; FALQUETO, A. Richness and diversity of sandflies (Diptera, Psychodidae) in Atlantic rainforest reserve in southeastern Brazil. **J Vector Ecology**, v. 35, n. 2, p. 325–332, 2010.

- RANGEL, E. F.; LAINSON, R. **Flebotomíneos do Brasil**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2003.
- RANGEL, E. F.; LAINSON, R. Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 7, p. 937–954, 2009.
- RANGEL, E. F.; SOUZA, N. A.; WERMELINGER, E. D.; BARBOSA, A. F. Infecção natural de *Lutzomyia intermedia* Lutz & Neiva, 1912, em área endêmica de leishmaniose tegumentar no Estado do Rio de Janeiro. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 79, n. 3, p. 395–396, 1984.
- RANGEL, E. F.; SOUZA, N. A.; WERMELINGER, E. D.; BARBOSA, A. F. Estabelecimento de colônia, em laboratório, de *Lutzomyia intermedia* Lutz & Neiva, 1912 (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 80, n. 2, p. 219–226, 1985.
- REGINA-SILVA, S.; FERES, A. M.; FRANÇA-SILVA, J.C.; DIAS, E. S.; MICHALSKY, É. M.; DE ANDRADE, H. M.; et al. Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec® vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **Vaccine**, v. 34, n. 19, p.e2233-9, 2016.
- RÊGO, F. D.; SOUZA, G. D.; DORNELLES, L. F. P.; ANDRADE-FILHO, J. D. Ecology and Molecular Detection of *Leishmania infantum* Nicolle, 1908 (Kinetoplastida: Trypanosomatida) in Wild-Caught Sand Flies (Psychodidae: Phlebotominae) Collected in Porto Alegre, Rio Grande do Sul: A New Focus of Visceral Leishmaniasis in Brazil. **J Med Entomol**, v. 56, n. 2, p. 519–525, 2019.
- REBÊLO, J. M. M.; ARAÚJO, J. A. C.; CARVALHO, M. L.; BARROS, V. L. L.; SILVA, F. S.; OLIVEIRA, S. T. Flebotomos (Diptera, Phlebotominae) da Ilha de São Luís, zona do Golfão Maranhense, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, n. 3, 1999.
- REISEN, W. K. Estimation of vectorial capacity: Introduction. **Bull Soc Vector Ecol**, v. 14, p.39–40, 1989.
- REITHINGER, R.; COLEMAN, P. G.; ALEXANDER, B.; VIEIRA, E. P.; ASSIS, G.; DAVIES, C. R. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral leishmaniasis in Brazil? **Int J Parasitol**, v. 34, n. 1, p. 55-62, 2004.
- RODRIGUEZ, N. E.; LIMA, I. D.; GAUR DIXIT, U.; TURCOTTE, E. A.; LOCKARD, R. D.; BATRA-SHARMA, H.; et al. Epidemiological and Experimental Evidence for Sex-Dependent Differences in the Outcome of *Leishmania infantum* Infection. **Am J Trop Med Hyg**, v. 98, n. 1, p. 142–145, 2018.
- ROQUE, A. L.; JANSEN, A. M. Wild and synanthropic reservoirs of *Leishmania* species in the Americas. **Int J Parasitol Parasites Wildl**, v. 3; n. 3, p. 251–262, 2014.
- SALOMÓN, O. D.; FELICIANGELI, M. D.; QUINTANA, M. G.; AFONSO, M. M. S.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* urbanisation and control. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 7, p. 831–846, 2015.
- SAMPAIO, M. J. A. Q.; CAVALCANTI, N. V.; ALVES, J. G. B.; FILHO, M. J. C. F.; CORREIA, J. B. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v.4, n. 11, p.e877, 2010.



SANTOS–SILVA, J.; CARANHA, L.; MOURA SANTOS, F. K.; DOS SANTOS, A. P.; RODRIGUES DA SILVA, L. O.; FERREIRA RANGEL, E. Sand fly (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) abundance and diversity in areas affected by the São Francisco River transposition project in Ceará State, Brazil. **Parasit Vectors**, v. 10, p.e1, 2017.

SEVÁ, A. P.; OVALLOS, F. G.; AMAKU, M.; CARRILLO, E.; MORENO, J.; GALATI, E. A. B.; LOPES, E. G.; SOARES, R. M.; FERREIRA, F. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. **PLoS One**, v. 11, n. 7, p.e0160058, 2016.

SEVÁ, A. P.; MAO, L.; GALVIS-OVALLOS, F.; LIMA, J. M. T.; VALLE, D. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v.11, n. 2, p.e0005353, 2017.

SILVA, R. A.; ANDRADE, A. J.; QUINT, B. B.; RAFFOUL, G. E. S.; WERNECK, G. L.; RANGEL, E. F.; et al. Effectiveness of dog collars impregnated with 4% deltamethrin in controlling visceral leishmaniasis in *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 5, p.e170377, 2018.

SILVA, A. C.; GOMES, A. C. Estudo da competência vetorial de *Lutzomyia intermedia* (Lutz & Neiva, 1912) para *Leishmania (Viannia) braziliensis*, Vianna, 1911. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, n. 2, p.187-191, 2001.

SILVA, S. M.; RABELO, P. F.; GONTIJO, N. F.; RIBEIRO, R. R.; MELO, M. N.; RIBEIRO, V. M.; Michalick, M. S. First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil. **Vet Parasitol**, v. 174, n. 1–2, p. 150–154, 2010.

SHARMA, U.; SINGH, S. Immunobiology of leishmaniasis. **Indian J Exp Biol**, v. 47, n. 6, p. 412–423, 2009.

SUCEN. **Superintendência de Controle de Endemias**. Leishmaniose Tegumentar Americana. São Paulo, 20/12/2018. Disponível em <<http://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/leishmaniose-tegumentar-americana/situacao-atual>> acesso em 20/04/2019.

TRAVI, B. L.; OSORIO, Y.; MELBY, P. C.; CHANDRASEKAR, B.; ARTEAGA, L.; SARAVIA, N. G. Gender is a major determinant of the clinical evolution and immune response in hamsters infected with *Leishmania* spp. **Infect Immun**, v. 70, n. 5, p. 2288–2296, 2002.

VARMA, N.; NASEEM, S. Hematologic changes in visceral Leishmaniasis / Kala Azar. **Indian J Hematol Blood Transfus**, v. 26, n. 3, p. 78–82, 2010.

ZACARIAS, D. A.; ROLÃO, N.; DE PINHO, F. A.; SENE, I.; SILVA, J. C.; PEREIRA, T. C.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Causes and consequences of the *Leishmania infantum* burden in patients with kala-azar: a study of 625 patients. **Trop Med Int Health**, v. 22, n. 6, p. 679–687, 2017.