



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

JENNIFER MATOS DE SOUZA

**ATUALIZAÇÃO DE INSETICIDAS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL
CANINA.**

BRASÍLIA – DF
2021

JENNIFER MATOS DE SOUZA

**ATUALIZAÇÃO DE INSETICIDAS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL
CANINA NO BRASIL E NO MUNDO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, para
obtenção do grau de bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientador: Professor MSc. Lucas Edel Donato

BRASÍLIA – DF

2021

JENNIFER MATOS DE SOUZA

**ATUALIZAÇÃO DE INSETICIDAS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL
CANINA.**

Revisão de literatura apresentada à Faculdade de
Ciências da Educação e Saúde para obtenção do
diploma de bacharel em Medicina Veterinária.

Brasília, 22 de Novembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof. MSc. Lucas Edel Donato

Esp. Cleide Santana Damasceno

Profª. Rafaela Albuquerque e Silva

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças e lutar por aquilo que sempre almejei, a minha tão sonhada graduação, e por não me permitir fraquejar mesmo quando tudo me pareceu perdido e sem solução.

Ao meu orientador professor da matéria, pela sua paciência e honestidade, por toda a ajuda aos aflitos na escolha do tema do trabalho de conclusão de curso, sempre estive a disposição para me ajudar no que fosse preciso, me transmitindo com sabedoria seu conhecimento.

Não posso deixar de lembrar de meus amigos que me acompanharam nessa jornada ajudando uns aos outros, Isabella Ivo, Emille Ribeiro, Nathalia Zuchetti e Adriano Ramos, que tanto apoiaram me ajudaram no decorrer da graduação, em especial a Ana Carolina Brandizi e Ariane Hellen pela amizade que construímos e que tornaram esses dias final de curso, que são tão estressantes, mais leves e divertidos. A minha mãe, que não está mais entre nós, e seus ensinamentos me ajudaram a crescer e me tornar um ser humano melhor e a ser honesta, acima de tudo.

Meus filhos de 4 patas, Juca, Paçoca, Beto, Claudiney, Absoluta, Sussu e Hanna que sempre foram a minha inspiração em busca da excelência.

LISTA DE ABREVIACOES

DDT Diclorodifeniltricloroetano
LVC Leishmaniose Visceral Canina
OMS Organização Mundial da Saúde
CE Ceará
MS Ministério da Saúde
GABA cido Gama Amino Butírico
LC Leishmaniose Visceral
L. Leishmania
Lu. Lutzomia
DM Deltametrina

RESUMO

A leishmaniose visceral canina é uma doença zoonótica, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania spp.* e acomete várias espécies, incluindo o homem. É uma enfermidade antes restrita a apenas ao meio rural e com a expansão da urbanização, passou-se a apresentar-se em meio urbano, sendo o cão doméstico o seu principal reservatório, é transmitida ao ser humano através da picada da fêmea infectada do flebotomíneo.

Este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão de literatura acerca da atualização de inseticidas para leishmaniose visceral canina, controle no Brasil e no mundo, vantagens e desvantagens, inseticidas orais e tópicos, reações adversas, perfil do animal, tal como a raça, idade e localidade e a metodologia utilizada foi a busca em bases de dados como a Scielo, Lilacs, Embase e Pubmed.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, mosquito palha, *Lutzomyia*, cães, flebotomíneos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	9
3 REVISÃO	10
3.1 MOLÉCULAS.....	13
3.1.1 Piretróides.....	13
3.1.1.1 Deltametrina	14
3.1.1.2 Permetrina.....	15
3.1.1.3 Alfa-cipermetrina	16
3.1.1.4 Cipermetrina.....	17
3.1.1.5 Flumetrina	18
3.1.1.6 Lambdacialotrina.....	19
3.1.2 Imidaclopramida	19
3.1.3 Fipronil	21
3.1.4 Diclorodifeniltricloroetano (DDT)	22
3.1.5 Bendiocarbe - Carbamatos Ficam® VC – Bayer.....	23
3.1.6 Bacillus thuringiensis israelenses.....	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) ou também chamada de calazar, é uma doença de cunho zoonótico transmitida pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* durante o repasse sanguíneo de fêmeas infectadas (Azevedo et. al., 2008).

Os primeiros relatos de formas amastigotas da doença foram em 1908 na Tunísia (Fontes et al., 2011). Hoje está distribuída mundialmente, no entanto, em locais como a Índia, Nepal e África, é transmitida apenas entre seres humanos, já na China, Oriente Médio, Mediterrâneo e Américas Central e Sul, é transmitida entre humanos e animais (Schimming, 2012).

Causada por protozoários que pertencem à ordem *Kinetoplastida* e da família *Trypanosomatidae*, a LV possui uma alta incidência podendo evoluir para casos graves e letais. A doença vem se disseminando e aumentando o número de casos e isso se deve em consequência da interferência humana no meio ambiente, pois, estava restrita ao ambiente rural e, hoje está inserida em meio urbano (Silva et. al., 2018).

São parasitas intracelulares obrigatórios e se reproduzem no interior do sistema fagocitário mononuclear dos animais expostos, e neste momento está na sua forma amastigota, arredondada e sem o flagelo. A forma promastigota está presente no tubo digestivo do vetor invertebrado e possui um formato losangular, flagelo e são móveis. Os reservatórios são indispensáveis para a persistência da doença em no ambiente, onde no meio urbano há o *Canis familiaris* comumente conhecido como cão doméstico e em meio silvestre pode se encontrar em raposas e em marsupiais e para que haja a transmissão é necessário a presença do vetor infectado, uma vez que, a doença não é passada de pessoa para pessoa por contato direto (Santos et al., 2020; Travi, 2000; Moustapha et al., 2021).

A transmissão é feita através da picada do flebotomíneo fêmea infectada pelo protozoário e assim que ocorre a injúria na pele há o recrutamento de monócitos para o local da picada e então o parasito adentra a célula e se diferencia e se divide até a apoptose celular fazendo com que haja a infecção de outros macrófagos, encerrando-se quando captura-se os macrófagos infectados no repasso sanguíneo. O período de incubação da doença varia de acordo com o sistema imune do infectado. Em cães o período de incubação pode ser de três meses a anos, obtendo-se uma média de três

a sete meses, já em humanos varia de 10 dias a 24 meses, com uma média de 2 a 6 meses (Silva et. al., 2018).

De acordo com o Ministério da Saúde, o tratamento em cães não tem sido recomendado em virtude de não diminuir o cão como um reservatório do parasito. No entanto, existem tentativas de tratamento para a leishmaniose visceral canina por meio das drogas, antimoniato de meglumina, anfotericina B, isotionato de pentamidina, alopurinol, cetoconazol, fluconazol, miconazol, itraconazol, porém ainda possuem baixa eficácia, pois o uso de tais drogas induz a remissão dos sinais clínicos, mas não previne as ocorrências de recidivas da doença, o que pode causar seleção de parasitos resistentes aos medicamentos humanos. O tratamento para a leishmaniose visceral canina ainda é discutível e difícil pois as drogas possuem um custo alto e são ineficientes por curar apenas os sinais clínicos com possível redução da carga parasitária.

Segundo a OMS, três ferramentas são utilizadas para o controle da LV são elas a destruição do vetor, tratamento dos casos em humanos e a eliminação dos reservatórios. Hoje há várias medidas de controle para a disseminação da doença são elas a vacinação de cães, borrifação com inseticida peri e intradomiciliar, o uso de coleiras impregnadas, mosquiteiros impregnados, uso de Pour-on, manejo ambiental para evitar que o flebotomíneo seja atraído ao local (WHO).

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão narrativa, apontando as atualizações dos inseticidas que combatem o vetor da LVC, abordando novas moléculas, caso tenha, e as já existentes.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa em artigos científicos para avaliar os inseticidas já utilizados e o que há de novo no combate à leishmaniose visceral canina tanto no Brasil, como no mundo. Essa pesquisa foi feita em materiais publicados em bases de dados dados como Embase, Scielo, Pubmed e Lilacs, onde foi utilizada as palavras-chaves: Leishmaniose visceral, mosquito palha, Lutzomyia, cães, flebotomíneos.

Assim selecionado publicações que abordaram o tema da doença e suas principais formas de tratamento, relevando os leishmanicidas já existentes e trazendo as novidades que estão sendo retratadas na literatura.

3 REVISÃO

Se trata de uma doença infecciosa parasitária de caráter crônico, zoonótico e potencialmente fatal, ocasionada por um protozoário do gênero *Leishmania*. O agente responsável pela transmissão da leishmaniose são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania*, havendo três espécies principais: *Leishmania infantum*, encontrada na Europa e África, *Leishmania donovani*, Ásia e a *Leishmania chagasi* presente nas Américas, no entanto, alguns autores e estudos bioquímicos sugerem que a *Leishmania infantum* e a *Leishmania chagasi* são uma única espécie (Gontijo, 2004; Ramírez et al., 2020).

É uma doença considerada negligenciada, sendo prevalente em locais com poucos recursos, pobreza, migração, destruição ambiental, ocupação urbana não planejada, sem condições de saneamento básico e higiene, estes são fatores determinantes para a proliferação e ocorrência da LVC entre outras doenças (Pereira et al., 2021)

Foi relatada pela primeira vez em 1908, na Tunísia, onde foram encontradas as formas amastigotas em animais domésticos (Fontes et al., 2011). É uma doença cosmopolita, na China, Oriente Médio, Mediterrâneo e nas Américas é considerada uma zoonose, no entanto, alguns locais tais como a Índia, Nepal e África é antroponótica, ou seja, só é transmitida entre humanos. No Novo Mundo o responsável pela transmissão da leishmaniose é a *Leishmaniose chagasi*, na Europa, Ásia e África, os agentes etiológicos são a *Leishmaniose infantum* e a *Leishmaniose donovani*, já no Brasil é causada pela *Leishmaniose chagasi* (Tabela 1.) (Shimming, 2012). A África oriental é atualmente a região mais afetada em todo o mundo, sendo responsável por 45% dos casos de LV em 2018 (Alvar et al., 2021)

No Brasil, o primeiro relato da LV ocorreu em 1934, onde foram detectados amastigotas de leishmania em no fígado de pessoas falecidas com a suspeita e febre amarela. 20 anos depois, em Sobral (CE) e por volta dos anos 80 verificou-se uma distribuição geográfica da LV, que antes estava restrita a apenas o nordeste brasileiro, fora avançando para demais regiões, incluindo a periferia de grandes centros urbanos e em 19 dos 27 estados já haviam registrados casos da doença sendo que a partir dos anos 90, de acordo com as estatísticas, os estados do Pará, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, e São Paulo passaram a apresentar maior número de casos (Gontijo, et. al., 2004).

A LV vem avançando cada vez mais, no Brasil o seu quadro epidemiológico está mudando de um padrão esporádico, sendo prevalente em áreas rurais, para epidemias periurbanas, o que pode afetar todos os estratos sociais populacionais, se tornando uma séria ameaça à saúde pública. No mundo há 310mil novos casos a cada ano, sendo que 90% ocorrem em Bangladesh, Etiópia, Índia, Nepal, Sudão do Sul, Sudão e Brasil, que só em São Paulo, em registros recentes, mostram que a transmissão da LV está presente em 105 municípios (Lopes et al., 2018; Moustapha et al., 2021).

Tabela 1

Vetor	Países	Paisagens
<i>L. donovani</i>	Nordeste da Índia, Nepal, Bangladesh (Butão), Sri Lanka, República Popular da China	Rural e peri-doméstico
<i>L. donovani</i>	Sudão, Etiópia (Chade), (Iêmen)	Rural, floresta de <i>Acácta-Balanites</i>
<i>L. donovani</i>	Sudão, Etiópia, Quênia (Uganda)	Rural, cupinzeiros de savana
<i>L. infantum</i>	Europa Central, Norte da África, Sudoeste da Ásia, República da China	Rural, peri-doméstico
<i>L. infantum</i>	América Latina, fora Peru e Guianas	Rural, peri-doméstico

(Ready, 2014).

O Ministério da Saúde (MS) é responsável pela elaboração das diretrizes nacionais de combate à leishmaniose visceral. No Brasil a medida de controle químico adotada é a borrifação intra e peridomiciliar com alfacipermetrina em pó molhável usado na dose de 125mg.i.a/m² que deverá seguir dois ciclos de borrifação com intervalos de 3 a 4 meses, juntamente com a incorporação da coleira impregnada com deltametrina, que ainda está em fase de estudo geográfico (Brasil, 2014; Brasil, 2021). A OMS recentemente lançou o Global Vector Control Response 2017-2030, visando promover o controle integrado de vetores, essa estratégia não é específica para LV, no entanto, ajuda no controle de vetores disponíveis.

As moléculas disponíveis para o controle da LVC são os piretróides, dentre eles há a deltametrina, permetrina, ciflutrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, os neoniconóides temos a imidaclopramida, entre os fenilprazóis há o fipronil, em organoclorados há o DDT e os carbamatos com o bendiocarbe. Há uma molécula inseticida alternativa de combate ao flebotomíneo em sua fase larval, o *Bacillus thurigiensis israelenses* que tem como finalidade evitar que o flebotomíneo evolua (Santos et. al., 2007; Andrade, 2019; Nogueira et al., 2019; Costa et al., 2019; Dinesh et al., 2021; Yimam et al., 2020; Santos et al., 2021; Anvisa, 2021).

Existem várias ferramentas para se combater o flebotomíneo da leishmaniose visceral entre elas estão a borrifação com inseticida intra e peridomiciliar, a utilização de mosquiteiros, redes, coleiras e tintas impregnadas e armadilhas pegajosas (Elnaiem et al., 2020; Ostyn et al., 2008; Ghosh et al., 2021; Guan et al., 2021; Nandi et al., 2021). As armadilhas pegajosas são colocadas em locais peridomiciliares, onde os flebotomíneos são atraídos por uma luminosidade e lá ficam presos (Elnaiem et al., 2020). A escolha do inseticida e método varia de acordo com eficácia do inseticida e a minimização de efeitos adversos na saúde e no meio ambiente (Van Den Berg et al., 2021)

3.1 MOLÉCULAS

3.1.1 Piretróides

Os piretróides são inseticidas derivados sintéticos das piretrinas, ésteres tóxicos retirados de flores das espécies *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Há anos vem sendo utilizada como inseticida devido a sua ação em uma grande variedade de insetos e a baixa toxicidade em mamíferos, desde que usada adequadamente. A inclusão de átomos de nitrogênio, enxofre e átomos de halogênios resolveram os problemas de instabilidade que a substância apresentava, tornando-a com baixa toxicidade aguda em mamíferos, agindo nos insetos de forma rápida causando sua paralisia imediata e mortalidade, este possui o efeito denominado de “Knock down” (Santos et. al., 2007).

São classificados em dois tipos, o tipo I é um grupo que não possuem a estrutura alfa-ciano que é o caso da piretrina, aletrina, permetrina e cismetrina, e o tipo II que contém a estrutura alfa-ciano que confere maior eficácia para o inseticida, por exemplo a deltametrina, cipermetrina, flumetrina, ciflutrina, cialotrina e fenvalerato. Cabe salientar que o segundo grupo II é mais tóxico que o grupo I (Andrade, 2019; Nogueira et al., 2019).

A toxicidade dos piretróides depende da estrutura química, e está ligado a taxa de isômeros presentes, onde os isômeros cis possuem uma toxicidade mais elevada em relação ao trans (Montanha et. al., 2012).

Os piretróides atuam sobre os canais de sódio de filamentos nervosos e bloqueiam a abertura e fechamento dos mesmo, isso encurta a fase despolarizante e prolonga o tempo e entrada de íons de Na⁺ para o interior da célula que culmina com o atraso do encerramento suprindo o efluxo de potássio, também interagem com os receptores de ácido gama amino butírico (GABA) nos filamentos nervosos, bloqueando os canais de sódio e a sua ativação, isso resultando na hiperexcitabilidade observada em envenenamentos mais severos por piretróides do tipo II. (Montanha et. al., 2012)

Os efeitos colaterais de uma intoxicação por piretróides são bastantes variáveis e dependem do tempo de exposição exacerbada ao composto dentre os sintomas estão a salivação, vômito, hiperexcitabilidade, tremores, convulsões, dispnéia, broncoespasmos, hipo ou hipertermia, fraqueza, prostração e morte por insuficiência

respiratória. Em gatos, movimentos rápidos das orelhas, tremores de patas e contrações musculares (Nogueira et al., 2019)

Uma vantagem na utilização do piretróide é a baixa toxicidade em mamíferos, no entanto, eles são altamente nocivos para demais insetos e isso inclui as abelhas, também para peixes, artrópodes aquáticos como as lagostas e camarões, conferindo uma desvantagem para o uso do mesmo, pois contaminam o ar, terra e água pela alta toxicidade e permanência no ambiente (Santos et. al., 2012; Santos et. al., 2007)

3.1.1.1 Deltametrina

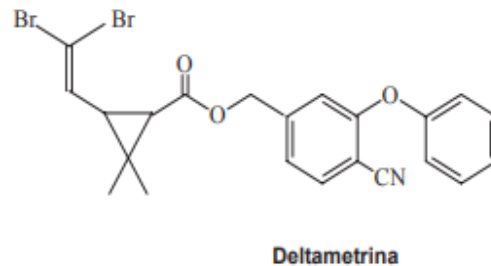
É um piretróide tipo II, não é fotossensível, mantém a estabilidade na luz, umidade e ar, no entanto, é instável quando posto em meio alcalino (Montanha, et. al., 2012). É obtida através do isolamento de apenas um isômero, o D-cis, mais ativo, o que leva a Deltametrina (DM) ser o piretróide mais tóxico para vertebrados dentre os mais conhecidos até o momento (Santos et. al., 2012).

De Camargo-Neves et al. 2021, feito na cidade de Andradina-SP, mostrou a eficiência e a importância do uso do colar impregnado com inseticida. Onde foi utilizado o colar impregnado com deltametrina a 4% (DM4), este estudo foi feito entre 2002 a 2006 que comprovou que o este método reduziu a incidência de LVC, possui uma eficácia de 66% e a taxa de sobrevivência dos cães foi superior a 90% em 50 meses, e somente após um ano da suspensão os números voltaram a subir. Inicialmente, a prevalência estimada de LV canina foi de 11,7 / 100 cães. Uma redução na incidência de cães soropositivos para anticorpos anti-Leishmania foi observada após um ano usando o colarinho. A redução na incidência foi verificada após 18 meses de uso de coleira contínua, no quarto estágio para 6,4 / 100 cães. A incidência de cães que foram positivos para Leishmania foi reduzido em mais de 50% em 10.7 / 100 cães para 3,9 / 100 cães no segundo e quinto estágios, respectivamente. Na sétima etapa, com a suspensão, após 12 meses sem uso de coleira, a incidência aumentou para 5,3 / 100 cães.

Ao longo de 1 ano, Evans et al., 2021, estudou o efeito da deltametrina em *Phlebotomus perniciosus*, transmissor da *Leishmania infantum*. Obtendo com êxito uma diminuição da taxa de alimentação dos flebotomíneos, com uma média superior a 90%, exceto no dia 337 que houve uma diminuição para 89%, tendo um aumento no dia 364, indo para 96%. Colares impregnados com DM é altamente eficaz no

combate e prevenção do *Phlebotomus perniciosus*, matando-os rapidamente, e ainda tendo efeito repelente por até 1 ano após a aplicação.

Imagem 1. Molécula Deltametrina



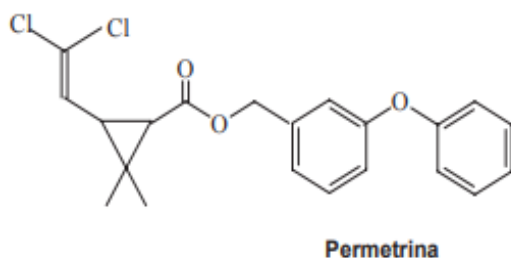
Fonte: Adaptado de Santos et. al., 2012.

3.1.1.2 Permetrina

A permetrina é um inseticida piretróide tipo I mais utilizado em virtude da sua alta atividade como inseticida e acreditar em sua baixa toxicidade em mamíferos. No entanto, conforme se foi estudando acerca da molécula, descobriu-se que existem evidências que sugeriram que a permetrina possa ter uma variedade de efeitos tóxicos aos animais e humanos tais como, neurotoxicidade, imunotoxicidade, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, efeitos reprodutivos como a genotoxicidade, pode haver hematotoxicidade, toxicidade de sistema digestivo e citotoxicidade. No vetor, a permetrina age causando hiperexcitação, tremores e paralisia (Wang et al., 2016).

Molina et al., 2001;2012 estudou a eficácia da permetrina a 65% quanto a sua repelência em *Phlebotomus perniciosus*. A taxa de alimentação diminuiu e a taxa de mortalidade dos vetores aumentaram e isso se deu em 1 hora após o contato com a molécula. No dia 07 as taxas de alimentação diminuíram para zero e a partir do dia 14 ao 28 houve redução na taxa de alimentação foi reduzida dos valores de controle em mais de 90% e durante as 5 semanas após aplicação as taxas de mortalidade dos insetos continuaram altas com cerca de 61%, conferindo a permetrina, neste estudo, um efeito repelente considerável.

Imagem 2. Molécula Permetrina



Fonte: Adaptado de Santos et. al., 2012

3.1.1.3 Alfa-cipermetrina

A Alfa-cipermetrina é um piretróide sintético, pertencente ao grupo do tipo II, possuem um núcleo melhorado e apenas isômeros -cis que produzem o efeito Knock Down, imobilizando o vetor e posteriormente causando sua morte. Esta molécula é utilizada desde 1990 e sendo esta, uma opção de escolha à falta de outro inseticida.

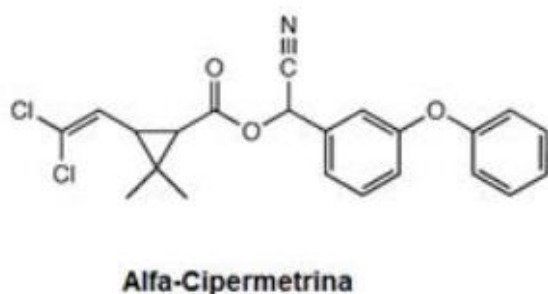
A sua ação se dá pelo contato com a molécula, ela atua nos canais de sódio da membrana do axônio, diminuindo e retardando a entrada de sódio para a célula e aumentando o efluxo de potássio, inibe também a adenosina trifosfatase e isso afeta a condução de cátions na membrana axonal, diminuindo o potencial de ação e a geração de impulsos nervosos, levando a paralisia do inseto (ChemonNE).

O MS recomenda, desde 2003, a pulverização domiciliar com alfa-cipermetrina na dose de 40mg/m², com o objetivo de controlar os flebotomíneos causadores da LVC. São dois ciclos de pulverização com intervalos de 120 dias, o primeiro ciclo se dá após o período chuvoso (Rocha et al., 2020).

Em 2020, Rocha et al., analisou a suscetibilidade de flebotomíneos à alfa-cipermetrina no Estado de Minas Gerais, nas cidades de Salgado Filho - Belo Horizonte, Coqueiro - Januária, Morrinhos – Montes Claros, e no estado de Goiás, na localidade de Jardim Babilônia – Pirenópolis, entre abril e outubro de 2015. Foram capturados flebotomíneos com armadilhas luminosas, intra e peridomiciliar, durante 3 noites consecutivas, no horário compreendido de 18hrs as 07hrs. Os flebotomíneos capturados foram expostos a 1 ml de alfa-cipermetrina diluída em solução de acetona, nas concentrações de 3, 5, 7 e 9ug / frasco, e ficaram por 60 minutos. A dose letal variou de 1,48 a 2,57ug / mL, concluindo que o *Lu. Longipalpis*, foi a espécie predominante, e é suscetível a aplicação da molécula alfa-cipermetrina.

Um ensaio feito por Pessoa et al., 2015, onde foram capturados flebotomíneo de *Lu. longipalpis*, e foram expostos a alfa-cipermetrina a 20%, em concentrações diferentes (0,1 a 7,5mg ia/ m²). Durante todo o teste a umidade e temperaturas foram controladas e mantidas (25°C +- 1°C, 60% +- 10 RU). Foram considerados mortos os vetores que estivessem imóveis ou incapazes de ficar em pé ou voar de forma coordenada. Os resultados relevaram que a população testada foi altamente suscetível a alfa-cipermetrina durante todo o período de teste apresentando uma dose letal de 0,78013 (LD50), 10,5580 (LD95) e 31,067 (LD99) mg / m², a mortalidade foi de aproximadamente 100%, durante 6 meses, não houve diferença de mortalidade no intra ou peridomicílio

Imagem 3. Molécula Alfa-Cipermetrina

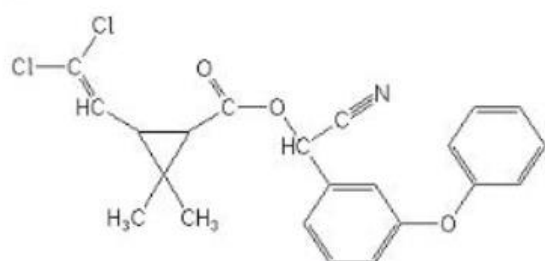


3.1.1.4 Cipermetrina

A cipermetrina é um piretróide pertencente a classe do tipo II, é um agrotóxico muito utilizado na agricultura mundial (Marinho et al., 2021). Foi feito um estudo em Montes Claros, Minas Gerais, cidade essa endêmica para LVC. Este trabalho visou a avaliação do flebotomíneo com a aplicação do inseticida piretróide cipermetrina e ocorreu entre setembro de 2005 a agosto de 2006, sendo dois ciclos de borrifação. Foram utilizadas 20 armadilhas luminosas e colocadas intra e perdominciliar, em 10 bairros do município, obteve-se a captura de 636 flebotomíneos e a prevalência foi de *Lutzomyia longipalpis*, cerca de 79%, e sua grande maioria foram capturados em peridomicílio (85,8%). A pulverização foi realizada com 125mg/m² de cipermetrina, conforme as recomendações do Ministério da Saúde (Barata et al., 2011).

Houve uma queda abrupta de vetores imediatamente após a aplicação dos dois ciclos do inseticida, sugerindo uma eficácia temporária, cerca de dois a quatro meses. No estado da Paraíba, a cipermetrina se mostrou um inseticida de eficácia limitada com efeito de dois meses em áreas domiciliares e pouco ou nenhum efeito nas populações de flebotomíneo, concluindo que para haver uma eficácia maior deve-se fazer três ou quatro borrifações anuais no controle efetivo do vetor (De Silans et al., 1998; Barata et al., 2011)

Imagem 4. Molécula Cipermetrina



3.1.1.5 Flumetrina

A flumetrina é pertencente ao tipo II dos piretróides muito utilizado para controlar pulgas, piolhos, carrapatos, ácaros e mosquitos. Age nos canais de sódio, deixando-os abertos, aumenta a quantidade de sódio na célula, e faz com que ocorra uma série de impulsos nervosos, secundariamente a isso, há a liberação de neurotransmissores, tais como o GABA, acetilcolina e dopamina. Sua eficácia é intensificada pela ação da imidaclopramida (Costa et al., 2019).

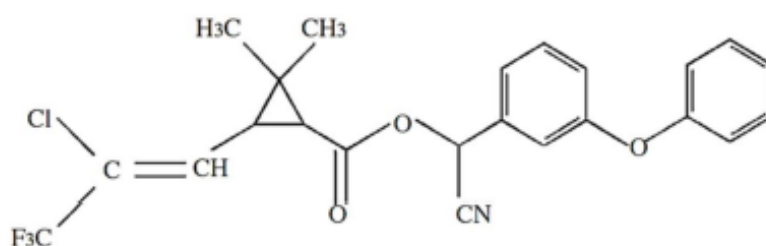
Nas Ilhas Aeolian (Sicília) houve um estudo onde promoveu-se o encoleiramento impregnado com a molécula de flumetrina a 4,5% e imidaclopramida a 10% em animais onde a localização é endêmica para LV. A conclusão deste estudo foi que obteve-se uma redução de 75% na prevenção da infecção por LV, a coleira foi bem tolerada pelos animais, sem reações adversas e com poucas reações cutâneas locais (Brianti et al., 2017)

3.1.1.6 Lambdacialotrina

A Lambdacialotrina é um inseticida piretróide amplamente utilizado na agricultura, no entanto, Elnaiem et al, 2002, observou que esta molécula é eficaz no controle do vetor *Leishmania dovani*. Este estudo foi feito em duas aldeias do Sudão e no Paque Nacional de Dinder, onde foi disponibilizado mosquiteiros impregnados com Lambdacialotrina 10mg/ m², após a exposição as fêmeas de *Phlebotomus orientalis* morreram em 1 hora. No Brasil, houve a pulverização a 20mg/2 em currais e a instalação de lençóis de algodão impregnados, juntamente com a armadilha de luz, obtiveram a redução de 90% de flebotomíneo *Lu. Longipalpis* (Kelly et al., 2008)

Estudos mais recentes mostram que o *Phlebotomus argentipes* é suscetível a Lambdacialotrina. Na Índia houve em estados endêmicos da LV, Bihar, Jharkhand e West Bengal, resistência generalizada do vetor ao DDT a política de segurança foi realizar a substituição do DDT por moléculas alternativas e dentre elas, a Lambdacialotrina, onde não houve a reversão da resistência após a retirada do DDT (Dinesh et al., 2021)

Imagem 5. Lambdacialotrina



Fonte: Adaptado de Anadón et al., 2009

3.1.2 Imidaclopramida

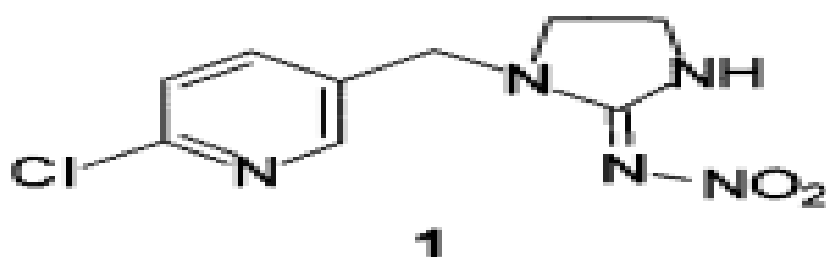
A imidaclopramida é um inseticida sistêmico pertencente à família dos neonicotinóides. A substância ativa atua como um agonista competitivo de receptores nicotínicos dos insetos, possui grande eficácia em uma ampla variedade de insetos, embora não pareça tóxico aos vertebrados, essa toxicidade se dá de forma seletiva, assim atribuindo em geral a especificidade dos receptores nicotínicos de insetos e mamíferos ao imidaclopramida (Suchail et al., 2003).

Uma vantagem na utilização da imidaclopramida é a sua eficácia na população de insetos, no entanto, isso também pode ser uma desvantagem visto que, existem insetos que são importantes para a manutenção do ecossistema, a abelha por exemplo (Elbert et al., 1991). Segundo Wamhoff, et. al., 1999, uma outra desvantagem é que mesmo sob condições climáticas típicas de campo, apenas uma pequena parte deste agrotóxico chega ao seu destino final, o vetor, sua grande maioria é lançada no ecossistema onde é degradada.

Os efeitos adversos que podem aparecer em animais que utilizam esta forma de combate a leishmaniose são a apatia, dificuldade respiratória, bradicardia, diminuição da pressão arterial, tremores e mioespasmos. Este composto é contraindicado em animais com menos de 4 meses de vida, gestantes e lactantes ou em pacientes debilitados. A excreção imidaclopramida se dá por via urinária e pelas fezes. (Nogueira et al., 2019)

Um estudo feito por Yimam et al., em 2020, indicam que o uso em cães da coleira impregnada a 10% de imidaclopramida e 4,5% de flumetrina forneceram uma eficácia geral de 90% com intervalo de confiança de 80 – 96%, estes animais foram acompanhados por 12 a 24 meses, assim comprovando que este piretróide confere uma alta capacidade de combate ao flebotomíneo vetor da LV, reduzindo o risco de incidência da *L. infantum*.

Imagem 6. Molécula de Imidaclopramida



Fonte: Adaptada de Wamhoff, 1999.

3.1.3 Fipronil

É um inseticida que pertence à família dos fenilpirazóis que possui uma excelente atividade contra insetos sugadores e em insetos que infestam plantação de algodão. Foi descoberto por Rhone-Poulenc em 1987, sua estrutura se dá por 4-sulfinil diversamente distribuído em cadeia lateral e seu principal derivado comercial é o 4-trifluorometilsulfinil-1H-pirazol, também conhecido como Fipronil (Mulrooney et al., 1999; Aajoud et al., 2003).

O Fipronil é utilizado no controle de mosquitos, pragas, carrapatos, pulgas, piolhos de animais domésticos, baratas e larvas (Mulrooney et al., 1999; Aajoud et al., 2003; Chaton et al., 2002; Zhao et al., 2004; Santos et al., 2021). A toxicidade do Fipronil é decorrente da sua ação nos receptores GABA e dos canais de glutamato-cloro (GluCl), assim age como um bloqueador não competitivo nos canais de cloreto levando à hiperexcitação neuronal seguida de paralisia, culminando na morte do inseto (Zhao, et al., 2004).

Sua desvantagem é que a maioria das formulações tópicas que estão disponíveis no mercado são eficazes por menos de 30 dias, possíveis intoxicações aos seres humanos se expostos a molécula por meio de contato com o local de aplicação ou com o animal impregnado com o inseticida, há também danos aos meio ambiente pois, o fipronil e seus metabólitos removidos durante o banhos de cães são carregados aos sistemas de águas residuais (Santos et al., 2021). A vantagem se dá por ser uma molécula ativa e altamente eficaz contra insetos, possuindo amplo espectro com baixa toxicidade em mamíferos (Zhao et al., 2004), no entanto requer cuidados pois, devido a sua degradação lenta, ampla distribuição tanto da molécula, quanto de seus metabólitos, e sua deposição em tecido adiposo, pode ocasionar em um nível muito elevado de recirculação entero-hepática, tornando-o ainda mais tóxico e persistente (Das et al., 2006; Romero et al 2016; Hainzl et al 1998).

Seus efeitos adversos incluem urticária e dermatite em casos de contato com spray ou pour-on com a pele, em contato via oral, podem surgir sintomas como a anorexia, convulsões, vômitos, agitação, tremores e até morte. O diagnóstico é por histórico e sinais clínicos, tal como o tratamento, se dá pela sintomatologia (Nogueira et al., 2019)

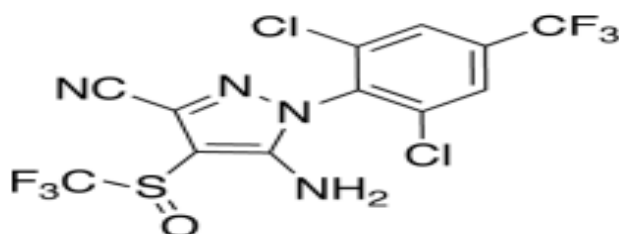
Embora seja muito utilizado em vários países do mundo, no entanto, seu uso é proibido em países como a França, Itália, Eslovênia e Alemanha, que se deu em 1999

devido ao alto grau de toxicidade a época que culminaram em sérios problemas causados aos animais, com graus graves de intoxicação (Prado et. al., 2018).

Na Índia o uso do fipronil reduziram a população do mosquito-pólvora. A aplicação do fipronil nos picos populacionais ocorrem de abril a agosto reduziram a quantidade de 90% quando aplicado 3 vezes por ano, com intervalos de 2 meses iniciados em março e 95% quando aplicado 6 vezes por ano com um intervalo de 2 meses iniciados em janeiro (Poché et al. 2016).

No Cazaquistão, foi feito um estudo com iscas orais de fipronil a 0,005% em tocas de gerbil para combater pulgas e o mosquito-pólvora onde os flebotomíneos foram reduzidos 72% durante o tratamento e 100% na 3ª semana após o tratamento. Para a redução das pulgas deve ser aplicada pelo menos a cada 80 dias, no entanto, para reduzir a taxa de oviposição de flebotomíneos deve-se aplicar com uma frequência ainda maior (Poché et al. 2018).

Imagem 7. Molécula Fipronil.



Fonte: Adaptado de Prado et al., 2018.

3.1.4 Diclorodifeniltricloroetano (DDT)

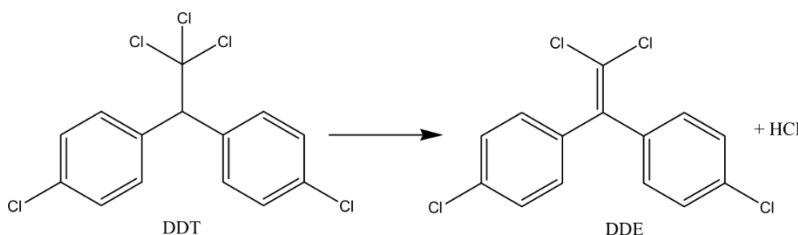
O diclorodifeniltricloroetano (DDT) é um inseticida pertencente ao grupo dos organoclorados e possui como metabólitos os Dicloro Difenil Dicloroetano (DDD), Dicloro Difenil Dicloroetileno (DDE) e o metoxicloro. Descoberto em 1939 pelo entomologista suíço Paul Müller, usado durante a Segunda Guerra Mundial para prevenir o tifo, combatendo piolhos. É uma das substâncias sintéticas mais utilizadas e estudadas no século, pois com sua descoberta deu-se início ao combate contra a malária e a leishmaniose visceral, pois sua alta eficácia contra os mosquitos adultos e seu prolongado efeito residual fez com que a grande maioria dos programas de controle adotassem sua aplicabilidade (Jardim et al., 2009; Kishore et al, 2006). Na

Índia ainda usa a pulverização com DDT, sendo duas rodadas por ano desde 1991 (Ostyn et al., 2008).

Atravessa facilmente o exoesqueleto dos insetos atuando sobre o equilíbrio de sódio e potássio nas membranas dos axônios, provocando impulsos nervosos constantes levando a hiperexcitação e morte. O DDT provoca um aumento de cálcio intracelular e isso acontece pela interrupção nos canais de sódio e também há bloqueio de Ca^{2+} -ATPase, e isso inibe a captura de cálcio (D'Amato et al., 2002; Nogueira et al., 2019; Hassan et al., 2021; Gorbitz, 1945)

A desvantagem se dá por ser altamente tóxico, apresenta grande resistência à degradação química e biológica, afetando o ecossistema, são insolúveis em água e apresentam um potencial cancerígeno e devido a essa alta letalidade, sua comercialização chegou a ser proibida no Brasil, a Suécia foi o primeiro país a banir o seu uso, e, atualmente o DDT é proibido em 86 países, sua vantagem é devido a grande eficácia no controle de vetores (D'Amato et al., 2002; Jardim et al., 2009; Flores et al., 2004).

Imagem 8. Molécula de Dicloro difenil tricloroetano



3.1.5 Bendiocarb - Carbamatos

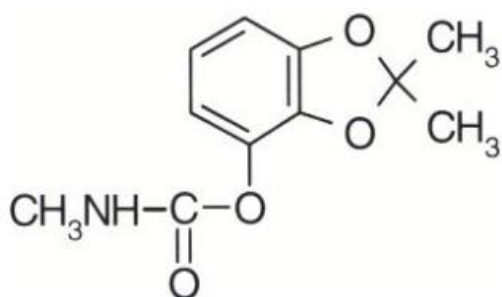
O bendiocarb é um inseticida da família dos Carbamatos. Em 2010 na cidade de Meshkinshahr, foi utilizado o bendiocarb para combater a malária e o vetor da LV para tentar reduzir a proliferação da doença, visto que, este inseticida ele é mais duradouro na natureza podendo assim, atingir um número maior de insetos, conferindo uma desvantagem por ser uma molécula que fica por muito tempo no ambiente, podendo atingir a outros insetos essenciais para a manutenção do ecossistema (Sadeghi et al, 2012; Abai 2021).

Quando em contato, os carbamatos são absorvidos pela pele, trato respiratório e gastrointestinal. Há distribuição por todos os tecidos do corpo, podem atravessar a barreira hematoencefálica e placentária, sua transformação é hepática e sua eliminação é via renal e fezes, em alguns casos pode ser eliminado no leite, não há evidências de bioacumulação e são rapidamente excretados pelo corpo, de 4 a 16 horas. (Nogueira et al., 2019; Bonsall et al., 1986).

Os carbamatos se ligam tanto a acetilcolina (ACh) quanto a acetilcolinesterase (AChE), provocando uma inibição reversível de AChE pela carbamilação da enzima e causa acúmulo de ACh na fenda sináptica. Uma característica importante de segurança do bendiozarbe é a margem muito ampla entre a dose necessária para causar os primeiros sintomas da intoxicação e a dose para causar efeitos graves, característica esta vantajosa quando se utiliza carbamato para o controle de vetores em grande escala, a intoxicação por este composto leva a alta estimulação colinérgica muscarínica e nicotínica periférica e central podendo ocorrer náuseas, vômitos, bradicardia, dispneia, dor abdominal, hipermotilidade gastrointestinal, miose, sialorreia, sudorese, contrações musculares, espasmos, tremores, hipertonicidade, no sistema nervoso central causa estimulação seguida de depressão (Nogueira et al., 2019; Bonsall et al., 1986).

Na Índia se estudou a utilização do bendiocarbe a 0,1% no combate ao *P. argentipes*, onde os autores obtiveram uma taxa média de “Knock Down” de 98,4% para atuação no flebotomíneo (Dinesh et al., 2021)

Imagem 9. Molécula Bendiocarbe



Fonte: Adaptado de Anvisa, 2021.

3.1.6 *Bacillus thuringiensis israelenses*

Uma alternativa para combater *Lu. Longipalpis* é a utilização da *Bacillus thuringiensis var. israelense*. Usado para controlar as larvas de moscas e mosquitos, se mostrou eficiente para conter o flebotomíneo da LVC, no entanto, ainda se há pouco estudo sobre a utilização deste bacilo e também sobre sua patogenicidade sobre o flebotomíneo ou seu estado larval, pois a suscetibilidade larval a toxinas bacterianas variam consideravelmente (Wermelinger et al., 2000; Amora 2009)

No vetor age produzindo proteínas cristalinas que após sua ingestão, são ativadas no intestino causando a ruptura de células, culminando em choque osmótico (Anvisa, 2021)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LVC é uma zoonose de acometimento mundial e que está se expandindo em consequência da urbanização desenfreada e suas condições precárias de saneamento. Por ser uma doença que acomete tanto animais quando seres humanos, se faz importante o combate dos flebotomíneos responsáveis pela sua transmissão, e o combate do vetor é de grande importância pois, diminui a densidade populacional destes insetos, logo, há uma redução na transmissibilidade da leishmaniose. O uso de inseticidas é uma estratégia que traz eficácia no combate ao flebotomíneo, diminui a população de vetores, e dependendo da estratégia utilizada, a molécula fica presente por um tempo determinado, desta forma, beneficiando ainda mais a região afetada.

As estratégias de controle e prevenção ao flebotomíneo causador da LVC são preconizadas pelo Ministério da Saúde que constitui na borrifação intra e peri domiciliar, identificação e eliminação dos reservatórios domésticos. As primeiras tentativas de controlar os flebotomíneos foram feitas com a utilização do DDT, um inseticida organoclorado que inicialmente foi utilizado para controlar os mosquitos transmissores da malária, no entanto, este é uma molécula muito nociva ao ser humano, insetos e até mesmo a pássaros e demais aves, sendo então proibida no Brasil e demais países.

A utilização de piretróides tem se mostrado mais eficaz ao controle do flebotomíneo. Houveram estudos que mostraram a eficácia da deltametrina onde obtiveram êxito no objetivo do estudo na diminuição da densidade de flebotomíneos na área estudada. A cipermetrina, apesar de ser um piretróide II, maior toxicidade, revelou por meio de estudos ser mais branda em contato com os vetores, se mostrou eficaz com mais aplicações do que outros piretróides como a Deltametrina e a Permetrina.

A lambdacialotrina se mostrou eficaz no combate ao *Phlebotomus argentipes*, não havendo resistência, ao contrário do DDT, onde até o momento há resistência observada em flebotomíneo nas espécies asiáticas *Phlebotomus papatasi* e *Phlebotomus argentipes*, que pode ter ocorrido devido ao uso do DDT em campanhas de pulverização antimalárica, sendo gradativamente substituído pelo uso de piretróides.

A flumetrina age como repelente e se associada a molécula de imidaclopramida, possui sua eficácia intensificada, tendo em vista que a última possui ação inseticida. Estudos mostraram uma redução de 75% em casos de infecção por LVC, em locais onde animais estavam com coleiras impregnadas com essas moléculas. O bendiocarbe é um carbamato e sua molécula recentemente vem sendo estudada como uma alternativa de combate ao flebotomíneo, na Índia foi utilizado na dose de 0,1% e foi obtida uma taxa de 98,4% de efeito “Knock down” (bater e cair).

Uma alternativa ecológica de combate a LVC é a utilização do *Bacillus thuringiensis israelenses*, no entanto, vem sendo pouco estudada. Ainda não se sabe a patogenia deste bacilo no interior da célula do vetor, porém, ao ser ingerida, ela é ativada no intestino do flebotomíneo e causa ruptura das células que ocasiona a morte por choque osmótico.

A LVC ainda é uma doença emergente e potencialmente fatal e ainda negligenciada pois, pouco se há na literatura acerca de novas moléculas combatentes, estudos recentes, pesquisando na literatura, os mais recentes foram realizados em 2015 e seus artigos publicados em 2020 e 2021, tampouco da pesquisa de uma molécula específica aos flebotomíneos causadores das leishmanioses, ainda faltam mais estudos e pesquisas para que se possa erradicar a doença no Brasil e no mundo.

REFERÊNCIAS

- Aajoud, A.; Ravanel, P.; Tissut, M. Fipronil metabolism and dissipation in a simplified aquatic ecosystem. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003
- Abai, M. R. Vatandoost, H. Dorzadeh, H. Shayeghi, M. Hanafi-bojd, A. A. Raeisi, A. Resudual and Fumigant Effects os Bendiocarb WP80 in Malarious Areas in Borderline of Iran and Pakistan. 2021.
- Alexander, B. Barros, V. C. De Souza, S. F. Barros, S. S. Teodoro, L. P. Soares, Z. R. Gontijo, N. F. Reithinger, R. Susceptibility to chemical insecticides of two Brazilian populations of the visceral leishmaniasis vector *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae). v. 14, ed. 10, p. 1272-1277. 2009.
- Alvar, J. Boer, M. D. Dagner, D. A. Towards the elimination of visceral leishmaniasis as a public health problem in east Africa: reflections on an enhanced control strategy and a call for action. *Lancet Global Health* 2021; 9: e1763-69.
- Amóra, S. S. A. Bevilaqua, C. M. L. Feijó, F. M. C. Alves, N. D. Maciel, M. V. Control of Phlebotomine (Diptera: Psychodidae) Leishmaniasis Vectors. *Neotropical Entomology* 38(3): 303-310 (2009).
- Azevedo, M. A. A. Dias, A. K. K. De Paula, H. B. Perri, S. H. V. Nunes, C. M. Canine visceral leishmaniasis evaluation in Poxoréo, Mato Grosso State, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 17, n. 3, p. 123-127, 2008.
- Barata, R. A. Michalsky, E. M. Fujiwara, R. T. França-Silva, J. C. Rocha, M. F. Dias, E. S. Assessment of sand fly (Diptera Psychodidae) control using cypermethrin in na endemic area for visceral leishmaniasis, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 27 (11):2117-2123, nov, 2011.
- Bonsall, J. L. Goose, J. The safety evaluation of bendiocarb, a residual inscticide for vector control. Elsevier. v. 33, ed. 1-3, p. 45-59, outubro, 1986.
- Brianti, E. Falsone, L. Napoli, E. Gaglio, G. Giannetto, S. Pennisi, M. G. Piorlo, V. Latrofa, M.S. Tarallo, V. D. Basano, F. S. Nazzari, R. Deuster, K. Pollmeier, M. Gulotta, L Colella, V. Dantas-Torres, F. Capelli, G. Otranto, D. Prevention of leishmaniosis with na imidacloprid 10%/ flumethrin 4.5% polymer matrix colar. *Parasites & vectors*. v. 10, n. 334, 2017.
- Chaton, P. F.; Ravanel, P.; Tissut, M.; Meyran, J. C. Toxicity and bioaccumulation of fipronil in the nontarget arthropodan fauna associated with subalpine mosquito breeding sites. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 52, n. 1, p. 8–12, 2002.
- ChemoNE. Disponível em: https://0b0befff-85ae-498f-a911-f4028441df27.filesusr.com/ugd/a4ae1e_b30beca8de8c4166829417a15b21a93d.pdf. Acesso em: 10 de outubro de 2021
- Costa, A. L. M. Teixeira, R. H. F. Paschoalotti, M. H. Gomes, R. P. Felippi, D. A. Franco, P. N. Controle de pulgas em Cervo-Do-Pantanal (*Blastocerus dichotomus*) de

cativeiro com uso de coleira com imidaclopramina e flumetrina. *Veterinaria e Zootecnia*. 2019;26:001-007.

D'Amato, C. Torres, J. P. M. Malm, O. DDT (Dichlorodiphenyltrichloroethane): Toxicity and environmental contamination: A review. *Quim. Nova*, v. 25, n. 6, p. 995-1002, 2002.

Das, P. C.; Cao, Y.; Cherrington, N.; Hodgson, E.; Rose, R. L. Fipronil induces CYP isoforms and cytotoxicity in human hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions*, v. 164, n. 3, p. 200–214, 2006.

De Camargo-Neves, V. L. F. Calemes, E. V. Rodas, L. A. C. Galvis-Ovallos, F. Da Silva, L. J. Control of Canine Visceral Leishmaniasis: A Success Case Based on Deltamethrin 4% Collars. *Epidemiologia*. 2, 502-518, 2021.

De Silans, L. N. Dedet, J. P. Arias, J. R. Field monitoring of cypermethrin residual effect on the mortality rates of the Phlebotomine sand fly *Lutzomyia longipalpis* in the state of Paraíba, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998. May-Jun; 93(3):339-44.

Dinesh, D. S. Hassan, F. Kumar, V. Kesari, S. Topno, R. K. Yadav, R. S. Insecticide susceptibility of *Phlebotomus argentipes* sandflies, vector of visceral leishmaniasis in India. *Tropical Medicine & International Health*. v. 26, ed. 7, p. 823-828, 2021.

Elbert, A. Becker, B. Hartwing, J. Erdelen, C. Imidacloprid – a new systemic insecticide. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer*. v. 44, ed. 2, p. 113-136. 1991.

Elnaiem, D. A. Elnahas, A. M. Aboud, M. A. Protective efficacy of lambda-cyhalothrin-impregnated bednet against *Phlebotomus orientalis*, the vector of visceral leishmaniasis in Sudan. *Medical and Veterinary Entomology*. v. 13, ed. 3, p. 310-314, 2002.

Elnaiem, D-E. A. Dakein, O. Alawad, A. M-A. Alsharif, B. Khogali, A. Jibreel, T. Osman, O. F. Has'san, H. Atia, A. M, Elhag, M. Boer, M. D. Ritmeijer, K. Bern, C. Alvar, J. Khalid, N. Courtenay, O. Outdoor Residual Insecticide Spraying (ODRS), a New Approach for the Control of the Exophilic Vectors of Human Visceral Leishmaniasis: *Phlebotomus orientalis* in East Africa. 2020.

Evans, A. Bongiorno, G. Fourie, JJ. Lekouch, N. Bianchi, R. Khoury, C. Thomas, E. Chiummo, R. Gradoni, L. Elevated and sustained anti-feeding effect of Scalibor® deltamethrin collar against the fly *Phlebotomus perniciosus* in dogs confirmed for 1 year following treatment. *Medical and Veterinary Entomology*. 2021. doi: 10.1111 / mve. 12545.

Flores, A. V. Ribeiro, J. N. Neves, A. A. Queiroz, E. L. R. Organoclorados: um problema de saúde pública. *Ambiente & Sociedade*. v. 7, n. 2, jul/dez. 2004.

Fontes, S. D. Silva, A. S. A. Leishmaniose Visceral Canina. *Anais SIMPAC*. v. 3, n. 1, p. 285-290, jan-dez. 2011, Viçosa-MG.

Fontes, S. D. Silva. A, S. A. Lesimanirose Visceral Canina. *Anais III SIMOAC*. v. 3, n. 1, p. 285-290, jan-dez, 2011.

Gontijo, C. M. F. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. *Rev. Bras. Epidemiol.* v. 7, n. 3, 2004.

Gorbitz R, G. Acción del Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) sobre los Flebotomos. *Rev Perú Med. Exp. Salud Publica.* v. 4, n. 1, p. 26-36, 1946.

Gosh, D. Alim. A. Huda, M. M. Halleux, C. M. Almahmud, M. Olliaro, P. L. Matlashewski, G. Kroeger, A. Mondal, D. Comparison of Novel Sandfly Control Intervention: A Pilot Study in Bangladesh. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 00(00), p. 1-9, 2021.

Guan, Z. Chen, C. Huang, C. Zhang, H. Zhou, Y. Zhou, Y. Wu, J. Zhou, Z. Yang, S. Li, Lanjuan. Epidemiological features and spatial-temporal distribution of visceral leishmaniasis in mainland China: a population-based surveillance study from 2004 to 2019. *Parasites Vectors.* v. 14, n. 517 (2021).

Hainzl, D.; Cole, L.M.; Casida, J.E. Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem. Res. Toxicol.* 11(12), 1529-1535, 1998.

Hassan, F. Singh, K. P. Shivam, P. Ali, V. Dinesh, D. S. Amplification and Characterization of DDT Metabolizing Delta Class GST in Sand Fly, *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae) From Bihar, India. v. 58, n. 6, p. 2349-2357, 2021.

Jardim, I. C. S. F. Andrade, J. A. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global - Um enfoque às maçãs. *Química Nova.* v. 32, n. 4, p. 996-1012, 2009.

Kelly, D. W. Mustafa, Z. Dye, C. Differential application of lambda-cyhalothrin to control the sandfly *Lutzomyia longipalpis*. *Medical and Veterinary Entomology.* v. 11, ed. 1, p. 13-24, 2008.

Kishore, K. Kumar, V. Kesari, S. Dinesh, D. S. Kumar, A. J. Das, P. Bhattacharya, S. K. Vector control in leishmaniasis. *Indian J Med Res* 123, p. 467-472, março 2006.

Lopes, E. G. Sevá, A. P. Ferreira, F. Nunes, C. M. Keid, L. B. Hiramoto, R. M. Ferreira, H. L. Oliveira, T. M. F. S. Ovallos, F. G. Galati, E. A. B. Villegas, T. J. Bortoletto, D. V. Valadas, S. Y. O. B. Soares, R. M. Vaccine effectiveness and use of collar impregnated with insecticide for reducing incidence of *Leishmania* infection in dogs in an endemic region for visceral leishmaniasis in Brazil. *Epidemiology and Infection*, 146(3), 401-406. 2018.

Marinho, K. S. Do N. De Melo. I. M. F. Teixeira, V. W. Teixeira, A. A. C. Dos Santos, K. R. P. Chagas, C. A. Coelho, I. D. D. De S. Efeitos dos inseticidas metomil e cipermetrina sobre o sistema reprodutor e a ação protetora da melatonina. *Desenvolvimento sustentável, interdisciplinar e ciências ambientais 2.* Ed Atena, c. 11, p. 117-128, 2021.

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças

de Transmissão Vetorial NOTA TÉCNICA Nº 5/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/maio/27/sei_ms-nota-tecnica-n-5_leishpdf.pdf. Acesso em: 19 de outubro de 2021.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmanios_e_visceral_1edicao.pdf. Acesso em: 19 de outubro de 2021.

Molina, R, Lohse, J. M. Nieto, J. Evaluation of a topical solution containing 65% permethrin against the sandfly (*Phlebotomus perniciosus*) in dogs. Vet ther. 2001; 2(3):261-7.

Molina, R. Espinosa-Góngora, C. Gálves, R. Montoya, A. Descalzo, M. A. Jiménez, M. I. Dado, D. Miró, G. Efficacy of 65% permethrin applied to dogs as spot-on against *Phlebotomus perniciosus*. Veterinary Parasitology. v. 187, ed. 3-4, p. 529-533. 2012.

Montanha, F. P. Pimpão, C. T. Efeitos toxicológicos de piretróides (Cipermetrina e Deltametrina) em peixes – Revisão. Ano IX, n. 18, jan. 2012.

Moustapha, N. A. Magdanelo, E. L. L. H. B. Multari, J. N. Tellaroli, G. Santos, E. W. Approach to canine visceral leishmaniasis (CVL) by veterinary doctors. Vet e zootec. 2021; v.28: 001-012.

Mulrooney, J. E.; Goli, D. Efficacy and degradation of fipronil applied to cotton for control of *Anthonomus grandis grandis* (Coleoptera: Curculionidae). Journal of Economic Entomology, v. 92, n. 6, p. 1364–1368, 1999.

Nandi, J. Dhariwal, A. C. Dutta, P. K. Kala-azar Elimination - Entomological Perspective in an Endemic District in Bihar. Indian J.Prev. Soc. Med. v. 52, n. 3, 2021.

Nogueira, R. M. B. Andrade, S. F. Manual de Toxicologia Veterinária. Ed. Roca, p. 111-137, 2019.

Ostyn, B. Vanlerberghe, V. Picado, A. Dinesh, D. S. Sundar, S. Chappuis, F. Rijal, S. Dujardin, JC. Coosemans, M. Boelaert, M. Davies, C. Contrôle du vecteur par des moustiquaires imprégnées d'insecticide dans la lutte contre la leishmaniose viscérale dans le sous-continent indien: quelle en est la preuve?. Medicina Tropical e Saúde Internacional. v. 13, n. 8, p. 1073-1085. Bélgica, 2008.

Pereira, M. A. Dias, R. M. S. De Oliveira, M. G. L. Groberio, T. S. Veloso, R. R. Lira, C. V. Leishmaniose visceral: um olhar abrangente sob uma revisão literária. Infectologia e Medicina Tropical. c. 5, p. 35-43, 2021.

Pessoa G. C. D'Á. Lopes, J. V. Rocha, M. F. Pinheiro, L. C. Rosa, A. C. L. Michalsky, E. M. Dias, A. S. Baseline susceptibility to alpha-cipermethrin in *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) from Lapinha Cave (Brazil). Parasit. Vectors. 2015; 8:469.

Poché, D. M. Grant, W. E. Wang, H-H. Viscera Leishmaniasis on the Indian Subcontinent Modelling the Dynamic Relationship between Vector Control Schemes and Vector Life Cycles. PLoS Negl Trop Dis. 2016. Aug.18;10(8):e0004868.

Poché, D. M. Torres-Poché, Z. Yeszhanov, A. Poché, R. M. Belyaev, A. Dvorak, V. Sayakiva, Z. Polyakiva, L. Aimakhanov, B. Field evaluation of a 0,005% fipronil bait, orally administered to *Rhombomys opimus*, for control of fleas (Siphonaptera: Pulicidae) and phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in the Central Asian Republic of Kazakhstan. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Jul 25;12(7):e0006630.

Prado, C. C. A. Bonfá, M. R. L. Estudo do metabolismo do fipronil por bactérias da coleção do laboratório de metagenômica, 2018.

Ramírez, L. Moura, L. D. Mateus, N. L. F. De Moraes, M. H. Do Nascimento, L. F. M. Melo, N. De J. Taketa, L. B. Catecati, T. Huete, S. G. Penichet, K. Piranda, E. M. De Oliveira, A. G. Steindel, M. Barral-Neto, M. Cruz, M. Do S. Pires. Barral, A. Soto, M. Improving the serodiagnosis of canine *Leishmania infantum* infection in geographical areas of Brazil with different disease prevalence. Parasite Epidemiology and Control. 8 (2020) e00126.

Ready, P. D. Epidemiology of visceral leishmaniasis. Clinical Epidemiology. 2014;6:147-154.

Rocha, D. A. De Andrade, A. J. Moura, L. R. Figueiredo, N. G. Pessoa, G. C. D'Á. Obara, M. T. Susceptibility of phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) collected in the field, to alpha-cypermethrin in four municipalities endemic to leishmaniasis. Rev. Insti. Med. Trop. São Paulo. 62: e38. Jun. 2020.

Romero, A.; Ramos, E.; Ares, I.; Castellano, V.; Martínez, M. A.; Martínez-Larrañaga, M. R.; Anadón, A.; Martínez, M. A. Fipronil sulfone induced higher cytotoxicity than fipronil in SH-SY5Y cells: Protection by antioxidants. Toxicology Letters, v. 252, p. 42-49, 2016.

Sadeghi, H. MosadiAsl, E. Mohebalí, M. Hazrati, S. Ainolahzadeh, F. Zareiy, Z. The effect of bendiocarb poison on different vectors of visceral leishmaniasis in Meshkinshahr city, 2010. J Ardabil Univ Med Sci 2012, 12(2): 140-148.

Santos, E. W. Madganelo, E. L. L. H. B. Moustapha, N. A. Multari, J. N. Tellaroli, G. Abordagem Da Leishmaniose Visceral Canina (LVC) Por Médicos Veterinários. SCIELO. Nov, 2020.

Santos, G. C. M. Scott, F. B. Campos, D. R. Magalhães. V. S. Borges. D. A. Miranda, F. R. Alves, M. C. C. Pereira, G. A. Moreira, L. O. Lima, E. A. S. Rocha, M. B. S. Cid, Y. P. Oral pharmacokinetic profile of fipronil and efficacy against flea and tick in dogs. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2021;00:1-11

Santos, M. A. T., Areas, M. A., Reyes, F. G. Piretróides - Uma visão geral. Alim. Nutri. Araraquara. v. 18, n.3, p. 339-349, jul./set. 2007.

Schimming, B. C. Canine Leishmania Infections - Review. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária. n. 19, jul. 2012.

Silva, C. M. H. S. Wink, C. A. Leishmaniose visceral canina: Revisão de Literatura. Revista da Universidade Vale do Rio Verde. v. 16, n. 1, jan./jul. 2018.

Suchail, S. Debrauwer, L. Belzunces, L. P. Metabolismo f imidacloprid in Alpis melífera. Pest Management Science. v. 60, ed. 3, p. 291-296, 2003.

Travi, B. L. Leismaniasis visceral canina. Instituto de Investigaciones Biológicas Del Trópico. 5:(1), 29-32. Córdoba. 2000.

Van Den Berg, H. Velayudhan, R. Yadav, R. S. Management of insecticides for use in disease vector control: Lessons from six countries is Asia and the Middle East. PLoS Negl Trop Dis. 15(4): e0009358. 2021.

Yimam, Y. Moheballi, M. Effectiveness of insecticide-impregnated dog collars in reducing incidence rate of canine visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 15(9): e023601. setembro, 2020.

Wamhoff, H. Schneider, V. Photodegradation of Imidacloprid. J. Agric. Food Chem. 1999, 47, 4, 1730-1734.

Wang, X. Martínez, M-A. Dai, M. Chen, D. Ares, I. Romero, A. Castellano, V. Martínez, M. Rodríguez, J. L. Martínez-Larrañga, M-R. Anadón, A. Yuan, Z. Environmental Research. v. 149, p. 86-104, 2016.

Wermelinger, E. D. Zanuncio, J. C. Rangel, E. F. Cecon, P. R. Rabinovitch, L. Toxicity of Bacillus species to larvae of Lutzomyia longipalpis (L. & N.) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae. Scientific notes. An Soc. Antomol Brasil 29(3). 2000.

World Health Organization, Global Vector Control Response; 2017-2030. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259205/9789241512978-eng.pdf>
Acesso em: 19 de outubro de 2021.

ZHAO, X. Fipronil Is a Potent Open Channel Blocker of Glutamate-Activated Chloride Channels in Cockroach Neurons. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 310, n. 1, p. 192-201, 2004.