



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA LAURA CAETANO OLIVEIRA
JONIA NIAGRA SOARES MIRANDA
PATRICIA VILAR DOS REIS GOMES

IMPORTÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA SAÚDE PÚBLICA:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.

ITABIRA/MG

2021



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA

ANA LAURA CAETANO OLIVEIRA

JONIA NIAGRA SOARES MIRANDA

PATRICIA VILAR DOS REIS GOMES

**IMPORTÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA SAÚDE PÚBLICA:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina do Centro Universitário UNA
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Me. Cristina Alves de Oliveira
Ramos.

ITABIRA/MG

2021

**ANA LAURA CAETANO OLIVEIRA
JONIA NIAGRA SOARES MIRANDA
PATRICIA VILAR DOS REIS GOMES**

**IMPORTÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA SAÚDE PÚBLICA:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de graduação em
Biomedicina do Centro Universitário UNA
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.
Orientadora: Professora e Dra Cristina
Alves de Oliveira Ramos.

ORIENTADORA: Professora Dra. CRISTINA ALVES DE OLIVEIRA RAMOS.

BANCA EXAMINADORA

DR. BRENDA DE OLIVEIRA DA SILVA

ME. KARINE CABRAL CHAVES

**ITABIRA/MG
2021**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVOS.....	9
2.1 OBJETIVO GERAL.....	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
3. METODOLOGIA.....	10
4. JUSTIFICATIVA.....	11
5 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
5.1 HISTÓRICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL.....	12
5.2 ETIOLOGIA.....	13
5.3 VETOR.....	14
5.4 RESERVATÓRIO.....	16
5.5 CICLO BIOLÓGICO.....	16
5.6 FORMAS DE TRANSMISSÃO.....	17
5.6.1 Período de incubação.....	18
5.7 IMUNIDADE.....	19
5.8 SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA.....	20
5.9 DIAGNÓSTICO.....	22
5.9.1 Teste parasitológico / demonstração direta do parasito.....	23
5.9.2 Testes sorológico / imunologia.....	23
5.9.3 Testes complementares.....	26
6 TRATAMENTO.....	26
7 EPIDEMIOLOGIA.....	28
8 MEDIDAS PREVENTIVAS.....	30
8.1 CONTROLE.....	31
9. DISCUSSÃO.....	33
10. CONCLUSÃO.....	35
11.REFERÊNCIAS.....	36

ANEXOS

FIGURA 1: <i>Leishmania</i> , protozoário causador da leishmaniose.....	7
FIGURA 2: <i>Leishmania Chagasi</i> ou <i>Leishmania Infantum</i>	14
FIGURA 3: Fêmea de flebotomíneo / adulto Ingurgitada.....	16
FIGURA 4: Ciclo de vida da <i>Leishmania</i>	17
QUADRO 1: Sintomas da leishmaniose visceral em humanos.....	21
FIGURA 5: Fase aguda da doença / leishmaniose visceral.....	21
FIGURA 6: Paciente / 2 meses de evolução leishmaniose visceral.....	21
FIGURA 7: Métodos de diagnóstico /leishmaniose visceral.....	22
GRÁFICO 1: Mortes por leishmaniose visceral / 2012 – 2016 (continente americano).....	29

RESUMO

A leishmaniose visceral é uma antroponose, de curso grave, cuja transmissão ocorre por meio de flebotômíneos, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* principal vetor no Brasil. O vetor necessita estar contaminado pelo protozoário da espécie *Leishmania chagasi*, que acomete seres humanos e animais. Essa doença não é contagiosa, a transmissão só ocorre através da picada do inseto fêmea infectado (vetor), sendo o principal reservatório o cão. A importância associada à Leishmaniose Visceral Humana (LVH) deve-se, em grande parte, à saúde pública devido às características do país (tropical), emergente e pelas altas taxas de letalidade e morbidade. Evidenciaram-se como fatores que concorrem para o aumento da mortalidade o diagnóstico tardio, a associação de comorbidades e a presença de complicações. O objetivo deste trabalho é descrever através de uma revisão de literatura os aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento atuais para leishmaniose visceral, assim como seu impacto na saúde pública. A metodologia utilizada foi observacional através de pesquisa bibliográfica, no período de agosto de 2021 a novembro de 2021, construída com base na análise de artigos oriundos das plataformas eletrônicas SCIELO (Scientific Library Electronic) e PUBMED, além de livros texto da área, publicações realizadas nos anos de 2000 a 2021. A partir da revisão bibliográfica realizada neste trabalho concluiu-se que a leishmaniose visceral pode ser considerada um grave problema de saúde pública, e há ainda, uma imensa lacuna referente ao seu conhecimento. Muitos desafios necessitam ser superados no combate a essa patologia, mas a ênfase deve ser dada em desenvolvimento científico, tecnológico e em inovação em medidas de prevenção, controle e tratamento.

Palavras chave: Leishmaniose visceral Humana, Epidemiologia, *Lutzomyia longipalpis*, *Leishmania chagasi*, Saúde Pública.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis is an anthroponosis, with a severe course, whose transmission through sandflies, with the species *Lutzomyia longipalpis* being the main vector in Brazil. The vector needs to be contaminated by the protozoan of the *Leishmania chagasi* species, which affects humans and animals. This disease is not contagious, it occurs only through the transmission of the infection from the female (vector), the main reservoir being the dog. The importance associated with Human Visceral Leishmaniasis (LVH) is largely due to public health, due to the characteristics of the (tropical) emerging country and the mortality and morbidity rates. The association of comorbidities and the presence of complications were evidenced as factors that contributed to the increase in mortality or late diagnosis. The objective of this work is to describe a review of the literature on the epidemiological, diagnostic and current aspects of visceral leishmaniasis, as well as its impact on public health. The methodology used was observational through bibliographic research, from August 2021 to November 2021, based on the analysis of articles from the electronic platforms SCIELO (Scientific Library Electronic) and PUBMED, in addition to textbooks in the area, published publications in the years 2000 to 2021. From its bibliographic review still carried out in this work, it can be considered a serious public health problem, and there is a huge gap regarding knowledge. Many challenges must be used for prevention, but innovation must be developed for prevention, control and treatment.

Key words: Human visceral leishmaniasis, Epidemiology, *Lutzomyia longipalpis*, *Leishmania chagasi*, Public Health.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral é um tipo de zoonose crônica que é causada no Brasil por um protozoário, da espécie *Leishmania chagasi*, que acomete seres humanos e animais. Seu modo de transmissão se dá pela picada do vetor flebotomíneo (*Lutzomyia longipalpis* principal vetor no Brasil), sendo transmitido somente pelas fêmeas, pois necessitam do sangue para desenvolvimento dos ovos. Apresentam-se na forma de parasitas intracelulares obrigatórios (Figura 1) (DANTAS-TORRES, 2006). Os cães são responsáveis por ser um dos principais reservatórios dessa enfermidade. Na forma humana, esta doença é conhecida popularmente como calazar (no novo mundo) ou kala-azar (no mundo velho) (EL-HASSAN et. al., 2013).

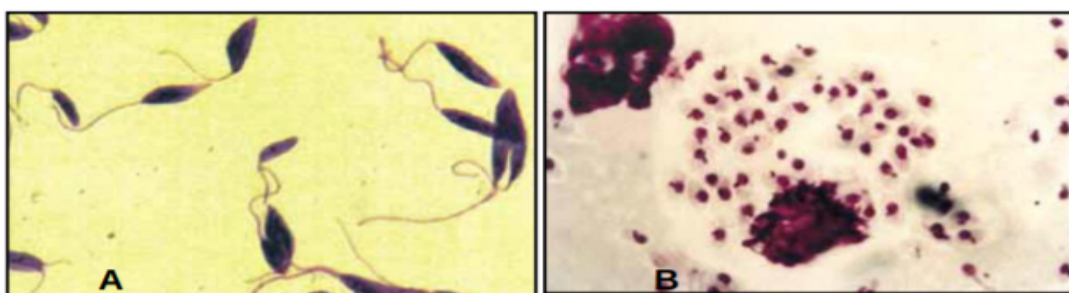


Figura 1: *Leishmania*, protozoário causador da leishmaniose. A - Forma promastigota de protozoário. B - Forma a mastigota do protozoário. **Fonte:** BRASIL (2013).

No entanto, animais silvestres como: raposas, coiotes e lobos também são considerados reservatórios. No Brasil, a leishmaniose visceral é transmitida durante a picada do mosquito, conhecido popularmente como: mosquito – palha, birigui ou tatuquiras, que se constitui o principal vetor brasileiro. O mosquito-palha é um inseto bem pequeno e costuma se reproduzir em locais com matéria orgânica em decomposição (COSTA, 2011). A leishmaniose visceral é endêmica em cinco continentes, com casos humanos relatados em cerca de 50 países, com uma média de 500.000 casos registrados anualmente e a maioria destes ocorrem na Índia, Nepal, Bangladesh, em seguida vem o Sudão e o Brasil, que é responsável por 90% das notificações registrada nas Américas (DESJEUX, 2004).

Atualmente, a leishmaniose constitui um grave problema de saúde pública e representa um desafio para profissionais da saúde e governos. Estudos que abordem o padrão de ocorrência da Leishmaniose Visceral e suas características epidemiológicas contribuem de forma significativa para a compreensão de que a identificação precoce das características clínicas e laboratoriais no primeiro atendimento ao paciente é de importância crucial para reduzir a mortalidade da LVH, como também serve de alerta para o fato de que os fatores nutricionais devem ser levados em consideração nos casos de atendimento ao paciente com tal doença.

No Brasil, a região que possui uma maior representatividade de casos desta doença é o Nordeste com 43,1% dos casos, em destaque maior o Maranhão e Ceará, no entanto essa enfermidade encontra-se em uma ampla extensão (LAINSON & RANGEL, 2005; pesquisa realizada pelo DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS em 2017). É importante ressaltar que na região Sudeste, o estado de Minas Gerais apresentou maior número de óbitos da doença no período 2000-2009 (BRASIL, 2017) e, em 2009 ocupou no cenário nacional o segundo estado com maior número de casos confirmados da doença, perdendo apenas para o Ceará. Em 2017 o estado mineiro registrou um dos maiores números de casos confirmados de leishmaniose visceral no país (BRASIL, 2017). Esse aumento na expansão da leishmaniose é devido às mudanças ambientais e sociais ocasionadas pelo processo de urbanização das cidades, o desequilíbrio do ambiente propicia o desalojamento dos vetores e reservatórios, com isso, aumenta ainda mais os riscos de transmissão da doença (MELO 2004; PRADO *et al.*, 2011).

A *Leishmania chagasi* é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae* parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear.

Percebe-se que a luta em diminuir a leishmaniose visceral ou até mesmo erradicar esta doença deve ser contínua, baseada no cumprimento das medidas de controle e prevenção, bem como, no investimento científico que visa à descoberta de vacinas eficazes e drogas para o tratamento desta enfermidade.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar a importância da leishmaniose visceral humana na Saúde Pública, através da percepção dos aspectos epidemiológicos, das técnicas de diagnóstico disponíveis, medidas de prevenção e tratamento.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a patologia causada pela leishmaniose visceral.
- Relacionar os aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral.
- Lista dos principais métodos de diagnóstico e tratamento.
- Identificar estratégias de controle e prevenção empregadas.
- Analisar o impacto da leishmaniose visceral na saúde pública.

3 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de Artigo de Revisão descritiva observacional, mostrando os resultados obtidos. A metodologia utilizada foi através de pesquisa bibliográfica, construída com base na análise de artigos oriundos das plataformas eletrônicas SCIELO (Scientific Library Electronic) e PUBMED, além de livros texto da área, no período das publicações selecionadas 2000 a 2021. Foram utilizadas palavras chave como: leishmaniose visceral humana (LVH), *Leishmania chagasi*, epidemiologia da leishmaniose, vacinação e medidas de controle da LVH.

4 JUSTIFICATIVA

A leishmaniose visceral é considerada uma patologia antiga, porém, ainda não erradicada. É um problema grave de saúde pública com obstáculos relacionados ao seu combate e métodos preventivos, sendo uma doença de surtos periódicos com incidência crescente.

As medidas de controle no combate a leishmaniose visceral implantadas pelos órgãos de saúde pública, não têm sido suficientes na eliminação da transmissão e prevenção de novas epidemias. Motivo que contribuem para esses novos casos, por exemplo, é a falta de conhecimento sobre a epidemiologia da doença, o desordenado aumento dos animais tido como reservatórios e a migração da população que desencadeia uma série de mudanças ambientais que contribuem para a adaptação dos vetores.

Um dos maiores agravantes da doença é o fato de não ser tratada a tempo, o indivíduo pode evoluir a óbito e isso é bem preocupante, pois qualquer humano é suscetível a doença. Dados esses fatos tem-se a necessidade de realizar levantamentos periódicos da incidência de leishmaniose, assim promovendo estudo dos locais mais atingidos e divulgando da comunidade acadêmica e profissionais da saúde para o conhecimento mais específico da Leishmaniose Visceral, é importante a conscientização prevenção de grande parte da população.

5 REVISÃO DE LITERATURA

5.1 HISTÓRICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL

A leishmaniose visceral teve origem na Grécia em 1835 e foi intitulada de “ponos” ou “hapoplinakon”. Posteriormente na Índia em 1869, foi nomeada de “Kala-jwar” que significa febre negra ou “kala-zar” esse significado se deve pela mudança da pigmentação da pele no período da doença (SOUZA et al, 1981).

Entretanto, o parasita só veio a ter sua identificação descoberta no início do século XX, através de William Leishman que por meio de uma autópsia, se deparou no baço de um soldado indiano o protozoário, contudo não chegou a publicar suas anotações (LAINSON et al., 1986; GENARO, 2000; RANGEL & LAINSON, 2003).

Em 1903, Donovan fez a primeira publicação sobre o agente e a partir desse momento, surgiram outros estudos. Neste mesmo ano, Laveran & Mesnil denominaram o protozoário como *Piroplasma donovani*, Leonard Rogers começou a cultivar o parasita e chegou à conclusão de que ele era flagelado e Patton em 1907, analisou variados formatos morfológicos do parasita (RANGEL & LAINSON, 2003).

No Brasil a doença foi divulgada em 1913, pelo médico Mignone, quando um de seus pacientes que era imigrante italiano, mas residia em São Paulo há muitos anos, e em uma de suas viagens a Mato Grosso, adquiriu a doença levando a óbito (MICHALICK & GENARO, 2005). Só em 1932, através do Serviço Nacional de Febre Amarela, por meio de uma viscerotomia (prática médica que retirava fragmentos de órgãos para exames e diagnósticos) é que a doença foi efetivamente registrada no país (GENARO, 2000; GONÇALVES, 2010).

Os estudos sobre a distribuição geográfica da doença nas Américas, só foi iniciada no Brasil em 1934, pelo patologista Henrique Penna que fazia parte do Instituto Oswaldo Cruz. Já no ano de 1938, Evandro Chagas, analisando a gravidade da doença no país, concluiu que a mesma mostrava-se esporádica e com maior disseminação nos estados do Piauí e Ceará. A presença da leishmaniose era mais localizada na região nordeste do Brasil (GONÇALVES, 2010; GENARO, 2000; BRASIL, 2014). No ano de 1953, surge uma nova epidemia de leishmaniose, sobretudo no estado do Ceará, que induziu à criação da “Campanha Contra a

Leishmaniose Visceral”. Em 1954, o casal Deane revelou que a *Lutzomyia longipalpis* era quem transmitia a *Leishmania chagasi*. Em 1957 o mesmo casal indicou o uso do pesticida DDT (Dicloro Difenil Tricloroetano) para combater o mosquito vetor, para impedir o ciclo da doença (GONÇALVES, 2010).

Algumas informações sugerem que a leishmaniose visceral até 1980 era considerada essencialmente de transmissão rural, concentrada no interior do semiárido, mas nos últimos anos se alastrou pelo país, após uma epidemia que abrangeu Teresina e em seguida São Luís, o parasita se espalhou por várias regiões. Atualmente está disseminada em todos os biomas brasileiros (ROCHA, 2019 / FIOCRUZ). No período de 2003 a 2018 foram confirmados mais de 51 mil casos humanos, com incidência em média de 1,7 casos/100 mil habitantes (GONÇALVES, 2010).

5.2 ETIOLOGIA

Existem mais de uma espécie de *Leishmania* capaz de causar a leishmaniose visceral. Os parasitas estão bem distribuídos e pertencem a um complexo denominado de *Leishmania donovani*, que nele inclui as espécies, *Leishmania donovani* (encontrada no subcontinente Indiano, Ásia e África), *Leishmania infantum* (encontrada no Mediterrâneo) e *Leishmania chagasi* (encontrada na América do Sul) (DANTAS-TORRES, 2006).

Cada uma das espécies citadas acima possuem uma cadeia epidemiológica com características próprias e diferenças na expressão clínica do calazar em humanos. O calazar africano, por exemplo, é causado pela *Leishmania donovani*, tem uma maior afecção nos jovens e adultos e tem o rato como o principal reservatório. Já a *Leishmania infantum* e *Leishmania chagasi* causa o calazar infantil e *Leishmania visceral*, respectivamente. Estas afetam principalmente crianças com 5 anos de idade e ambas possuem o cão como reservatório do parasita (DEREURE et al., 2000; BRASIL, 2006; DANTAS-TORRES, 2009; COSTA, 2011).

A *Leishmania chagasi* e *Leishmania infantum* é uma espécie do protozoário flagelado da família *Trypanosomatidae*. A espécie é o agente etiológico da leishmaniose visceral do Velho Mundo e Novo Mundo (COSTA, 2011).

No novo mundo (continente sul-americano) ocorre uma particularização na América central e em alguns países da América do sul, fala que as espécies que causam a leishmaniose cutânea estão em associação com a enfermidade visceral típica, mesmo que o indivíduo não seja imunocomprometido, isso válido tanto para humanos como para animais e as espécies são: *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania amazonensis* e *Leishmania columbensis* (DANTAS-TORRES, 2009).

Leishmania Chagasi OU *Leishmania Infantum*, espécie de protozoário flagelado da família *Trypanosomatidae*. A espécie é o agente etiológico da leishmaniose visceral do Velho Mundo e Novo Mundo (Figura 2).

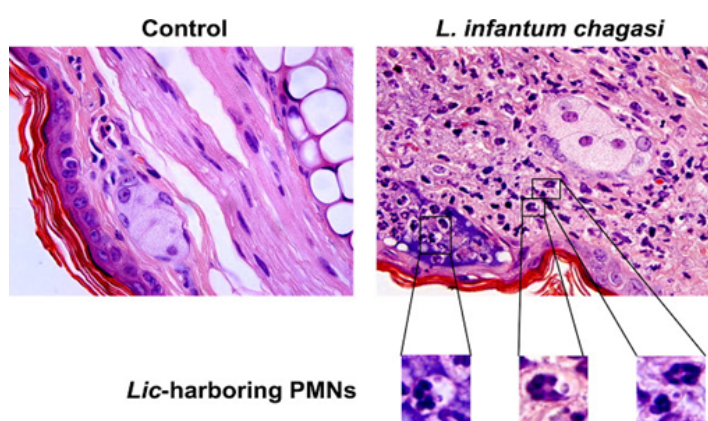


Figura 2: *Leishmania Chagasi* e *Leishmania Infantum*. **Fonte:** Brazil SFE®. (2016)

5.3 VETOR

Os vetores da leishmaniose visceral pertencem à família *Psychodidae* e gênero *Phlebotomus* no Velho Mundo e *Lutzomyia* no Novo Mundo, possuem cerca de 30 espécies que são responsáveis pela transmissão (STRAUSS-AYALI & BANETH, 2000). Na América, por exemplo, o vetor envolvido com a transmissão da leishmaniose visceral é *Lutzomyia longipalpis* (FRANÇA SILVA, et al., 2005; BALBINO et al., 2006), já na Colômbia e Venezuela o vetor é *Lutzomyia evansi* (FELICIANGELI et al., 1991) e no Mato Grosso do Sul a transmissão se dá pelo *Lutzomyia cruzi* (GALATI, et al., 2010; SANTOS-GOMES et al., 2010).

Esses insetos são pequenos, medindo de 1 a 3 mm de comprimento. Possuem o corpo revestido por pêlos e são de coloração clara (castanho claro ou cor de palha). São facilmente reconhecíveis pelo seu comportamento, ao voar em pequenos saltos e pousar com as asas entreabertas. Estes insetos na fase adulta estão adaptados a diversos ambientes, porém na fase larvária desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos em matéria orgânica e de baixa incidência luminosa. (Killick-Kendrick, 1999). O ciclo biológico da *L. longipalpis* (vetor) se processa no ambiente terrestre e compreende quatro fases de desenvolvimento: ovo, larva (com quatro estádios), pupa e adulto. Após a cópula as fêmeas colocam seus ovos sobre um substrato úmido no solo e com alto teor de matéria orgânica, para garantir a alimentação das larvas.

Os ovos eclodem geralmente de 7 a 10 dias após a postura. As larvas alimentam-se vorazmente e desenvolvem-se em média entre 20 a 30 dias, de acordo com as condições do meio ambiente e, em condições adversas, as larvas de quarto estágio podem entrar em diapausa, que é a parada do desenvolvimento que possibilita a resistência até um período favorável ao seu desenvolvimento. Após esse período as larvas de quarto estágio transformam-se em pupas, que são mais resistentes às variações de umidade do que os ovos e as larvas. Normalmente, permanecem imóveis e fixados ao substrato, pela extremidade posterior. As pupas não se alimentam e têm respiração aérea. O período pupal em condições favoráveis tem duração em média de uma a duas semanas (BRASIL, 2006).

A atividade hematofágica do vetor é predominante no final de tarde com começo da noite e estes são encontrados em lugares de maior densidade como, canis, galinheiros, chiqueiros (LAINSON; RANGEL, 2005). O flebotomíneo conhecido popularmente como mosquito palha é o principal vetor de transmissão da leishmaniose (Figura 3).

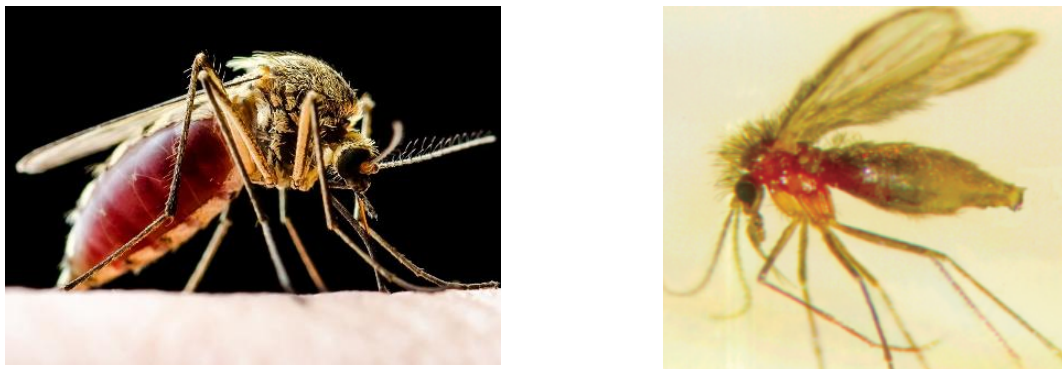


Figura 3: Fêmea de flebotomíneo / adulto ingurgitada. **Fonte:** BRASIL (2017).

5.4 RESERVATÓRIO

O reservatório é definido como o habitat onde o agente infeccioso vive, se propaga e possivelmente infecta outros animais e como já foi citado anteriormente, os animais domésticos e silvestres são considerados como sendo fonte principal desses reservatórios (MOLINA et al., 2012).

A organização Pan-americana de saúde - OPAS (2020), afirma que os cães são os principais reservatórios para o homem, porém, já foi detectada a presença do parasita em gatos e aves domesticadas (DANTAS-TORRES, 2009).

Além do mais, o aumento na taxa de reprodução destes animais, associado ao crescente abandono e a maior adaptação e dispersão do vetor no ambiente urbano, proporcionam condições maiores de gerar uma epidemia da enfermidade (OPAS, 2020).

5.5 CICLO BIOLÓGICO

A infecção do vetor se inicia com a ingestão, durante o repasto sanguíneo, de formas amastigotes de *Leishmania spp* dentro dos macrófagos, células do Sistema Fagocitário Mononuclear, presentes na pele do hospedeiro infectado. Na porção média do tubo digestivo do inseto vão ocorrendo mudanças, onde, as formas amastigotas transformam-se em promastigotas, que se multiplicam por divisão binária até originarem as promastigotas metacíclicas infectantes. Esta fase de

transformação das formas amastigota para promastigota dura de em média de 3 a 4 dias. Com isso, através de um novo repasto sanguíneo, as fêmeas irão inocular as formas promastigotas metacíclicas infectantes em um novo hospedeiro que ao serem fagocitadas pelos macrófagos, retornarão à forma amastigota que vão novamente se multiplicar até rompê-los, sendo então, fagocitadas por novos macrófagos. Desta forma, ocorre a disseminação hematogênica para os tecidos ricos em células do SFM (Sistema Fagocítico Mononuclear), como, linfonodos, fígado, baço e medula óssea causando uma infecção sistêmica conforme apresentado na (Figura 4)(COUTINHO et al., 2010).

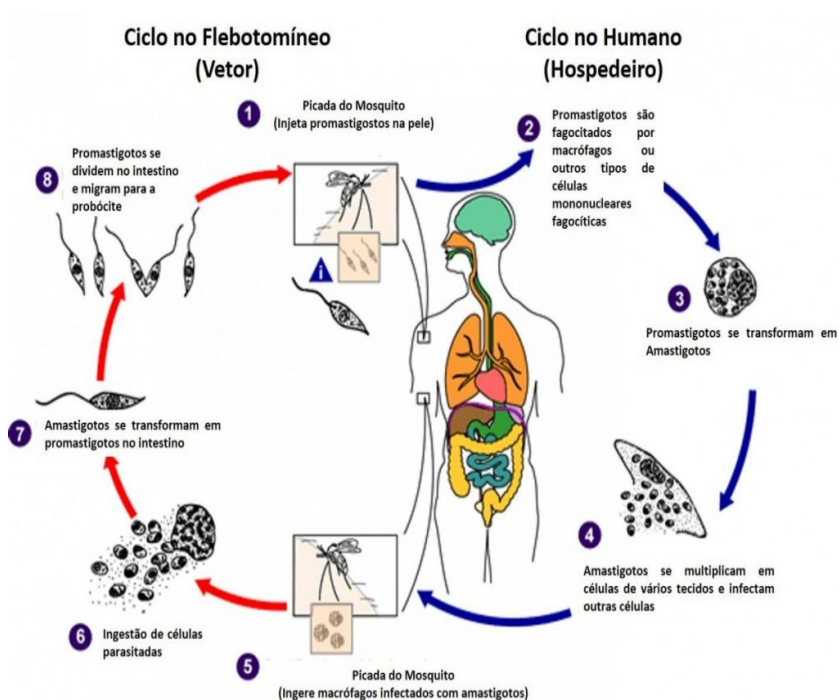


Figura 4: Ciclo de vida da *Leishmania*. **Fonte:** SANAR SAÚDE (2019).

5.6 FORMAS DE TRANSMISSÃO

Mesmo com a distribuição dos flebotomíneos para quase todas as regiões do Brasil, nas áreas com baixa predominância do vetor existem casos de leishmaniose visceral, o que propõe a existência de outra forma de transmissão da doença (DANTAS-TORRES, 2009). Os Carrapatos e as pulgas têm sido o alvo de possíveis

vetores de *Leishmaniose infantum*, porém, ainda não se tem nada comprovado se são eles, de fato, um dos vetores competentes (DANTAS-TORRES, 2011).

Outras formas de ocorrência da transmissão já foram descritas, por exemplo, a transmissão sexual, transplacentária e por transfusão sanguínea; contudo, até o presente momento, estes não são processos de importância epidemiológica a serem citados (LORENTZ, 2012).

Portanto, podemos destacar que o comportamento dos insetos adultos se concentra nos locais próximos aos criadouros, principalmente em abrigos de animais domésticos. Eles possuem capacidade reduzida de voo, com dispersão média em torno de 400 metros. Os flebotomíneos, durante o dia, permanecem abrigados, apresentando maior atividade do início da noite até a madrugada. Então, nesse período, as fêmeas saem em busca de alimentação, preferencialmente do sangue de animais, incluindo seres humanos. O Brasil se encaixa entre os países que concentram o maior número de espécies de flebotomíneo em todo o mundo (LORENTZ, 2012).

Os vetores machos se alimentam da seiva e néctar das plantas, incluindo frutas maduras (DIAS, 2008). E apesar de o cão ser considerado o principal reservatório da doença, em certas áreas os cães não são a fonte preferencial de alimentação para a *Leishmania longipalpis*, estudos comprovaram que as aves e roedores podem ser considerados preferenciais para esse flebótomo e os cães e os humanos serem considerados em uma menor proporção (FELIPE, 2011; AFONSO, 2012).

Essa diversidade alimentar dos flebotomíneos ressalta na ideia de que, com o desmatamento e deslocamento populacional para a periferia, a disponibilidade de animais silvestres como fonte alimentar torna-se cada vez mais difícil, propiciando a rápida adaptação do vetor ao ambiente, que busca fontes alternativas de alimentação (FELIPE, 2011; AFONSO, 2012).

5.6.1 Período de incubação

O período de incubação da doença varia muito, seja para humanos, seja para os animais. No homem, o tempo pode variar de 10 dias até 24 meses e nos cães de

3 a 7 meses. A transmissão existe enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue do animal infectado, ressaltando que, mesmo com o restabelecimento clínico do animal, a contaminação dos cães para os vetores pode continuar (BRASIL, 2006).

No entanto, a forma assintomática é a de maior importância tanto a ser citada como para a saúde pública, por que é nela que se mantém ativo o ciclo de transmissão da doença humana (DANTAS-TORRES *et al.*, 2009).

5.7 IMUNIDADE

De modo geral, o sistema imune do hospedeiro é ativado quando infectado e passa a responder positivamente na tentativa de eliminar o parasito. Entretanto, *Leishmania sp.* consegue evitar aos eventos microbicidas do organismo hospedeiro, utilizando-se de mecanismos como (1) inativação do sistema complemento, (2) modulação da produção de citocinas e quimiocinas, (3) interferência nos processos de migração e apoptose celulares e (4) modificação do micro-ambiente intracelular. Percebe-se que o parasita evoluiu de maneira a explorar o sistema imune do próprio hospedeiro, modulando-o e proporcionando um ambiente favorável para o estabelecimento da infecção. O desequilíbrio da relação parasito-hospedeiro seria a causa tanto da eliminação da infecção, quanto do processo patogênico nas leishmaniose (NATAN, 2000).

Sistema complemento é um dos principais mecanismos extracelulares de combate inicial a agentes externos. Quando a fase promastigota procíclica (estágio no vetor) da *Leishmania* se transforma em forma metacíclica infectiva e penetra no hospedeiro vertebrado, esta sofre alterações na membrana, que são capazes de impedir a inserção do complexo (Mac). Esta modificação na membrana ocorre principalmente através do alongamento na estrutura do lipofosfoglicano (LPG) molécula expressa pelas cepas de *Leishmania*, o que dificulta a ligação do complexo MAC do sistema complemento ao parasita (MCCONVILLE MJ; *et al.*, 1992).

A ligação aos receptores do complemento não ativam os mecanismos oxidativos microbicidas do fagócito e facilita a entrada do parasita na célula-alvo.

A infecção pela *Leishmania donovani* pode gerar três tipos de resposta no organismo parasitado:

1) reação local com processo inflamatório com formação de pápula ou nódulo de base dura, destruição do parasito fagocitado evolui para cura ou regride para disseminação;

2) fagocitose por histiócitos rapidamente quando os encontram livres no meio intersticial, mas, paradoxalmente não conseguem destruí-los, assim essa interação parasito-hospedeiro com persistência do parasito no organismo de forma latente é por tempo indeterminado – infecção assintomática;

3) fagocitose e multiplicação por divisão binária simples dos parasitos dentro dos macrófagos até romper, com disseminação dos flagelos para o sistema mononuclear fagocitário, até serem fagocitados por outros macrófagos, estendendo sucessivamente a infecção, determinando, na dependência de fatores de risco associados, um espectro de doença variável, que vai de formas subclínicas (oligossintomáticas) até a síndrome completa ou calazar propriamente dito – forma clássica (BADARÓ et al., 1986).

A imunidade humoral no homem entende que a elevada quantidade de imunoglobulinas no soro produzidas durante a infecção não asseguram a proteção contra o parasitismo, a IgG e as glândulas globulinas podem chegar a representar 50% do total de proteínas séricas. A imunidade celular o máximo que consegue é reduzi-los consideravelmente em número, mas permitindo que a reação inflamatória se mantenha indefinidamente (BADARÓ et al., 1986).

5.8 SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA

São vários os sinais da doença que a leishmaniose visceral pode apresentar no homem. Podendo ser progressivo ou brusco, onde os mais comuns são: diarreia, febre baixa, anemia, edemas dos membros inferiores, mal-estar, hepatoesplenomegalia, emagrecimento, hemorragias entre outros (Figura 5 e Figura 6) (PALTRINIERI et al., 2010).

A sintomatologia mais registrada é a tríade: febre, anemia e hepatoesplenomegalia, porém o quadro inicial da doença pode seguir dois cursos: o da regressão espontânea e o da progressão da doença (BARROUIN MELO *et al.*, 2006).

As diversidades dos sinais clínicos apresentados pela doença são devido às diferenças na virulência (CAMPOS-PONCE *et al.*, 2005). Mas essas manifestações sintomatológicas não dependem somente do parasita, visto que a idade, a genética e o estado nutricional são fatores determinantes na expressão da doença (DAVIES *et al.*, 2000). Logo, outros motivos também parecem estar envolvidos, como, a desnutrição (Quadro 1).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Febre de longa duração;- Aumento do fígado e baço;- Perda de peso;- Fraqueza;- Redução da força muscular;- Anemia. |
| Quadro 1: Sintomas da leishmaniose visceral em humanos. Fonte: BRASIL (2014) |



Figura 5: Fase aguda da doença /leishmaniose visceral. **Fonte:** (BRASIL, 2006).



Figura 6: Paciente / 2 meses de evolução leishmaniose visceral. **Fonte:** (BRASIL, 2006).

5.9 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico preciso da leishmaniose visceral possui extrema importância no controle e eliminação do parasito. Até muito recentemente, esse diagnóstico era complexo e invasivo (exame microscópico direto de aspirado de baço, linfonodos ou medula óssea), porém o avanço tecnológico permitiu o desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas capazes de avaliar de maneira eficiente a presença da doença, e subsidiar estratégias racionais de controle. Uma vez que a leishmaniose visceral é uma condição potencialmente fatal, e sua apresentação clínica é pouco específica, os testes confirmatórios precisam de uma alta sensibilidade e também uma especificidade, já que os medicamentos utilizados no tratamento são tóxicos (DARO R; REED SG, 2001).

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral se constitui fundamentalmente de três grupos de exames (BADARÓ, 2001):

- 1) exames parasitológicos - demonstração direta do parasito, isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo) e isolamento em cultivo *in vivo* (inoculações animais e xenodiagnóstico);
- 2) testes imunológicos – teste intradérmico, testes sorológicos e detecção de antígenos por sondas de DNA e PCR;
- 3) exames complementares - exames hematológicos, bioquímicos e histopatológicos (Figura 7).

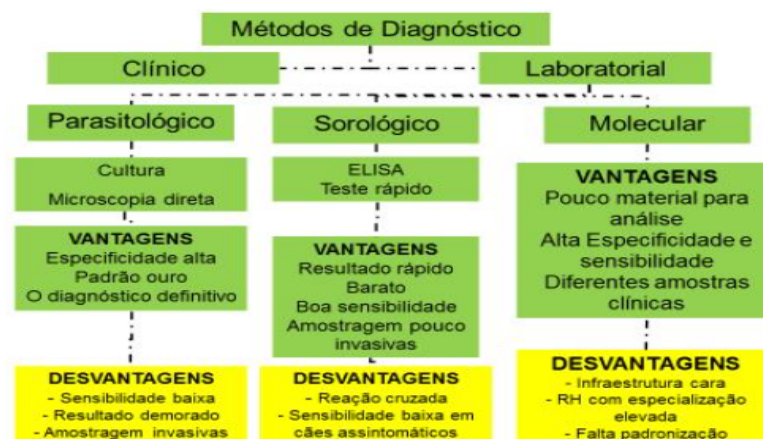


Figura 7: Métodos de diagnóstico / leishmaniose visceral. **Fonte:** (TEIXEIRA, 2019).

5.9.1 TESTE PARASITOLÓGICO / DEMONSTRAÇÃO DIRETA DO PARASITO

A visualização microscópica das formas amastigotas do parasito em aspirados de linfonodos, medula óssea ou baço é a forma clássica e o padrão-ouro para o diagnóstico da leishmaniose visceral (CHAPPUIS F; SUNDAR F; HAILU A et al, 2006). Segundo BADARÓ (2001) na prática médica quando o paciente tem uma suspeita de leishmaniose visceral, para a demonstração direta do parasito procede-se ao aspirado de medula óssea. Fazem-se duas lâminas e o restante do material reserva-se para inoculação em meios de cultivo ou em animais, se disponíveis. Nos pacientes com forma aguda da doença, a positividade no aspirado de medula óssea é de 80-90%. Todavia, nas formas subclínicas é inferior a 10%. A maior positividade é encontrada no aspirado esplênico, que chega até 100%.

No sangue periférico a positividade é inferior a 30%, exceto nos pacientes co-infectados com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), onde a positividade é superior a 50%. A aspiração de medula óssea é uma técnica muito dolorida, enquanto que a aspiração do baço está associada ao risco de hemorragia fatal em mãos inexperientes. Além disso, a precisão do exame microscópico é influenciada pela habilidade do técnico de laboratório e da qualidade dos reagentes utilizados (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

Uma vez coletada a amostra parasitológica, essa mesma amostra poderá ser dividida e nela também realizar o cultivo em meio NNN (Novy, Macneal, Nicolle) e facilitar a identificação e caracterização da espécie por meio de futuros estudos isoenzimáticos. A associação entre microscopia e cultura pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico para mais de 85% (MONTALVO *et al.*, 2012; MOHAMMADIHA *et al.*, 2012).

5.9.2 Testes Sorológicos / imunologia

O imunodiagnóstico da leishmaniose visceral é dividido em três categorias: detecção de anticorpo, detecção de antígeno, e teste intradérmico.

Em 1986 foi primordialmente apresentando a técnica DAT (teste de aglutinação direta) no diagnóstico da leishmaniose visceral por El Harith, desde

então tem sido avaliado e aperfeiçoado. O teste é baseado na reação de antígenos (promastigotas) com anticorpos anti-Leishmania, que após o período de incubação resulta em reação de aglutinação. Uma meta-análise de estudos que utilizaram o DAT mostrou uma sensibilidade de 94.8% (95% intervalo de confiança (IC) 92.7% - 96.4%) e uma especificidade de 85.9% (95% IC, 72.3% – 93.4%) no diagnóstico da leishmaniose visceral (CHAPPUIS et. al, 2006). O DAT é mais simples que muitos outros testes, mas requer suprimentos como microplacas e micropipetas, técnicos de laboratório treinados e um controle regular de qualidade. Outras desvantagens são a necessidade de armazenamento dos antígenos a 2-8 °C após descongelamento e um prolongado período de incubação (SUNDAR & RAI, 2002).

O teste de aglutinação rápida (FAST) foi criado para detecção de anticorpos anti-Leishmania em amostras sanguíneas de cães com leishmaniose visceral. É baseada no DAT (teste de aglutinação direta), porém utilizada somente uma diluição e o período de incubação até 3 horas. A técnica combina concentrações parasitárias bem altas com um menor volume de teste (MAIA C., 2008).

O teste de Reação Imunofluorescência Indireta (RIFI) é uma técnica que consiste em aderir o antígeno constituído de promastigotas mortas de *Leishmania* spp. em lâminas de microscopia para fluorescência, onde é processada a reação com o soro a ser testado. O resultado é dado em títulos e representa a diluição máxima em que foram visualizadas promastigotas. A RIFI tem demonstrado boa sensibilidade, porém a necessidade de boas condições laboratoriais (equipamentos mais sofisticados) dificulta a utilização em campo nas áreas endêmicas (BRASIL, 2014).

O teste de ELISA é aplicado ao diagnóstico da leishmaniose visceral, principalmente em laboratórios privados, que permite a detecção de títulos baixos de anticorpos, entretanto exige infraestrutura laboratorial, relativo ao tempo para incubação e profissionais capacitados. A sensibilidade do teste varia de acordo com a metodologia utilizada e a especificidade está intimamente relacionada ao antígeno escolhido. O antígeno solúvel bruto preparado a partir de suspensão de promastigotas em solução salina tamponada com fosfato frequentemente é utilizado em ELISA. A sensibilidade do ELISA utilizando este antígeno varia de 79 a 100% e a especificidade de 71 a 100% (SUNDAR & RAI, 2002). O mais estudado é o teste de

aglutinação com látex do Calazar (Látex), que detecta um antígeno de leishmania na urina de pacientes com leishmaniose visceral. No entanto, o Látex ainda deve ser aprimorado (ALVAR J, 2012).

Dentre os métodos de diagnóstico molecular, a reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido a técnica mais utilizada nas últimas décadas. A PCR é uma técnica altamente sensível, sendo capaz de detectar quantidades tão pequenas quanto 1 fentograma de ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasito e simplificá-lo em escala exponencial (ALVAR J, 2012). Apesar das altas sensibilidade e especificidade, o teste ainda precisa ser adaptado para campo. Além disso, a demonstração frequente dos testes PCR-positivos em indivíduos infectados assintomáticos em áreas endêmicas impossibilita o uso clínico dessa ferramenta nessas situações (DIRO E; VAN GJ, 2012). No entanto, é possível que o PCR venha a se constituir num método padrão-ouro para o diagnóstico da leishmaniose.

O IDRM (TESTE INTRADÉRMICO) é um método imunológico que se baseia na reação de hipersensibilidade tardia desenvolvida a partir da aplicação intradérmica de antígenos de *Leishmania spp.* Por ser uma técnica de baixo custo e simples realização, que não requer equipamentos, infraestrutura e profissionais especializados, vem sendo utilizada desde 1926, quando foi descrita e desenvolvida para o diagnóstico da doença. Trata-se de um método de diagnóstico complementar amplamente utilizado e em algumas regiões, o único disponível. O resultado do teste é obtido em 48 ou 72 horas, sendo este considerado positivo quando surge no local da aplicação do antígeno, 5 milímetros ou mais de diâmetro (MONTENEGRO, 1926). O teste não distingue infecção ativa de passada, na maioria das vezes permanece positivo após o tratamento e pode apresentar resultado positivo na infecção assintomática. A positividade estimada do teste na forma cutânea e mucosa é de 84% e 100%, respectivamente. Já na forma difusa e em pacientes imunossuprimidos o teste apresenta resultado negativo. Contudo, na leishmaniose visceral, a resposta de hipersensibilidade retardada a antígenos de leishmania é quase sempre negativa na fase aguda da doença e perdura negativa em média até 12 meses após o tratamento (BADARÓ *et al.*, 1986). Esse teste que também existe para ser realizado em nível de diagnóstico em infecções caninas o *Leishmania skin*

test (MST), porém, se for uma infecção intensa, ela pode não ser detectada (FRAGA *et al.*, 2012; FERNÁNDEZ-COTRINA *et al.*, 2012).

5.9.3 Testes complementares

Outros exames apoiam o diagnóstico e graduam a gravidade da doença, como: hemograma, que revelou anemia e contagem baixa de glóbulos brancos e plaquetas. De acordo com TEIXEIRA (2019), a medula óssea é em geral encontrada com hiperplasia e densamente parasitada. A eritropoese e granulopoiese são normais no início do processo infeccioso e durante as fases mais adiantadas da infecção, ocorre desregulação da hematopoese, caracterizada pela diminuição da produção celular, com reflexo no quadro hematológico em períodos sucessivos, dessa forma, na leishmaniose visceral observa-se diminuição significativa das três séries de células sanguíneas.

No diagnóstico diferencial, são analisadas as características clínicas de infecções secundárias ou de doenças associadas, como enterobacteriose de curso prolongado, febre tifóide, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, dentre outras patologias. No diagnóstico parasitológico, são utilizadas amostras de aspirados da medula óssea, do baço ou dos linfonodos orais para análise microscópica, revelando a presença ou não dos parasitas. Pode ser utilizada também reação em cadeia da polimerase (PCR), associada ou não à microscopia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; CUSTÓDIO *et al.*, 2018).

6 TRATAMENTO

O tratamento para leishmaniose visceral é gratuito e oferecido pelo sistema único de saúde, visando o acesso universal previsto na Constituição Brasileira. De acordo com BRASIL (2017), o tratamento deve ser realizado baseando-se em indicadores de gravidade da doença, através de sistema de escores, que quando o escore clínico for superior a 4 ou o escore clínico – laboratorial maior ou igual a 6, o tratamento deve ser em âmbito hospitalar, e os demais casos, a hospitalização opcional seguindo critérios. E a terapêutica deve ser específica a cada paciente e

medidas adicionais de suporte devem ser ministradas, como: hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia, suporte nutricional. Assim como o monitoramento da evolução da doença e possível toxicidade medicamentosa devem ser constantemente realizados através de exames laboratoriais.

Atualmente, as opções terapêuticas disponíveis pelo SUS para a leishmaniose visceral, listam-se: antimoniato pentavalente, anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. E a escolha terapêutica deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades (BRASIL, 2014).

Os antimoniais apresentam várias contraindicações: em gestantes atravessam a barreira transplacentária, podendo ocasionar síndromes severas de comprometimento mental. Portanto, o tratamento utilizado em gestantes é a anfotericina B. Há restrições também em pacientes com idade acima dos 50 anos e portadores de comorbidades. Os efeitos adversos da sua toxicidade são: artralgia, mialgia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, edema e insuficiência renal aguda. No entanto, essas queixas podem ser moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento. Porém, quando os antimoniais atingem o limiar da toxicidade, as alterações cardíacas, pancreáticas ou renais obrigam a suspensão do medicamento. Este medicamento que é administrado via infusão, deve ser monitorado através de eletrocardiograma e ausculta cardíaca com o objetivo de detectar arritmias após cada procedimento. E se for conveniente, utilizar uma droga de segunda escolha (Brasil, 2017).

7 EPIDEMIOLOGIA

Uma média de 350 a 400 milhões de pessoas em toda parte do mundo encontra-se em risco de adquirir a leishmaniose visceral e que de 12 a 14 milhões já se encontra infectada (WHO, 2010). Dentro desse contexto, estima-se que 59.000 pessoas morrem anualmente de leishmaniose visceral, dentre elas, 35.000 sendo homens e 24.000 mulheres. Dados indicam que a incidência de leishmaniose humana é de 1,6 milhões ao ano, sendo meio milhão na forma visceral e de 1,1 milhão na forma cutânea e apesar destes dados alarmantes o números, apenas 500 mil são registrados (MELO, 2004).

De acordo com os dados da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) do ano de 2020, indicam que desde 2001-2019 a leishmaniose visceral é endêmica em 13 países das Américas, no qual 65 mil casos novos foram registrados (Gráfico 1).

Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) afirma que o estado de Minas Gerais mantém o terceiro maior número de casos confirmados, perdendo para o estado do Pará e Maranhão, este que lidera o ranking de números de casos confirmados da LV.

Em 2021, até 23 de julho (Semana Epidemiológica 1 a 29), foram registrados 790 casos de leishmaniose no país. Até o momento, foram confirmados 79 óbitos pela doença, sendo 13 no Pará; 2 em Tocantins; 16 no Maranhão; 3 no Piauí; 2 no Ceará; 3 no Rio Grande do Norte; 1 na Paraíba; 2 em Pernambuco; 2 em Alagoas; 11 na Bahia; 3 em Sergipe; 11 em Minas Gerais; 1 no Rio de Janeiro; 2 em São Paulo; 1 no Paraná; 1 no Rio Grande do Sul e 5 no Mato Grosso do Sul. Em 2019 o Brasil contabilizou 2.529 casos da doença, sendo 207 óbitos, e em 2020, 2.032 casos foram confirmados, sendo 165 óbitos. Cabe ressaltar que os dados de 2020 e 2021 ainda são preliminares e por isso podem sofrer alterações (BRASIL, 2017).

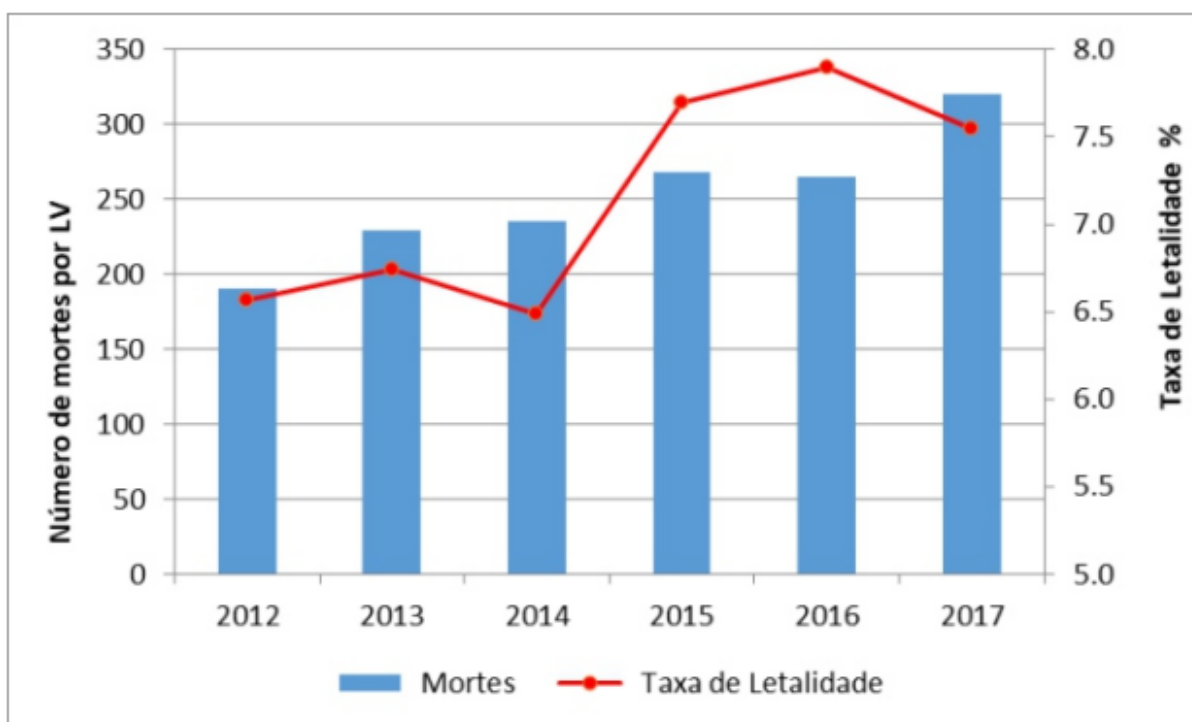


Gráfico 1: Mortes por leishmaniose visceral / 2012 – 2016 (continente americano).
Fonte: OPAS – Organização Panamericana de Saúde.

8 MEDIDAS PREVENTIVAS

Conforme descrito por BRASIL, 2014, algumas medidas simples podem ser aplicadas por prevenção da Leishmaniose Visceral sendo alguma delas: uso de mosquiteiro, telagem de portas e janelas, uso de repelentes, não expor nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite) em regiões endêmicas, manejo ambiental como a limpeza de quintais, terrenos e praças públicas, evitando assim, criadouros da forma imatura do vetor, eliminação e destino adequado dos resíduos sólidos e das fontes de umidade, saneamento básico adequado, monitoramento da população canina pela vigilância sanitária com medidas e normas estabelecidas no código sanitário.

As perspectivas para vacinas contra a Leishmaniose Visceral humana e canina foram recentemente revistas. Até o presente não há uma vacina humana eficaz, já as descritas na literatura para cães algumas cumpriram todas as etapas de avaliação pré-clínicas e clínicas e chegaram ao mercado, entretanto a eficácia, efetividade e eficiência ainda não foram consideradas suficientes para sua incorporação aos programas de saúde pública.

Nas vacinas de primeira geração foram utilizados parasitas mortos ou atenuados, devido ao baixo custo em animais, para tratamento profilático de leishmaniose visceral canina, ativando a imunidade inata, mas nenhuma chegou a ser validado pela OMS, a que mais progrediu nesse fundamento foi a Leishvaccine utilizando promastigotas de *Leishmania amazonenses* mortos com BCG adjuvante, os ensaios de fase I e II nos quais a afirmaram imunogenicidade e segurança, em contrapartida na fase III não atingiram resultados satisfatórios em ensaios randomizados. Dentre as vacinas de primeira geração também foram utilizadas parasitas vivos da *Leishmania infantum* reduzido por gentamicina em cães não expostos à infecção, no final do estudo os cães controle observaram a presença de antígeno selvagem *Leishmania* e nenhum positivo dentre os vacinados (MOAFIR et al, 2019). Nas vacinas de segunda geração quatro conseguiram implementar no comércio para uso veterinário após estudos de campo, tais quais baseadas em antígenos fracionados a Leishmune composta pelo ligante fucose-manose (FML) que com aprovação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento estava

sendo industrializado e comercializado no Brasil em 2004, mas o Ministério da Saúde em 2014 não autorizou a utilização desta vacina como medida de controle de leishmanias visceral pela falta de evidências da eficácia da vacina nos ensaios de fase III. A CaniLeish foi licenciada na Europa em 2011 com tudo estudos randomizados de eficácia observaram efeitos colaterais da vacina como edema local e crostas seguida de alopecia na região; nos ensaios de fase III apresentou-se de curta duração, o que demonstra uma falta de eficácia VELEZ et al, 2020. E com base na composição por proteínas recombinantes está a Leish-Tec licenciada em 2007 no Brasil é a única autorizada no país atualmente, onde nos ensaios cães imunizados produziram níveis elevados de IgG e interferon gama, esse estudo não conseguiu mostrar a redução da infecciosidade nos cães vacinados e o mesmo sugeriu que a Leish-Tec não era eficaz em campo e não teria impacto nas áreas de grande transmissão.

Para as vacinas de terceira geração diversas fórmulas vêm sendo avaliadas, destacando-se nesse grupo a vacina DNA/Ankara expressando a proteína recombinante TRYP de Leishmania, tido como segura e imunogênica em cães. E finalmente uma vacina de DNA composta por cinco vetores de antígenos diferentes demonstrou ser imunogênica e com eficácia profilática de 90% em animais vacinados em estudos pré-clínicos o que permite estudos de ensaios clínicos em humanos (KUMAR et al, 2016; SRIVASTAV et al, 2016.).

Outro método consiste em fornecer a devida proteção aos cães contra a picada do inseto, com uso de coleiras inseticidas ou repelentes tópicos BRASIL, 2017.

8.1 CONTROLE

Em seres humanos, a principal forma de controle da leishmaniose visceral é fornecer à população, orientações em relação à doença / formas de transmissão, enfim, políticas públicas de educação em saúde.

O diagnóstico precoce é indispensável e assim evitar a perpetuação do ciclo biológico do vetor. Assim, todo caso suspeito deve ser submetido à investigação clínica, epidemiológica e aos métodos auxiliares de diagnóstico. Caso seja

confirmado, inicia-se o tratamento segundo procedimentos terapêuticos padronizados e acompanha-se o paciente mensalmente para a cura clínica (BRASIL, 2017).

Alguns estudos relatam que mesmo onde a incidência de casos em humanos seja baixa e que a época do ano esteja desfavorável para a produção e multiplicação desses vetores, ainda desse modo, o índice de infecção encontrado no baço de alguns cães era cerca de 17% (FRAGA, 2012).

De acordo com o MS, a eutanásia em cães positivos para leishmaniose é recomendada, sendo essa medida de prevenção duvidosa e dispendiosa; uma vez que a eliminação dos animais soropositivos para leishmaniose, assintomáticos ou sintomáticos é mais complexa, sabe-se que na forma assintomática da doença existe uma grande quantidade de parasitas superior comparada ao homem, não apresentar sintomas clínicos não exclui o risco de ser fonte de infecção para o vetor (RIBEIRA, 2007).

9 DISCUSSÃO

A Leishmaniose Visceral é considerada uma zoonose endêmica, abrangendo várias regiões brasileiras, e principalmente locais que apresentam baixas condições de saneamento básico e saúde pública. A epidemia também foi favorecida pela urbanização dos vetores, propiciado pelo desmatamento e ocupação desordenada, sendo mais comum em áreas rurais (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

A susceptibilidade do hospedeiro é de crucial importância no desenvolvimento da doença. Pode-se citar fatores como desnutrição, imunossupressão, uso de drogas imunossupressoras, transplante de órgãos, pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) são alvo fácil para aparecimento de formas graves da doença e infecção (AGUIAR & RODRIGUES, 2017).

Segundo Abrantes e Silveira (2009), conhecer as relações entre as condições climáticas e a epidemiologia das doenças, ajuda de certa forma no combate sobre a transmissão de doenças infecciosas causadas pelas mudanças no clima global.

Verifica-se que apenas o fato de a enfermidade ter se espalhado da zona rural vindo para a zona urbana, já mostra a grande dificuldade que os órgãos de saúde enfrentam para a elaboração de medidas de controle ao combate da infecção. E os critérios voltados ao combate do hospedeiro reservatório e do vetor desse *parasita*, mostram-se ser insuficientes para prevenir que novas epidemias aconteçam. As estratégias a serem utilizadas não são tão efetivas por conta da falta ou do pouco conhecimento de certos fatores epidemiológicos. Mesmo assim, as medidas principais são focadas no diagnóstico e tratamento dos humanos, na máxima redução dos vetores, na eliminação dos reservatórios e no desenvolvimento das atividades que se referem a educar a população em relação aos riscos de saúde (BRASIL, 2006; DANTAS-TORRES, 2006; SHAW, 2006).

A leishmaniose visceral necessita de políticas de controle, prevenção e tratamento mais eficazes, assim como o controle dos vetores que transmitem a doença, dos hospedeiros, informações mais concretas à população (PEREIRA et. al, 2016).

Percebe-se que diante de todos os fatos pesquisados e analisados acerca da leishmaniose visceral, o controle da doença e possível epidemia em cães e

humanos necessitam de ações conjuntas, bem direcionadas pelo poder público, e que isoladas apresentaram nenhum efeito ou abrangência. Por ser uma zoonose, com vários fatores envolvidos no ciclo biológico da doença, torna-se um desafio a sua prevenção ou possível erradicação. O olhar deve ser sempre atento aos possíveis casos, à notificação deve ser imediata e as ações públicas bem eficientes: oferecimento à população a qualidade de vida, saneamento básico, maior investimento e cuidado com áreas rurais, evitar o desmatamento, controlar vetores, tratamento dos infectados, apoio a comunidade científica para o desenvolvimento de vacinas e drogas menos tóxicas e agressivas aos doentes.

10 CONCLUSÃO

A leishmaniose Visceral é considerada pela OMS (órgão mundial de saúde) como uma antroponose de importante interesse na saúde pública global, e encontra-se no grupo das cinco doenças infecto-parasitárias de maior destaque pelo seu alto grau de infecção e pela capacidade de apresentar complicações.

O diagnóstico tardio é um dos principais fatores de causa de morte, assim como o coeficiente de nutrição em crianças e a severa toxicidade das drogas que em grande parte causam efeitos colaterais cardíacos, renais e também hepatite esplênica decorrente da doença.

É importante conhecer as peculiaridades da Leishmaniose para um planejamento de estratégias de prevenção eficientes, para que não haja descontinuidades devido aos problemas orçamentários e a falta de equipe/trabalhadores devidamente treinados.

A vacinação com certeza é considerada uma efetiva forma profilática impedindo a disseminação da doença, no entanto, há uma longa lacuna no âmbito das pesquisas para ser preenchida em relação às vacinas contra a leishmaniose. Até o presente momento não há vacina segura e eficaz para humanos, as duas já relatadas na literatura para cães não mostram eficácia. O controle da leishmaniose requer uma atenção diferenciada da população para aceitar e cumprir as medidas de prevenção em conjunto com o órgão de saúde pública.

REFERÊNCIAS

AFONSO, M. M. S.; DUARTE, R.; MIRANDA, J. C.; CARANHA, L.; RANGEL, E. F. Studies on the feeding habits of *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) populations from endemic areas of american visceral leishmaniasis in northeastern Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2012, n. 2012, p. 1-5, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

AGUIAR. P. F, RODRIGUES R. K. UNIMONTES CIENTÍFICA. **LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: ARTIGO DE REVISÃO**. 2017. Acesso em 01 de nov. 2021.

ALVAR, J.; VÉLEZ, I. D.; BERN, C.; HERRERO, M.; DESJEUX, P.; CANO, J.; JANNIN, J.; BOER, M.; WHO LEISHMANIASIS CONTROL TEAM. **Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence**. PLoS ONE, v. 7, n. 5, p. 1-12, 2012. Acesso em: 20 out 2021.

AIT-LOUDHIA, K.; GAZANION, E.; SERENO, D.; OURY, B.; DEDET, J. P.; PRATLONG, F.; LACHAUD, L. **In vitro susceptibility to antimonials and amphotericin B of *Leishmania infantum* strains isolated from dogs in a region lacking drug selection pressure**. Veterinary Parasitology, Amsterdam, v. 187, p. 386-393, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

ALVARENGA DG, ESCALDA PMF, COSTA ASV, MONREAL MTFD. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Abr;43(2):194- 7. 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

AKOPYANTS, N. S.; KIMBLIN, N.; SECUNDINO, N.; PATRICK, R.; PETERS, N.; LAWYER, P.; DOBSON, D. E.; BEVERLEY, S. M.; SACKS, D. L. Demonstration of Genetic Exchange During Cyclical Development of *Leishmania* in the Sand Fly Vector. **Science**, Washington, v. 324, n. 5924, p. 265-268, 2009. Acesso em 20 de nov de 2021.

ALBUQUERQUE R, VIEIRA R. A, EDILSON F. F, NILTON J. G. C, EDEL L. D. **Leishmaniose Visceral. Boletim Epidemiológico - Secretaria de Vigilância em Saúde.** 2019. Acesso em 01 de out de 2021.

ANTUNES CMF, MAYRINK W, MAGALHÃES PA, COSTA CA, MELO MN, DIAS M, et al. **Controlled field trials of a vaccine against new world cutaneous leishmaniasis. Int J Epidemiol.** 1986; 15: 572-80. Acesso em 10 de out de 2021.

BALBINO, V. Q.; COUTINHO-ABREU, I. V.; SONODA, I. V.; et al. Genetic structure of natural populations of the sand fly *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) from the Brazilian northeastern region. **Acta. Trop.** p. 15-24, 2006. Acesso em 10 de out de 2021.

BADARÓ R, Jones T.C, Lorenço R, Cerf B.J, Sampaio D. A prospective study of visceral leishmaniasis an endemic area of brazil. **J Infect Dis** 1986; 154:639-649. Acesso em: 15 de out. 2021.

BADARÓ, R.; REED, S. G.; CARVALHO, E. M. Immunofluorescent antibody test in American visceral leishmaniasis: sensitivity and specificity of different morphological forms of two *Leishmania* species. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 32, n. 3, p. 480-84, 2001. Acesso em 28 out 2021.

BARROUIM-MELO, S. M.; LARANJEIRA, D. F.; ANDRADE FILHO, F. A.; et al. Can spleen aspirations be safely used for the parasitological diagnosis of canine visceral leishmaniasis? A study on asymptomatic and polysymptomatic animals. **The Vet. Jour.** v. 171, p. 331-339, 2006. Acesso em 15 de out de 2021.

BERN, C.; COURTENAY, O.; ALVAR, J. Of cattle, sand flies and men: a systematic review of risk factor analyses for South Asian visceral leishmaniasis and implications for elimination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 2, p. 599, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

BIGELI, J.G. OLIVEIRA JUNIOR, W.P.; TELES, N.M.M. Diagnosis of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in dogs and the relationship with environmental and sanitary aspects in the municipality of Palmas, state of Tocantins, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 45(1):18-23, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

BRAGA, A.R.; LANGONI, H.; LUCHEIS, S.B. Evaluation of canine and feline leishmaniasis by the association of blood culture, immunofluorescent antibody test and 71 polymerase chain reaction. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, 20:5, doi:10.1186/1678-9199-20-5. 2014. Acesso em 26 de set de 2021.

BERGMANN J.A.G, HEINEMANN B.M, SILVA, D. N, PINHO, A.M.J, **Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado de Minas Gerais - CRMV-MG**. Nº 65. Maio de 2012. Acesso em 15 de out de 2021.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO SÍFILIS. SESA/COPROM/NUVEP – Sinan. 2017. Acesso em 29 de set de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1.^a edição. Brasília - DF. 2006. Acesso em 26 de set de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria interministerial nº 1.426, de 11 de julho de 2008**. Acesso em 26 de set de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Acesso em 10 de set de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Acesso em: 01 de out de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis - **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 189 p., 2017. Acesso em 26 de set de 2021.

BRAZIL SFE® (2016). Internet. Disponível em: <<https://doencas-raras-doem.blogspot.com/2016/12/Leishmania-Chagasi-ou-Leishmania-Infantum.html>>. Acesso em 10 out de 2021.

CAMARGO-NEVES, Vera Lucia Fonseca de, GOMES, Almério de Castro y ANTUNES, José Leopoldo Ferreira. Correlation of the presence of phlebotominae species (Diptera: Psychodidae) with records of American tegumentary leishmaniasis cases in the State of São Paulo, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.35, n.4, p.299-306, 2002. Acesso em 15 de out de 2021.

CAMPOS-PONCE M, PONCE C, PONCE E, MAINGON RDC. Leishmania chagasi/infantum: further investigations on Leishmania tropism in atypical cutaneous 32 and visceral leishmaniasis foci in Central America. **Experimental Parasitology**, New York, v. 109, p. 209–219, 2005. Acesso em 05 de out de 2021.

CARVALHO FERREIRA, A.L. et al. **Detection of Leishmania infantum in 4 different dog samples by real-time PCR and ITS-1 nested PCR. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, pii: S0732-8893(13)00552-X, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.10.015>. 2014. Acesso em 26 de set de 2021.

CAVALCANTI, M. P.; OTRANTO, D. Canine leishmaniasis in the Old and New 33

Worlds: unveiled similarities and differences. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 28, n. 12, p. 531-538, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

CHAPPUIS, F. et al. **A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis**. *BMJ*, 333(7.571): 723, 2006. Acesso em 10 de nov de 2021.

COSTA, D.N.C.C.; et al. Culling dogs in scenarios of imperfect control: realistic impact on the prevalence of canine visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 7(8):e2355, doi:10.1371/journal.pntd.0002355. 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

COSTA, C.H.N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.44, n.2, p.232-242, 2011. Acesso em 26 de set de 2021.

COUTINHO, M. T. Z. ; BUENO, L. L.; STERZIK, A.; et al. Participation of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari : Ixodidae) in the epidemiology of canine visceral leishmaniasis. *Vet. Parasitol.* v. 128, p. 149-155, 2010. Acesso em 15 de out de 2021.

DANTAS-TORRES, F. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n.3, p.537-541, 2006. Acesso em 01 de out de 2021.

DANTAS-TORRES, F. Canine leishmaniasis in South America. **Parasites & Vectors**, v. 2, n. 1, 2009. Disponível em: Acesso em 01 de out de 2021.

DANTAS-TORRES, F. Ticks as vectors of *Leishmania* parasites. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 4, p. 155-159, 2011. Acesso em: 15 out. 2021.

DANTAS-TORRES, F. Leishmune® vaccine : The newest tool for prevention and control of canine leishmaniasis and its potential as a transmission-blocking vaccine. **Vet. Parasitol.** v. 141, p. 1-8, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

DA SILVA, S. M.; RABELO, P. F. B.; GONTIJO, N. F.; RIBEIRO, R. R.; MELO, M. N.; RIBEIRO, V. M.; MICHALICK, M. S. M. First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 174, n. 1-2, p. 150-154, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

DAVIES, C. R.; REITHINGER, R.; CAMPBELL-LENDRUM, D.; FELICIANGELI, D.; BORGES, R.; RODRIGUEZ, N. The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 925–950, 2000. Acesso em 30 de nov de 2021.

DEREURE, J.; BONI, M.; PRATLONG, F.; OSMAN, M. E. H.; BUCHETON, B.; ELSAFI, S.; FEUGIER, E.; MUSA, M. K.; DAVOUST, B.; DESSEIN, A.; DEDET, J. P. Visceral leishmaniasis in Sudan: first identification of *Leishmania* from dogs. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 94, p. 154–155, 2000. Acesso em 01 de out de 2021.

DESJEUX, P. **Leishmaniasis: current situation and new perspectives.** Comparative immunology. Microbiology and Infectious Diseases, v. 27, p. 305-18, 2004. Acesso em 26 de set de 2021.

DIRO. E, VAN G. J, **Visceral leishmaniasis.** **Infect Dis Clin North Am**, 26, 309-322. 2012. Aceso em: 20 out. 2021.

EL – HASSAN, A. M; ZIJLSTRA, A.; ELKADARU, A. M. Y; ELFAKI, E. E. M; MUSA, Y. B; MUSA, M. A; KHIDIR, A. S. Leishmaniose dérmica pós-Kala-Azar: um paradigma da síndrome de reconstituição imunológica paradoxal em pacientes sem HIV / AIDS. **Journal of Tropical Medicine.** 2013. Acesso em 10 novembro de 2021.

FELICIANGELI, M. D. Vectors of Leishmaniasis in Venezuela. **Parasitol.** v. 33, p. 229-236, 1991. Acesso em 10 de out de 2021.

FELIPE, I. M. A.; AQUINO, D. M. C. KUPPINGER, O.; SANTOS, M. D. C.; RANGEL, M. E. S. BARBOSA, D. S.; BARRAL, A.; WERNECK, G. L. CALDAS, A. J. M. Leishmania infection in humans, dogs and sandflies in a visceral leishmaniasis endemic area in Maranhão, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 106, n. 2, p. 207-211, 2011. Acesso em: 15 out. 2021.

FERNANDEZ-COTRINA, J.; INIESTA, V. BELINCHON-LORENZO, S. MUNOZ MADRID, R.; SERRANO, F.; PAREJO, J. C.; GÓMEZ-GORDO, L.; SOTO, M.; ALONSO, C.; GÓMEZ-NIETO, L. C. Experimental model for reproduction of canine visceral leishmaniasis by Leishmania infantum. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, 2012 (article in press). Acesso em 26 de set de 2021.

FRAGA LM. Clinical aspects of canine leishmaniasis. In: Proceedings of the International Canine Leishmaniasis Forum. Barcelona, Spain. Canine Leishmaniasis: an update. Wiesbaden: **Hoechst Roussel Vet.** p. 6-10, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

FRAGA, D. B.; SOLCA, M. S.; SILVA, V. M.; BORJA, L. S.; NASCIMENTOD, E. G.; OLIVEIRA, G. G. S.; PONTES-DE-CARVALHO, L. C.; VERAS, P. S. T.; DOSSANTOS, W. L. C. Temporal distribution of positive results of tests for detecting Leishmania infection in stray dogs of an endemic area of visceral leishmaniasis in the Brazilian tropics: A 13 years survey and association with human disease. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 190, p. 591-594, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

FRANÇA-SILVA, J. C.; BARATA, R. A. COSTA, R. T.; et al. Importance of Lutzomyia longipalpis in the dynamics of transmission of canine visceral leishmaniasis in the endemic área of Porteirinha Municipality, Minas Gerais, Brazil. **Vet. Parasitol.** v. 131, p. 213-220, 2005. Acesso em 10 de out de 2021.

GALATI, E. A. B.; NUNES, V. L. B.; REGO Jr.; F. A.; et al. Estudo de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em foco de Leishmaniose visceral no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.31, n. 4, p. 378-390, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

GENARO, O. et al. **Leishmaniose visceral americana**. In: NEVES, D.P. Parasitologia Humana. 10 ed São Paulo: Atheneu, p.56-72, 2000. Acesso em 20 de set de 2021.

GONÇALVES, R.P. **Epidemia de Leishmaniose Visceral Americana em Fortaleza, Ceará. Dinâmica Espacial e Temporal**. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Patologia da Universidade Federal do Ceará. 117f. 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

HANDMAN, E. Leishmania vaccines: old and new. **Parasitol Today**. 1997; 13: 236-8. Acesso em 25 de set de 2021.

Killick-Kendrick R. Biology of Leishmania in phlebotomine sand fly. In: W.H.R. Lumsden WHR and Evans DA, editors. Biology of the kinetoplastida. Volume 2. Academic Press, London, New York & San Francisco; 1979. p. 396-449

LAINSON, R; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T.; BRAGA, R. R.; RYAN, L; POVOA, M. M.; et al. A **Leishmania e as Leishmanioses**. In: Lainson R, organizador. Instituto Evandro Chagas: 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical. Serviços de saúde pública. Belém: Instituto Evandro Chagas. v. 1, p. 83-124, 1986. Acesso em 28 de set de 2021.

LAINSON, R, RANGEL, E. F. **Ecologia das Leishmanioses**. Lutzomyia longipalpis e a Eco-Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Americana (LVA) no Brasil. 310-336, 2003. Acesso em 28 de set de 2021.

LAINSON, R., RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, com particularly reference to Brazil – **A Review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, p. 811-827, 2005. Acesso em 28 de set de 2021.

LARANJEIRA DF. Avaliação da imunidade humoral e celular em cães naturalmente infectados com *Leishmania (L.) chagas* e sua correlação com transmissibilidade para o vetor. **Tese apresentada ao Programa de Pós – Graduação em Patologia Experimental e Comparada da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências**. 2008. Acesso em 29 de out de 2021

LIMA VMF, IKEDA FA, ROSSI CN, FEITOSA MM, VASCONCELOS RO, NUNES CM, et al. Diminished CD4+/CD25+ T cell and increased IFN- γ levels occur in dogs vaccinated with Leishmune® in an endemic area for visceral leishmaniasis. **Vet Immunol Immunopathol**. 2010; 135: 296-302. Acesso em 28 de out de 2021.

LORENTZ, S. NAUCKE, T. J.; First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniasis from naturally infected dogs in Germany. **Parasites & Vectors**, v. 5, p. 67, 2012. Acesso em: 15 out. 2021.

MAIA C, CAMPINO L. **Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and immune response to infection. Vet Parasitol**. 2008 Dec;158(4):274-87. DOI:10.1016/j.vetpar.2008.07.028 [Link]. Acesso em 10 de set de 2021.

MARZOCHI, M. C. A.; COUTINHO, S. G.; SOUZA, W. J.; AMENDOEIRA, M. R. **Leishmaniose Visceral (Calazar)**. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 41, p. 69-84, 1981.

MAURO C. A, KEYLA. M, FAGUNDES A, CONCEIÇÃO F. **Desafios para o controle da leishmanioses - A Questão do Controle das Leishmanioses no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, pp. 430-463. 2014. Acesso em: 01 out. 2021.

MELO, M.N. **Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas**. In: Congresso de Parasitologia Veterinária & I Simpósio Latino-Americano de Rickettsioses, Ouro Preto, MG, 2004. Acesso em 10 de out de 2021.

MICHALICK, M. S. M.; GENARO, O. Leishmaniose visceral americana. In: NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Médica**. Atheneu, São Paulo, c. 10, v. 1, p. 67-83, 2005. Acesso em 10 de out de 2021.

MICHALSKY, E.M.; et al. Infecção natural de *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Diptera: Psychodidae) por *Leishmania infantum* *chagasi* em flebotomíneos capturados no município de Janaúba, Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 44(1):58-62, jan-fev, 2011. Acesso em 26 de set de 2021. Acesso em 26 de set de 2021.

MODABBER, F. Leishmaniasis. In: OMS. Tropical diseases research progress 1991-1992. **Geneve: World Health Organization**; 1993. p. 77-87. Acesso em 24 de set de 2021.

MOHAMMADIHA, A.; HAGHIGHI, A.; MOHEBALI, M.; MAHDIAN, R.; ABADIE, A. R.; ZAREIB, Z.; YEGANEH, F.; KAZEMIA, B.; TAGHIPOUR, G. N.; AKHOUNDIB, B.; BARATIB, M.; MAHMOUDIA, M. R. Canine visceral leishmaniasis: A comparative study of real-time PCR, conventional PCR, and direct agglutination on sera for the detection of *Leishmania infantum* infection. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, (article in press). 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

MOLINA, R. JIMENEZ, M. I.; CRUZ, I.; IRISO, A.; MARTÍN-MARTÍN, I.; SEVILLANO, O.; MELERO, S.; BERNAL, J. The hare (*Lepus granatensis*) as potential sylvatic reservoir of *Leishmania infantum* in Spain. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 190, p. 268-271, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

MONTALVO, A. M.; FRAGA, J.; MONZOTE, C. L.; GARCIA, G.; FONSECA, L.

Diagnóstico de leishmaniose: de observação microscópica do parasito a para a detecção do ADN. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, Habana, v.64 ,n. 2, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

MONTENEGRO J. **Cutaneous reaction in leishmaniasis. Archives of Dermatology and Syphilis** 13:187-184, 1926. Acesso em: 28 out. 2021.

MORENO, E; MELO M. N.; ANTUNES, C. M. F. et al. Epidemiologia da leishmaniose visceral humana assintomática em área urbana, Sabará, Minas Gerais, 1998-1999. **Inf. Epidemiol. SUS**, v. 11, p. 37-9, 2002. Acesso em 26 de set de 2021.

MORENO, J. ; ALVAR, J. Canine leishmaniasis : epidemiological risk and the experimental model. **Trends in Parasitology**. v. 18, n. 9, p. 399-405, 2002. Acesso em 26 de set de 2021.

NAUCKE, T. J.; LORENTZ, S. First report of venereal and vertical transmission of canine leishmaniasis from naturally infected dogs in Germany. **Parasites & Vectors**, v. 5, p. 67, 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Leishmanioses. **Informe Epidemiológico das Américas**. Acesso em 10 de out de 2021.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Encuentro sobre vigilancia, prevención y control de leishmaniasis visceral (LV) en el Cono Sur de Sudamérica. Foz do Iguaçu, Brasil**. 2009. Acesso em 26 de set de 2021.

OTRANTO, D.; DANTAS-TORRES, F. Fleas and ticks as vectors of Leishmania spp. to dogs: caution is needed. **Veterinary Parasitology**, v. 168, n. 102, p. 173-174, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

PALTRINIERI S, GUIDELINES L. S. **Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs**. 2010. Acesso em: 15 out 2021.

PAZ, G. F.; RIBEIRO, M. F.; MICHALSKY, E. M.; LIMA, A. C. V. M. R. FRANÇA-SILVA, J. C.; BARATA, R. A. FORTES DIAS, C. L.; DIAS, E. S. Evaluation of the vectorial capacity of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) in the transmission of canine visceral leishmaniasis. **Parasitology Research**, v. 106, n. 2, p. 523-528, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

PRADO. P F. D, FONSECA M. R, FONTES J. D. S, IURU D. I. C, FONTES G. F. P, SANTOS E. S. D. **Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009**. 2011. Acesso em 26 de set de 2021.

PEREIRA, K. E. A; EVANGELISTA, T. R; OLIVEIRA, I. B; DANTAS, A. E. F; PINHEIRO, A. A. V; LISBOA, A. R. Leishmaniose visceral: Uma revisão literária. Artigo de Revisão. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**. REBES - ISSN 2358-2391 - Pombal – PB, Brasil, v. 6, n.2, p. 35-43, Abr-Jun, 2016. Acesso em 14 de nov de 2021.

QUINTANA, M. G; FERNÁNDEZ, M. S.; SALOMÓN, O. D. Distribution and abundance of phlebotominae, vectors of leishmaniasis, in Argentina: spatial and temporal analysis at different scales. Hindawi Publishing Corporation. **Journal of Tropical Medicine**, 652803, doi: 10.1155/2012/652803. 2012. Acesso em 26 de set de 2021.

RANGEL, E. F.; LAINSON, R. **Ecologia das Leishmanioses**. *Lutzomyia longipalpis* e a Eco-Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Americana (LVA) no Brasil. 310-336, 2003. Acesso em 15 de out de 2021.

REY, L. **Parasitologia : parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais** / Luís Rey.- 4.ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008.

Acesso em 15 de out 2021.

RIBEIRA, V.M. Leishmaniose Visceral Canina: aspectos de tratamento e controle. **Clínica Veterinária** (São Paulo), v.71, p.66-76, 2007. Acesso em 10 de out de 2021.

ROCHA. L. **Leishmanioses: conheça os insetos transmissores e saiba como prevenir**. Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), 2019. Acesso em 15 de out 2021.

RODRIGUES, R. K; AGUIAR, P. F. **Leishmaniose Visceral no Brasil: artigo de revisão**. Revista UNIMONTES CIENTÍFICA. Montes Claros, v. 19, n.1 - jan./jun. 2017. (ISSN 2236-5257). Acesso em 14 de nov de 2021

ROMERO, G.A.S.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America - A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Disease**, 19;4(1):e584, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

SANAR SAÚDE, 2019. Internet. Disponível: <https://www.sanarsaude.com/portal/carreiras/artigos-noticias/leishmaniose-resumo-completo-tudo-que-o-veterinario-precisa-saber>

SANTOS - GOMES, G. ; CAMPINO, L. ; ABRANCHES, P. Canine experimental infection : intradermal inoculation of Leishmania infantum promastigotes. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 2, p. 193-198, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.

SHAW, J. J. Further thoughts on the use of the name Leishmania (Leishmania) infantum chagasi for the aetiological agent of American visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 5, p. 577-579, 2006. Acesso em 26 de set de 2021.

SILVA, F. L.; OLIVERA, R. G.; SILVA, T. M. A.; XAVIER, M. N.; NASCIMENTO, E. F.; SANTOS, R. L. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 160, n. 1-2, p. 55-59, 2009b. Acesso 20 de set de 2021.

SILVA, S. M.; RIBEIRO, V. M.; RIBEIRO, R. R.; TAFURI, W. L.; MELO, M. N.; MICHALICK, M. S. M. First report of vertical transmission of *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* in a naturally infected bitch from Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 166, n. 1-2, p. 159-162, 2009a. Acesso 20 de set de 2021.

SILVA, W.D.; TAMBOURGI, D.V. IgY. A promising antibody for use in immunodiagnostic and in immunotherapy. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.135,p. 173-180, 2011. Acesso em: 29 out. 2021.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A.; CARDOSO, L.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; BOURDEAU, P.; OLIVA, G.; BANETH, G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. **Parasite Vectors**, v. 4, n. 86, p.16, 2011. Acesso em 26 de set de 2021.

SOUZA, M. A.; SABROZA, P.C; MARZOCHI, M. C. A; COUTINHO, S. G.; SOUZA, W. J. S. Leishmaniose visceral no Rio de Janeiro. 1 – Flebotomíneos da área de Procedência de caso humano Autóctone. **Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ**. Rio de Janeiro, Brasil. Recebido para publicação em 12 de novembro de 1980 e aceito em 30 janeiro 1981. Acesso em 05 de out de 2021.

SOUSA T. A. B, MELANY D. C. M, FONTGALLAND G. C. L. **Aspectos Gerais da Leishmaniose Visceral**. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.11 n.22; p.293. 2015. Acesso em 10 de out de 2021.

STRAUSS-AYALI, D. ; BANETH, D. **Canine visceral leishmaniasis**. In : Recent advances in canine infections and diseases. Int. Vet. Inf. Serv. New York, 2000. Acesso em 26 de set de 2021.

SUNDAR, S. & RAI, M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**. 9(5): 951-958, 2002. Acesso em 10 de set de 2021.

TEIXEIRA, V. **Desafios do controle da leishmaniose visceral**. 2019. Internet. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/2019/03/destaque/desafios-do-controle-da-leishmaniose-visceral/>>. Acesso em: 28 out. 2021.

VOLF, P.; BENKOVA, I.; MYSKOVA, J.; SADLOVA, J.; CAMPINO, L.; RAVEL, C. Increased transmission potential of *Leishmania major*/*Leishmania infantum* hybrids. **International Journal for Parasitology**, New York, v. 37, p. 589–593, 2007. Acesso em 26 de set de 2021.

WHO, **Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**. Geneva, 2010. Acesso em 26 de set de 2021.