



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*Leishmania infantum* EM CÃES
PROCEDENTES DE DIFERENTES MESORREGIÕES DO ESTADO DE
PERNAMBUCO

HUGO CÉSAR VIANA DE SOUZA

RECIFE

2021

HUGO CÉSAR VIANA DE SOUZA

DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*Leishmania infantum* EM CÃES
PROCEDENTES DE DIFERENTES MESORREGIÕES DO ESTADO DE
PERNAMBUCO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal outorgado pela Universidade Federal Rural de Pernambuco, à disposição na Biblioteca Central desta universidade.

Orientador: Prof. Dr. Anísio Francisco Soares

Coorientador: Prof. Dr. Leucio Câmara Alves

Prof. Dr. Marcelo Weinstein Teixeira

RECIFE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S729d Souza, Hugo César Viana de
DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*Leishmania infantum* EM CÃES PROCEDENTES DE
DIFERENTES MESORREGIÕES DO ESTADO DE PERNAMBUCO / Hugo César Viana de Souza. -
2021.
55 f. : il.

Orientador: Anísio Francisco Soares.
Coorientador: Leucio Camara Alves.
Inclui referências.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-
Graduação em Biociência Animal, Recife, 2021.

1. Calazar canino. 2. Doenças causadas por Protozoários. 3. Epidemiologia. 4. Diagnóstico.
I. Soares, Anísio Francisco, orient. II. Alves, Leucio Camara, coorient. III. Teixeira, Marcelo
Weinstein, coorient. IV. Título

CDD 636.089

HUGO CÉSAR VIANA DE SOUZA

**DETECÇÃO DE ANTICORPOS ANTI-*Leishmania infantum* EM CÃES
PROCEDENTES DE DIFERENTES MESORREGIÕES DO ESTADO DE
PERNAMBUCO**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Anísio Francisco Soares - Orientador
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – UFRPE
(Presidente)

Prof. Dr. Rafael Antonio do Nascimento Ramos
Universidade Federal do Agreste Pernambucano
(1º membro - Titular)

Prof. Dr. Danillo de Souza Pimentel
Universidade Federal de Alagoas
(2º membro - Titular)

Profª. Drª. Jeine Emanuele Santos da Silva
Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal – UFRPE
(Membro Suplente)

Aprovado em **19/07/2021**

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Geruza e à minha irmã Marília, por todo esforço e amor para que eu pudesse chegar até aqui.

Ao Prof Marcelo Weinstein Teixeira, por ter aceitado me orientar em primeiro momento dentro do Programa.

Ao meu orientador Prof. Anísio Francisco Soares, pela acolhida, apoio, entendimento, preocupação e paciência, meu muito obrigado.

Ao Prof Leucio Câmara Alves, pela acolhida, doação, presteza e paciência. Assim como ao Laboratório de doenças parasitárias, serei eternamente grato.

Ao amigo Wagner Araújo, por tão grande ajuda, e pelo carinho e atenção dispensados.

À amiga Sofia Bernal, pela amizade, companheirismo, atenção, preocupação e carinho dispensados a mim, mesmo que estiver distante, estará sempre comigo.

À Profa. Ana Paula Monteiro Tenório, pela atenção em todos os momentos, carinho e amizade.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco, ao Programa de Pós-graduação em Ciência animal Tropical (PPGCAT), ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal (PGBA).

Aos colegas do PPGCAT, em especial, Winny, Larissa, Wêslley Natam, Kássia, Daniela e Illana, agradeço a cumplicidade, risadas e partilha de conhecimentos, todos sempre dispostos a ajudar.

Aos amigos e colegas de profissão, Marianna Ulbrik, Fernanda Bezerra, Vanessa Portela, Jackson Siqueira, Alex Barbosa, Ana Cristina Costa, Thaygo Marçal, Edson Vilela, Thaiza Tavares, Roberta Ferreira, Elaine Rodrigues e Cecília Oliveira por todo apoio, amizade e aprendizado até aqui.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2 | REVISAO DA LITERATURA..... | 13 |
| 2.1 | LEISHMANIOSE VISCERAL: ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E CICLOS DE TRANSMISSÃO..... | 13 |
| 2.2 | LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC) | 16 |
| 2.3 | DISTRIBUIÇÃO DA LVC NO BRASIL | 18 |
| 2.4 | DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR <i>Leishmania infantum</i> EM CÃES | 22 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 26 |
| 3.1 | OBJETIVOS GERAIS | 26 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 26 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 27 |
| 4.1 | ÁREA ESTUDADA | 27 |
| 4.2 | POPULAÇÃO CANINA ESTUDADA / DIAGNÓSTICO | 27 |
| 4.2 | CASOS HUMANOS NAS ÁREAS ESTUDADAS..... | 28 |
| 4.3 | LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE <i>Lutzomyia longipalpis</i> NAS ÁREAS ESTUDADAS..... | 28 |
| 4.4 | ANÁLISE DOS DADOS | 28 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 30 |
| 6 | CONCLUSÃO | 38 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 39 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Fêmea de *Lutzomyia longipalpis* 14
- Figura 2.** Ciclos de transmissão das leishmanioses zoonóticas. As leishmanioses silvestres podem se espalhar para os humanos que vivem nas proximidades de focos florestais de transmissão, principalmente devido ao desmatamento ou outros fatores que afetam o equilíbrio ecológico. Conforme representado pelas setas, os vetores flebotomíneos, cujas florestas primárias são seus criadouros naturais, se adaptam a ambientes peri-domésticos e domésticos e, eventualmente, invadem ambientes urbanos densamente povoados 14
- Figura 3.** Forma amastigota 23
- Figura 4.** Frequência de animais sororreagentes ao teste de ELISA indireto (SNAP Leishmania® Idexx) de acordo com mesorregiões do Estado de Pernambuco..... 31
- Figura 5.** Correlação de Pearson (r) entre o número de animais soropositivos para leishmaniose visceral canina e o número de casos reportados em humanos em diferentes municípios do Estado de Pernambuco..... 36

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Frequência de LVC em diferentes municípios do Brasil, de acordo com seus Estados e Regiões geográficas, entre 2000 e 2021, utilizando métodos sorológicos..... 20
- Tabela 2.** Frequência absoluta e relativa de soros positivos ao teste de ELISA indireto (SNAP Leishmania® Idexx) com relação as diferentes mesorregiões do Estado de Pernambuco 30
- Tabela 3.** Municípios de Pernambuco com ocorrência de *Lutzomyia longipalpis*..... 33
- Tabela 4.** Casos e prevalência de Leishmaniose visceral em humanos nos municípios pernambucanos, estudados nesta pesquisa, entre os anos de 2009 a 2018 (SINAN)..... 35
- Tabela 5.** Animais soropositivos e prevalência da leishmaniose visceral canina de acordo com a raça dos animais provenientes de diferentes mesorregiões do Estado do Pernambuco 37

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% – Porcentagem

® – Marca registrada

BA – Bahia

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DPP - *Dual Path Platform*

ELISA – Ensaio imunoenzimático indireto

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde

IgG - Imunoglobulina G

LV – Leishmaniose visceral

LVC – Leishmaniose visceral canina

MA – Maranhão

MT – Mato Grosso

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

RIFI – Reação de Imunofluorescência Indireta

RJ – Rio de Janeiro

RN – Rio Grande do Norte

TAD – Teste de aglutinação direta

WHO – *World Health Organization*

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose com ampla distribuição geográfica apresentando 95% concentrados em Bangladesh, Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão. O Brasil enfrenta o processo de expansão e urbanização da LV, com 43% da população exposta ao risco de desenvolver a doença, com casos de LV registrados em todas as regiões brasileiras, notadamente a região Nordeste do país. Este estudo teve como objetivo determinar a prevalência da leishmaniose visceral canina em diferentes mesorregiões do estado de Pernambuco. Foram testados com o teste de ELISA indireto (SNAP Leishmania® Idexx), 500 soros caninos provenientes do banco de soro do laboratório de Doenças Parasitárias dos Animais Domésticos/UFRPE. Os dados obtidos foram confrontados com o levantamento de casos de LV em humanos e com o levantamento da literatura referente a fauna flebotomínica nas regiões estudadas. Dos 500 soros testados 49,4% (247/500) foram reagentes ao teste. A frequência de resultados positivo ao teste para leishmaniose visceral canina (LVC) entre as diferentes mesorregiões variou de 28 a 73%, com maior prevalência na Região Metropolitana do Recife (69,63%), seguida do Sertão (38,24%) e Agreste (37,84%). *Lutzomyia longipalpis* tem sido identificado em todas as mesorregiões, porém, não tem sido localizado em alguns municípios que apresentam casos da doença, o que pode levar a suspeita de outros vetores estarem envolvidos ou levar em consideração outras vias de transmissão. Os dados de animais sororreagentes apresentados são compatíveis com os achados da doença humana no Estado, havendo correlação positiva e significativa entre os dados de LV e LVC. Conclui-se que a Leishmaniose Visceral canina vem avançando no estado de Pernambuco. Os dados revelaram elevada prevalência da doença nas diferentes mesorregiões do Estado, sugerindo a necessidade de medidas de controle mais eficazes.

Palavras-chave: Calazar canino; Doenças causadas por Protozoários; Epidemiologia; Diagnóstico.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is a zoonosis with wide geographic distribution, with 95% concentrated in Bangladesh, Brazil, China, Ethiopia, India, Kenya, Nepal, Somalia, South Sudan and Sudan. Brazil is facing the process of expansion and urbanization of VL, with 43% of the population exposed to the risk of developing the disease, with cases of VL registered in all Brazilian regions, notably the Northeast region of the country. This study aimed to determine the prevalence of canine visceral leishmaniasis in different mesoregions of the Pernambuco state. A total of 500 canine sera from the laboratory of Parasitic Diseases of Domestic Animals/UFRPE were tested with the indirect ELISA test (SNAP Leishmania® Idexx). Data were compared with a survey of VL cases in humans and with a survey of the literature on sandfly fauna in the regions studied. Of the 500 sera tested, 49.4% (247/500) were reactive to the test. The frequency of positive test results for canine visceral leishmaniasis (CVL) among the different mesoregions ranged from 28 to 73%, with the highest prevalence in the Metropolitan Region of Recife (69.63%), followed by Sertão (38.24%) and Agreste (37.84%). *Lutzomyia longipalpis* has been identified in all mesoregions, however, it has not been located in some municipalities that present cases of the disease, which may lead to suspicion of other vectors being involved or taking into account other transmission routes. The data from seroreactive animals presented are compatible with the findings of human disease in the state, with a positive and significant correlation between the VL and CVL data. It is concluded that canine Visceral Leishmaniasis has been advancing in the state of Pernambuco. The data revealed a high prevalence of the disease in the different mesoregions of the State, suggesting the need for more effective control measures.

Keywords: Canine kala-azar; Diseases caused by Protozoa; Epidemiology; Diagnosis

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose com ampla distribuição geográfica (ASHFORD, 2000; ALVES e FAUSTINO, 2005; WAMAI et al., 2020) com 94% dos casos ocorrendo principalmente na Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Brasil (BURZA et al., 2018), apresentando altas taxas de mortalidade (PELLISSARI et al., 2011), tendo como principais agentes causais protozoários do complexo *Leishmania* (*Leishmania*) *donovani* (RATH et al., 2003).

No Brasil, a doença que era eminentemente rural, encontra-se urbanizada (GONTIJO e MELO, 2004; COSTA et al., 2008; SEVÁ et al., 2017) em vários municípios e hoje distribui-se em 23 unidades federativas nas regiões brasileiras (LIMA-JUNIOR, 2018).

Em áreas endêmicas do Brasil os canídeos domésticos são considerados os principais reservatórios em função da sua susceptibilidade a *L. infantum*, abundância da carga parasitária na pele (DANTAS-TORRES, 2007; WERNECK, 2014), e pela atração do vetor por compostos aldeídos e alcanos exalados pelos cães infectados (MAGALHAES JUNIOR, 2015), representando um importante elo na cadeia epidemiológica de transmissão (QUEIROZ et al., 2009),

Desta forma o diagnóstico da infecção canina pode ser um indicador de áreas onde serão observados casos humanos, uma vez que a infecção canina precede a doença no homem (OLIVEIRA et al., 2001).

Na espécie canina a LV tem sido considerada doença imunomediada (BANETH, 2006; MAIA; CAMPINO, 2012), e, os cães infectados podem apresentar-se assintomáticos (BLAVIER et al., 2001) ou exibir uma variedade de sinais clínicos (FERRER, 1999; FEITOSA et al., 2000; BRITO et al., 2006) de acordo com o grau de infecção e imunidade do hospedeiro (FEITOSA et al., 2000; RIBEIRO et al., 2000).

Da mesma forma da doença humana a enfermidade canina tem sido detectada em vários estados do Brasil com diferentes prevalências (DANTAS-TORRES, 2006), na dependência do teste diagnóstico utilizado.

No estado de Pernambuco, a frequência da infecção tem sido observada em poucos municípios do agreste Pernambucano (CARVALHO et al., 2005; SOUZA et al., 2014) e diversas cidades da Região Metropolitana do Recife (MARINHO, 1996; SANTOS, 2006; DANTAS-TORRES e BRANDÃO FILHO, 2006; BARBOSA, 2010).

De acordo com a Fundação Nacional de Saúde (Funasa) aproximadamente 2,5% da população canina do estado de Pernambuco é sorologicamente reagente para LVC (AGUIAR et al., 2003).

Em função dos dados sobre LVC no Estado de Pernambuco serem pontuais, aliado a atual expansão e urbanização da doença nas diferentes mesorregiões do estado este estudo teve como objetivo determinar a prevalência da leishmaniose visceral canina em diferentes mesorregiões do estado de Pernambuco.

2 REVISAO DA LITERATURA

2.1 LEISHMANIOSE VISCERAL: ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA E CICLOS DE TRANSMISSÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença causada por parasitas do gênero *Leishmania*. As leishmanioses apresentam um amplo espectro de manifestações clínicas, desde lesões cutâneas até viscerais potencialmente fatais. As manifestações clínicas da doença variam desde lesões cutâneas múltiplas ou localizadas com autocura até lesões mucosas e forma visceral sistêmica aguda, que pode causar a morte de pacientes, se não tratada (LAGE et al., 2020; HONG et al., 2020). A LV é considerada a segunda em mortalidade e a quarta em morbidade entre as doenças tropicais em todo o mundo (CHAKRAVARTY et al., 2019).

A LV encontra-se endêmica em 89 países (KASHIF et al., 2017). Há uma estimativa de ocorrência de 50.000 a 90.000 casos novos de LV anualmente no mundo, dos quais, mais de 95% estão concentrados em Bangladesh, Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2019). Portanto, é considerada uma das zoonoses emergentes mais importante do mundo (RIBEIRO et al., 2018) e classificada entre as seis doenças parasitárias tropicais de maior importância no mundo (WHO, 2002), contribuindo para sua posição entre as principais causas de mortalidade entre as doenças tropicais negligenciadas (MARTINS-MELO et al., 2016).

A doença tem como agente causal nas Américas a espécie *Leishmania (Leishmania) infantum* (MAURICIO et al., 2000), o qual se encontra inserido no complexo *Leishmania donovani* (ASHFORD, 2000; FEITOSA et al., 2000; RATH et al., 2003). O parasita é transmitido para os hospedeiros susceptíveis por insetos hematófagos, particularmente *Lutzomyia longipalpis* (Figura 1) e *Lutzomyia cruzi* (SANTOS et al., 1998; LAINSON & RANGEL, 2005; MISSAWA et al., 2011), por ocasião do repasto sanguíneo (NOLI, 1999).



Figura 1. Fêmea de *Lutzomyia longipalpis* (BRASIL, 2014).

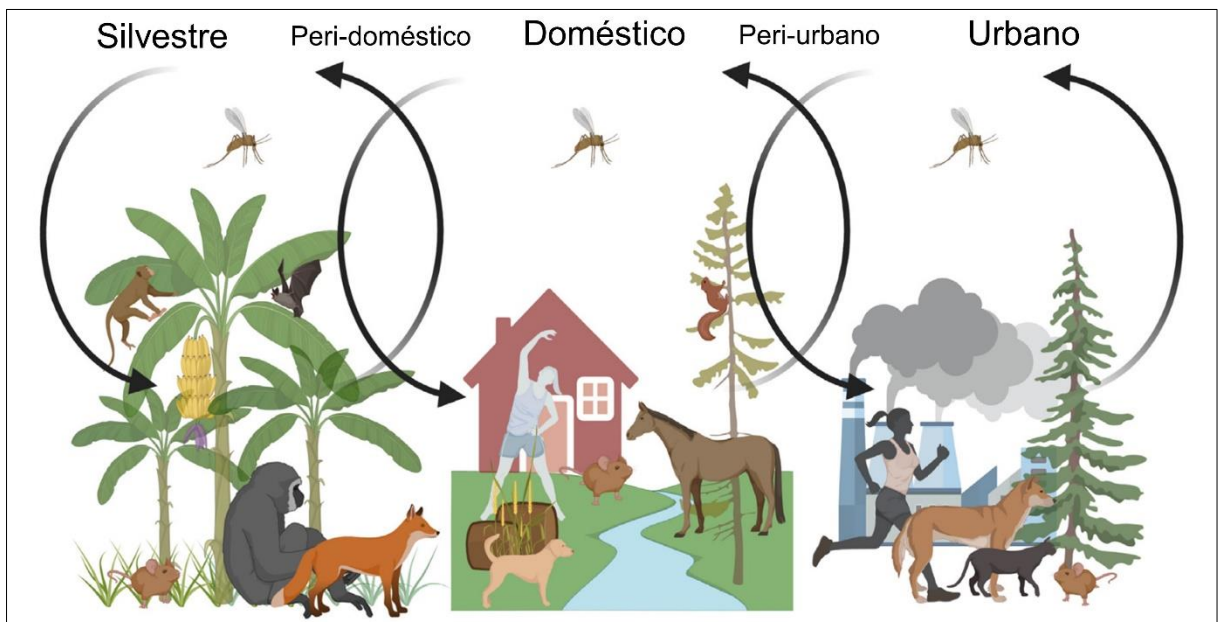


Figura 2. Ciclos de transmissão das leishmanioses zoonóticas. As leishmanioses silvestres podem se espalhar para os humanos que vivem nas proximidades de focos florestais de transmissão, principalmente devido ao desmatamento ou outros fatores que afetam o equilíbrio ecológico. Conforme representado pelas setas, os vetores flebotomíneos, cujas florestas primárias são seus criadouros naturais, se adaptam a ambientes peri-domésticos e domésticos e, eventualmente, invadem ambientes urbanos densamente povoados. Fonte: adaptado de Hong et al. (2020).

A maioria das espécies de *Leishmania* estão envolvidas na transmissão zoonótica (HONG et al., 2020). Dependendo das condições ecoepidemiológicas, a LV pode apresentar ciclos de transmissão silvestre ou doméstica (Figura 2). Os ciclos silvestres são bastante antigos; eles foram moldados por milhões de anos antes do surgimento do homem, por meio de relações coevolucionárias entre o parasita, os vetores e os mamíferos hospedeiros. Sem envolvimento humano, mamíferos reservatórios e insetos vetores são capazes de manter os parasitas em equilíbrio contínuo (CARREIRA et al., 2014).

Atualmente, os ciclos silvestres são restritos a lugares selvagens, onde surtos de doenças podem eventualmente ocorrer quando as pessoas fazem incursões ou assentamentos nessas áreas (CARREIRA et al., 2014). O ciclo doméstico é um tipo intradomiciliar (Figura 2) de transmissão, onde os principais componentes para o estabelecimento e manutenção da doença são a ocorrência de vetores com capacidade de aterrissagem/mordedura domiciliar humana, com humanos e animais domésticos como hospedeiros mamíferos (CARREIRA et al., 2014; HONG et al., 2020).

Existem vários elementos ambientais e sociais envolvidos no ciclo de transmissão da LV, tais como migração, urbanização, desmatamento e perda de biodiversidade, que facilitam a presença de vetores, reservatórios e parasitas, facilitando ainda mais a ocorrência da doença (BUZANOVSKY et al., 2020; HONG et al., 2020). Em geral, animais infectados são frequentemente introduzidos na população humana e os eventos de transmissão resultam em doenças zoonóticas (HONG et al., 2020).

Desde o início da década de 1980, a LV que é, em geral, uma doença zoonótica rural, se espalhou para os centros urbanos do Brasil. Os principais fatores diferem entre as diferentes regiões, com destaque para a migração humana, grandes populações de canídeos urbanos (reservatório animal) e um vetor flebotomíneo altamente adaptável (HARHAY et al., 2011).

Portanto, o Brasil enfrenta um processo de expansão e urbanização da LV, com 43% da população exposta ao risco de desenvolver a doença (WHO, 2016). Há casos de LV registrados em todas as regiões brasileiras, notadamente na região Nordeste do país (LIMA-JUNIOR, 2018), onde o cão é considerado o principal reservatório urbano do parasito (WERNECK, 2014).

Não existe vacina adequada contra a LV humana e os medicamentos disponíveis apresentam diversos efeitos colaterais e/ou apresentam alto custo (DE BRITO et al., 2019 Q ; LAGE et al., 2019). Nesse contexto, o manejo clínico e avaliação epidemiológica da doença são conduzidos principalmente por ferramentas diagnósticas (LAGE et al., 2019).

O controle das leishmanioses é um desafio global contínuo, complicado por diversos fatores biológicos e ambientais envolvidos na circulação das doenças. Além disso, as leishmanioses estão reemergindo em áreas endêmicas e emergindo em áreas não endêmicas devido à crescente influência humana sobre o meio ambiente (HONG et al., 2020).

2.2 LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA (LVC)

A Leishmaniose Visceral Canina (LVC) é uma doença parasitária zoonótica causada por *Leishmania infantum* e transmitida por vetores flebotomíneos (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014; ROMBOLÀ et al., 2021). É uma doença crônica presente em vários continentes (TRAVI et al., 2002, LIMA et al., 2003, CARDOSO et al., 2007), representando um grande problema de saúde pública, em função da quantidade de animais assintomáticos (COSTA et al., 2008).

O cão doméstico é o principal hospedeiro reservatório para *L. infantum* (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014; ROMBOLÀ et al., 2021). A prevalência da infecção em cães domésticos pode variar de 1,4% a 48,4% na bacia do Mediterrâneo (GRADONI, et al., 2008; WHO, 2020) e de 24% até 67% nas Américas (MILES et al., 1999; WHO, 2002).

O resultado da infecção em cães é uma consequência de interações complexas entre o protozoário *L. infantum* e o histórico genético do hospedeiro (CAMPINO; MAIA,

2018; SOLANO-GALLEGO et al., 2016). Além disso, vários fatores não genéticos do hospedeiro, como idade, raça, sexo, infecções concomitantes, estado imunológico e nutricional, bem como a virulência do parasita e a exposição prévia a parasitas *Leishmania* também podem afetar o resultado da infecção (CAMPINO; MAIA, 2018; HOSEIN et al., 2017; SARIDOMICHELAKIS, 2009).

A presença de parasitas *L. infantum* em cães pode se manifestar como infecção crônica sem sinais clínicos que duram vários anos, doença autolimitada ou grave, que pode progredir rapidamente para a morte (PALTRINIERI et al., 2010; SOLANO-GALLEGO et al., 2009). Na verdade, nem todos os cães expostos ao parasita desenvolvem sinais clínicos e as infecções assintomáticas são muito mais frequentes do que as doenças clínicas. Por outro lado, uma infecção subclínica não é necessariamente permanente e a quebra do equilíbrio parasita-hospedeiro pode levar ao desenvolvimento de doença patente (SOLANO-GALLEGO et al., 2016).

A progressão da doença em cães suscetíveis é caracterizada por uma resposta imune humoral exacerbada, uma depressão da resposta imune celular contra o parasita e o aparecimento de diversos sinais clínicos e/ou alterações fisiopatológicas (ROMBOLÀ et al., 2021). Por outro lado, cães considerados resistentes não apresentam sinais clínicos, têm baixos níveis de anticorpos específicos e baixos níveis de parasitas, e apresentam uma robusta resposta imune mediada por células (HOSEIN et al., 2017; PALTRINIERI et al., 2010; SOLANO-GALLEGO et al., 2009).

Os sinais clínicos mais comuns em cães com LVC são miosite atrófica dos músculos mastigatórios, alterações cutâneas, linfadenomegalia, onicogribose e lesões derivadas da deposição de imunocomplexos, como glomerulonefrite, poliartrite ou uveíte (PALTRINIERI et al., 2010; SOLANO-GALLEGO et al., 2011; NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014; MELÉNDEZ-LAZO et al., 2018).

Infecções assintomáticas de LVC são comuns em países endêmicos. Embora ainda não tenha sido provado que portadores humanos assintomáticos podem transmitir *Leishmania*, caninos assintomáticos podem infectar flebotomíneos em taxas mais baixas - 18,3% contra 51,9% para caninos sintomáticos (COSTA-VAL et al., 2007). Assim, casos humanos assintomáticos podem ter o potencial de alterar a

dinâmica de transmissão, tornando mais difícil estimar a carga global da doença (TOPNO et al., 2010).

Portadores assintomáticos também podem transmitir *Leishmania* por meio de transfusões de sangue. Quase 10% e 5% dos doadores de sangue de Granada (Espanha) e Salvador (Brasil), respectivamente, testaram positivo para infecção assintomática por *Leishmania*, levantando preocupações sobre a segurança do suprimento de sangue em regiões endêmicas (ALIAGA et al., 2019, FUKUTANI et al., 2014).

Apesar de alguns fatores de riscos como a faixa etária, raça, tamanho do animal (ROMBOLÀ et al., 2021) e condições do peridomicílio, presença de vetores e condições ambientais (DYE, 1992; GAVGANI et al., 2002; MONTEIRO et al., 2005; MURRAY, 2005; RONDON et al., 2008), a maior incidência da doença parece estar associada a presença de cães em áreas com condições sanitárias precárias e em locais próximos a vegetação primária, além do convívio com animais sinantrópicos (FIGUEREDO, 2014).

A maioria das iniciativas de controle (por exemplo a pulverização doméstica para matar o mosquito-vetor) pode ser eficaz, mas tem se mostrado difícil de manter em grande escala devido a razões logísticas, financeiras e outras (HARHAY et al., 2011). Entretanto, levando em consideração a complexidade da doença, integrar a abordagem de “*One Health*” é considerada a chave essencial para o controle da LV, ou seja, articular uma estratégia global para defender colaborações multissetoriais e transdisciplinares em todos os aspectos da saúde humana, animal e ambiental, além de reconhecer sua interconexão simultaneamente (HONG et al., 2020).

2.3 DISTRIBUIÇÃO DA LVC NO BRASIL

No Brasil, a prevalência da infecção por *L. infantum* varia de 0,57% a 88,23% em diferentes regiões (SILVA et al., 2001; MONTEIRO et al., 2005; ALBUQUERQUE, 2006, REIS, 2006, DANTAS-TORRES 2006, NAVEDA et al., 2006; SILVA et al., 2008; MORAIS, 2013), na dependência do teste de diagnóstico utilizado. Estas variações

podem estar associadas a diversos fatores, tais como ocorrência de surtos, eficácia dos testes utilizados, presença de vetores e variações sazonais associadas com os padrões de atividade dos vetores (CAVALERA et al., 2021; HARHAY et al., 2011; HONG et al., 2020).

Na região Centro Oeste, a LVC tem sido reportada em Cuiabá (MT) e em Poxoreó (MT) com taxas de prevalência variando entre de 3,4% e 7,8% respectivamente (ALMEIDA et al., 2009; AZEVEDO et al., 2008). Na região sudeste a prevalência da infecção canina varia de 0,57% na cidade de São José do Rio Preto (ANDRADE et al., 2007) até 64% em Minas Gerais, na dependência da cidade e tipo de teste diagnóstico utilizado (NAVEDA et al., 2006; SILVA et al., 2008; MONTEIRO et al., 2005; SILVA et al., 2001). Não obstante, prevalência superior a 25% foi determinada no município de Barra de Guaratiba- RJ, (SILVA et al., 2005) durante o período de 2001 a 2002.

A tabela 1 apresenta a frequência de LVC em diferentes municípios do Brasil, determinados nos últimos 20 anos e a partir de testes sorológicos. Como pode ser observado, há uma ampla variação na frequência de animais reagentes entre diferentes regiões do país, entre Estados de uma mesma região e entre os diferentes municípios de um mesmo Estado.

Como ocorre na leishmaniose visceral na população humana, as maiores prevalências têm sido registradas na região nordeste, com prevalência variando entre 0,6% em Feira de Santana-BA, (OLIVEIRA e ARAÚJO 2003) até 45% e 34% na zona urbana e rural da cidade de Mossoró-RN respectivamente (AMORÁ et al., 2006). Em São José de Ribamar (MA), a prevalência variou de 21 até 25% (GUIMARÃES et al., 2005); em Fortaleza, 26,2% (RONDON et al., 2008); em Camaçari-BA, prevalência de 21,7%, (JULIÃO et al., 2007); 15,98% em um levantamento epidemiológico dos casos da leishmaniose visceral canina no município de Jaguaribe-CE (SILVA et al., 2018); 0,5% na área urbana de Maracanaú, Ceará (SILVA et al., 2020) e no município de Pedro II, Piauí 32% (NASCIMENTO; ANDRADE, 2021).

Tabela 1. Frequência de LVC em diferentes municípios do Brasil, de acordo com seus Estados e Regiões geográficas, entre 2000 e 2021, utilizando métodos sorológicos.

| Região | Estado | Município | Autor | Frequência (%) |
|--------|-----------|---------------------|----------------------------|----------------|
| N | PA | Colares | Figueiredo et al., 2014 | 19,7% |
| | TO | Araguaína | Morais, 2013 | 51,35% |
| NE | AL | Maceió | Martins, 2008 | 1,9% |
| | BA | Buerarema | Leça Júnior et al., 2015 | 50,3% |
| | BA | Camaçari | Alcântara, 2006 | 9,5% |
| | BA | Camaçari | Julião et al., 2007 | 21,7% |
| | CE | Fortaleza | Rondon et. al., 2008 | 23,8% |
| | CE | Maracanaú | Silva et. al., 2020 | 4,0% |
| | MA | São José de Ribamar | Guimarães, 2005 | 21,0% |
| | MA | São Luis | Sales et. al., 2017 | 24,96% |
| | PB | Campina Grande | Vidal, 2008 | 3,0% |
| | PE | Caruaru | Souza et. al., 2014 | 31,9% |
| | PE | Garanhuns | Santos et. al., 2010 | 16,0% |
| | PE | Garanhuns | Lins et al., 2018 | 2,4% |
| | PE | Itamaracá | Santos, 2006 | 4,6% |
| | PE | Paulista | Dantas-Torres et al., 2006 | 40,30% |
| | PE | Petrolina | Pimentel et. al., 2015 | 19,0% |
| | PE | Recife | Lima Júnior et. al, 2000 | 0,79% |
| | PE | Recife | Albuquerque, 2006 | 88,23% |
| | PE | São Vicente Férrer | Carvalho, 2005 | 33,3% |
| | PE | São Vicente Férrer | Dantas-Torres et al., 2010 | 29,3% |
| | PE | São Vicente Férrer | Silva et. al., 2010 | 12,3% |
| PE | Tamandaré | Barbosa, 2010 | 20,40% | |
| RN | Mossoró | Amóra et al., 2006 | 37,88% | |
| RN | Natal | Esch et al., 2012 | 26,2% | |
| RN | Natal | Lima et al., 2017 | 8,4% | |

| | | | | |
|----|----|---|-------------------------------|--------|
| | SE | Aracajú | Campos et al., 2017 | 12,69% |
| | MT | Cuiabá | Mestre; Fontes, 2007 | 8,40% |
| | MT | Cuiabá | Almeida et. al., 2009 | 3,40% |
| CO | MT | Nossa Senhora do Livramento | Carvalho et. al., 2020 | 14,00% |
| | MT | Poxoréo | Azevedo et al., 2008 | 7,80% |
| | MT | Rondonópolis | Carvalho et al., 2018 | 19,20% |
| | MG | Bom Sucesso | Silva et. al., 2008 | 3,0% |
| | MG | Divinópolis | Melo et al., 2018 | 7,6% |
| | MG | Governador Valadares | Pinheiro et. al., 2019 | 29,0% |
| SE | MG | Montes Claros | Monteiro et al., 2005 | 4,9% |
| | MG | Pedro Leopoldo | Naveda et al., 2006 | 1,4% |
| | SP | Araçatuba | Costa et al., 2018 | 10,00% |
| | SP | Presidente Prudente | Prestes-Carneiro et. al, 2019 | 1,6% |
| S | RS | Canoas, Itaqui, Novo Hamburgo, Portão, Porto Alegre, Santa Cruz do Sul, Santo Antônio da Patrulha, São Borja e São Leopoldo | Carvalho et al., 2018 | 42,1% |

N = Norte; NE = Nordeste; CO = Centro-Oeste; SE = Sudeste; S = Sul

No estado de Pernambuco, que é foco desta pesquisa, a frequência da infecção tem sido relatada em alguns municípios do agreste Pernambucano (CARVALHO et al., 2005; SOUZA et al., 2014; LINS et al., 2018) e diversas cidades da Região Metropolitana do Recife (MARINHO, 1996; LIMA JUNIOR et. al., 2000; ALBUQUERQUE 2006; SANTOS, 2006; DANTAS-TORRES e BRANDÃO FILHO, 2006; BARBOSA, 2010).

De acordo com a Fundação Nacional de Saúde (Funasa), aproximadamente 2,5% da população canina do estado de Pernambuco é sorologicamente reagente para LVC (AGUIAR et al., 2003). Entretanto, Dantas-Torres 2006, determinou a prevalência de LVC no município de Paulista, Região Metropolitana do Recife, em

40,3%. No município de Garanhuns, Agreste Pernambucano, pesquisas mostraram que a soroprevalência nos anos de 2010 e 2018 foram de 16% e 2,4%, respectivamente (SANTOS, DANTAS-TORRES, et al., 2010; LINS, et al., 2018). Em Caruaru, Agreste do estado, a soroprevalência da LVC teve aumento expressivo, de 1,4% em 2005 para 31,9% em 2010 (SOUZA, BRANDESPIM, et al., 2014).

O período sazonal do flebotomíneo interfere nos resultados de testes anuais de rastreamento de anticorpos anti- *L. infantum* em cães assintomáticos (CAVALERA et al., 2021). Portanto, além dos fatores ambientais, sociais e antropogênicos anteriormente citados, as variações sazonais nos títulos de anticorpos são importantes em áreas onde os vetores de flebotomíneos apresentam padrões sazonais de atividade. Neste sentido, as variações sazonais da região nordeste e, conseqüentemente, do Estado do Pernambuco podem contribuir para as variações na prevalência de LVC nesta região.

Pesquisas que visam estimar a prevalência de LVC numa determinada região/Estado e num determinado momento temporal são necessárias para fornecer informações ao serviço de vigilância estadual, bem como para os veterinários de campo. Essas informações poderão ser utilizadas para instituir medidas de controle e prevenção básicas, objetivando a redução ou a erradicação de animais portadores. Com base na literatura aqui revisada, o Estado do Pernambuco carece de uma investigação soroepidemiológica da LVC recente e abrangente, contemplando as diferentes mesorregiões geográficas, para diagnosticar a prevalência atual da doença, identificar necessidade de controle e apoiar as medidas de intervenção.

2.4 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR *Leishmania infantum* EM CÃES

Os testes de diagnóstico são fundamentais na realização de vários estudos epidemiológicos, incluindo vigilância ativa e identificação de fatores de risco. No entanto, a detecção de eventos de transbordamento zoonótico requer testes rápidos e em grande escala, que requerem equipamento especial e pessoal treinado, que muitas vezes não estão disponíveis (HONG et al., 2020). Apesar dos avanços

recentes nas ferramentas de diagnóstico, o diagnóstico de *leishmanioses* (tanto em humanos como em cães) ainda impõe desafios substanciais nas áreas remotas de países endêmicos em todo o mundo.

Devido ao seu complexo ciclo de transmissão, envolvendo as várias entidades biológicas, o diagnóstico de LVC é fundamental no controle e intervenções da doença (CARREIRA et al., 2014; HONG et al., 2020). Detecção precoce e precisa fornece dados essenciais para estudos epidemiológicos para monitorar e avaliar a distribuição da doença, bem como, avaliar as medidas de controle atualmente em vigor nas regiões endêmicas (HONG et al., 2020).

O diagnóstico da LVC em cães é complexo devido à variedade de sinais clínicos inespecíficos, além dos animais assintomáticos. Na maioria dos casos, é necessária considerar os sinais clínicos, histórico, procedência e uma muitas vezes a associação com os exames laboratoriais para confirmação da LVC (PAPARCONE et al., 2013). Entre as várias ferramentas de diagnóstico, temos os métodos parasitológicos, no qual formas amastigotas do parasito podem ser visibilizadas (Figura 3), sorológicos que detectam anticorpos IgG anti-*Leishmania infantum* e os métodos moleculares que detecta DNA da *L. infantum* (FERRER, 1999; TAFURI et al., 2004).

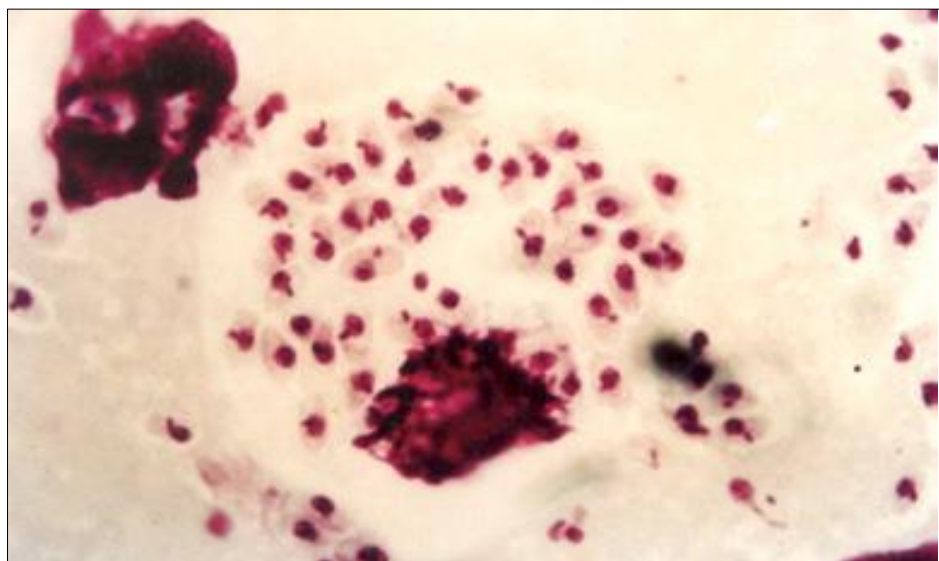


Figura 3. Forma amastigota (BRASIL, 2014)

O exame direto ou parasitológico é um dos exames mais utilizados no diagnóstico devido ao baixo custo, sendo considerado o padrão ouro, apresentando uma especificidade de 100% e sensibilidade de aproximadamente 60% (LUVIZOTTO, 2006). Esta técnica pode ser realizada através de esfregaços de material proveniente da citologia esfoliativa da pele, aspirado de baço, fígado, medula óssea e linfonodos, corados pelos métodos Giemsa, Wrigth, Leishman e Romanowsky (SANTA ROSA e OLIVEIRA, 1997; ALVES e FAUSTINO, 2005).

As técnicas de imuno-histoquímica podem ser aplicadas em biópsias de pele, assim como esfregaços e cortes histológicos (TAFURI et al., 2004), sendo considerado exames direto. Os métodos sorológicos baseiam-se na detecção de anticorpos IgG anti *L. infantum*. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o diagnóstico da infecção pelo Dual Path Platform DPP® (Bio-Manguinhos) como teste de triagem e o Ensaio Imunoenzimático (ELISA) como teste confirmatório (GRIMALDI et al., 2012; BRASIL, 2014).

Portanto, o ELISA está entre as técnicas sorológicas mais comumente usadas para o diagnóstico e para estudos clínicos e de pesquisa sobre a infecção por *L. infantum* canina e felina (CHATZIS et al., 2014; PENNISI et al., 2015). A quantificação usando título de anticorpos ou densidade óptica permite a classificação dos níveis de anticorpos contra antígenos de *L. infantum*. A leitura de placas de ELISA é rapidamente operada em um leitor de placas, mostrando boa sensibilidade e especificidade (PERSICHETTI et al., 2017; SOLANO-GALLEGO et al., 2014).

Para o monitoramento dos pacientes caninos infectados, a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) pode ser utilizado para fazer o estadiamento da doença. Outros testes como aglutinação Direta (TAD), Imunocromatografia, Inmunoblot (MARZOCHI et al., 1984; SANTA ROSA e OLIVEIRA, 1997), e as técnicas de Fixação do Complemento (ALVES e FAUSTINO, 2005) também têm sido utilizados.

Apesar dos métodos sorológicos apresentarem alta sensibilidade e especificidade, nem sempre um resultado soropositivo pode ser conclusivo de doença ativa, e ainda pode ocorrer de animais infectados serem soronegativos. Além disso, em função de reações cruzadas, alguns animais podem ser diagnosticados erroneamente, sendo falsos positivos (DANTAS-TORRES, 2004).

O diagnóstico molecular através da Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) é o que se aproxima de 100% tanto na sensibilidade como especificidade, que pode variar de acordo com a amostra utilizada, carga parasitária, podendo ser usado material proveniente da medula óssea, baço, linfonodos, pele, *swab* de conjuntiva e sangue (MAIA e CAMPINO, 2008; FERREIRA, 2013; SILVEIRA et al., 2018). No entanto, o diagnóstico por PCR pode ser caro e demandar conhecimento técnico específico para execução.

Em resumo, em cães com sinais clínicos típicos e anormalidades clínico-patológicas, o diagnóstico é relativamente fácil, com base na exclusão dos principais diferenciais, na demonstração do parasita (por exemplo, com linfonodo e/ou citologia cutânea) e na presença de sorologia quantitativa. Em casos menos típicos, esses critérios, juntamente com a exclusão de possíveis diferenciais e a demonstração de lesões histológicas compatíveis em órgãos e tecidos afetados, formam a base para um diagnóstico sólido (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014). Portanto, em cães clinicamente saudáveis, as técnicas moleculares são os meios mais sensíveis para detectar a infecção por *L. infantum* (NOLI; SARIDOMICHELAKIS, 2014; SANTOS NOGUEIRA et al., 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Determinar a frequência da Leishmaniose Visceral Canina em municípios de diferentes mesorregiões do estado de Pernambuco.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de acordo com os municípios estudados;
- Realizar levantamento sobre a ocorrência de *Lutzomyia Longipalpis* no estado de Pernambuco;
- Levantar os dados dos casos de LV em humanos e correlacionar com os dados de LVC encontrados.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ÁREA ESTUDADA

O estudo utilizou amostras obtidas no período de janeiro de 2014 a junho de 2020 provenientes de 16 diferentes municípios do Estado de Pernambuco, incluindo as mesorregiões do Sertão, Agreste, Mata Pernambucana e Metropolitana do Recife. A pequena área do Estado de Pernambuco (98.079 Km²) possui uma composição territorial de 67,43% de morros; 23,26% de planícies; 9,31% de aquáticas; e 5,58% de Zonas Especiais de Preservação Ambiental, com cobertura vegetal composta por floresta tropical perene, floresta tropical semidecídua e caatinga, com clima tropical úmido (predominante no litoral) e semiárido (predominante no interior).

4.2 POPULAÇÃO CANINA ESTUDADA / DIAGNÓSTICO

Foram testadas 500 amostras de caninos domiciliados de ambos os sexos, de raças e idades variadas, provenientes do banco de soro do Laboratório de Doenças Parasitárias dos Animais Domésticos do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Bem como, dados secundários que foram coletados das fichas clínicas de cada um dos respectivos soros dos animais.

Para a detecção de anticorpos no soro foi realizado o teste de ELISA indireto (SNAP Leishmania® Idexx) seguindo as instruções do fabricante.

4.2 CASOS HUMANOS NAS ÁREAS ESTUDADAS

Os dados secundários da doença humana foram obtidos após levantamento no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) que possibilitou identificar os pacientes positivos para LV referentes aos municípios estudados. Foram levantados os dados entre os anos de 2009 a 2018.

4.3 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO SOBRE *Lutzomyia longipalpis* NAS ÁREAS ESTUDADAS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através dos bancos de dados on-line a seguir: Scielo, em <http://www.scielo.org>; MEDLINE, em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>; LILACS, em <http://lilacs.bvsalud.org/>.

A estratégia de busca incluiu os termos “longipalpis” e “Pernambuco”. A seleção dos estudos foi baseada na leitura do seu título e resumo, e quando necessário, o texto completo. Foram excluídos os artigos que não estivessem relacionados com a distribuição de fauna flebotomínica no período de 1995 a 2020.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados dos soros caninos foram submetidos a análise descritiva e representados por média e percentual. Para testar o efeito das diferentes mesorregiões e sexo dos animais, foi aplicado Modelo Linear Generalizado (GLM), considerando-se as distribuições binomial, com link da função igual a logit. Optou-se por este modelo porque o modelo com a família gaussiana apresentou *overdispersion*.

Um modelo com *overdispersion* indica que a variância é maior do que a média e, portanto, não deve ser utilizado (UNESP, 2021; HARRISON, 2015).

Diferenças entre os níveis dos fatores foram consideradas significativas de acordo com o teste qui-quadrado (*Chi-squared test*). As prevalências nas diferentes mesorregiões foram comparadas pelo teste de Tukey. O nível de significância adotado foi de 95% ($p < 0,05$). Correlação de Pearson foi aplicada para testar a relação entre o número de animais soropositivos para *L. infantum* e o número de casos da doença reportados em humanos nos diferentes municípios. Todas as análises foram realizadas com auxílio do software estatístico R 4.0.0 (CORE TEAM, 2018).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado da sorologia realizada neste estudo encontra-se na Tabela 2. Dos 500 soros testados 49,4% (247/500) foram reagentes ao teste. A frequência de resultados positivo ao teste para leishmaniose visceral canina (LVC) entre as diferentes mesorregiões variou de 28 a 73%, com maior prevalência na Região Metropolitana do Recife (69,63%), seguida do Sertão (38,24%) e Agreste (37,84%).

Tabela 2. Frequência absoluta e relativa de soros positivos ao teste de ELISA indireto (SNAP Leishmania® Idexx) com relação as diferentes mesorregiões do Estado de Pernambuco.

| Mesorregião | Município | Total de indivíduos | Positivos (n) | Frequência (%) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------|---------------|----------------|
| Região Metropolitana do Recife | Recife | 160 | 117 | 73 |
| | Camaragibe | 02 | 01 | 50 |
| | São Lourenço da Mata | 01 | 0 | 0 |
| | Moreno | 01 | 01 | 100 |
| | Olinda | 04 | 02 | 50 |
| | Paulista | 13 | 06 | 46 |
| | Itamaracá | 01 | 01 | 100 |
| | Jaboatão dos Guararapes | 06 | 04 | 67 |
| | Cabo de Santo Agostinho | 03 | 01 | 33 |
| | Total | 191 | 133 | 69,63 |
| Agreste | Machados | 113 | 42 | 37 |
| | Bezerros | 02 | 02 | 100 |
| | Caruaru | 02 | 0 | 0 |
| | Garanhuns | 142 | 54 | 38 |
| | Total | 259 | 98 | 37,84 |
| Sertão | Ingazeira | 47 | 13 | 28 |
| Zona da Mata | Goiana | 01 | 01 | 100 |
| | Vitória de Santo Antão | 02 | 2 | 100 |
| | Total | 3 | 3 | 100 |
| Total | | 500 | 247 | 49,40 |

A Frequência de animais sororreagentes ao teste de ELISA indireto de acordo com a mesorregião encontra-se na Figura 4. Apesar da frequência observada (100%) na zona da mata, não foi observada diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) entre as demais mesorregiões, em função do baixo número de amostras, associado a sensibilidade do modelo.

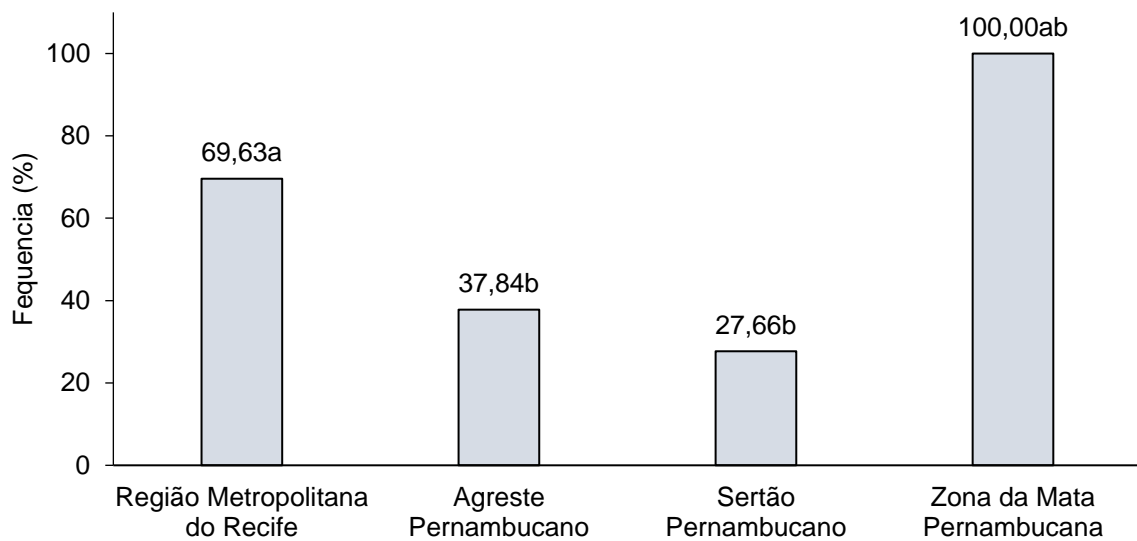


Figura 4. Frequência de animais sororreagentes ao teste de ELISA indireto (SNAP Leishmania® Idexx) de acordo com mesorregiões do Estado de Pernambuco.

^a Valores seguidos de letras diferentes são significativamente diferentes de acordo com o teste de Tukey ($P < 0,05$).

Os dados aqui apresentados chamam a atenção para frequência da infecção em todo estado de 49,40% que é muito superior a previsão realizada pela Fundação Nacional de Saúde (AGUIAR et al., 2003), quando afirmou que aproximadamente 2,5% da população canina do estado de Pernambuco seria sorologicamente reagente para LVC.

Neste ponto temos que considerar o período, a população canina e o espaço amostral, já que por serem, estas amostras provenientes de banco de soros, um

grande volume de coletas pode se concentrar em um mesmo local pela facilidade do acesso, o que interfere na avaliação de densidade de animais sororreagentes.

Contudo os dados aqui apresentados encontram-se em coerência em determinados municípios da RMR, particularmente com aqueles apresentados por Dantas-Torres (2006) que observou a prevalência de 40,3% para LVC no município de Paulista.

Não obstante, a expansão demográfica da RMR e respectiva invasão antrópica do ambiente natural pode permitir a domiciliação dos vetores da LV e conseqüentemente a transmissão da *L. infantum*, ocasionando uma mudança no perfil epidemiológico da LV (MIRANDA, 2008) e conseqüentemente da LVC.

No Brasil, *Lutzomyia longipalpis* é o principal vetor da LVC, entretanto, *Lutzomyia cruzi* e *L. evandroi* já foram aventados como possíveis transmissores da LVC (MISSAWA et. al., 2011; OLIVEIRA et. al., 2017; UBIRAJARA FILHO, et. al. 2020), é provável que outras espécies que não foram descobertas ainda, podem participar como vetor secundário ou terciário da LVC.

O levantamento bibliográfico realizado referente a distribuição dos vetores no estado de Pernambuco (Tabela 3), demonstra que *Lutzomyia longipalpis* tem sido identificado em todas as mesorregiões (PAIXÃO, 2004).

Balbino et. al., 2005, realizou um levantamento de flebotomíneos em reserva florestal em Recife onde 96,5% eram de *L. umbratilis*, *L. longipalpis* não foi encontrado. O município de Recife é considerado área silenciosa para leishmaniose visceral, uma vez que os registros apontam que *L. longipalpis* só foi encontrado um único espécime macho no ano de 1977, (DANTAS-TORRES et. al., 2005; DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006).

Estudo realizado no município de Goiana, Região Metropolitana do Recife, coletou 5.205 espécimes de flebotomíneos onde 99.85%, eram *L. longipalpis* (SILVA et. al., 2019).

No município de São Vicente Férrer, Agreste pernambucano, levantamento feito entre os anos de 2002 e 2003, houve captura de 23.156 exemplares de

flebotomíneos, onde sua maioria era de *L. complexa* e *L. migonei*, *L. longipalpis* não estava entre os espécimes capturados (CARVALHO et. al., 2007).

Silva e Vasconcelos, 2005, realizaram levantamento da fauna flebotomínica em 4 fragmentos da Mata Atlântica na Região Metropolitana do Recife, nos municípios de São Lourenço da Mata, Recife e Igarassu, entre os anos de 1999 e 2000, também não foram encontrados *L. longipalpis*.

Tabela 3. Municípios de Pernambuco com ocorrência de *Lutzomyia longipalpis*

| Mesorregião | Município |
|--------------------------------|--|
| Região Metropolitana do Recife | Igarassu, Itamaracá, Itapissuma, Jaboatão dos Guararapes, Paulista |
| Agreste | Agrestina, Altinho, Feira Nova, Passira, Salgadinho, Sta. Cruz do Capibaribe, Passira, Toritama |
| Sertão | Araripina, Betânia, Bodocó, Calumbi, Carnaíba, Exu, Ipubi, Ouricuri, Parnamirim S.J. do Belmonte, Salgueiro, Serra Talhada, Sta. Cruz, Sta. Filomena, Trindade, Triunfo, Tuparetama, Verdejante |
| Zona da Mata | Sirinhaém |

Fonte: SES-PE adaptada de Paixão, 2004

L. longipalpis é o principal vetor da *Leishmania infantum* no Brasil (CASARIL et al., 2021). O estabelecimento e a manutenção do ciclo de transmissão da LVC podem ser favorecidos por diversos fatores ambientais e socioeconômicos, tais como migração, urbanização, desmatamento e perda de biodiversidade, que facilitam a presença de vetores, reservatórios e parasitas, facilitando ainda mais a ocorrência da doença (BUZANOVSKY et al., 2020).

Apesar de diversos relatos da presença do *L. longipalpis*, com ocorrência durante todos os meses do ano, em diferentes municípios do Estado de Pernambuco (SILVA, 2019; CASARIL et al., 2021), mas não na cidade do Recife.

Sendo assim, o município de Recife é considerado área silenciosa para leishmaniose visceral, uma vez que os registros apontam que *L. longipalpis* só foi encontrado um único espécime macho no ano de 1977, (DANTAS-TORRES et. al., 2005; DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006).

Neste contexto, os valores relativos a frequência aqui encontrados, apontam a necessidade de avaliar outras vias de transmissão como a transplacentária ou venérea (SILVA et al., 2009), ou deslocamento desses animais para áreas endêmicas para explicar a maior frequência de animais sororreagentes no Recife.

Como a infecção canina precede os casos humanos, o levantamento bibliográfico realizado, entre os anos de 2007 e 2015 revelou casos de LV na cidade do Recife, particularmente no ano de 2015 (SOUSA; RAMALHO; MELO, 2018).

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e considerando o período de 2009 até 2018, Recife é o município com o segundo maior número de casos da leishmaniose visceral em humanos, dentre as cidades aqui estudadas (Tabela 4).

Apesar de vários trabalhos descreveram a LV em Pernambuco (DANTAS-TORRES e BRANDÃO FILHO, 2006, GONTIJO e MELO, 2004, MIRANDA, 2008; ALMEIDA et al., 2010, SILVA e BRAGA, 2010; SILVA, DE CARVALHO; FAUSTINO, 2017; EVARISTO, 2020), a dinâmica e características epidemiológicas da doença em algumas áreas não são completamente esclarecidas.

Por outro lado, vale salientar que vários pacientes com a LV na verdade são provenientes de várias outras cidades ou bolsões de pobreza nas periferias, mas que vem a cidade do Recife para se tratar e fornece o endereço de um familiar, sendo cadastrado como caso autóctone. O mesmo não acontece com a população canina, chamando atenção que a infecção canina precede os casos humanos.

Tabela 4. Casos e prevalência de Leishmaniose visceral em humanos nos municípios pernambucanos, estudados nesta pesquisa, entre os anos de 2009 a 2018 (SINAN).

| Município | Casos | População* | Prevalência |
|-------------------------|-------|------------|-------------|
| Recife | 25 | 1.537.704 | 0,0000162 |
| Olinda | 6 | 377.779 | 0,0000158 |
| Paulista | 5 | 300.466 | 0,0000166 |
| Cabo de Santo Agostinho | 11 | 185.025 | 0,0000594 |
| Camaraçibe | 2 | 144.466 | 0,0000138 |
| Itamaracá | 1 | 21.884 | 0,0000456 |
| Moreno | 0 | 56.696 | 0 |
| São Lourenço da Mata | 1 | 102.895 | 0,0000097 |
| Jaboatão dos Guararapes | 9 | 644.620 | 0,0000139 |
| Machados | 4 | 13.596 | 0,0002942 |
| Garanhuns | 3 | 129.408 | 0,0000231 |
| Bezerros | 6 | 58.668 | 0,0001022 |
| Caruaru | 37 | 314.912 | 0,0001174 |
| Goiana | 16 | 75.644 | 0,0002115 |
| Vitória De Santo Antão | 4 | 129.974 | 0,0000307 |
| Ingazeira | 0 | 4.496 | 0 |
| Total | 130 | | |

*Censo 2010 - IBGE, 2020.

Os dados de animais sororreagentes aqui apresentados são compatíveis com os achados da doença humana no Estado (SOUSA; RAMALHO; MELO, 2018; LEITE et al., 2020; SINAN, 2021), assim como a doença canina reportada na literatura (MIRANDA, 2008). De fato, foi observada correlação positiva ($r = 0,23$) e significativa ($p < 0,0001$) entre o número de animais soropositivos para *L. infantum* e o número de casos da doença reportados em humanos nos diferentes municípios de Pernambuco (Figura 5).

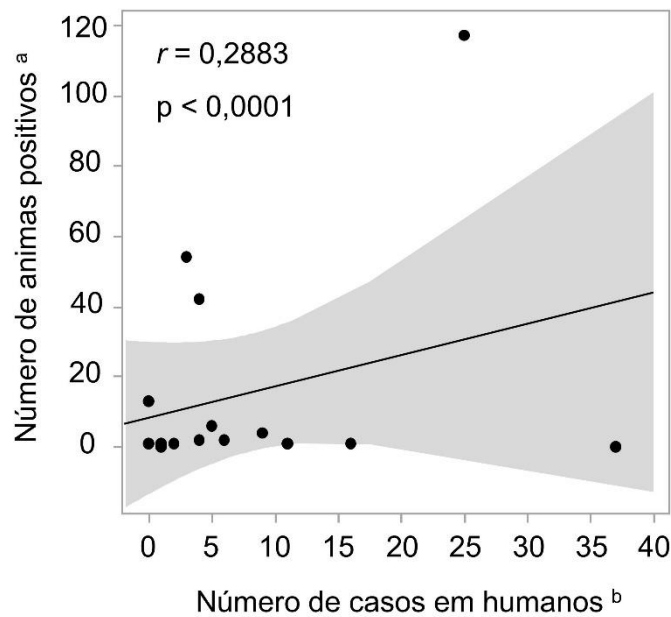


Figura 5. Correlação de Pearson (r) entre o número de animais soropositivos para leishmaniose visceral canina e o número de casos reportados em humanos em diferentes municípios do Estado de Pernambuco.

^a Valores observados nesta pesquisa; ^b valores divulgados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Este resultado indica que provavelmente o aumento no número de casos da doença canina está favorecendo o aumento de casos da doença em humanos nas Regiões estudadas. Este comportamento já é bem conhecido e difundido na literatura (SALES et al., 2017; SOUSA; RAMALHO; MELO, 2018).

Isso ocorre por causa do convívio muito próximo do homem com o cão, principal reservatório da doença (SALES et al., 2017), associado a presença do vetor (*L. longipalpis*), principal responsável pela infecção humana (COSTA et al., 2013; CASARIL et al., 2021).

Apesar dos resultados aqui encontrados demonstrar a presença da LV e da LVC em praticamente todo território pernambucano, o aumento de casos na RMR tem sido observado na última década (DANTAS e TORRES, 2006), demonstrando a expansão da doença. Neste sentido Alves et al (1993), já assinalavam mudança no

padrão de ocorrência dos casos, que predominaram na Zona da Mata e na Região Metropolitana de Recife, destacando Itamaracá, como um dos municípios responsáveis por 20% dos casos do Estado.

Com relação as raças dos animais e a soropositividade ao teste ELISA, não foi observada diferença significativa.

Tabela 5. Animais soropositivos e prevalência da leishmaniose visceral canina de acordo com a raça dos animais provenientes de diferentes mesorregiões do Estado do Pernambuco.

| Variável | Categoria | N total | N Positivos | Prevalência | Valor-p |
|----------|-------------------|---------|-------------|-------------|---------|
| Raça | Sem raça definida | 382 | 179 | 46,86 | 0,041* |
| | Com raça definida | 118 | 68 | 57,63 | |
| Total | | 500 | 247 | 49,40 | |

A variável raça dos cães tem sido investigada como um fator na incidência da doença, mas não há evidencia que demonstre a importância da raça na LVC (OLIVEIRA et al., 2010).

6 CONCLUSÃO

A partir do exposto, conclui-se que a Leishmaniose Visceral canina vem avançando no estado de Pernambuco. Os dados revelaram elevada prevalência da doença nas diferentes mesorregiões do Estado, sugerindo a necessidade de medidas de controle mais eficazes. Fica claro também a relação entre casos de Leishmaniose visceral em humanos e a doença canina, confirmando que uma sucede a outra. Se fazem necessários mais estudos para esclarecer a dinâmica e características epidemiológicas da doença em algumas áreas do estado.

7 REFERÊNCIAS

AGUIAR, Valdenilson; GONCALVES, Glaciene Mary da S.; FARIAS, Francisco Duarte. Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral Humana (Calazar) em Pernambuco no ano 2002. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 39-40, 2003.

ALBUQUERQUE, Alessandra Ribeiro de. **Aspectos epidemiológicos, clínicos e de diagnóstico em cães (*Canis familiares*) (LINNAEUS, 1758) naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) chagasi* (CUNHA & CHAGAS, 1937)**. 2006. 97 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2006.

ALCÂNTARA, Adriano Costa de. **ELISA indireto e mkDNA PCR-RFLP para o diagnóstico e avaliação da infecção por *Leishmania* sp. em reservatórios domésticos (cães) e silvestres (marsupiais) em Barra do Pojuca, Camaçari, Bahia**. 2006. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2006.

ALIAGA, L., CEBALLOS, J., SAMPEDRO, A., COBO, F., LÓPEZ-NEVOT, M. Á., MERINO-ESPINOSA, G., ... & MARTÍN-SÁNCHEZ, J. Asymptomatic *Leishmania* infection in blood donors from the Southern of Spain. **Infection**, v. 47, n. 5, p. 739-747, 2019.

ALMEIDA, Arleana do Bom Parto Ferreira de; FARIA, Renata Pereira; PIMENTEL, Maria Fernanda Aranega; DAHROUG, Magyda Arabia Araji; TURBINO, Nívea Clarice Monteiro Rocha; SOUSA, Valéria Régia Franco. Inquérito soropidemiológico de leishmaniose canina em áreas endêmicas de Cuiabá, Estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 2, p. 156-159, 2009.

ALVES, João Guilherme Bezerra; BORBA, Flávia Barros; ARAÚJO, Marcos. Calazar em crianças hospitalizadas na cidade do Recife. **Revista do Imip**, v. 1, n. 7, p. 22-24, jun. 1993.

ALVES, Leucio Câmara; FAUSTINO, Maria Aparecida da Gloria. Leishmaniose visceral canina. **Manual da Schering-Plough**, São Paulo, 2005.

AMÓRA, Sthenia Santos Albano; SANTOS, Maria José Paes; ALVES, Nilza Dutra; COSTA, Sylvio Celso Gonçalves da; CALABRESE, Kátia da Silva; MONTEIRO, André Jalles; ROCHA, Marcos Fábio Gadelha. Fatores relacionados com a positividade de

cães para leishmaniose visceral em área endêmica do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Ciência Rural**, v. 36, n. 6, p. 1854-1859, 2006.

ANDRADE, Andréa Maria; QUEIROZ, Luzia Helena; NUNES, Gilson Ricardo; PERRI, Sílvia Helena Venturoli; NUNES, Cárís Maroni. Reposição de cães em área endêmica para leishmaniose visceral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 5, p. 594-595, 2007.

ASHFORD, R.W. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. **International Journal For Parasitology**, v. 30, n. 12-13, p. 1269-1281, 2000.

AZEVEDO, Márcia Ávila A. de; DIAS, Ana Karina K.; PAULA, Henrique B. de; PERRI, Sílvia Helena V.; NUNES, Cárís M. Avaliação da leishmaniose visceral canina em Poxoréo, Estado do Mato Grosso, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 17, n. 3, p. 123-127, 2008.

BANETH, Gad. Leishmaniosis. In: GREENE, Craig; GREENE, Craig. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. p. 734-748.

BARBOSA, Marco Antônio Granja. **Prevalência, avaliação clínica e imunológica de cães (*Canis familiares*) (Linnaeus, 1758) naturalmente infectados por *Leishmania (Leishmania) chagasi* (Cunha e Chagas, 1937) provenientes do município de Tamandaré, região litoral sul do Estado de Pernambuco, Brasil**. 2010. 122 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2010.

BLAVIER, A.; KEROACK, S.; DENEROLLE, Ph.; GOY-THOLLOT, I.; CHABANNE, L.; CADORÉ, J.L.; BOURDOISEAU, G. Atypical Forms of Canine Leishmaniosis. **The Veterinary Journal**, v. 162, n. 2, p. 108-120, 2001.

BRASIL. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. **Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde**, 2014.

BRITO, F.L.C.; ALVES, L.C.; MAIA, F.C.L.; SANTOS, E.s.C.; LAUS, J.L.; MEUNIER, I.M.J. Ocular alterations in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 5, p. 768-775, 2006.

BURZA, Sakib; CROFT, Simon L; BOELAERT, Marleen. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p. 951-970, 2018.

BUZANOVSKY, Lia Puppim; SANCHEZ-VAZQUEZ, Manuel José; MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira; WERNECK, Guilherme Loureiro. Major environmental and socioeconomic determinants of cutaneous leishmaniasis in Brazil - a systematic literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1-8, 2020.

CAMPINO, L., & MAIA, C. The role of reservoirs: canine leishmaniasis. In: **Drug resistance in Leishmania parasites**. Springer, Cham, 2018. p. 59-83.

CAMPOS, Roseane; SANTOS, Márcio; TUNON, Gabriel; CUNHA, Luana; MAGALHÃES, Lucas; MORAES, Juliana; RAMALHO, Danielle; LIMA, Sanmy; PACHECO, José Antônio; LIPSCOMB, Michael. Epidemiological aspects and spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. **Geospatial Health**, v. 12, n. 1, p. 67-73, 2017.

CARDOSO, L.; SCHALLIG, H.D.F.H.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; CABRAL, M.; ALUNDA, J.M.; RODRIGUES, M. Anti-*Leishmania* humoral and cellular immune responses in naturally infected symptomatic and asymptomatic dogs. **Veterinary Immunology And Immunopathology**, v. 117, n. 1-2, p. 35-41, 2007.

CARREIRA, J. C. A., MAGALHÃES, M. A. F., & SILVA, A. D. The geospatial approach on eco-epidemiological studies of leishmaniasis. **Leishmaniasis-Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment**. Rijeka: InTech, p. 125-145, 2014.

CARVALHO, Maria Rosimery de. **Eco-epidemiologia da leishmaniose visceral americana na Zona da Mata Norte de Pernambuco**. 2005. 98 f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2005.

CARVALHO, Maria Rosimery de; LIMA, Bruna Santos; MARINHO-JÔNIO, José Ferreira; SILVA, Fernando José da; VALENÇA, Hélio França; ALMEIDA, Francisco de Assis; SILVA, Amilton Lopes da; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. Phlebotomine sandfly species from an American visceral leishmaniasis area in the Northern Rainforest region of Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 5, p. 1227-1232, 2007.

CARVALHO, Amanda Gabriela de; LUZ, João Gabriel Guimarães; RODRIGUES, Luane Dantas; DIAS, João Victor Leite; FONTES, Cor Jesus Fernandes. High seroprevalence and peripheral spatial distribution of visceral leishmaniasis among domestic dogs in an emerging urban focus in Central Brazil: a cross-sectional study. **Pathogens And Global Health**, v. 112, n. 1, p. 29-36, 2018.

CARVALHO, Flávio Luiz Nunes de; RIBOLDI, Emeline de Oliveira; BELLO, Grazielle Lima; RAMOS, Raquel Rocha; BARCELLOS, Regina Bones; GEHLEN, Mirela; HALON, Maria Laura; ROMÃO, Pedro Roosevelt Torres; DALLEGRAVE, Eliane; ROSSETTI, Maria Lucia Rosa. Canine visceral leishmaniasis diagnosis: a comparative performance of serological and molecular tests in symptomatic and asymptomatic dogs. **Epidemiology And Infection**, v. 146, n. 5, p. 571-576, 2018.

CARVALHO, Matheus Roberto; DIAS, Álvaro Felipe de Lima Ruy; ALMEIDA, Arleana do Bom Parto Ferreira de; ALVES, Mário Ribeiro; PAES, Adilson Santos; SOUSA, Valéria Régia Franco. Canine visceral leishmaniasis: perception, prevalence, and spatial distribution in municipality of nossa senhora do livramento, mato grosso, brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 29, n. 2, p. 1-11, 2020.

CASARIL, Aline E.; SANTOS, Carlos G.; MARANGONI, Bruno S.; LIMA, Sandro M.; ANDRADE, Luis H. C.; FERNANDES, Wagner S.; INFRAN, Jucelei O. M.; ALVES, Natália O.; BORGES, Moacir D. G. L.; CENA, Cicero. Intraspecific differentiation of sandflies specimens by optical spectroscopy and multivariate analysis. **Journal Of Biophotonics**, v. 14, n. 4, p. 1-9, 2021.

CAVALERA, M. A., IATTA, R., PANARESE, R., MENDOZA-ROLDAN, J. A., GERNONE, F., OTRANTO, D., ... & ZATELLI, A. Seasonal variation in canine anti-Leishmania infantum antibody titres. **The Veterinary Journal**, v. 271, 2021.

CHAKRAVARTY, J., HASKER, E., KANSAL, S., SINGH, O. P., MALAVIYA, P., SINGH, A. K., ... & SUNDAR, S. Determinants for progression from asymptomatic infection to symptomatic visceral leishmaniasis: A cohort study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 3, 2019.

CHATZIS, M. K., LEONTIDES, L., ATHANASIOU, L. V., PAPADOPOULOS, E., KASABALIS, D., MYLONAKIS, M., ... & SARIDOMICHELAKIS, M. N. Evaluation of indirect immunofluorescence antibody test and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of infection by Leishmania infantum in clinically normal and sick cats. **Experimental parasitology**, v. 147, p. 54-59, 2014.

CORE-TEAM. R: a language and environment for statistical computing. **Foundation For Statistical Computing**, Vienna, 2018.

COSTA, Carlos Henrique Nery. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2959-2963, 2008.

COSTA, Danielle Nunes Carneiro Castro; BERMUDI, Patricia Marques Moralejo Bermudi; RODAS, Lilian Aparecida Colebrusco; NUNES, Caris Maroni; HIRAMOTO, Roberto Mitsuyoshi; TOLEZANO, José Eduardo; CIPRIANO, Rafael Silva; CARDOSO, Graziela Cândido Diniz; CODEÇO, Cláudia Torres; CHIARAVALLOTTI-NETO, Francisco. Human visceral leishmaniasis and relationship with vector and canine control measures. **Revista de Saúde Pública**, v. 52, p. 92, 2018.

COSTA-VAL, A. P., CAVALCANTI, R. R., DE FIGUEIREDO GONTIJO, N., MICHALICK, M. S. M., ALEXANDER, B., WILLIAMS, P., & MELO, M. N. Canine visceral leishmaniasis: relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* infectivity. **The Veterinary Journal**, v. 174, n. 3, p. 636-643, 2007.

DANTAS-TORRES, Filipe. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 3, p. 537-541, jun. 2006.

DANTAS-TORRES, Filipe. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Veterinary Parasitology**, v. 149, n. 3-4, p. 139-146, 2007.

DANTAS-TORRES, Filipe; BRANDÃO-FILHO, Sinval P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 4, p. 352-356, 2006.

DANTAS-TORRES, Filipe; BRITO, Maria Edileuza Felinto de; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto. Seroepidemiological survey on canine leishmaniasis among dogs from an urban area of Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 140, n. 1-2, p. 54-60, 2006.

DE BRITO, R. C. F., CARDOSO, J. M. D. O., REIS, L. E. S., MATHIAS, F. A. S., AGUIAR-SOARES, R. D. D. O., TEIXEIRA-CARVALHO, A., ... & REIS, A. B. Synthetic peptides elicit strong cellular immunity in visceral leishmaniasis natural reservoir and contribute to long-lasting polyfunctional T-cells in BALB/c mice. **Vaccines**, v. 7, n. 4, p. 162, 2019.

DYE, C. Leishmaniasis epidemiology: the theory catches up. **Parasitology**, v. 104, n. 1, p. 7-18, 1992.

ESCH, Kevin J.; ARRUDA, Paulo; MORAIS, Lorena; PETERSEN, Christine A.; O'CONNOR, Annette; JERONIMO, Selma M. B.; PONTES, Nubia N.. Preventing Zoonotic Canine Leishmaniasis in Northeastern Brazil: pet attachment and adoption of community leishmania prevention. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 87, n. 5, p. 822-831, 2012.

EVARISTO, Anna Maria da Cruz Ferreira; SEVÁ, Anaiá da Paixão; OLIVEIRA, Glauber Meneses Barboza de; SILVA, Ivo Wesley Gomes da; FERREIRA, Matheus Silva; SOUZA, Eline Almeida Rodrigues de; SILVA, José Alexandre Menezes; AZEVEDO, Sergio Santos; HORTA, Mauricio Claudio. Canine leishmaniasis in the semi-arid region of Pernambuco, northeastern Brazil: epidemiology, factors associated with seropositivity and spatial analysis. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 29, n. 2, p. 1-13, 2020.

FEITOSA, M M; IKEDA, F. A.; LUVIZOTTO, M. C. R. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba - São Paulo (Brasil). **Clínica Veterinária**, v. 28, p. 36-44, jan. 2000.

FERRER, L. Clinical aspects of canine leishmaniasis. From Canine Leishmaniasis: an update Proceedings of a Cani. **Forum**, Barcelona (Sitges), p. 28-31, 1999.

FIGUEIREDO, Márcia J. de F. Mesquita de; SOUZA, Nazaré Fonseca de; FIGUEIREDO, Heriberto Ferreira de; MENESES, Andre M. Conceição; SILVA FILHO, Ednaldo da; NASCIMENTO, Gláucia Grazielle. Fatores de risco e classificação clínica associados à soropositividade para leishmaniose visceral canina. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v. 15, n. 1, p. 102-106, 2014.

FUKUTANI, K. F., FIGUEIREDO, V., CELES, F. S., CRISTAL, J. R., BARRAL, A., BARRAL-NETTO, M., & DE OLIVEIRA, C. I. Serological survey of Leishmania infection in blood donors in Salvador, Northeastern Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2014.

GAVGANI, A Samad Mazloumi; DAVIES, Clive R; MOHITE, Hassan; EDRISSIAN, Gholan H; MOHEBALI, Mehdi. Domestic dog ownership in Iran is a risk factor for human infection with *Leishmania infantum*. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 67, n. 5, p. 511-515, 2002.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

GRADONI, Luigi; SOTERIADOU, Ketty; LOUZIR, Hecmi; DAKKAK, Allal; TOZ, Seray Ozensoy; JAFFE, Charles; DEDET, Jean-Pierre; CAMPINO, Lenea; CAÑAVATE, Carmen; DUJARDIN, Jean-Claude. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. **Tropical Medicine & International Health**, v. 13, n. 10, p. 1272-1276, 2008.

GRIMALDI, Gabriel; TEVA, Antonio; FERREIRA, Adelson L.; SANTOS, Claudiney B. dos; PINTO, Israel De-Souza; DE-AZEVEDO, Carolina T.; FALQUETO, Aloísio.

Evaluation of a novel chromatographic immunoassay based on Dual-Path Platform technology (DPP® CVL rapid test) for the serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 106, n. 1, p. 54-59, 2012.

GUIMARÃES, K.s.; BATISTA, Z.s.; DIAS, E.L; GUERRA, R.M.s.N.C.; COSTA, A.D.C.; OLIVEIRA, A.s.; CALABRESE, K.s.; CARDOSO, F.O.; SOUZA, C.s.F.; VALE, T. Zaverucha do. Canine visceral leishmaniasis in São José de Ribamar, Maranhão State, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 131, n. 3-4, p. 305-309, 2005.

HARHAY, M. O., OLLIARO, P. L., COSTA, D. L., & COSTA, C. H. N. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403-409, 2011.

HARRISON, Xavier A.. A comparison of observation-level random effect and Beta-Binomial models for modelling overdispersion in Binomial data in ecology & evolution. **Peerj**, v. 3, p. 1-17, 21 jul. 2015.

HONG, A., ZAMPIERI, R. A., SHAW, J. J., FLOETER-WINTER, L. M., & LARANJEIRA-SILVA, M. F. One health approach to leishmaniasis: Understanding the disease dynamics through diagnostic tools. **Pathogens**, v. 9, n. 10, p. 809, 2020.

HOSEIN, S., BLAKE, D. P., & SOLANO-GALLEGO, L. Insights on adaptive and innate immunity in canine leishmaniasis. **Parasitology**, v. 144, n. 1, p. 95-115, 2017.

JULIÃO, Fred S.; SOUZA, Bárbara M.P.s.; FREITAS, Daniela S.; OLIVEIRA, Lídia S.; LARANJEIRA, Daniela F.; DIAS-LIMA, Artur G.; SOUZA, Verena M.M.; BARROUIN-MELO, Stella M.; MOREIRA JUNIOR, Edson D.; PAULE, Bruno J.A.. Investigação de áreas de risco como metodologia complementar ao controle da leishmaniose visceral canina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 27, n. 8, p. 319-324, 2007.

KASHIF, Mohammad; MANNA, Partha P.; AKHTER, Yusuf; ALAIDAROUS, Mohammed; RUB, Abdur. Screening of Novel Inhibitors Against Leishmania donovani Calcium ion Channel to Fight Leishmaniasis. **Infectious Disorders - Drug Targets**, v. 17, n. 2, p. 120-129, 2017.

LAGE, D. P., LUDOLF, F., SILVEIRA, P. C., MACHADO, A. S., RAMOS, F. F., DIAS, D. S., ... & COELHO, E. A. Screening diagnostic candidates from Leishmania infantum proteins for human visceral leishmaniasis using an immunoproteomics approach. **Parasitology**, v. 146, n. 11, p. 1467-1476, 2019.

LAGE, D. P., RIBEIRO, P. A., DIAS, D. S., MENDONÇA, D. V., RAMOS, F. F., CARVALHO, L. M., ... & COELHO, E. A. Liposomal Formulation of ChimeraT, a Multiple T-Cell Epitope-Containing Recombinant Protein, Is a Candidate Vaccine for Human Visceral Leishmaniasis. **Vaccines**, v. 8, n. 2, p. 289, 2020.

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

LEÇA JÚNIOR, Nilo Fernandes; GUEDES, Paula Elisa Brandão; SANTANA, Lailla Nascimento; ALMEIDA, Valter dos Anjos; CARVALHO, Fábio Santos; ALBUQUERQUE, George Rego; WENCESLAU, Amauri Arias; MUNHOZ, Alexandre Dias; SILVA, Fabiana Lessa. Epidemiology of canine leishmaniasis in southern Bahia, Brazil. **Acta Tropica**, v. 148, p. 115-119, 2015.

LEITE, Cicero Emanuel Alves; VIDAL, Suely Arruda; QUENTAL, Ocilma Barros de. Análise espacial dos casos humanos de leishmaniose visceral no estado de Pernambuco, Brasil. **Brazilian Journal Of Production Engineering**, v. 6, n. 6, p. 149-157, 2020.

LIMA JÚNIOR, A. D. et al. A survey of canine visceral leishmaniasis in the city of Recife, Northeastern Brazil. In: **Proceedings of the 45th Annual Meeting**, Salt Lake City. 2000.

LIMA JUNIOR, Francisco Edilson Ferreira de. Cenários da leishmaniose visceral no Brasil. **Simpósio Internacional de Leishmaniose Visceral**, São Paulo, 2018.

LIMA, V.M.F.; GONÇALVES, M.e.; IKEDA, F.A.; LUVIZOTTO, M.C.R.; FEITOSA, M.M. Anti-*Leishmania* antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, v. 36, n. 4, p. 485-489, 2003.

LIMA, Ádila L M; LIMA, Iraci D de; COUTINHO, José F V; SOUSA, Úrsula P s T de; RODRIGUES, Marcos A G; WILSON, Mary e; PEARSON, Richard D; QUEIROZ, José W; JERÔNIMO, Selma M B. Changing epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil: a 25-year follow-up of an urban outbreak. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 111, n. 10, p. 440-447, 2017.

LINS, Talita Nayara Bezerra; SOUZA, Islanne Barbosa de; BARROS, Guilherme Mota Maciel do Rêgo; SANTOS, Cléber Vinícius Brito dos; SILVA, Rômulo Pessoa e; ALVES, Leucio Câmara; CARVALHO, Gílcia Aparecida de; RAMOS, Rafael Antonio Nascimento. Seroprevalence and spatial distribution of canine leishmaniasis in an

endemic region in Brazil: how has the situation changed after 10 years?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 5, p. 680-682, 2018.

LUVIZOTTO, Maria Cecília Rui. Alterações patológicas em animais naturalmente infectados. **Fórum Sobre Leishmaniose Visceral Canina**, Jaboticabal, p. 15-22, 2006.

MAGALHÃES JUNIOR, Jairo Torres. **Aspectos vetoriais da *Lutzomyia longipalpis*: resposta comportamental a compostos orgânicos voláteis e uso na avaliação de infectividade de cães naturalmente infectados por leishmania infantum**. 2015. 88 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.

MAIA, C.; CAMPINO, L. Methods for diagnosis of canine leishmaniasis and immune response to infection. **Veterinary Parasitology**, v. 158, n. 4, p. 274-287, 2008.

MAIA, Carla; CAMPINO, Lenea. Cytokine and Phenotypic Cell Profiles of *Leishmania infantum* Infection in the Dog. **Journal Of Tropical Medicine**, v. 2012, p. 1-7, 2012.

MARINHO, Melania Loureiro. **Inquérito sorológico para o diagnóstico da leishmaniose visceral canina no município de Itamaracá, E.** 1996. 43 f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 1996.

MARTINS, Isabelle Vanderlei. **Aspectos epidemiológicos e de hemostasia na Leishmaniose visceral canina**. 2008. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2008.

MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio; RAMOS, Alberto Novaes; ALENCAR, Carlos Henrique; HEUKELBACH, Jorg. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000–2011. **Bulletin Of The World Health Organization**, v. 94, n. 2, p. 103-110, 2016.

MAURICIO, I.L.; STOTHARD, J.R.; MILES, M.A. The Strange Case of *Leishmania chagasi*. **Parasitology Today**, v. 16, n. 5, p. 188-189, 2000.

MELÉNDEZ-LAZO, A., ORDEIX, L., PLANELLAS, M., PASTOR, J., & SOLANO-GALLEGO, L. Clinicopathological findings in sick dogs naturally infected with *Leishmania infantum*: Comparison of five different clinical classification systems. **Research in veterinary science**, v. 117, p. 18-27, 2018.

MELO, Saulo N.; TEIXEIRA-NETO, Rafael G.; WERNECK, Guilherme L.; STRUCHINER, Claudio J.; RIBEIRO, Renata A.N.; SOUSA, Lorena R.; MELO, Marcella O.G. de; CARVALHO JÚNIOR, Clóvis G.; PENAFORTE, Klauber M.; MANHANI, Marianna N.. Prevalence of visceral leishmaniasis in A population of free-roaming dogs as determined by multiple sampling efforts: a longitudinal study analyzing the effectiveness of euthanasia. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 161, p. 19-24, 2018.

MESTRE, Gustavo Leandro da Cruz; FONTES, Cor Jésus Fernandes. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 42-48, 2007.

MILES, M. A. Canine leishmaniasis in Latin America: control strategies. From Canine Leishmaniasis: an update Proc. **Forum**, Barcelona (Sitges), p. 46-53, 1999.

MISSAWA, Nanci Akemi; VELOSO, Márcia Aurélio Esser; MACIEL, Giovana Belem Moreira Lima; MICHALSKY, Érika Monteiro; DIAS, Edelberto Santos. Evidência de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 76-78, 2011.

MIRANDA, Gabriella Morais Duarte. **Leishmaniose visceral em Pernambuco: a influência da urbanização e da desigualdade social**. 2008. 149 f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado em Saúde Coletiva, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

MONTEIRO, Érika Michalsky; SILVA, João Carlos França da; COSTA, Roberto Teodoro da; COSTA, Daniela Camargos; BARATA, Ricardo Andrade; PAULA, Edvá Vieira de; MACHADO-COELHO, George Luis Lins; ROCHA, Marília Fonseca; FORTES-DIAS, Consuelo Latorre; DIAS, Edelberto Santos. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 2, p. 147-152, 2005.

MORAIS, Arielle Nunes; SOUSA, Marlos Gonçalves; MEIRELES, Luciana Regina; KESPER JUNIOR, Norival; UMEZAWA, Eufrosina Setsu. Canine visceral leishmaniasis and Chagas disease among dogs in Araguaína, Tocantins. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 2, p. 225-229, 2013.

MURRAY, Henry W; BERMAN, Jonathan D; DAVIES, Clive R; SARAVIA, Nancy G. Advances in leishmaniasis. **The Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561-1577, 2005.

NASCIMENTO, Lucimary do; ANDRADE, Etielle Barroso de. Epidemiologia da leishmaniose canina no município de Pedro II, Piauí, entre os anos de 2013 e 2019. **Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza**, v. 5, p. 1623, 2021.

NAVEDA, L.A.B.; MOREIRA, E.C.; MACHADO, J.G.; MORAES, J.R.C.; MARCELINO, A.P. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral canina no município de Pedro Leopoldo, Minas Gerais, 2003. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 988-993, 2006.

NOLI, C. Canine leishmaniosis. **Waltham Focus**, v. 9, n. 2, p. 16-24, 1999.

NOLI, C., & SARIDOMICHELAKIS, M. N. An update on the diagnosis and treatment of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum* (syn. *L. chagasi*). **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 425-435, 2014.

OLIVEIRA, Cláudia di Lorenzo; ASSUNÇÃO, Renato Martins; REIS, Ilka Afonso; PROIETTI, Fernando Augusto. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 5, p. 1231-1239, 2001.

OLIVEIRA, Laura Cristina Pinho de; ARAUJO, Rondinelli Ribeiro de; ALVES, Carlos Roberto; MOUTA-CONFORT, Eliame; LÓPEZ, Jorge Alberto; MENDONÇA-LIMA, Fernanda Washington de. Seroprevalence and risk factors for canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Dias D'Ávila, State of Bahia, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 400-404, 2010.

OLIVEIRA, Simone Souza de; ARAUJO, Tânia Maria de. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p. 1681-1690, 2003.

OLIVEIRA, Everton Falcão de; OSHIRO, Elisa Teruya; FERNANDES, Wagner de Souza; MURAT, Paula Guerra; MEDEIROS, Márcio José de; SOUZA, Alda Izabel; OLIVEIRA, Alessandra Gutierrez de; GALATI, Eunice Aparecida Bianchi. Experimental infection and transmission of *Leishmania* by *Lutzomyia cruzi* (Diptera: psychodidae). **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 2, p. 1-23, 2017.

PAIXÃO, Silvane Karoline Silva. **Modelagem de dados espaciais para controle da leishmaniose visceral**. 2004. 163 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Geodésicas e Tecnologias da Geoinformação, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.

PALTRINIERI, S., SOLANO-GALLEGO, L., FONDATI, A., LUBAS, G., GRADONI, L., CASTAGNARO, M., ... & ZINI, E. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 11, p. 1184-1191, 2010.

PAPARCONE, Rosa; FIORENTINO, Eleonora; CAPPIELLO, Silvia; GIZZARELLI, Manuela; GRADONI, Luigi; OLIVA, Gaetano; MANZILLO, Valentina Foglia. Sternal Aspiration of Bone Marrow in Dogs: a practical approach for canine leishmaniasis diagnosis and monitoring. **Journal Of Veterinary Medicine**, v. 2013, p. 1-4, 2013.

PELLISSARI, Daniele Maria; CECHINEL, Michella Paula; SOUSA-GOMES, Marcia Leite de; LIMA JÚNIOR, Francisco Edilson Ferreira de. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 107-110, 2011.

PENNISI, M. G., CARDOSO, L., BANETH, G., BOURDEAU, P., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., ... & SOLANO-GALLEGO, L. LeishVet update and recommendations on feline leishmaniosis. **Parasites & vectors**, v. 8, n. 1, p. 1-18, 2015.

PERSICHETTI, M. F., SOLANO-GALLEGO, L., VULLO, A., MASUCCI, M., MARTY, P., DELAUNAY, P., ... & PENNISI, M. G. Diagnostic performance of ELISA, IFAT and Western blot for the detection of anti-Leishmania infantum antibodies in cats using a Bayesian analysis without a gold standard. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2017.

PIMENTEL, Danillo de Souza; RAMOS, Rafael Antonio Nascimento; SANTANA, Marília de Andrade; MAIA, Carina Scanoni; CARVALHO, Gílcia Aparecida de; SILVA, Hernande Pereira da; ALVES, Leucio Câmara. Prevalence of zoonotic visceral leishmaniasis in dogs in an endemic area of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 491-493, 2015.

PINHEIRO, Aimara da Costa; COSTA, Alexandre Sylvio Vieira da; OLIVEIRA, Rodrigo Santos de; REIS, Maria Letícia Costa. Epidemiological aspects and spatial distribution of visceral leishmaniasis in Governador Valadares, Brazil, between 2008 and 2012. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1-5, 2020.

PRESTES-CARNEIRO, Luiz E.; DANIEL, Loris A. F.; ALMEIDA, Lívia C.; D'ANDREA, Lourdes Zampieri; VIEIRA, André G.; ANJOLETE, Ivete R.; ANDRÉ, Lenira; FLORES, Edilson F.. Spatiotemporal analysis and environmental risk factors of visceral leishmaniasis in an urban setting in São Paulo State, Brazil. **Parasites & Vectors**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2019.

QUEIROZ, Paula V.s.; MONTEIRO, Glória R.G.; MACEDO, Virgínia P.s.; ROCHA, Maria A.C.; BATISTA, Leopoldina M.M.; QUEIROZ, José W.; JERÔNIMO, Selma M.B.; XIMENES, Maria F.F.M.. Canine visceral leishmaniasis in urban and rural areas of Northeast Brazil. **Research In Veterinary Science**, v. 86, n. 2, p. 267-273, 2009.

RATH, Susanne; TRIVELIN, Luciano Augusto; IMBRUNITO, Talitha Rebecca; TOMAZELA, Daniela Maria; JESŐS, Marcelo Nunes de; MARZAL, Percy Calvo; ANDRADE JUNIOR, Heitor Franco de; TEMPONE, André Gustavo. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

REIS, Alexandre B.; MARTINS-FILHO, Olindo A.; TEIXEIRA-CARVALHO, Andréa; CARVALHO, Maria G.; MAYRINK, Wilson; FRANÇA-SILVA, João C.; GIUNCHETTI, Rodolfo C.; GENARO, Odair; CORRÊA-OLIVEIRA, Rodrigo. Parasite density and impaired biochemical/hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. **Research In Veterinary Science**, v. 81, n. 1, p. 68-75, 2006.

RIBEIRO, Raul Rio; MICHALICK, Marilene Suzan Marques; SILVA, Manoel Eduardo da; SANTOS, Cristiano Cheim Peixoto dos; FRÉZARD, Frédéric Jean Georges; SILVA, Sydnei Magno da. Canine Leishmaniasis: an overview of the current status and strategies for control. **Biomed Research International**, v. 2018, p. 1-12, 2018.

ROMBOLÀ, Pasquale; BARLOZZARI, Giulia; CARVELLI, Andrea; SCARPULLA, Manuela; IACOPONI, Francesca; MACRÌ, Gladia. Seroprevalence and risk factors associated with exposure to *Leishmania infantum* in dogs, in an endemic Mediterranean region. **Plos One**, v. 16, n. 1, p. 1-13, 2021.

RONDON, F.C.M.; BEVILAQUA, C.M.L.; FRANKE, C.R.; BARROS, R.s.; OLIVEIRA, F.R.; ALCÂNTARA, A.C.; DINIZ, A.T. Cross-sectional serological study of canine *Leishmania* infection in Fortaleza, Ceará state, Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 155, n. 1-2, p. 24-31, 2008.

SALES, Daniela Pinto; CHAVES, Daniel Praseres; MARTINS, Nathálya dos Santos; SILVA, Maria Inez Santos. Aspectos Epidemiológicos da Leishmaniose Visceral Canina e Humana no Estado do Maranhão, Brasil (2009-2012). **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 24, n. 3, p. 144-150, 2017.

SANTA ROSA, I. C. A.; OLIVEIRA, I.C. S. Leishmaniose visceral: breve revisão sobre uma zoonose reemergente. **Clínica Veterinária**, ano II, n. 11, p. 24-28, 1997.

SANTOS, Carlos Alberto Celestino dos. **Percepção, epidemiologia e aspectos clínicos da leishmaniose visceral canina em área urbana do estado de Pernambuco**. 2006. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2006.

SANTOS, Jessica Maria Leite dos; DANTAS-TORRES, Filipe; MATTOS, Marcos Renato Franzosi; LINO, Felipe Ragner Lima; ANDRADE, Lílian Sabrina Silvestre;

SOUZA, Rute Chamié Alves de; BRITO, Fábio Luiz da Cunha; BRITO, Maria Edileuza Felinto de; BRANDÃO-FILHO, Sinval Pinto; SIMÕES-MATTOS, Lucilene. Prevalência de anticorpos anti-*Leishmania spp* em cães de Garanhuns, Agreste de Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p. 41-45, 2010.

SANTOS, Soraya Oliveira dos; ARIAS, Jorge; RIBEIRO, Ari Alves; HOFFMANN, Marta de Paiva; FREITAS, Rui Alves de; MALACCO, Marco Aurelio Fulgêncio. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American Visceral Leishmaniasis. **Medical And Veterinary Entomology**, v. 12, n. 3, p. 315-317, 1998.

SANTOS NOGUEIRA, F., AVINO, V. C., GALVIS-OVALLOS, F., PEREIRA-CHIOCCOLA, V. L., MOREIRA, M. A. B., ROMARIZ, A. P. P. L., ... & MENZ, I. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. **Parasites & vectors**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2019.

SARIDOMICHELAKIS, M. N. Advances in the pathogenesis of canine leishmaniosis: epidemiologic and diagnostic implications. **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 5-6, p. 471-489, 2009.

SEVÁ, Anaiá da Paixão; MAO, Liang; GALVIS-OVALLOS, Fredy; LIMA, Joanna Marie Tucker; VALLE, Denis. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 2, p. 1-17, 2017.

SILVA, Alba Valéria Machado da; PAULA, Adelzon Assis de; CABRERA, Maria Alice Airoso; CARREIRA, João Carlos Araújo. Leishmaniose em cães domésticos: aspectos epidemiológicos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 1, p. 324-328, 2005.

SILVA, Dília Ferreira; VASCONCELOS, Simão Dias. Flebotomíneo em fragmentos de Mata Atlântica na Região Metropolitana do Recife, PE. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 3, p. 264-266, 2005.

SILVA, Andresa Pereira da; SANTOS, Franck Estelio dos; SILVA, Franciene Galvão da; CAVALCANTE, Yasmim Carla da Silva; ANDRÉ, Weibson Paz Pinheiro; SILVA, Katiane Queiroz da. Prevalência da leishmaniose visceral canina no município de Jaguaribe, Ceará. **Ciência Animal**, v. 28, n. 4, p. 1-4, 2018.

SILVA, Eduardo s; GONTIJO, Célia Mf; PACHECO, Raquel s; FIUZA, Vanessa Op; BRAZIL, Reginaldo P. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 3, p. 285-291, 2001.

SILVA, Fabiana L.; OLIVEIRA, Raquel G.; SILVA, Teane M.A.; XAVIER, Mariana N.; NASCIMENTO, Ernane F.; SANTOS, Renato L. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Parasitology**, v. 160, n. 1-2, p. 55-59, 2009.

SILVA, Jonatas Abinadabe Oliveira. **Pesquisa de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em área endêmica para leishmaniose visceral no município de Goiana, estado de Pernambuco**. 2019. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2019.

SILVA, Jonatas Abinadabe Oliveira; CARVALHO, Gílcia Aparecida de; FAUSTINO, Maria Aparecida da Gloria. Dinâmica da leishmaniose visceral humana no município de Goiana – PE. **Pubvet**, v. 11, n. 12, p. 1293-1297, 2017.

SILVA, Lília Aparecida Marques da; WERNECK, Guilherme Loureiro; PAIVA, Natália Santana; FARIAS, Iaralyz Fernandes; FIGUEIREDO, Fabiano Borges. Prevalência da leishmaniose visceral em caninos da área urbana de Maracanaú, Ceará, Brasil. **Archives Of Veterinary Science**, v. 15, n. 5, p. 54-54, 2020.

SILVA, Marcio Roberto; MARQUES, Marcos José; ROMANHA, Alvaro José; SANTA-ROSA, Idael Christiano de Almeida; CARNEIRO, Cláudia M.; REIS, Alexandre Barbosa. Autochthonous canine visceral leishmaniasis in a non-endemic area: Bom Sucesso, Minas Gerais State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 2, p. 281-286, 2008.

SILVA, Otamires Alves da; BRAGA, Geovania Maria da Silva. Leishmaniose visceral canina no município de São Vicente Férrer, Estado de Pernambuco, Brasil. **Pubvet**, Londrina, v. 4, n. 25, p. 879-875, 2010.

SINAN. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. 2016. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/>. Acesso em: 10 jun. 2021.

SOLANO-GALLEGO, L., KOUTINAS, A., MIRÓ, G., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., ... & BANETH, G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary parasitology**, v. 165, n. 1-2, p. 1-18, 2009.

SOLANO-GALLEGO, L., MIRÓ, G., KOUTINAS, A., CARDOSO, L., PENNISI, M. G., FERRER, L., ... & BANETH, G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites & vectors**, v. 4, n. 1, p. 1-16, 2011.

SOLANO-GALLEGO, L., MONTSERRAT-SANGRÀ, S., ORDEIX, L., & MARTÍNEZ-ORELLANA, P. Leishmania infantum-specific production of IFN- γ and IL-10 in stimulated blood from dogs with clinical leishmaniosis. **Parasites & vectors**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2016.

SOLANO-GALLEGO, L., VILLANUEVA-SAZ, S., CARBONELL, M., TROTTA, M., FURLANELLO, T., & NATALE, A. Serological diagnosis of canine leishmaniosis: comparison of three commercial ELISA tests (Leiscan®, ID Screen® and Leishmania 96®), a rapid test (Speed Leish K®) and an in-house IFAT. **Parasites & vectors**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2014.

SOUSA, Jaqueline Maria dos Santos; RAMALHO, Walter Massa; MELO, Marcia Almeida de. Demographic and clinical characterization of human visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco, Brazil between 2006 and 2015. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 5, p. 622-630, 2018.

SOUZA, Zilyane Cardoso de; BRANDESPIM, Daniel Friguglietti; AGRA, Maria Cláudia Ribeiro; SIMÕES-MATTOS, Lucilene. Leishmaniose visceral canina e humana em Caruaru, Pernambuco, no período de 2005 a 2010. **Revista de Patologia Tropical**, v. 43, n. 1, p. 57-68, 2014.

TAFURI, Wagner Luiz; SANTOS, Renato de Lima; ARANTES, Rosa Maria Esteves; GONÇALVES, Ricardo; MELO, Maria Norma de; MICHALICK, Marilene Suzan Marques; TAFURI, Washington Luiz. An alternative immunohistochemical method for detecting *Leishmania* amastigotes in paraffin-embedded canine tissues. **Journal Of Immunological Methods**, v. 292, n. 1-2, p. 17-23, 2004.

TOPNO, R. K., DAS, V. N., RANJAN, A., PANDEY, K., SINGH, D., KUMAR, N., ... & DAS, P. Asymptomatic infection with visceral leishmaniasis in a disease-endemic area in Bihar, India. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, n. 3, p. 502, 2010.

TRAVI, B.L.; FERRO, C.; CADENA, H.; MONTOYA-LERMA, J.; ADLER, G.H. Canine visceral leishmaniasis: dog infectivity to sand flies from non-endemic areas. **Research In Veterinary Science**, v. 72, n. 1, p. 83-86, 2002.

UBIRAJARA FILHO, Carlos Roberto Cruz. **Distribuição espacial de flebotomíneos em área de ocorrência de leishmaniose visceral**. 2020. 90 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Biociência Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2020.

UNESP. **Universidade Estadual Paulista. Estatística aplicada à ecologia usando o R. Programa de Pós-Graduação Biologia Animal. São José do Rio Preto**. 2011.

Disponível em: https://cran.r-project.org/doc/contrib/Provete-Estatistica_aplicada.pdf. Acesso em: 24 fev. 2021.

VIDAL, Ivana Fernandes. **Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose visceral canina em Campina Grande, Paraíba, Brasil**. 2008. 57 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2008.

WAMAI, Richard G.; KAHN, Jorja; MCGLOIN, Jamie; ZIAGGI, Galen. Visceral leishmaniasis: a global overview. **Journal Of Global Health Science**, v. 2, n. 1, 2020.

WERNECK, Guilherme Loureiro. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 5, p. 851-856, 2014.

WHO. **Leishmaniasis**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 2019.

WHO. **Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis**. **Weekly Epidemiological Record**, Genebra, v. 44, n. 44, nov. 2002.