

LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Beatriz Bittencourt Soares¹
Maria Creuza do Espírito Santo Barros²

RESUMO

A leishmaniose visceral é uma zoonose infecciosa sistêmica causada por protozoários que parasitam o sistema reticuloendotelial, e possuem o flebotomíneo como o principal vetor da doença. O presente artigo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica enfatizando a importância acerca do diagnóstico clínico munido do laboratorial da leishmaniose visceral em regiões endêmicas do Brasil. O diagnóstico é complexo por conta da diversidade da sintomatologia clínica, bem como, a ocorrência de casos de caninos assintomáticos o qual prejudica o diagnóstico precoce, e isso, contribui para a evolução desenfreada da parasitose podendo levar indivíduos infectados a casos de óbito. Portanto, a confirmação da leishmaniose é alcançada por meio de métodos laboratoriais.

Palavras-chave: leishmaniose visceral; flebotomíneo, sintomatologia clínica; diagnóstico laboratorial.

VISCERAL LEISHMANIASIS IN BRAZIL: CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis is a systemic infectious zoonosis caused by protozoa that parasitize the reticuloendothelial system, and the sand fly is the main vector of the disease. This article aims to carry out a literature review emphasizing the importance of clinical and laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis in endemic regions of Brazil. Diagnosis is complex because of the diversity of clinical symptoms, as well as the occurrence of asymptomatic canine cases, which hinders early diagnosis and contributes to the unrestrained evolution of the parasite, which can lead infected individuals to death. Therefore, the confirmation of leishmaniasis is achieved through laboratory methods.

Keywords: visceral leishmaniasis; sand fly; clinical symptomatology; laboratory diagnosis.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - CEUB

² Doutora em Biologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília - CEUB

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, existem dois tipos de leishmaniose: tegumentar americana (LTA) e visceral (LV), ambas advindas de parasitas do gênero *Leishmania* (BRASIL, 2010). A LTA é caracterizada pela presença de pápulas que evoluem para úlceras na pele ou mucosa podendo ser únicas ou múltiplas e, também, apresentam bordas elevadas e fundo granuloso que, geralmente, são indolores. A LV é uma zoonose endêmica que afeta os órgãos internos, sobretudo fígado, baço e medula óssea e, potencialmente, fatal, podendo alcançar uma letalidade de 90% quando o indivíduo é isento de tratamento, (MELO et al., 2004).

Além disso, essa zoonose é causada por espécies de protozoários parasitas divididos em três gêneros: *Leishmania (Leishmania) infantum*, *Leishmania (Leishmania) chagasi* e a *Leishmania (Leishmania) donovani*, tendo a *L.chagasi* como a principal causadora da enfermidade na forma clínica nas Américas (AGUIAR et al., 2017). Concomitante a isso, totaliza-se uma estimativa média de 200.000 a 400.000 incidências por ano, sendo que mais de 90% dos casos registrados ocorrem em regiões tropicais e subtropicais, com o foco nos países Bangladesh, Índia, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil (MARCONDES et al., 2013).

Outrossim, a LV é transmitida pela picada de flebotomíneos – mosquito hematófago - de várias espécies do gênero *Lutzomyia*, dentre essas, a *Lutzomyia longipalpis* é considerada o principal vetor da *L.chagasi* (AGUIAR et al., 2017). O mosquito é conhecido, popularmente, como mosquito palha e são encontrados no interior de domicílios e locais onde animais domésticos habitam, portanto, a transmissão ocorre quando o mosquito fêmea pica os seres humanos, assim como, caninos, proporcionando a proliferação do protozoário *Leishmania chagasi* no organismo do indivíduo (BRASIL, 2019).

Nos últimos 20 anos, a LV ressurgiu causando preocupação no mundo, já que foram observadas diversas epidemias relacionadas a essa zoonose, especificamente, no Brasil (AGUIAR et al., 2017). Contribuindo a isto, a LV classifica-se como uma doença negligenciada, ou seja, ela prevalece em condições de pobreza atingindo populações menos favorecidas (WHO, 2010). Por conta disso, os financiamentos fomentados por empresas farmacêuticas são mínimos, pelo fato de ocorrer um baixo retorno lucrativo, já que essas regiões atingidas são de baixa renda. Portanto, como consequência, os conhecimentos científicos obtidos são precários, impossibilitando a descoberta de avanços terapêuticos os quais teriam o potencial de gerar a produção de novos fármacos, métodos diagnósticos e vacinas. No meio científico, um dos principais empecilhos relacionados a LV é a ausência de um diagnóstico clínico diferencial, posto que essa zoonose apresenta uma sintomatologia semelhante a outras patologias (BRASIL, 2010).

Concomitantemente, caninos infectados pela LV podem ser assintomáticos, o que acarreta um desafio no diagnóstico precoce da leishmaniose (LIMA et al, 2013). Portanto, devido a inespecificidade das manifestações clínicas, é importante a realização da triagem clínica associada a diagnósticos laboratoriais com o intuito de se detectar resultados soro-positivos corretamente (AGUIAR et al, 2017). Diante do exposto, o objetivo foi realizar uma análise e, assim, enfatizar a importância acerca do diagnóstico clínico munido do laboratorial da leishmaniose visceral em regiões endêmicas do Brasil.

2 METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica a qual baseou-se no estudo de publicações encontradas na literatura científica tendo como princípio e direcionamento as características do diagnóstico clínico e laboratorial da leishmaniose visceral no Brasil. Os dados foram extraídos de artigos nas bases eletrônicas SciELO (Scientific Electronic Library

Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e outras bases pertinentes, usando as palavras chaves: leishmaniose visceral, doença negligenciada, epidemiologia, diagnóstico clínico, caninos, mosquito palha, flebotomíneos. Vale ressaltar que o período das publicações variou dos anos de 2004 a 2020, contendo artigos em português e inglês.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Epidemiologia do Brasil

No Brasil, a leishmaniose visceral (LV) era considerada, inicialmente, uma endemia de caráter rural. Contudo, na década de 1980 essa zoonose deslocou-se para as regiões urbanas e passou por um processo de expansão territorial (BARRETO et al, 2016). Outrossim, no período entre 2010 e 2019 houve a notificação de 24.257 internações por LV no território brasileiro, com a média de 2.425,7 casos/ano. A distribuição de casos ocorreu em diversas regiões das Unidades Federativas, entre elas foram 4662 (19,21%) casos no Sudeste, 13350 (55,03%) casos no Nordeste, 4280 (17,64%) casos no Norte, 1903 (7,84%) no Centro-Oeste e, por fim, 62 (0,25%) casos no Sul do Brasil (MENDONÇA et al, 2021).

3.2 Sinais e sintomas clínicos

A *Leishmania* é um parasita intracelular obrigatório de células fagocitárias mononucleares e ela causa uma supressão do sistema imune que é mediado por essas células fagocíticas e, isso contribui para a disseminação desenfreada do protozoário no organismo. Essa zoonose não possui susceptibilidade entre idade, sexo e raça, embora, crianças e idosos sejam mais acometidos (OLIVEIRA, et al., 2010). Além disso, as manifestações clínicas podem ser discretas, moderadas e graves e quando não tratadas podem levar o indivíduo a óbito. Também, uma parcela de pessoas infectadas por leishmaniose visceral não desenvolvem sinais e sintomas (SUCEN, 2006).

No ser humano, após a contaminação, os parasitas ficam latentes no indivíduo por 2 a 5 meses, embora na literatura encontram-se casos com o período de 2 anos (MARTINS et al., 2019). Ademais, esses organismos são fagocitados por células do sistema reticuloendotelial (SRE) promovendo a colonização parasitária no hospedeiro. O parasita possui tropismo por células do SRE, logo, o parasitismo é concentrado em locais em que essas células são abundantes, como a medula óssea e baço (MOREIRA, 2012). Além disso, a disseminação parasitária ocorre pelas vias hematogênicas e/ou linfáticas para o sistema digestório e respiratório, rins, fígado (CARVALHO, 2009).

Figura 1 - Paciente com hepatoesplenomegalia



Fonte: BRASIL (2003).

Em decorrência disso, as manifestações clínicas da patologia podem se iniciar gradualmente, imperceptível, em certos casos (REY, 2010). O primeiro sinal é a febre intermitente com variação de temperatura de 39,5 a 40 graus a qual apresenta dois a três picos diários ao longo da infecção por conta dessa zoonose. Outro sintoma significativo é a esplenomegalia que tem a característica de ser mais agravante que a hepatomegalia, esses sintomas são ilustrados pela Figura 1 (SOUZA, 2012).

As alterações hepáticas promovem uma considerável disproteinemia que influencia na diminuição da taxa de albumina sérica e, isso, munido de fatores vasculares podem gerar o aparecimento de edemas na região inferior do corpo do indivíduo. Bem como, outros parâmetros clínicos comuns são a palidez, fraqueza, anemia, tosse e/ou diarreia, quadro infeccioso, icterícia, fenômenos hemorrágicos, aumento generalizado dos linfonodos (BAGUES, 2016). Os sintomas de desnutrição evoluem com a progressão da doença, com inclusão de queda de cabelo, edema periférico e alteração das unhas (PASTORINO et al., 2002).

Entre as principais alterações hematológicas, a anemia é a principal. Essa sintomatologia surge devido a combinação de diversos fatores que contribuem para a desregulação do tecido hematopoético. Esses fatores são representados pela destruição de eritrócitos, sequestro esplênico, carência nutricionais, mecanismo imunes - complexos imunes, autoanticorpos - que em conjunto causam uma diminuição da população eritrocitária a qual explica o processo anêmico (MOREIRA, 2012).

Têm-se, ainda, disfunções pulmonares as quais são manifestadas na forma de tosse. Esse sinal clínico ocorre por conta da presença de material antigênico da *Leishmania* nos septos alveolares (SOUZA et al, 2012). Outrossim, alterações no trato gastrointestinal são advindas de uma reação inflamatória com infiltrado de macrófagos contendo amastigotas – forma parasitária - de *Leishmania* (SILVA et al., 2002). Quanto aos rins, a manifestação é ocasionada por conta da presença de imunocomplexos circulantes que, conseqüentemente, podem causar casos de nefrite intersticial e glomerulonefrite proliferativa (NEVES, et al., 2012).

Em relatos mais graves, geralmente, a leishmaniose visceral é acompanhada de infecções bacterianas secundárias por conta da supressão do sistema imune do indivíduo. Quadros clínicos de pneumonia, septicemia, infecções cutâneas consideráveis, epistaxes - sangramento nasal - e broncopneumonias são comuns e promovem uma maior taxa de letalidade da zoonose quando não são tratadas (VIOTTO, 2018). Além disso, pacientes acometidos por HIV (Vírus da imunodeficiência humana), na maioria dos relatos, manifestam três sintomas clássicos: febre, pancitopenia - redução de 3 linhagens hematopoiéticas - e hepatoesplenomegalia (MARTINS, et al., 2019).

3.3 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral (LV) é imprescindível para que um indivíduo infectado possa iniciar o tratamento a fim de se evitar a sua debilitação ou a possibilidade de ir a óbito. A pesquisa laboratorial pode ser realizada por métodos distintos. Dentre eles, os principais utilizados na literatura científica para se efetuar um diagnóstico confirmatório são parasitológicos, sorológicos, imunológicos e moleculares (MATIAS, 2020).

3.3.1 Métodos sorológicos e imunológicos

A leishmaniose visceral possui como característica uma intensa indução da resposta imune humoral (LIMA et al, 2013). Portanto, esse fator facilita a pesquisa laboratorial por

meio da sorologia, fazendo com que seja evitada a realização de testes invasivos, como por exemplo os parasitológicos (SOUZA et al., 2012). De acordo com o Ministério da Saúde (2019), o diagnóstico pode ser realizado por meio de métodos que pesquisem a presença de anticorpos contra *Leishmania*. Entre eles, destacam-se a Imunofluorescência indireta (RIFI), testes rápidos imunocromatográficos e o Ensaio imunoenzimático (ELISA). Ademais, em exames sorológicos títulos variáveis podem persistir por um extenso período, mesmo posterior a terapêutica. Logo, um indivíduo o qual apresenta um teste positivo ausente de sintomatologia clínica, não é autorizado a realização de tratamento (LIMA et al., 2021).

Além disso, a técnica de ELISA é característica por ser um método rápido e de fácil reprodução, sendo o mais utilizado em imunodiagnósticos da leishmaniose visceral. Esse exame tem uma sensibilidade maior que a RIFI, entre 90 a 100%, logo, possui a capacidade de detectar baixas quantidades de anticorpos. Entretanto, apresenta valores pouco precisos em casos oligossintomáticos e assintomáticos, bem como, os valores de especificidade são inconsistentes, variando entre 71 a 100% (ASSIS, et al., 2008).

A reação de imunofluorescência indireta é um teste o qual apresenta uma sensibilidade de 82 a 95% e especificidade de 78 a 92%, essa metodologia é usada amplamente no diagnóstico da leishmaniose embora seja de custo elevado e não possua adaptação para estudos epidemiológicos em larga escala (MARTINS, et al., 2019). Já os testes imunocromatográficos utilizam o antígeno recombinante (rk39), esse antígeno possui a capacidade de reconhecer antígenos específicos da antileishmania. Essa metodologia possui uma boa sensibilidade e especificidade, bem como, uma rápida execução, entre 5 a 10 minutos (FARIAS, et al., 2020).

3.3.2 Método parasitológico

A metodologia parasitológica é um diagnóstico direto de certeza utilizado para se visualizar a forma amastigota do parasita (BRASIL, 2003). Contudo, esse procedimento é considerado invasivo e sujeito a complicações consideráveis, além de não ser amplamente utilizado no campo científico, exceto em instituições de saúde especializadas em doenças tropicais negligenciadas (BRASIL, 2019). Além disso, esse tipo de método oferece uma especificidade elevada mas o seu nível de sensibilidade sofre variação dependendo do tipo de material biológico coletado para a pesquisa, sendo de 53 a 86% na medula óssea e 93 a 99% no baço (FARIAS, 2020).

O principal material biológico utilizado para realização desse método é de medula óssea (BRASIL, 2019). Esse material é utilizado pelo fato de seu procedimento de coleta ser mais seguro em comparação a punção do fígado, a qual indica resultados contestáveis já que o parasitismo hepático é inferior (SOUZA et al., 2012; ASSIS, et al., 2008). Bem como, a punção esplênica que é um procedimento suscetível a ruptura causando casos hemorrágicos, logo, essa metodologia deve ser realizada em locais hospitalares que oferecem condições cirúrgicas. A utilização de distendido sanguíneo de sangue periférico não é recomendável pelo fato de apresentar um baixo parâmetro de sensibilidade (FARIAS, et al., 2020; BABIKER, et al., 2007).

3.3.3 Método molecular

O método mais utilizado na biologia molecular é a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), o qual possibilita a identificação e ampliação de sequências de DNA do parasita da leishmaniose visceral (LV). O PCR possui uma sensibilidade de 38 a 76% e 100% de especificidade (CUPOLILLO, 2005). Além disso, mesmo que seja possível identificar-se o

ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasita e o contato prévio, o exame molecular não confirma a presença de parasita viável ou doença. Portanto, um resultado negativo obtido por meio da PCR não é considerado suficiente para se descartar a infecção pela LV, já que de acordo com o nível parasitário do indivíduo, o DNA do protozoário parasita não é ampliado (FARIAS et al., 2020).

3.4 ASSOCIAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

A leishmaniose visceral (LV) apresentou uma significativa letalidade e expansão geográfica nas últimas décadas. Fatores que contribuem a isso são o rápido crescimento das cidades, ausência de vacinação de caninos e, principalmente, a dificuldade do diagnóstico precoce da doença (NOGUEIRA et al., 2009).

Ademais, a suspeita diagnóstica da LV é, comumente, realizada por meio de aspectos clínicos e epidemiológicos, principalmente em regiões endêmicas (BRASIL, 2003). Entretanto, essa zoonose apresenta uma complexidade em relação ao diagnóstico primário já que a sintomatologia dessa patologia é caracterizada por uma manifestação clínica de amplo espectro que é comum a outras enfermidades. Portanto, diagnosticar clinicamente a leishmaniose visceral é um empecilho para profissionais de saúde (SOUZA, et al., 2012).

Os sinais físicos de um indivíduo acometido por leishmaniose visceral possuem similaridades com outras patologias, principalmente, as que causam hepatoesplenomegalia febril. Dentre essas enfermidades, destacam-se a esquistossomose mansônica, doença de Chagas e febre tifóide (GONTIJO et al., 2004). A esquistossomose mansônica é uma condição clínica que pode ser confundida com a LV, já que os sintomas apresentados são febre, anemia, hepatoesplenomegalia e edema nos membros inferiores. Já na Doença de Chagas, é possível se observar no exame físico o emagrecimento do indivíduo, aumento hepático e esplênico, além de febre alta acompanhada de calafrios. Por fim, a febre tifóide na fase septicêmica, pode se evoluir com aumento do baço e fígado, febre alta e anemia, contudo, nessa enfermidade a esplenomegalia não é tão intensa igual a LV (BRASIL, 2019).

Portanto, a grande variabilidade da sintomatologia clínica dificulta a construção de um diagnóstico precoce, e isso, contribui para a evolução desenfreada da parasitose podendo levar indivíduos infectados a casos de óbito. De acordo com esses fatos observa-se a necessidade da associação de aspectos clínicos a laboratoriais como uma medida mais precisa na busca de um diagnóstico, já que os testes realizados em laboratório são a metodologia diferencial na pesquisa confirmatória do parasita *Leishmania* (AGUIAR et al, 2017).

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

No Brasil, o tratamento é específico para cada indivíduo levando em consideração a idade, gravidez, histórico de doença do paciente (OLIVEIRA et al., 2021). Os fármacos presentes no sistema de saúde para leishmaniose visceral são a anfotericina B que, atualmente, é a única droga de tratamento para gestantes e indivíduos que apresentam contraindicações ou que possuam predisposição a manifestar toxicidade associada ao uso do princípio ativo de tal fármaco. Como também, o antimonal prevalente que é vantajoso pelo fato de poder ser administrado em setor ambulatorial evitando que seja realizada a internação do paciente e os riscos de saúde relacionados a essa hospitalização. O antimoniato de N-metil glutamina é recomendado como o remédio de primeira escolha na terapêutica, e em casos que não é possível a sua administração é recomendado o tratamento por meio da anfotericina B (BRASIL, 2019).

À vista disso, a ausência de vacina de leishmaniose visceral (LV) para humanos é um dos grandes desafios contra a prevenção dessa zoonose. Logo, as propostas utilizadas como meio de combate dessa doença são o controle dos reservatórios dos vetores, diagnóstico precoce, tratamento dos doentes e fomento de campanhas sobre saúde pública (BRASIL, 2019). Ademais, diversos caninos - principais reservatórios do protozoário para doença humana - (BAGUES, 2016) infectados pela LV são assintomáticos, o qual dificulta o diagnóstico precoce, portanto, mesmo na ausência de sintomas clínicos, esses animais ainda possuem a capacidade de transmitir o parasito para flebotomíneos, permitindo que a doença seja disseminada (MATIAS, et al., 2020).

Nesse sentido, é evidente que a vacinação de cães é um dos grandes diferenciais no meio científico como método preventivo, visto que o tratamento da leishmaniose visceral canina é de custo elevado. Demais, constitui um risco para saúde pública, pelo fato de promover o desenvolvimento da resistência do protozoário aos escassos medicamentos disponíveis para o tratamento da LV humana (ALBUQUERQUE, et al., 2018). Por fim, é importante ressaltar que o tratamento de canídeos não é recomendado pelo Ministério da Saúde por conta do fármaco induzir uma remissão temporária dos sintomas clínicos e não prevenir a reincidência da doença (WHO, 2010).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a leishmaniose visceral (LV) é uma doença de grande relevância no campo da saúde pública brasileira pelo fato de possuir um perfil complexo associado a ela. Inicialmente, era uma zoonose estritamente relacionada a regiões rurais, porém por conta da intensa urbanização ocorreu um processo de disseminação desenfreado da LV, fazendo com que tal doença se tornasse endêmica. Ademais, a ausência de insumos direcionados para descoberta de novas técnicas de diagnóstico e fármacos para tratamento, como também, as escassas implementações de ações profiláticas e controle da leishmaniose perpetuam o aumento das taxas de incidência de infectados e de óbitos no país.

Por conta da complexidade da LV, é importante se realizar a associação de diversas metodologias pelo fato de não haver uma técnica completamente específica. Diante disso, espera-se que a construção diagnóstica de leishmaniose visceral seja feita por meio da combinação de sinais clínicos e exames laboratoriais para que se realize o tratamento precoce de indivíduos infectados. Por fim, ainda existem muitos fatores associados a essa temática que necessitam de discussões e estudos profundos, porém para que se possa realizar avanços contra essa enfermidades é necessário um maior desenvolvimento científico nas áreas terapêuticas, farmacológicas e laboratoriais para se evitar que a LV se torne um empecilho irreparável na saúde pública brasileira.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, F.P.; RODRIGUES, R. K. LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: ARTIGO DE REVISÃO. **Revista Unimontes Científica**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 191–204, 2017. Disponível em: <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/1608>. Acesso em: 30 out. 2022.

ALBUQUERQUE, A. L. H.; LANGONI, H. A prática do tratamento na leishmaniose visceral canina (lvc) em clínicas veterinárias, cuidados e protocolos. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 25, n. 1, p. 132–141, 2018. DOI: 10.35172/rvz.2018.v25.23. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/23>. Acesso em: 7 nov. 2022.

ASSIS, T.S., et al . Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 17, n. 2, p. 107-116, jun. 2008 . Disponível em <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742008000200004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 13 jun. 2023. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742008000200004>

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde**; 2019. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/25/guia-vigilancia-saude-volume-unico-3ed.pdf>. Acesso em: 28 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista Saúde Pública**: Brasília, v. 44, n. 4, p. 200-202, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/SGgpSRmvyByDF3bKphbd3Tx/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 28 set. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]**, 3a. ed. 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 20 abr. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. ed. 2003. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_viscerale.pdf. Acesso: 10 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Esclarecimentos sobre o diagnóstico sorológico da leishmaniose visceral canina utilizado na rede pública de saúde**. Brasília. p.1-5. 2011. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viscerale_1edicao.pdf. Acesso em: 02 jun. 2023

BAGUES, N.C.T. **CONTRIBUIÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA CONTRA LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA**. Fundação Oswaldo Cruz Centro de Pesquisas Gonçalo

Moniz (FIOCRUZ). Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. Salvador, BA. 2016. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/iciict/14575/Naiara%20Carvalho%20Teixeira%20Bagues%20Contribuicao%20para%20o%202016.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

Acesso em: 28 set. 2022.

BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.; BASTOS, F.I.; XIMENES, R.A.; BARATA, R.B.; RODRIGUES, L.C. **The control of visceral leishmaniasis in Brazil: end of a cycle?**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.32, n. 6, jun. 2016. DOI:<https://doi.org/10.1590/0102-311X00ED010616>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/zsLQzVbx5HgKZy57d6WTQmy/?lang=pt>. Acesso em 26 mar. 2023.

BABIKER, Z.O., DAVIDSON, R., MAZINDA, C., KIPNGETICH, S., RITMEIJER, K. Utility of lymph node aspiration in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Sudan. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, n.76, p.689-693. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426171/>. Acesso em: 12 jun. 2023

CARVALHO, R.M.K.J. **LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: ASPECTOS CLÍNICOS E DE DIAGNÓSTICO**. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Programa mestrado em ciência animal. Campo Grande, MS. 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/943/1/Joyce%20Katiuccia%20Medeiros%20Ramos%20Carvalho.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2023.

CUPOLILLO, E. **Avanços dos Estudos Moleculares de Leishmania (Leishmania) Chagasi Aplicados ao Diagnóstico de LV no Brasil**. In: Consulta De Expertos Ops/Oms Sobre Leishmaniasis Visceral En Las Américas, 2005, Brasília. Anais... Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2006. p.57-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>. Acesso em: 01 jun. 2023

FARIAS, R. C. de; SANTOS, J. P. dos; NASCIMENTO, E. F. do; MENDES, J. R.; SOUSA, R. F. V. de; CARDOSO, D. R. F.; FONSECA, F. R. L. da; COSTA JUNIOR, E.; SILVA, K. M. R. da; MACHADO, J. L. C.; WERNECK, G. L.; GOMES, R. B. B. Estudo comparativo entre metodologias para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana: uma revisão integrativa / Comparative study methodologies for the diagnosis of human visceral leishmaniasis: an integrative review. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 9, p. 71398–71409, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n9-547. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/17162>. Acesso em: 14 jun. 2023.\

GONTIJO, C.M.F ; MELO, Maria Norma. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**: MG, v. 7, n. 3, p. 337-346, out./2004. DOI: 10.1590/S1415790X2004000300011.<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/R8mCHPzNCQw6n4npxBRxCtt/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 28 set. 2022.

LIMA, C.A. et al. **Diagnóstico da leishmaniose visceral canina: uma revisão**. PUBVET, Londrina, V. 7, N. 25, Ed. 248, Art. 1641, Suplemento 1, 2013. Disponível em:

https://web.archive.org/web/20190430183645id_/http://www.pubvet.com.br/uploads/4ac9ae71b590cb87702bc03d1f2d1327.pdf .Acesso em: 15 mar. 2023.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Visceral leishmaniasis in Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, [S. l.], v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013. DOI: 10.11606/issn.2318-3659.v50i5p341-352. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/79913>. Acesso em: 24 out. 2022.

MATIAS, E. P.; SANTOS, F. F.; GUIMARÃES, J. P.; CHUCRI, T. M. Efeitos adversos da vacina LEISH-TEC® em cães soronegativos para Leishmaniose Visceral/Adverse effects of LEISH-TEC® vaccine on seronegative dogs for Visceral Leishmaniasis. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 7, p. 53019–53028, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n7-810. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/14116>. Acesso em: 7 nov. 2022.

MENDONÇA, M.T.; LIMA, G.R.; MENDES, .S.T.; MENEZES, C.V.M. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2010 a 2019. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 4, p. e6931, 13 abr. 2021. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAS.e6931.2021>. Acesso em: 26 mar. 2023.

MOREIRA, A.E. **ASPECTOS HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL**. Academia de Ciência e Tecnologia Rua Bonfá Natale. São José Rio Preto, SP. 2012. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/hemato21.pdf. Acesso em: 03 jun. 2023.

MARTINS, M.M. **LEISHMANIOSE VISCERAL: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E AÇÕES DE CONTROLE**. Instituto Adolfo Lutz. Marília, SP. 2019. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/999673/ial_martinsmm.pdf. Acesso em: 07 jun. 2023.

SUCEN (Secretaria de Estado da Saúde, Superintendência de Controle de Endemias) **MANUAL DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA DO ESTADO DE SÃO PAULO**. 2006. Disponível em: https://www.ribeiraopreto.sp.gov.br/files/ssaude/pdf/mnt_leishmaniose_viscerai_america_sao_paulo.pdf. Acesso em: 24 mai. 2023.

NOGUEIRA, J.L.; SILVA, M.V.; PASSOS, C.C; AMBRÓSIO, C.E. A Importância Da Leishmaniose Visceral Canina para A Saúde Pública: Uma Zoonose Reemergente. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**, n.13, jul.2009. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/pSrE1war4FTvr6U_2013-6-24-17-44-51.pdf . Acesso: 10 mai. 2023.

NEVES, D.P., MELO, A.L. **Parasitologia Humana**. 12ª ed. São Paulo: Atheneu; 2012. Disponível em:

https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3850906/mod_resource/content/1/2005_%28Pereira-Neves%29_Parasitologia_Humana_11ed.pdf. Acesso em: 03 jun. 2023.

OLIVEIRA, C.L.A.; MIRANDA, S.N.J.; GOMES, R.V.P. **IMPORTÂNCIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA NA SAÚDE PÚBLICA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO**. Centro Universitário Una. Itabira, MG. 2021. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/25136/10/IMPORTANCIA%20DA%20LEISHMANIOSE%20VISCERAL%20HUMANA%20NA%20SAUDE%20PUBLICA_%20ASPECTOS%20EPIDEMIOLÓGICOS%2c%20DIAGNÓSTICO%20E%20TRATAMENTO.pdf. Acesso em: 04 jun. 2023.

PASTORINO, A. C. et al.. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120–127, mar. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/7MHkFCnXG43DBHGHNHJ5s6w/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 05 jun, 2023.

REY, L. Bases da Parasitologia Médica - 3a ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2010. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3609502/mod_resource/content/0/roteiro%20de%20estudos%20-%20IBM%202017.pdf. Acesso em: 04 jun. 2023.

SOUZA, M.A.; NUNES, F.F.R.; VIANA, C.T.; MARINHO, M.J.M.; MOREIRA, Q.S.V.P.; PEREIRA, O.W. LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v.10,n.2, p.61-69, dez.2012. Disponível em: <http://revistanovaesperanca.com.br/index.php/revistane/article/view/410/387>. Acesso em: 14 mar. 2023.

SILVA, C.M.H.S; WINK, C. A. LEISHMANIOSE VISCERAL CANINA: REVISÃO DE LITERATURA. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**: GO, v.16, n. 1, p. 1-12, jan./jul./2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v16i1.3383>. Disponível em: http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/viewFile/3383/pdf_793. Acesso em : 07 nov. 2022.

SILVA, F.L; TAFURI, W.L.; OLIVEIRA, M.R.; TAFURI, W.G.L. Histopathological and immunohistochemical study of the gastrointestinal tract from a dog naturally infected with Leishmania (Leishmania) chagasi: A case report 2. **ARQ Bras Med Vet Zootec**. Belo Horizonte, V, 54, n.4. 2002. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/943/1/Joyce%20Katiuccia%20Medeiros%20Ramos%20Carvalho.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2023.

VIOTTO, M.A. **Leishmaniose Visceral: etiologia, diagnóstico e tratamento**. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA. Ariquemes, RO. 2018. Disponível em: <https://repositorio.fae.edu.br/handle/123456789/2363>. Acesso em: 05 jun. 2023.

WHO, World Health Organization. **Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases**. Geneva: Department of Reproductive health and Research, World Health

Organization,2010.

Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44440/9789241564090_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 28 set. 2022.