

**Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Instituto Adolfo Lutz**

**Curso de Especialização
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública**

Mariane Mature Martins

**LEISHMANIOSE VISCERAL: ASPECTOS
CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E AÇÕES
DE CONTROLE**

Marília

2019

Mariane Mature Martins

**LEISHMANIOSE VISCERAL: ASPECTOS
CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E AÇÕES
DE CONTROLE**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto Adolfo Lutz - Unidade do Centro de Formação de Recursos Humanos para o SUS/SP - Doutor Antônio Guilherme de Souza como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública

Orientador: Ms. Patrícia de Fátima Florêncio-Henschel.

Marília

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Martins, Mariane Mature

Leishmaniose Visceral: aspectos clínicos, epidemiológicos
e ações de controle/ Mariane Mature Martins– Marília, 2019.

40 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância
Laboratorial em Saúde Pública)-Secretaria de Estado da Saúde de São
Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Vigilância Epidemiológica em Laboratório
de Saúde Pública

Orientação: Prof. Me. Patrícia de Fátima Florêncio-Henschel

1- Leishmaniose Visceral; 2-Aspectos clínicos; 3-
Aspectos epidemiológicos; 4- Diagnóstico; 5-Tratamento

SES/CEFOR/IAL-9/2019

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à
minha avó Vanda Ferreira
Gomes (In memoriam), por
sempre acreditar em mim e
no futuro que tenho pela
frente.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me proporcionar mais uma conquista em minha vida;

À minha família, por me apoiar e confiar em todos os meus planos;

Ao meu noivo, Rafael Pascotto Shimabuku, pelo apoio, pela motivação, compreensão e por sempre acreditar em mim nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora, Ms. Patrícia de Fátima Florêncio Henschel, pela orientação e revisão do trabalho de conclusão de curso da especialização, pelo compartilhamento de conhecimento, pela disponibilidade, pela paciência, apoio, ajuda e aconselhamento. Muito obrigada por me aceitar como orientada!

À Lilian Regina Marceloni Marques, pela tutoria, ajuda e acompanhamento das aulas da especialização;

A todos os colaboradores do Instituto Adolfo Lutz – CLR Marília, por serem tão receptivos e por acompanharem a minha trajetória dentro do Instituto;

Aos restantes amigos.

Tudo tem o seu tempo determinado, há tempo para todo propósito debaixo do céu: Tempo para nascer e tempo para morrer, tempo de plantar e tempo de colher. Tempo de matar e tempo de curar. Tempo de derrubar e tempo de edificar. Tempo de chorar e tempo de sorrir, tempo de abraçar e tempo de afastar-se. Tempo de buscar e tempo de perder, Tempo de calar-se e tempo de falar, Tempo de amar e tempo de aborrecer, tempo de guerra e tempo de paz

(Eclesiastes 3: 1- 8)

RESUMO

As leishmanioses são doenças zoonóticas provocadas por protozoários pleomórficos, da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania* e, que inclui várias espécies capazes de expressar manifestações distintas. Elas podem ser subdivididas em leishmaniose tegumentar e leishmaniose visceral. No Brasil, a transmissão da doença ocorre através da picada de insetos flebotomíneos das espécies *L. longipalpis* e *L. cruzi*, previamente infectados pelo parasita da *Leishmania*. No Estado de São Paulo, em 1997 aconteceu a primeira identificação do vetor em área urbana na região centro-oeste do Estado, no município de Araçatuba, e em seguida os primeiros relatos autóctones de casos humanos e caninos da doença. A partir daí, houve uma dispersão da doença para municípios de regiões vizinhas, como Bauru, Marília, Presidente Prudente e São José do Rio Preto, chamando a atenção para o surgimento de novos casos. A tríade de hospedeiros é definida como: homem, cão/raposa e vetor, onde o cão (*Canis familiaris*) é o principal reservatório da doença em área urbana. Os sinais e sintomas apresentados são evidenciados através de alterações sistêmicas e manifestações cutâneas apresentadas nos casos humanos e caninos. O diagnóstico da LV é realizado por métodos clínicos, parasitológicos, sorológicos, imunológicos e moleculares. O tratamento da LV consiste de medicamentos antimoniais pentavalentes e anfotericina B em casos humanos e a miltefosina em casos caninos. A Leishmaniose Visceral é uma enfermidade que tem ganhado destaque no cenário nacional nas últimas décadas como um importante problema de Saúde Pública. A expansão das áreas de sua abrangência nos Estados brasileiros, particularmente no estado de São Paulo, as altas taxas de incidência e letalidade em humanos, somados com um grande volume de cães infectados, sinalizam um alerta para a sociedade como um todo, revelando problemas mais graves de ordem social e econômica. Ainda assim, continua sendo considerada como uma doença negligenciada. A falta de investimentos destinados à descoberta de novos fármacos para tratamento, a falta de incentivo em programas de capacitação profissional e poucos recursos destinados a implementação de ações de profilaxia e controle da doença representam alguns dos entraves para solução desse agravo.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Aspectos clínicos. Aspectos epidemiológicos. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

Leishmaniasis are zoonotic diseases caused by pleomorphic protozoa of the order *Kinetoplastida*, family *Trypanosomatidae*, genus *Leishmania* and, which includes several species capable of expressing distinct manifestations. They can be subdivided into tegumentary leishmaniasis and visceral leishmaniasis. In Brazil, the transmission of the disease occurs through the bite of phlebotomine insects of the species *L. longipalpis* and *L. cruzi*, previously infected by the *Leishmania* parasite. In the State of São Paulo, in 1997, the first identification of the vector in an urban area in the central-western region of the State, in the city of Araçatuba, followed the first autochthonous reports of human and canine cases of the disease. From there, there was a dispersion of the disease to municipalities in neighboring regions, such as Bauru, Marília, Presidente Prudente and São José do Rio Preto, drawing attention to the emergence of new cases. The triad of hosts is defined as: man, dog/fox and vector, where the dog (*Canis familiaris*) is the main reservoir of the disease in urban area. The signs and symptoms presented are evidenced through systemic alterations and cutaneous manifestations presented in human and canine cases. The diagnosis of VL is performed by clinical, parasitological, serological, immunological and molecular methods. Treatment of VL consists of pentavalent antimonial drugs and amphotericin B in human cases and miltefosine in canine cases. Visceral Leishmaniasis is a disease that has gained prominence in the national scene in recent decades as an important public health problem. The expansion of areas of its coverage in the Brazilian states, particularly in the state of São Paulo, the high incidence rates and lethality in humans, added with a large volume of infected dogs, signal a warning to society as a whole, revealing more problems serious social and economic problems. Still, it remains a neglected disease. The lack of investments for the discovery of new drugs for treatment, lack of incentive in professional training programs and few resources destined to the implementation of actions of prophylaxis and control of the disease represent some of the obstacles to solution of this aggravation.

Key words: Visceral Leishmaniasis. Clinical Aspects. Epidemiological Aspects. Diagnosis. Treatment.

INDÍCE DE ABREVIATURAS

HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
<i>L. chagasi</i>	<i>Leishmania chagasi</i>
<i>L. infantum</i>	<i>Leishmania infantum</i>
<i>L. longipalpis</i>	<i>Lutzomyia longipalpis</i>
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PVCLV	Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO.....	13
2OBJETIVOS.....	29
3REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	29
4MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
5CONCLUSÃO.....	30
6REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Raposa.....	15
Figura 2 – Marsupial.....	15
Figura 3 – Flebotomíneos do gênero <i>Lutzomyia spp.</i> a - Fêmea; b - Macho.....	16
Figura 4 – Ciclo de vida da Leishmaniose Visceral.....	17
Figura 5 – Cães sintomáticos com manifestações clínicas da LV.....	19
Figura 6 – Esquema da classificação epidemiológica da leishmaniose visceral dos municípios do estado de São Paulo.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Contraindicações dos medicamentos disponíveis para tratamento da LV.....	24
---	----

Introdução

As leishmanioses são doenças zoonóticas provocadas por protozoários pleomórficos, da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania* e, que inclui várias espécies capazes de expressar manifestações distintas. Elas podem ser subdivididas em Leishmaniose Tegumentar (LT), diferenciada em forma cutânea, mucocutânea ou cutânea difusa; e Leishmaniose Visceral (LV), evidenciada através de alterações sistêmicas e em algumas situações, pode suceder a manifestações cutâneas apresentadas da mesma forma no homem e no animal (SONODA *et al*, 2013).

As primeiras suspeitas da existência de casos de Leishmaniose Visceral Humana (LVH) na América do Sul foram citadas por Carlos Chagas nos anos de 1911 e 1912, ao percorrer o vale do Rio Amazonas e seus principais afluentes, onde encontrou pacientes com suspeita de esplenomegalia sem causa aparente. No ano seguinte, Migone *et. al.* (1913) realizou a identificação do parasita na autópsia de um indivíduo natural do município de Boa Esperança, atual estado do Estado do Mato Grosso do Sul, e foi notificado como a primeira descrição em humanos nas Américas (MIGONE *et al*, 1913; MARCONDES; ROSSI, 2013).

A LV é uma doença endêmica nos cinco continentes, e apresenta relatos de casos humanos em regiões tropicais e subtropicais de 54 países. Mais de 90% dos casos registrados no mundo ocorrem nos seguintes países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão e Sudão do Sul. Estima-se que a incidência de novos casos da doença possa variar de 200.000 a 400.000 por ano (MARCONDES; ROSSI, 2013). Nas Américas, os casos de LVH são registrados em 12 países. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o Brasil apresenta 96% dos casos das Américas (OPAS, 2017).

No decorrer da urbanização da LV no Brasil, foram registrados cerca de 59.129 novos casos da doença em humanos no período de 1980 a 2005, com média anual de 2.274 novos casos (MAIA-ELKHOURY *et al*, 2008). Entre a década de 2005 a 2015, os casos de LV no Brasil apresentaram uma queda de 9%, reduzindo o número de casos registrados de 3.597 casos para 3.289 casos. Em 2015, a região Nordeste do país apresentou um maior número de casos de LV, registrando um total de 1.806 casos, seguida pelas regiões Sudeste com 538 casos; região Norte com

469 casos; região Centro-Oeste com 157 casos e região Sul com apenas 05 casos (BRASIL, 2017). Em 2016, os municípios brasileiros apontados com maiores taxas de incidência/100.000 habitantes de LV foram: Uiramutã/RR com 144,87 casos; Nova Guataporanga/SP com 87,11 casos; Redenção/PA com 80,84 casos; Carmolândia/TO com 79,02 casos e, por fim, Avelino Lopes/PI com 78,46 casos (OPAS, 2018).

No Estado de São Paulo, a primeira identificação do vetor *Lutzomyia longipalpis* foi relatada por FORATTINI; RABELLO; PATTOLI (1970) durante investigações ecológicas sobre espécies de barbeiro, o *Triatoma arthurneivai*, realizadas em áreas rurais do município de Salto de Pirapora/SP, onde foram capturados 19 vetores, sendo 6 fêmeas e 13 machos, da espécie *L. longipalpis* em um galinheiro localizado próximo a um rochedo. Em 1997 aconteceu a primeira identificação do vetor em área urbana na região centro-oeste do Estado, no município de Araçatuba, e em seguida os primeiros relatos autóctones de casos humanos e caninos da doença. A partir daí, houve uma dispersão da doença para municípios de regiões vizinhas, como Bauru, Marília, Presidente Prudente e São José do Rio Preto, chamando a atenção para o surgimento de novos casos (FORATTINI; RABELLO; PATTOLI, 1970; CARDIM *et al*, 2013).

Em âmbito mundial, a leishmaniose visceral canina (LVC) se apresenta endêmica no sul da Europa, onde estima-se que pelo menos 2,5 milhões dos cães sejam soropositivos e apresentam prevalências da infecção que podem chegar a 60% nas populações expostas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência média de casos de LVC é de 10 a 17 mil por ano. Além disso, outras espécies de *Leishmania spp.*, responsáveis por infecções em animais em outros países europeus também foram encontradas, como a *Leishmania donovani* em Chipre (Europa) e *Leishmania tropica* nas Ilhas Jónicas e Creta (ambas na Grécia) (MIRÓ; LÓPEZ-VÉLEZ, 2018).

Nas Américas, o Brasil é o país com o maior registro de casos de LVC, sendo causada pela *Leishmania infantum* (*sin Leishmania chagasi*). No ciclo de transmissão, destaca-se duas espécies de flebotomíneos: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* (ALMEIDA *et al*, 2012).

No Brasil, a primeira descrição de cães com LV em área urbana foi em 1956 no Estado do Ceará, por Deane. Foi constatado nessa época as características da

doença e a tríade de hospedeiros: homem, cão/raposa e vetor, sendo esses animais destacados pelo alto nível de parasitismo cutâneo. Nesse período, a doença é definida com predominância rural e se apresenta de forma esporádica. A identificação do vetor *L. longipalpis* foi apontado como o único transmissor com importância na área desse estudo. Foi observada uma maior densidade do vetor na estação chuvosa e também em longos períodos de seca, comprovando a capacidade de adaptação do vetor às condições ambientais (DEANE; DEANE, 1955 APUD BERTOLLO, 2016).

Reservatórios

Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é o principal reservatório da doença. A enzootia canina, apresentada pela infecção no cão, geralmente precede a ocorrência de casos humanos, no entanto, não é uma regra geral. O que é observado é que existe uma maior prevalência de casos caninos do que no homem. No ambiente silvestre, os principais reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*), como os gambás e outros (BRASIL, 2014). Vide Figuras 1 e 2 abaixo:

Figura 1 – Raposa



Figura 2 – Gambá



Fontes: Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde. 2006.

Vetores

Os vetores da LV são os insetos flebotomíneos, mais conhecidos como mosquito palha, birigui, tatuquiras, entre outros (BRASIL, 2014). Os flebotomíneos são insetos de pequeno tamanho, com aproximadamente de 1 a três milímetros de comprimento e possuem o corpo revestido por pêlos de coloração de palha. São reconhecidos por voar em pequenos saltos e pousar com asas entre abertas, podendo ser encontrados ao redor das residências, em áreas com abrigos de

animais e locais que contém acúmulo de lixo ou matéria orgânica em decomposição. Todavia, os flebotomíneos também podem ser encontrados em ambientes internos das casas em áreas urbanas, durante o período crepuscular, que compreende o entardecer e início da noite (BRASIL, 2014; MARCONDES; ROSSI, 2013).

As fêmeas são hematófagas e possuem um hábito alimentar diversificado, ingerindo sangue de animais silvestres, e outros vertebrados, incluindo cães e dos seres humanos, necessário para a maturação de seus ovos. Já os machos, são de hábitos silvestres, e se alimentam apenas de frutas maduras, seiva e néctar de plantas (MARCONDES; ROSSI, 2013). Vide FIGURA 3, abaixo:

Figura 3 - Flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* spp. (a) Fêmea; (b) Macho.



Fonte: <<http://www.uece.br/ppgcv/dmdocuments/eudsonjunior.pdf>>. Acesso em: 12/12/18.

Ciclo de vida

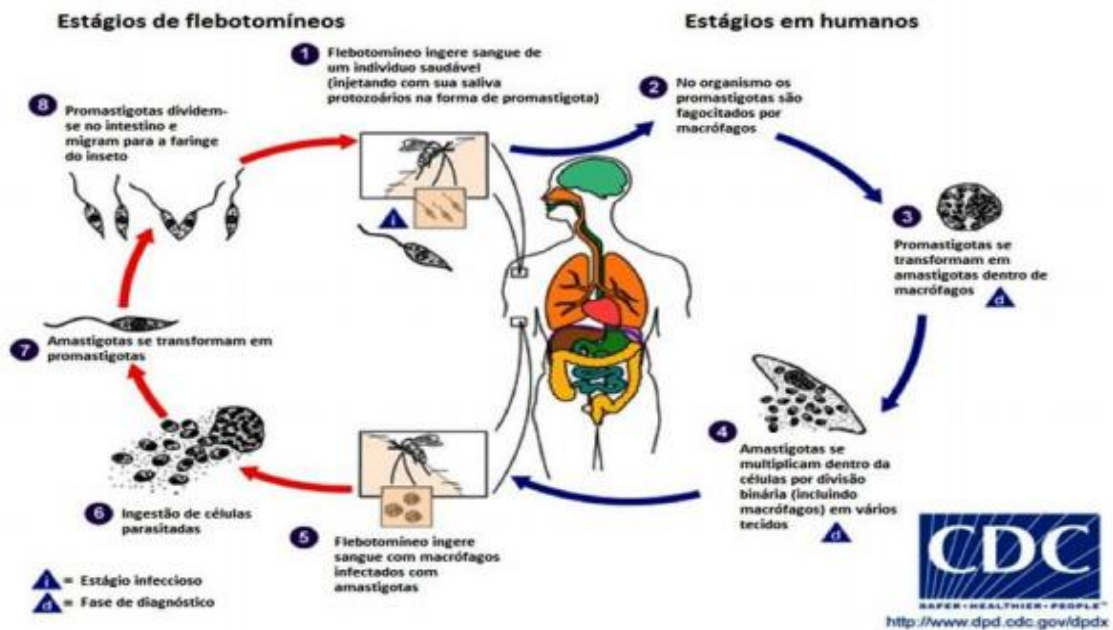
O ciclo da transmissão da LV envolve uma grande diversidade de espécies do gênero *Leishmania*, onde apresenta mais de 50 identificadas mundialmente, sendo que 21 dessas, apresentam importância médica (ANVERSA *et al*, 2018). No Brasil, a transmissão da doença ocorre pelos insetos flebotomíneos da espécie *L. longipalpis* e *L. cruzi* (COMIRAN *et al*, 2018). A espécie *L. longipalpis* é considerada a principal espécie transmissora da *L. infantum chagasi* e, a espécie *L. cruzi* foi encontrada como sendo vetor no Estado de Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2014).

Inicialmente, o vetor se infecta ao efetuar o repasto sangüíneo na pele do hospedeiro infectado e ingerir as formas amastigotas do parasito. No tubo digestório do inseto, as formas amastigotas se transformam em promastigotas, que começam a se multiplicar três a quatro dias depois do primeiro repasto (VIOL *et al*, 2014). Em seguida, as formas promastigotas se transformam nas formas paramastigotas, que são responsáveis por colonizar a faringe e o esôfago do vetor, e posteriormente se

diferenciarem em formas infectantes, chamadas de promastigotas metacíclicas, ao se aderirem ao epitélio do vetor pelo flagelo do parasita (BRASIL, 2014).

Após este período, as fêmeas infectadas apresentam as formas promastigotas metacíclicas na saliva, que são liberadas durante a realização de um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado. Na pele do hospedeiro, as promastigotas metacíclicas são fagocitadas pelas células do sistema mononuclear fagocitário, e se diferenciam nas formas amastigotas no interior dos macrófagos, que irão se multiplicar excessivamente até ocasionar o rompimento dos mesmos. Com isso, ocorre a liberação destas amastigotas, que serão fagocitadas por novos macrófagos e acarretando a disseminação hematogênica para tecidos, ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (BRASIL, 2014). Vide FIGURA 4, abaixo:

Figura 4 - Ciclo de vida da Leishmaniose Visceral.



Fonte: <<http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2976/1/IARA%20BRITO%20BUCAR%20OLIVEIRA.pdf>>. Acesso em: 16 de jan. 2019.

Sintomas no Homem

Os sinais e sintomas clínicos em humanos são descritos por manifestações de picos febris acompanhados ou não de aumento de baço e/ou fígado, chamado de

hepatoesplenomegalia, e diminuição geral das células sanguíneas, denominada de pancitopenia. A taxa de letalidade da doença pode aumentar quando os fatores se associam como: anemia, diarreia, edema, icterícia, manifestações hemorrágicas, anormalidades cardíacas, infecção bacteriana e outros, como uma febre persistente por até 60 dias (PEIXOTO; OLIVEIRA; ROMERO, 2015).

Nos pacientes de LV coinfectados pelo vírus do HIV, os sinais clínicos são descritos através de manifestações clínicas comuns já citadas e as não usuais, como o comprometimento do trato gastrointestinal, pulmão e pleura, associados à baixa contagem de células de defesa, chamadas de linfócitos T do subtipo CD4. (JUNIOR *et al*, 2016; AGUIAR; RODRIGUES, 2017). Essa queda da taxa de células de defesa acontece pelo compartilhamento dos mecanismos imunopatológicos da doença, ou seja, tanto o vírus do HIV quanto os parasitas possuem a capacidade de fagocitar os mesmos componentes do sistema imune do hospedeiro, como as células dendríticas, os macrófagos e os linfócitos T. Esse evento ocasiona o aumento da replicação das *leishmanias* no interior dos macrófagos, que podem estar infectados ou não pelo vírus do HIV. Ocorre rompimento dessas células, promovendo aumento da carga parasitária e viral em amostras de medula óssea e de sangue periférico (JUNIOR *et al*, 2016).

Sintomas no Cão

Nos animais, os sinais clínicos são representados por lesões cutâneas, descamação da pele e eczemas, principalmente no espelho nasal e nas orelhas e presença de pêlo opaco também podem sugerir um quadro de LV. No decorrer da evolução da doença, observa-se a presença de alopecia, apatia, coriza, ceratoconjuntivite, dermatites, úlceras de pele, crescimento das unhas, edema nas patas, esplenomegalia, linfadenopatia, diarreia, hemorragia intestinal, vômito, e áreas com presença de hiperqueratoses (BRASIL, 2014). Vide figura 5, na folha seguinte, são mostrados diversos animais com os sinais clínicos característicos da LV canina:

Figura 5 – Cães sintomáticos com manifestações clínicas da LV.



Fonte: <<http://www.blog.bichointegral.com.br/2010/09/leishmaniose-visceral-em-busca-do.html>>. Acesso em: 04 de jan. 2019.

Os cães identificados como sendo positivos para LV podem ser classificados clinicamente em: assintomáticos (sem manifestações clínicas da infecção); oligossintomáticos (com a presença de alguns sinais clínicos e/ou tegumentar); e sintomáticos (com a presença de três ou mais tipos de manifestações clínicas da doença, que podem ou não apresentar comprometimento tegumentar) (SONODA *et al*, 2013). Contudo, na maioria dos cães infectados, não há expressão de quaisquer sinais clínicos característicos da doença, assim são considerados assintomáticos. Isso demonstra uma igualdade de preferência do vetor entre os cães, independente das manifestações clínicas exibidas (ASSIS *et al*, 2010). Estima-se que 60% a 80% dos cães de áreas endêmicas podem ter contato com o parasito da LV e não desenvolver sinais clínicos aparentes da doença por um longo período. Os cães infectados assintomáticos conseguem transmitir o parasito para os flebotomíneos, assim como os cães sintomáticos, tornando-os igualmente reservatórios da doença (FARIA; ANDRADE, 2012).

Imunologia da LV

A defesa do sistema imune de indivíduos imunocompetentes está associada à proliferação e ativação de células TCD4⁺ do subtipo Th1, que destroem parasitas, pela produção de interleucinas do tipo Th1 (IFN-1 e IL-2) e ativação dos macrófagos. Na LV, os subtipos de linfócitos CD4⁺ se tornam preferencialmente em expansão aos padrões do subtipo Th2, com elevada produção de interleucinas do padrão Th2

(IL-4 e IL-10). Isso promove uma incapacidade de ativação dos mecanismos de destruição dos macrófagos contra os parasitas. Além disso, durante esse processo, há a ativação das células B, que são capazes de tornar a resposta das células T deficiente contra a LV. No entanto, isso não interfere na ativação da resposta humoral, onde o paciente geralmente pode apresentar elevados títulos de imunoglobulinas IgM e IgG contra *Leishmania*. Conseqüentemente, o hospedeiro pode apresentar resposta tecidual gerada pelos sistemas macrofágico, que são capazes de estabelecer o fim do processo inflamatório reacional e a destruição dos parasitas. Pode haver um excesso de manifestações sistêmicas da doença, com curso agudo ou crônico e formas oligossintomáticas. (CALDAS *et al*, 2010; AGUIAR; RODRIGUES, 2017).

Diagnóstico

A associação do quadro clínico com os aspectos epidemiológicos e laboratoriais são de fundamental importância para o diagnóstico precoce da doença. A escolha dentre os métodos disponíveis devem ser efetuados pela investigação dos fatores que podem interferir na sensibilidade do método, tais como, as espécies de *Leishmania* envolvidas, as formas clínicas apresentadas, o tempo de evolução das lesões e o comprometimento geral do sistema imunológico do indivíduo (ANVERSA *et al*, 2018). Os principais métodos de diagnóstico empregados no diagnóstico da LV são: clínico, parasitológico, sorológico, imunológico e molecular (DOTTA; LOT; ZAPPA, 2009).

1. Clínico

O diagnóstico clínico da LV consiste na presença de sinais clínicos característicos da doença ou suspeita clínica sugestiva, tanto nos humanos quanto nos animais.

1.1. Humanos: Neste caso, o diagnóstico é complexo, pois os sinais e sintomas observados em outras patologias, como a Doença de Chagas, Esquistossomose, Malária, Febre Tifóide e Tuberculose, também podem ser encontrados nos indivíduos suspeitos de LV (GONTIJO & MELO, 2004). Além disso,

em pacientes imunodeprimidos: co-infectados com o vírus do HIV, desnutridos e usuários de drogas injetáveis, estes apresentam manifestações clínicas atípicas que afetam vários órgãos e podem ser confundidas com outras infecções oportunistas, como candidíase, pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*, infecção por *Mycobacterium* sp., toxoplasmose e criptococose do Sistema Nervoso Central (BARBOSA *et al*, 2013; BRASIL, 2015).

1.2. Cães: A maioria dos sinais clínicos da LV pode ser confundida com outras patologias caninas, como Babesiose e Erliquiose. A imunossupressão de células do sistema imune causada pela LVC pode acarretar infecções oportunistas, como cistites, pneumonias bacterianas, piodermites, malassezíase, dermatofitoses, demodicose, que complicam ainda mais o diagnóstico clínico. Sendo assim, a associação dos parâmetros clínicos, epidemiológicos, parasitológicos e sorológicos são necessários para efetuar o diagnóstico definitivo da LV (SILVA, 2007; FARIA; ANDRADE, 2012).

2. Parasitológico

O exame parasitológico é considerado padrão ouro para o diagnóstico da LV tanto em humanos quanto em caninos, pois permite a visualização direta do parasita, sob as formas amastigotas de *Leishmania* livres ou presentes no interior dos principais órgãos linfóides como baço, fígado, linfonodos, medula óssea. Nos casos de LV em humanos são examinadas amostras coletadas da medula óssea, enquanto que nos cães são utilizadas amostras de aspirado de linfonodo poplíteo preferencialmente e medula óssea. As amostras são fixadas em lâminas coradas pela coloração de *Giemsa*, Wright e Panótico são observadas ao microscópio com aumento de 100X (FARIA; ANDRADE, 2012).

3. Sorológico

3.1. Cão: Consiste numa reação de antígeno-anticorpo, no qual os anticorpos específicos para *Leishmania* nos soros das amostras fixam-se aos antígenos específicos produzidos a partir de proteínas antigênicas do parasita. Um dos exemplos é o método de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) onde

acontece a reação antígeno-anticorpo marcado com uma antiimunoglobulina G e a enzima peroxidase, se liga aos anticorpos específicos da amostra, e gerando no final da reação, um produto colorido que deve ser medido por espectrofotometria. O resultado é considerado reagente quando a densidade ótica apresenta valor igual ou superior a três desvios-padrão do ponto de corte (*Cut-Off*) em comparação com o resultado do controle negativo (SOUZA *et al*, 2013).

A RIFI (Reação de Imunofluorescência Indireta) é outra técnica sorológica a qual se confirma a presença dos anticorpos no soro pela adição do conjugado anti-IgG específico marcado com isotiocianato de fluoresceína em lâminas de microscopia que apresentam a forma promastigota (*Leishmania sp.*). A sensibilidade da RIFI é superior a 90% e especificidade superior a 70%. No entanto, pode haver reações cruzadas com agentes etiológicos de outras patologias, como a doença de Chagas, malária, esquistossomose e tuberculose pulmonar (MANSON-BAHR, 1987; VEXANET *et al*, 1993; MANCIANTI *et al*, 1995; SUNDAR, *et al* 2002 APUD BERTOLLO, 2016).

O teste imunocromatográfico é um tipo de exame qualitativo no qual se faz a detecção dos anticorpos anti-*Leishmania* através da proteína recombinante K39 (rK39). Esta proteína é criada a partir de fragmentos clonados da *L. chagasi* que contém a repetição de 39 aminoácidos, encontrados em espécies viscerotrópicas da *Leishmania*, como *Leishmania donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*. A detecção de anticorpos anti-rK39 nos soros podem indicar infecção provocada pela *Leishmania* (BURNS-JR *et al*, 1993; BISUGO *et al*, 2007 APUD JUNIOR, 2011).

3.2. Humanos: A RIFI (Reação de Imunofluorescência Indireta) consiste na formação do complexo *Leishmania major like* presente em amostras positivas para LVH. Contudo, a titulação da amostra deve ser de 1:40 a 1:80, como padrão de uma amostra positiva (TÁVORA *et al*, 2007). A técnica de execução se assemelha ao protocolo descrito para os cães.

O teste imunocromatográfico, comumente chamado de teste rápido, consiste na pesquisa de anticorpos séricos contra antígenos recombinantes rK39, sendo indicados em casos de suspeita de LV em indivíduos de qualquer idade, pertencentes a área endêmica, com os seguintes critérios clínicos: 1. Febre acompanhada de aumento do baço e/ou fígado; 2. Febre persistente por mais de 14 dias ou mais associada a qualquer citopenia (AGUIAR; RODRIGUES, 2017).

4. Imunológico:

A Intradermorreação de Montenegro (IDRM) é utilizada como método de diagnóstico na LT em humanos. No entanto, na LV, a intradermorreação apresenta resultado negativo ao longo da fase ativa da doença. Logo após a cura clínica, esta pode exibir uma positividade ao longo de seis meses a três anos de tratamento nos indivíduos tratados (CALDAS, 2010; BRASIL, 2006).

5. Molecular:

O principal método molecular para realizar o diagnóstico da LV é a Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) baseado na amplificação de seqüências de nucleotídeos específicos do parasita e a detecção do seu DNA numa grande diversidade de amostras biológicas tanto em humanos quanto em reservatórios caninos e em vetores (ASSIS *et al*, 2010; GOMES *et al*, 2008 APUD JUNIOR, 2011).

Tratamento

Segundo a OMS, a LV é reconhecida como um grave problema de Saúde Pública por ser uma zoonose crônica e estar dentre as dezessete doenças tropicais negligenciadas mundialmente, com quase dois milhões de novos casos registrados anualmente (SILVA, *et al.*, 2016; ZUBEN; DONALÍSIO, 2016). Pois não é dada a devida importância para a complexidade epidemiológica e ecológica da doença, além da escassez de dados da sua incidência (LUCENA; MEDEIROS, 2018).

No Brasil existem poucos fármacos disponíveis no mercado para o tratamento de LV em humanos. Dentre eles podem ser destacados os antimoniais pentavalentes e a anfotericina B (BRASIL, 2011). O primeiro se apresenta na formulação de antimoniato-N-metil glucamina, fornecido pelo Ministério da Saúde, no qual realiza a distribuição para rede pública. O mecanismo de ação deste fármaco impede a atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos das formas amastigotas dos parasitas dentro do organismo (BRASIL, 2014). Já anfotericina B se apresenta como um medicamento de ação mais potente para o tratamento da LV, em virtude de agir tanto de modo “*in vitro*” quanto “*in vivo*” nas formas promastigotas e amastigotas. Seu mecanismo de ação acontece pela ligação preferencial com os

ésteres, tendo como exemplo, o ergosterol ou episterol, encontrados na membrana plasmática da *Leishmania*. Atualmente, há duas novas formulações da anfotericina B disponibilizadas comercialmente: a anfotericina-B-lipossomal e a anfotericina-B-dispersão coloidal (BRASIL, 2014). A versão lipossomal, devido ao seu alto custo para comercialização, está indicada preferencialmente para pacientes imunodeprimidos, crianças até 10 anos e idosos com comorbidades (BRASIL, 2011). As recomendações de escolha do medicamento para o tratamento da LV humana são basicamente definidas pelo perfil de toxicidade apresentado pelas drogas (BRASIL, 2011). Na tabela 1, a seguir, são mostrados os medicamentos disponíveis para LV, já citados anteriormente e suas principais contra-indicações.

Tabela 1 - Contra-indicações dos medicamentos disponíveis para tratamento da LV.

Contraindicações dos medicamentos disponíveis:
<p>a) Antimoniato de meglumina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gravidez; • Hipersensibilidade aos componentes da formulação • Idade maior de 50 anos; • Insuficiência cardíaca; • Insuficiência hepática; • Insuficiência renal; • Uso de medicamentos que alteram o intervalo QT do eletrocardiograma, corrigido com duração maior que 450 milissegundos.
<p>b) Anfotericina B desoxicolato:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade aos componentes da formulação; • Insuficiência renal.
<p>c) Anfotericina B lipossomal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade aos componentes da formulação.

Fonte: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf>. Acesso em: 05/10/2018.

Tratamento em cães

Segundo a Nota Técnica nº 11/2016 MAPA/MS, o Milteforan®, cujo princípio ativo é a miltefosina na formulação de 2%, é considerado atualmente como o único medicamento autorizado e licenciado pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da LV canina. No entanto, esta droga não é considerada uma medida de Saúde Pública para o controle da doença, uma vez que a opção por este tratamento é feita exclusivamente pelo proprietário do animal e pelo profissional médico veterinário responsável (BRASIL, 2016).

Essa droga é um análogo fosfolipídico com alta atividade leishmanicida, ou seja, consegue promover a inibição do crescimento das formas promastigotas e causar a morte das amastigotas dos parasitas, ao interferir no metabolismo fosfolipídico presente na membrana celular da *Leishmania* (VISCHER, 2007). No entanto, a miltefosina é contraindicada para cães com insuficiência renal, pois 90% da sua eliminação é realizado pelo metabolismo hepático (RCM Milteforan®, 2007; MILTEFORAN®, 2009 APUD CASTANHEIRA, 2013).

Segundo Andrade *et al* (2011), o fármaco consegue promover a melhora dos sinais clínicos de animais com baixa carga parasitária. No entanto, não é capaz de garantir a eliminação completa da *Leishmania* na medula óssea, indicando que apesar dos animais aparentarem estar clinicamente “curados”, podem apresentar exames laboratoriais positivos (ANDRADE *et al*, 2011; REGUERA *et al.*, 2016; NOLI; SARIDO-MICHELAKIS, 2014 APUD SEBOLT, 2017).

Estratégias de controle da LV

No Brasil, as ações profilaxia e de controle da LV são realizadas de forma descontínua, em virtude dos problemas orçamentários enfrentados pelos municípios e as esferas superiores. Segundo o Guia de Vigilância em Saúde é preconizado o diagnóstico e tratamento precoces dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eliminação dos reservatórios caninos e atividades de manejo e educação em saúde (GONTIJO; MELO, 2004; BRASIL, 2017).

As medidas preventivas são direcionadas a população humana como: aplicação de repelentes na pele, a fim de evitar o contato com os flebotomíneos,

telas de malha fina em portas e janelas das casas, dentre outros (BRASIL, 2014). Já as direcionadas à população canina, inclui-se o uso de telas em canis individuais ou coletivos (canis de pet shop, canis públicos, clínicas veterinárias, abrigo de animais e hospitais veterinários); controle da população canina através de campanhas de castração; programas de posse responsável com a realização de feiras para doação de cães livres da doença. Além da utilização de coleiras impregnada com deltametrina a 4% (piretróide) com a finalidade de reduzir as taxas de repasto sanguíneo e vacinação dos cães com vacinas anti-*Leishmania* Visceral Canina. Existem duas vacinas desenvolvidas, a *Leishmune*®, que está temporariamente suspensa pelo MAPA por não cumprir requisitos que comprovam a eficácia da vacina (MAPA, NOTA TÉCNICA 038/2014). E uma outra, a *LeishTec*®, que é a única vacina comercializada no Brasil, porém necessita de estudos de eficácia e de custo-benefício para estar disponível nos programas de Saúde Pública (BRASIL, 2014; KILLICK-KENDRICH, 1997; CAMARGO-NEVES; RODAS; PAULIQUÉVIS, 2004; FERROGLIO, 2008 APUD BERTOLLO, 2016; CAMPOS *et al*, 2017).

As atividades de controle para a LV consistem em estratégias destinadas a população humana, como a identificação e tratamento precoce dos casos humanos. Além da borrifação de inseticidas com poder residual em áreas selecionadas para controle químico, onde serão realizados dois ciclos de borrifação com intervalo de três a quatro meses nos domicílios ligados aos casos humanos. O controle químico na zona rural é realizado em todos os domicílios que estão próximos de onde ocorreu a transmissão. Já na zona urbana, o controle químico é realizado em domicílios localizados numa área previamente delimitada segundo a classificação epidemiológica. Ações de manejo ambiental como remoção de matéria orgânica e entulhos encontrados na área externa do domicílio e destino adequado do lixo são também importantes. Dentre as destinadas à população canina destacam-se a identificação e eutanásia de cães que apresentam resultado positivo para LV, além do desenvolvimento de atividades de educação em saúde (BRASIL, 2006 APUD JUNIOR, 2011; BRASIL, 2014). Em 2006, o Ministério da Saúde divulgou o Manual de Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV) que contem medidas que contemplam todas as ações acima citadas (JÚNIOR *et al*, 2016).

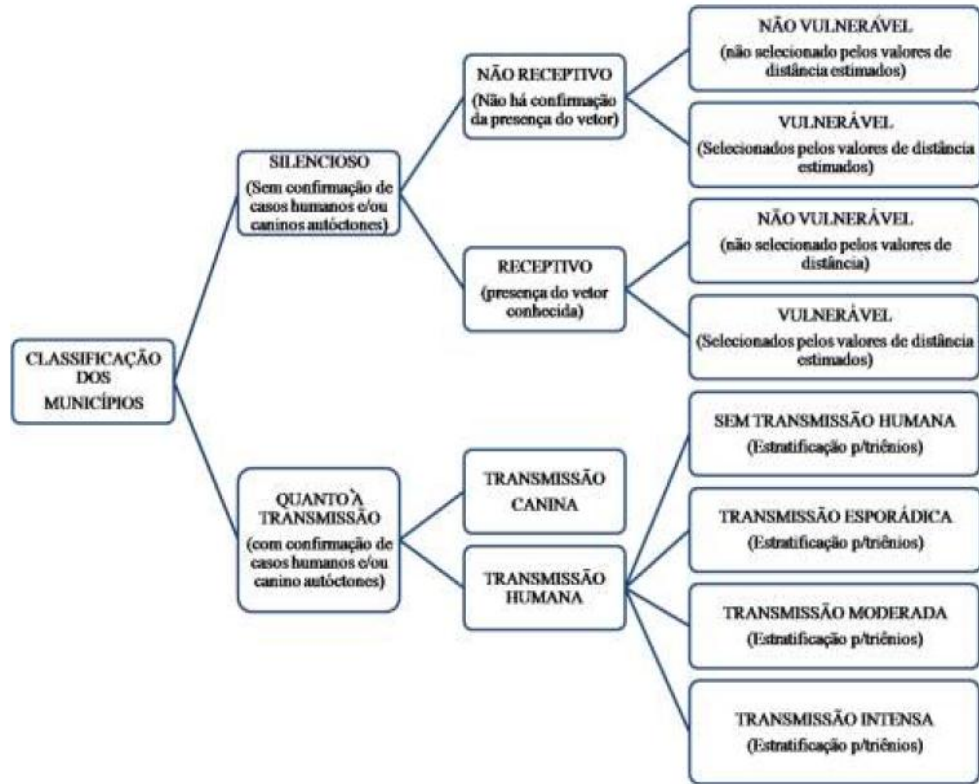
Segundo a classificação dos municípios do Estado de São Paulo, anunciado pelo PVCLV/ESP, os municípios são divididos em dois grandes grupos: silenciosos, sem a confirmação de casos humanos e/ou caninos autóctones; e com transmissão, através da confirmação de casos humanos e/ou caninos autóctones (SÃO PAULO, 2006 APUD BERTOLLO, 2016).

Vide FIGURA 6, na folha seguinte:

- **Grupo 1:**
 - I. **Município silencioso não receptivo não vulnerável:** municípios que não apresentam a confirmação de casos autóctones humanos e/ou caninos; sem a presença do vetor; e que estão localizados distantes de municípios endêmicos.
 - II. **Município silencioso não receptivo vulnerável:** municípios que não apresentam a confirmação de casos autóctones humanos e/ou caninos; sem presença do vetor; e que estão localizados próximos a municípios endêmicos.
 - III. **Município silencioso receptivo não vulnerável:** municípios que não apresentam a confirmação de casos autóctones humanos e/ou caninos; com a presença do vetor; e estão localizados distantes de municípios endêmicos.
 - IV. **Município silencioso receptivo vulnerável:** municípios que não apresentam a confirmação de casos autóctones humanos e/ou caninos; com a presença do vetor; e estão localizados próximos a municípios endêmicos.

- **Grupo 2:**
 - I. **Município com transmissão canina e/ou humana:** municípios com transmissão humana e/ou canina confirmada, onde se preconiza o diagnóstico precoce, através da obtenção de amostras de aspirado de linfonodo ou medula óssea para realização de exame parasitológico, diagnóstico laboratorial em meio de cultura NNN (Novy, Neale e Nicolle) para a identificação da espécie de *Leishmania*, ou inoculação em animais de laboratório e técnicas moleculares no animal e que permitem a eutanásia dos cães infectados.

Figura 6 - Esquema da classificação epidemiológica da leishmaniose visceral dos municípios do estado de São Paulo.



Fonte: Rangel *et al.* 2013. BEPA, 2013; v. 10, n.111, p. 3-14.

Objetivo

Esse trabalho propõe a elaboração de uma revisão sistemática sobre o cenário atual de informações sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da LV, além da descrição dos principais métodos de diagnósticos disponíveis para a população humana e canina, bem como os tratamentos em uso e alguns dos desafios enfrentados para o controle da doença.

Referencial Teórico

O referencial de estudo foi baseado em uma revisão bibliográfica sobre Leishmaniose Visceral, onde os artigos selecionados foram traduzidos e citados ao longo da revisão e referenciados no final como tópico da bibliografia.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo na literatura científica, a partir da busca avançada de artigos relacionados ao agravo em estudo, onde neste caso foi escolhido a Leishmaniose Visceral como o referencial. Na pesquisa foram selecionados descritores previamente definidos sobre o tema, como Leishmaniose Visceral, epidemiologia, diagnóstico, tratamento e controle, para o desenvolvimento do objetivo proposto no trabalho.

Foram selecionados 58 artigos sobre Leishmaniose Visceral presentes em bases de dados bibliográficos, como Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Elsevier, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e outros bancos de teses e dissertações, manuais e revistas, no período de 1955 a 2018.

Conclusão

A Leishmaniose Visceral é uma enfermidade que tem ganhado destaque no cenário nacional nas últimas décadas, como um importante problema de Saúde Pública. A expansão das áreas de abrangência da doença nos Estados brasileiros, particularmente no estado de São Paulo, quando somadas as taxas de incidência e letalidade em humanos e com um grande volume de cães infectados, sinalizam um alerta para a sociedade como um todo, revelando problemas mais graves de ordem social e econômica. Ainda assim, continua sendo considerada como uma doença negligenciada. A falta de investimentos destinados à descoberta de novos fármacos para tratamento, a falta de incentivo em programas de capacitação profissional e poucos recursos destinados a implementação de ações de profilaxia e controle da doença representam alguns dos entraves para solução desse agravo.

Restam ainda muitas questões a serem respondidas e muitas polêmicas a serem debatidas. No entanto, para um efetivo combate da doença, deve se realizar ações conjuntas de todas as áreas, no sentido de reduzir o impacto da doença na população e redução das áreas de transmissão da Leishmaniose Visceral.

Referências

AGUIAR, P. F.; RODRIGUES, R. K. Leishmaniose Visceral no Brasil: artigo de revisão. **Revista Unimontes Científica**, Montes Claros, v. 19, n. 1, p.191-204, jan/jun. Disponível em:
<<http://www.ruc.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/526/406>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

ALMEIDA, A. do B. P. F. de *et al.* Canine visceral leishmaniasis: seroprevalence and risk factors in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, set. 2012. Disponível em:
<http://www.scielo.br/pdf/rbpv/v21n4/aop_81363.pdf>. Acesso em: 03 jan. 2019.

ANDRADE, H. M. *et al.* Evaluation of miltefosine for the treatment of dogs naturally infected with *L. infantum* (=L. chagasi) in Brazil. **Veterinary Parasitology**, [S.l.], v. 181, n. 2-4, p.83-90, set. 2011. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S0304401711003293/1-s2.0-S0304401711003293-main.pdf?_tid=93fc45d0-1347-4a17-b998-c8b00d9b0fd2&acdnat=1550166468_3895d5c71f787f10832a49b68211aa80>. Acesso em: 12 fev. 2019.

ANVERSA, L. *et al.* Human leishmaniasis in Brazil: A general review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 64, n. 3, p.281-289, mar. 2018.
<http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.03.281>. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v64n3/0104-4230-ramb-64-03-0281.pdf>>. Acesso em: 12 set. 2018.

ASSIS, J. de *et al.* Estudo comparativo dos métodos diagnósticos para Leishmaniose Visceral em cães oriundos de Ilha Solteira, SP. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v. 19, n. 1, p.17-25, 14 out. 2010. (ISSN

1984-2961). Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbpv/v19n1/a05v19n1.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2018.

BARBOSA, I. R. *et al.* Aspectos da coinfeção Leishmaniose Visceral e HIV no nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 672-687, jul/set. 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-0233/2013/v37n3/a4468.pdf>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

BERTOLLO, D. M. B. **Aspectos soropidemiológicos da leishmaniose visceral no Departamento Regional de Saúde (DRS) XV região de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil, 2008 - 2012.** 2016. 156 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/ses/resource/pt/ses-34219>>. Acesso em: 05 set. 2018.

BISUGO, M. C. *et al.* Assessment of canine visceral leishmaniasis diagnosis by means of a rapid test using recombinant antigen K39 in endemic regions of São Paulo state, Brazil. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, [S.l.], v. 66, n. 2, p. 185-193, 2007. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/230651279>>. Acesso em: 06/02/2019.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN). Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD).

Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana

do Estado de São Paulo, São Paulo: Ministério da Saúde, 2006. 161p. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_viscer_al_reducao_letalida_de.pdf>. Acesso em: 05 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para**

redução da letalidade, Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 78p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf>. Acesso em: 05 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**, 1. ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf> Acesso em: 05 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *leishmania*-HIV**, 1. ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 109 p. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf> Acesso em: 26 nov. 2018.

BRASIL. **Nota técnica nº 038/2014 MAPA/MS**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Brasília, DF, 11 nov. 2014. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/arquivos-comunicacoes-e-instrucoes-tecnicas/nota-tecnica-dfip-38-14-leishmune.pdf>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

BRASIL. **Nota técnica nº 11/2016 MAPA/MS**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Brasília, DF, 01 set. 2016. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-11-2016-cpv-dfip-sda-gm-mapa-de-1-09-2016.pdf/view>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

BRASIL. **CASOS de leishmaniose caem no País, mas doença ainda requer atenção**. 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/08/casos-de-leishmaniose-caem-no-pais-mas-doenca-ainda-requer-atencao>>. Acesso em: 09 nov. 2018.

BURNS-JR, J. M. *et al.* Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 90, p. 775–779, jan. 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC45748/pdf/pnas01100-0421.pdf>>. Acesso em: 06/02/2019.

CALDAS, A. de J. M. *et al.* Avaliação imunológica da Intradermorreação de Montenegro. **Revista de Pesquisa em Saúde**, [S.l.], v. 11, n. 2, p.9-13, maio-ago 2010. Disponível em: <<http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/viewFile/544/4022>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

CAMARGO-NEVES, V. L. F.; RODAS, L. A. C.; PAULIQUÉVIS, J. C. Avaliação da efetividade da utilização de coleiras impregnadas com Deltametrina a 4% para o controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo. **Boletim Epidemiológico Paulista**. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 12, 2004.

CAMPOS, M. P. de *et al.* Can vaccines against canine visceral leishmaniasis interfere with the serological diagnostics recommended by the Brazilian Ministry of Health? **Ciência Rural**, [S.l.], v. 47, n. 4, p.1-6, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20160846>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v47n4/1678-4596-cr-47-04-e20160846.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2019.

CARDIM, M. F. M. *et al.* Introdução e expansão da Leishmaniose Visceral Americana em humanos no estado de São Paulo, 1999-2011. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 47, n. 4, p.691-700, ago. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047004454>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v47n4/0034-8910-rsp-47-04-0691.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2018.

CASTANHEIRA, A. R. F. **A farmacologia aplicada à medicina veterinária: análise de custos comparada entre o tratamento e a vacinação da Leishmaniose**

Canina. 2013. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa, 2013.

Disponível em:

<<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/6101/1/A%20FARMACOECONOMIA%20APLICADA%20%C3%80%20MEDICINA%20VETERIN%C3%81RIA%20AN%C3%81LISE%20DE%20CUSTOS%20COMPARADA%20ENTRE%20O%20TRATAMENTO%20E%20A%20VACINA%C3%87%C3%83O%20DA%20LEISHMANIOSE%20CANINA.pdf>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

COMIRAN, J. C. C. *et al.* **Estudo epidemiológico dos casos de Leishmaniose Visceral notificados entre os anos de 2007 a 2015 no Estado de Mato Grosso, Brasil.** Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG, Mato Grosso, 2018.

Disponível em:

<<http://www.repositoriodigital.univag.com.br/index.php/biomedicina/article/download/64/64>>. Acesso em: 03 dez. 2019.

DEANE, L. M; DEANE, M. P. Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (*Lycalopex vetulus*) como reservatórios da *Leishmania donovani* em área endêmica de calazar no Ceará. **Revista Hospital**, Rio de Janeiro, v. 48, p. 61-76, 1955.

DOTTA, S. C. N.; LOT, R. F. E.; ZAPPA, V. Métodos de diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, ano 7, v. 12, p.1-5, jan. 2009. Disponível em:

<http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/8vL99vVT7TfhQmJ_2013-6-21-11-53-38.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2018.

FARIA, A. R.; ANDRADE, H. M. de. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.l.], v. 3, n. 2, p.47-57, 2012. Disponível em:

<<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v3n2/v3n2a07.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2018.

FERROGLIO, E. *et al.* Evaluation of ELISA rapid device for the serological diagnosis of *Leishmania infantum* infection in dog as compared with immunofluorescence assay and Western blot. **Revista de de Parasitologia Veterinária**, [S.l.], v. 144, n. 1-2, p.162-166, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.017>.

FORATTINI, O. P.; RABELLO, E. X.; PATTOLI, D. G. B. Sobre o encontro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [S.l.], v. 4, n. 1, p.99-100, jun. 1970. <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-89101970000100014>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v4n1/14.pdf>>. Acesso em: 05 dez. 2018.

GOMES, Y. M. *et al.* Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: Biotechnological advances. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 175, n. 1, p.45-52, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.10.019>.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.l.], v. 7, n. 3, p.338-349. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300011>. Acesso em: 13 jan. 2019.

JÚNIOR, E. M. de Q. **Validação do teste imunocromatográfico rápido dual path platform para o diagnostico da Leishmaniose Visceral Canina**. 2011. 77 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza/Ceará, 2011. Disponível em: <<http://www.uece.br/ppgcv/dmdocuments/eudsonjunior.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

JÚNIOR, L. G. C. *et al.* Coinfecção por Leishmaniose Visceral e Vírus da Imunodeficiência Humana: uma evolução clínica desfavorável. **Revista de Patologia**

Tropical, Minas Gerais, v. 45, n. 2, p.233-240, abr/jun. 2016. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/42014/21236>>. Acesso em: 26 nov. 2018.

KILLICK-KENDRICK, R. et al. Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. **Medical And Veterinary Entomology**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 105-111, abr. 1997. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2915.1997.tb00298.x>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2915.1997.tb00298.x>>. Acesso em: 05 set. 2018.

LUCENA, R. V. de; MEDEIROS, J. dos S. Caracterização epidemiológica da Leishmaniose Visceral Humana no nordeste brasileiro entre 2010 e 2017. **Journal Of Biology & Pharmacy And Agricultural Management**, [S.l.], v. 14, n. 4, p.285-298, out/dez. 2018. ISSN 1983-4209. Disponível em: <<http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/4475>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. *et al.* Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p.2941-2947, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n12/24.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

MANCIANTI, F. *et al.* Comparison between an enzyme-linked immunosorbent assay using a detergent-soluble *Leishmania infantum* antigen and indirect immunofluorescence for the diagnosis of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, [S.l.], v. 59, n. 1, p.13-21, ago. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)00738-x](http://dx.doi.org/10.1016/0304-4017(94)00738-x).

MANSON-BAHR, P. E. **Diagnosis**. In **Peters W & Killic-Kendrick R. The leishmaniasis in biology and medicine**. London: Academic Press, p. 703-729, 1987.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 50, n. 5, p.341-352, 2013. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/79913/pdf_115>. Acesso em: 05 nov. 2018.

MIGONE, L. E. Un cas de Kalazar en Assuncion (Paraguay). **Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique**, [S.l.], v. 6, [S.n], p.118-120, 1913.

MILTEFORAN® Perguntas e Respostas mais frequentes. **Virbac Animal Health**, 2009. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/34674295-Perguntas-e-respostas-mais-frequentes-shaping-the-future-of-animal-health.html>>. Acesso: 06/02/2019.

MIRÓ, G.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting “One Health” principles into practice. **Veterinary Parasitology**, [S.l.], v. 254, p.151-159, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.03.002>. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440171830102X?via%3Dihub>>. Acesso em: 03 jan. 2019.

NOLI, C.; SARIDO-MICHELAKIS, M. N. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 202, n. 3, p.425-435, dez. 2014

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas**, [S.l.: s.v.], n.5, abr. 2017. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34113/informe_leishmanioses_5_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 07 out. 2018.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas**, [S.l.: s.v.], n.6, fev. 2018. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5. Acesso em: 08 nov. 2018.

PEIXOTO, H. M.; OLIVEIRA, M. R. F. de; ROMERO, G. A. S. Serological diagnosis of canine visceral leishmaniasis in Brazil: systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine & International Health**, [S.l.], v. 20, n. 3, p.334-352, 7 dez. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12429>. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.12429>>. Acesso em: 12 set. 2018.

REGUERA, R. M. *et al.* Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, [S.l.], v. 227, p.98-114, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.07.011>.

RESUMO das Características do Medicamento Milteforan®; 2007. Disponível em:<<http://www.apifarma.pt/sites/simpvetgest/Lists/Medicamentos/Milteforan.pdf>>. Acesso em: 06/02/2019.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo (SES/SP). **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo.** São Paulo; 2006.

SEBOLT, Ana Paula Remor. **Leishmaniose em pequenos animais: uma breve revisão.** 2017. 55 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, da Universidade Federal de Santa Catarina, Curitibanos, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/182537>>. Acesso em: 12 fev. 2019.

SILVA, F. S. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Revista Trópica – Ciências Agrárias e Biológicas**, [S.l.], v. 1, n. 1, p.20-31, 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Francinaldo_Silva/publication/220000420_Patologia_e_patogenese_da_leishmaniose_visceral_canina/links/54610d070cf2c1a63bff7bdb.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2019.

SILVA, R. B. S. *et al.* Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral canina na zona rural do semiárido paraibano e análise de técnicas de diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.], v. 36, n. 7, p. 625-629, jul. 2016.

<http://dx.doi.org/10.1590/s0100-736x2016000700011>. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v36n7/1678-5150-pvb-36-07-00625.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

SONODA, M. C. *et al.* Estudo retrospectivo de casos caninos de leishmaniose atendidos na cidade de São Paulo, Brasil (1997-2007). **Semina: Ciências Agrárias**, [s.l.], v. 34, n. 2, p.741-758, 17 maio 2013. Universidade Estadual de Londrina.

<http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2013v34n2p741>. Disponível em:

<<https://www.redalyc.org/html/4457/445744120022/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

SOUZA, Y. C. P. de *et al.* Testes diagnóstico para leishmaniose visceral - atualidade e perspectivas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, [S.l.], v. 21, n. 11, p.1-16, jul. 2013. (ISSN 1679-7353). Disponível

em:<http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/JMGetvi4ZMFD9rK_2013-8-14-17-14-35.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2018.

SUNDAR, S. *et al.* Immunochromatographic strip-test detection of anti-K39 antibody in Indian visceral leishmaniasis. **Annals Of Tropical Medicine & Parasitology**, [S.l.], v. 96, n. 1, p.19-23, jan. 2002. Informa UK Limited.

<http://dx.doi.org/10.1179/000349802125000466>.

TÁVORA, M. P. F. *et al.* Estudo de validação comparativo entre as técnicas Elisa e RIFI para diagnosticar *Leishmania sp* em cães errantes apreendidos no município de Campos dos Goytacazes, Estado do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 4, p.482-483, jul/ago. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n4/a23v40n4.pdf>>. Acesso em: 14 fev. 2019.

VEXANET, J. A. *et al.* Preliminary observations on the diagnosis and transmissibility of canine visceral leishmaniasis in Terezina, N. E. Brasil. **Archives Institut Pasteur**, v. 70, n.3-4, p. 467-472, 1993.

VIOL, M. A. *et al.* Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Canina no Brasil - Revisão. **Unimar Ciências**, Marília, v. 23, n. 1-2, p.17-22, 2014. Disponível em: <<http://ojs.unimar.br/index.php/ciencias/article/download/469/202>>. Acesso em: 03 dez. 2008.

VISCHER, C. **Milteforan, the new generation in the management of canine leishmaniosis**. Milteforan Workshop, Virbac S.A., Portugal. 2007.

ZUBEN, A. P. B. V; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.l.], v. 32, n. 6, p.1-11, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00087415>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v32n6/1678-4464-csp-32-06-e00087415.pdf>>. Acesso em: 05 dez. 2018.