



Leishmaniose visceral: cenários epidemiológicos e desafios

Visceral leishmaniasis: epidemiological scenarios and challenges

RIALA6/1753

Mauro Celio de Almeida MARZOCHI*

*Endereço para correspondência: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses – LaPClinVigiLeish, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz, Av. Brasil, 4365, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 21045-900. Tel: 21 3865 9595/ 21 3865 9541.
E-mail: mauro.marzochi@ini.fiocruz.br, mauromarzochi@uol.com.br

Recebido: 17.09.2018 - Aceito para publicação: 28.12.2018

RESUMO

Um retrospecto histórico e epidemiológico da leishmaniose visceral (LV) no mundo e no Brasil e possíveis cenários dependentes de condicionantes ambientais, biológicos e sociais resalta estratégias de vigilância e controle, enfatizando: associação de procedimentos com continuidade; conquistas e controvérsias em diagnóstico, tratamento, vacinação e uso de coleira com deltametrina, no cão; e ineficácia da terapêutica canina com as drogas disponíveis, mas boas perspectivas da vacina, na proteção individual, e da coleira impregnada, no controle coletivo. Considera a situação epidemiológica potencializada pela galopante urbanização da LV e sua dispersão geográfica, salientando desafios de controle por deslocamento do vetor e do cão infectado a novas áreas através do transporte rodoviário e ferroviário, e conflitos de rejeição à eutanásia canina. Alerta sobre a alta letalidade da LV humana em áreas de instalação recente e por associação crescente com HIV, impondo diagnóstico e tratamento precoces, para evitar agravamento clínico e óbitos, e adoção da busca ativa de casos humanos e caninos incorporada à rotina das visitas domiciliares periódicas da Estratégia Saúde da Família, para detecção de febre prolongada e outros sinais de LV e o encaminhamento a unidades de Saúde. Admite que a introdução do cão infectado em áreas indenes continuará um grande desafio.

Palavras-chave. leishmaniose visceral, urbanização, vigilância, controle, busca ativa, infecção canina.

ABSTRACT

A historical and epidemiological retrospect of visceral leishmaniasis (VL) in the world and in Brazil, and possible scenarios dependent of environmental, biological and social conditions stands out strategies of surveillance and control, emphasizing the association of procedures with continuity; conquests and controversies in diagnosis, treatment, vaccination and use of deltametrin collar in the dog; and ineffectiveness of canine therapy with available drugs, but good vaccine prospects, in individual protection, and impregnated collar, in collective control. It considers the epidemiological situation potentiated by the galloping urbanization of VL and its geographical dispersion, highlighting control challenges by moving the vector and the infected dog to new areas through road and rail transport, and conflicts of rejection to canine euthanasia. Alert on the high lethality of human LV in areas of recent installation and by increasing association with HIV, imposing early diagnosis and treatment, to avoid clinical worsening and death, and adoption of the active search of human and canine cases incorporated into the routine of the periodic home visits of the Family Health Strategy to detect prolonged fever and other signs of LV and referral to health units. Introducing the infected dog into free transmission areas will remain a major challenge.

Keywords. visceral leishmaniasis, urbanization, surveillance, control, active search, canine infection.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses, com distribuição mundial em áreas temperadas e tropicais do Velho e Novo Mundo, constituem um conjunto de doenças metaxênicas, tanto nas formas cutâneas, como na forma visceral, envolvendo diferentes hospedeiros, em meio ambiente natural ou condicionado à ação humana. Estão envolvidos os agentes etiológicos - diferentes espécies de *Leishmania*, os insetos vetores, os portadores animais e o humano, e fatores ambientais, epidemiológicos, sociais e clínicos.

Qualquer mudança em algum desses elementos pode ser capaz de provocar as diversidades epidemiológicas conhecidas, e por conhecer, sendo a urbanização da leishmaniose visceral (LV), surgida e crescente há poucas décadas no Brasil, um dos maiores desafios a enfrentar e por explicar.

Dos 82 países em que já foi identificada a LV, sete concentram 90% dos casos: Índia (6.249 casos), Sudão do Sul (4.175), Sudão (3.810), Brasil (3.336), Etiópia (1.593), Somália (781) e Quênia (692). Em 2015, a OMS registrou 23.084 mortes de pessoas no mundo causadas pela doença¹.

Cenários epidemiológicos e históricos

A LV na região do Mediterrâneo, presente em áreas rurais - aldeias localizadas em regiões montanhosas - e em algumas áreas peri-urbanas, também ocorre no Afeganistão, República Islâmica do Irã, Paquistão e na Ásia Central, sendo de transmissão zoonótica. É endêmica ou endêmico-espórádica e acomete principalmente crianças, com baixa letalidade. Dá-se pela *Leishmania infantum*, através de flebotomíneos mais cinofílicos (*Phlebotomus perniciosus*), isto é, que tem preferência de se alimentar no cão doméstico, mas também picam o homem. Nessas regiões, a presença de cães infectados, e eventualmente outros animais, ao atrair os flebotomíneos no peridomicílio, favorece a transmissão a humanos, se picados depois pelo vetor albergando a *Leishmania*.

Outro tipo de transmissão é a antroponótica, que ocorre em Bangladesh, Índia e Nepal, cujo agente é a *L. donovani*, transmitida de homem a homem por um flebotomíneo antropofílico, que

se alimenta mais no hospedeiro humano que em outros animais, domésticos ou não. *Phlebotomus argentipes*, com grande potencial de transmissão, ao picar o homem doente, leva o parasito ao picar o suscetível. A não intermediação do animal na cadeia de transmissão provoca, principalmente em aldeias rurais da Índia e outras áreas, epidemias frequentes, de difusão rápida e alta letalidade, acometendo principalmente os adultos.

Nas Américas, a LV pela *L. infantum chagasi*, endêmica no Brasil e rara nos outros países, reproduz o que acontece na bacia do Mediterrâneo; é o mesmo parasito transportado durante a colonização, com variantes que ocorrem na América Central e Venezuela². Assim também é de transmissão zoonótica e o cão doméstico a principal fonte de infecção. No Brasil, além do cão, a presença de galinheiros, chiqueiros e outros abrigos de animais no peridomicílio também atraem o principal vetor, o flebotomíneo *Lu. longipalpis*, de hábito mais eclético, alimentando-se em animais do peridomicílio e no homem. Quase todos os estados do Brasil registram casos de LV, exceto Amazonas e Acre³.

A descoberta e caracterização do agente etiológico da LV data de 1903, feita, independentemente, por Willian Leishman em paciente indiano e Charles Donovan em soldado inglês procedente da Índia. Em 1913, no Paraguai, Migone diagnosticou o primeiro caso de leishmaniose visceral provavelmente autóctone do Brasil. Em 1926, na Argentina, Mazza e Cornejo detectaram dois casos de leishmaniose visceral e em 1934 Cecilio Romaña relatou LV no Chaco Argentino.

Em 1934, no Brasil, Henrique Penna, patologista da Fundação Rockefeller, examinando fragmentos de fígado (obtidos por viscerotomia) de pacientes de varias regiões, predominantemente Norte e Nordeste, falecidos com suspeita de febre amarela, encontrou 41 positivos para *Leishmania* em 4.700 exames. Informando a Carlos Chagas, diretor do Instituto Oswaldo Cruz, este repassou ao filho Evandro Chagas que ali dirigia o Hospital Oswaldo Cruz, no campus de Manguinhos, Rio de Janeiro. Como até então não se encontrara LV no

país, Evandro admitiu de início tratar-se de nova doença, que pretendia descrever seguindo os passos do pai na descoberta da doença de Chagas⁴.

E em 1936, no Nordeste, Evandro Chagas atende, em Aracaju, o primeiro paciente, um rapaz de 16 anos com doença avançada, no qual confirma o diagnóstico de LV. Como sendo uma suposta doença nova, acreditava que teria algo diferente do conhecido na bacia do Mediterrâneo, onde o cão doméstico era um reservatório natural. E admitiu que o hospedeiro principal fosse um animal silvestre e não o cão doméstico⁴. Naquele mesmo ano criou no Hospital Oswaldo Cruz o Serviço de Estudo das Grandes Endemias (SEGE), a partir do qual replicou as pesquisas em LV no Brasil ao criar centros associados em alguns estados, destacando-se o do Pará⁴.

Em 1937, o parasito isolado do primeiro paciente de LV é denominado de *Leishmania chagasi* por Cunha e Chagas. Em 1938, Cunha descreve a infecção por *L. chagasi* em cães.

E entre 1940 e 1950, a LV humana e canina é detectada em Pernambuco, Bahia, Ceará, Paraíba, Minas Gerais, Mato Grosso e Alagoas⁵.

Na década de 1950, Deane e Deane⁵ descrevem o parasitismo natural na raposa, a infecção natural da *Lu. longipalpis* e a infecção experimental da *Lu. longipalpis* em cães, humanos e raposas⁵.

A LV humana não apresenta grande variação clínica, caracterizando-se por evolução crônica, febre irregular, emagrecimento, grande hepatoesplenomegalia; sem relevância quanto a manifestações cutâneas. Estas, porém, são vistas com frequência e aspecto variável em outros locais. Na Índia, ocorre a leishmaniose dérmica pós-calazar caracterizada por nódulos não ulcerados na pele, ricos em *Leishmania*, fonte de infecção do vetor para outros humanos. No Mediterrâneo, são referidas lesões cutâneas ulceradas. Na América Central também são vistas eventualmente manifestações nodulares e não ulceradas, e no Brasil, no Rio de Janeiro, Ceará e Mato Grosso do Sul, têm sido descritas lesões ulceradas, semelhantes à leishmaniose cutânea localizada⁶. Isso seria devido a biologia do próprio vetor ou relacionada à imunidade do hospedeiro. No entanto, as lesões de pele em pacientes do Mediterrâneo e Américas são mais pobres em parasitos.

Novo cenário epidemiológico – Urbanização da LV

Desde que se conhecia LV no país até a década de 1970, a doença tinha um padrão de ocorrência predominante rural, em áreas de clima semi-árido, de parca vegetação ou nos sopés de serra, em moradias muito precárias, cujas crianças, mais atingidas, costumavam apresentar desnutrição prévia, e onde o inseto vetor seria criado tanto em resíduos orgânicos vegetais como em frestas de pedras e árvores, alimentando-se predominantemente em animais domésticos - cães, aves, equinos e muares - e por vezes, silvestres⁵.

A primeira mudança, como se fosse um comportamento de transição da LV, emigrando da zona rural estrita para vir chegar a áreas altamente urbanizadas, observa-se no final da década de 1970, no município do Rio de Janeiro⁷. Na periferia de alguns bairros de classe média e pobre das zonas norte e oeste (Bangu, Realengo, Campo Grande, Senador Camará, Mendanha, Jacarepaguá), em locais em geral de elevação suave, no sopé do Maciço da Pedra Branca, surgem os primeiros casos de LV do município, que até 2006 somaram 87, sem mais registro a seguir, sendo que a ocorrência concentrou-se entre 1979 e 1983, caracterizando um surto⁷. As moradias de madeira, alvenaria e pau a pique eram precárias, distando 50 a 100 m umas das outras, podendo ter quintal, cães, galinhas, árvores e arvoredos, em ruas ou arruados sem calçamento. Em alguns locais havia mata nas proximidades, a cerca de 500m⁷.

Desde o início destacou-se o trabalho contínuo da SUCAM, órgão do Governo Federal responsável pelo controle de endemias, que teve seguimento durante a Municipalização das ações nos anos 2000, nas áreas de ocorrência. São cerca de 40 anos de controle ininterrupto, baseado principalmente na busca ativa de casos humanos e caninos. De porta em porta, os agentes perguntam se há alguém com manifestação compatível com LV, principalmente febre, além de cães doentes. As pessoas sintomáticas são levadas a serviços hospitalares de doenças infecciosas. E os cães, submetidos à coleta de sangue para inquérito sorológico, se soro-reagentes são retirados. As casas e construções do peridomicílio foram borrifadas com inseticidas, organoclorados até 2001 e, em sequência, organofosforados e

piretróides, com aspersão sistemática a cada seis meses, em todas as áreas onde se identificava um paciente humano ou um cão infectado, atualmente em desuso⁷. A Dra. Keyla Marzochi com um grupo de alunos acompanhou por mais de 10 anos famílias inteiras que tiveram a doença e que se agregavam em novas famílias, apresentando cicatriz imunológica da LV tratada e curada. Os ex-pacientes, com taxas de 60% de reação intradérmica positiva e cerca de 30% com sorologia positiva ainda para *Leishmania*, diferiam significativamente do que ocorria entre comunicantes e vizinhos⁸.

Em 2011, diferentemente, em área plenamente urbana do Rio de Janeiro detectou-se um surto de LV canina, associada a *Lutzomyia longipalpis*, em um cemitério do Caju onde havia um canil com mais de 200 cães, dos quais mais de 20% com sorologia positiva. E dois casos humanos em mulheres, uma de 85 anos, com lesões ulceradas cutâneas, onde se isolou a *Leishmania infantum chagasi*, e sem nenhuma manifestação viscerotrópica, e outra de 23 anos, caso típico de LV. Outros dois casos com lesões ulceradas cutâneas, ocorridos no local, mas sem isolamento do agente infeccioso, foram diagnosticados como LTA e tratados com antimonial pentavalente, com sucesso⁶.

O Cemitério do Caju reproduziria o que Deane descreveu no Ceará, na década de 1950, grotões de pé de serra com afloramentos rochosos e vegetação arbustiva, onde convivem o vetor e as fontes de alimento e de infecção. Aqui representado por um canil com cães infectados, na presença do vetor provavelmente se procriando nos vasos de plantas, as quais, assim como o adubo orgânico utilizado, provêm da Zona Oeste do Rio de Janeiro, endêmica de LV.

Preocupa-nos muito a dispersão da LV, controlada no entorno do maciço da Pedra Branca no município do Rio de Janeiro, mas aparecendo a partir de 2010 em outras regiões do estado nas divisas com São Paulo e Minas Gerais, em vários municípios do Vale do Paraíba e da Mata Atlântica na Costa Verde. Curiosamente, estes últimos (Mangaratiba, Angra dos Reis, Paraty) com o mesmo ecossistema de municípios vizinhos de São Paulo (Queluz, Bananal, Ubatuba), dos quais, porém, ainda não há relatos de LV. E nem de Minas Gerais, onde, porém, é outro o ecossistema, regido pela barreira da Serra da Mantiqueira⁹.

Cenários e desafios nacionais

O maior desafio seria impedir a expansão da doença. Embora predomine na Região Nordeste do País, avança para as Regiões Centro-Oeste, Sudeste, e Sul mais recentemente. Em 2016, o Brasil registrou 3.626 casos humanos de LV, dos quais 9,9% co-infectados com HIV, e 275 mortes. E em 2017, Rondônia e Amapá registraram os primeiros casos em cães, e as cidades de Florianópolis e Porto Alegre os primeiros casos humanos. À medida que a LV avança a áreas novas, a letalidade aumenta, atingindo em alguns locais cerca de 20%, por falta de informação, que retarda o diagnóstico e o tratamento³.

No Brasil, o cão, como reservatório doméstico, continua a principal fonte de infecção, admitindo-se entre os portadores 40% sintomáticos e 60% assintomáticos, nas áreas endêmicas. E a relação de 1 caso humano para 20 a 200 casos caninos.

A partir de população canina sorologicamente positiva, considera-se, depois de um ano de acompanhamento, que, entre os sintomáticos, 10% assim se mantem e 90% vão a óbito; e entre os assintomáticos, 10% se mantem, 20% adoecem e morrem, e 50% evoluem à cura espontânea¹⁰. Estes 50% são suficientes para dificultar a avaliação de medicamentos, vacinas e outros procedimentos, constituindo fator de erro importante, daí a necessidade de adoção dos novos critérios de seleção amostral para estudos.

Com relação à eutanásia como método de controle, sobretudo pela rejeição de proprietários, há crescentes questionamentos, levados à Justiça, com grande mobilização da comunidade científica visando alternativas. Por enquanto, via *judicialização*, proprietários conseguem liminares impedindo a retirada do cão com indicação de eutanásia, resultando o estímulo ao tratamento. Algumas cidades como Belo Horizonte, Campo Grande e Fortaleza tiveram, no período *pós-judicialização*, elevação da incidência da infecção canina, não se tendo dados da infecção humana.

A vigilância entomológica na LV tem o papel de verificar, em áreas definidas, a existência da *Lu. longipalpis*, e de outros flebotomíneos, pois outras espécies podem estar envolvidas na transmissão.

Nas ações de vigilância e controle da LV

humana impõem-se o diagnóstico e o tratamento precoces, para reduzir o agravamento da doença e os óbitos. Por seu potencial de gravidade, em áreas onde ocorreu um caso canino ou humano, tais ações, por meio das equipes de atenção básica de saúde, devem se antecipar aos pacientes na busca do serviço, visitando e perguntando, casa a casa, se há alguém com febre ou outros sinais clínicos de LV.

Em 2013, foi elaborada e discutida em evento técnico a “A Carta de Votuporanga” que toma por base as equipes de Saúde da Família existentes nos municípios. E propôs a visita domiciliar pelo agente de saúde ou enfermeiro às residências no entorno do caso índice humano ou canino, cerca de 300 m; capacitação dos médicos, pessoal de enfermagem, agentes de saúde, e elaboração de ficha clínica-epidemiológica para aplicação pelos mesmos, relativa aos casos suspeitos e às moradias; Educação em Saúde para a população; identificação e encaminhamento dos casos suspeitos de LV à avaliação clínica¹¹.

Toma-se como paciente suspeito, havendo relato de febre contínua ou variável com duração igual ou maior que duas semanas, com ou sem outras manifestações; e/ou emagrecimento, tosse, palidez, diarreia, com ou sem outras manifestações. A ser, de imediato, encaminhado ao Posto de Saúde para a consulta médica implicando investigação de LV e diagnósticos diferenciais; cuja detecção de hepatoesplenomegalia associada à sorologia positiva indica, em sequência, a internação hospitalar¹¹.

No Hospital, procede-se a punção de medula óssea para evidenciação do parasito; se positiva, inicia-se o tratamento com antimonial ou anfotericina, sob controle estrito de efeitos adversos e eventual resistência. A anfotericina B lipossomal é disponível na rede para tratamento dos casos graves e potencialmente mais graves e/ou apresentando resistência às drogas previamente utilizadas¹¹.

Quanto à população canina, as medidas de vigilância incluem, igualmente, capacitação dos médicos veterinários e outros profissionais de saúde na busca ativa de cães infectados ou doentes a partir do caso índice canino ou humano; sensibilização de clínicas veterinárias/ONGS/Sociedades protetoras dos animais sobre o problema e a notificação obrigatória dos casos caninos por clínicas e laboratórios privados; fiscalização pelos Conselhos

Regionais de Medicina Veterinária de veterinários sobre indicação de drogas de uso humano ou não registradas; controle de populações caninas errantes e carentes; de doação de animais para posse responsável; do uso de telas em canis individuais ou coletivos; avaliação do uso de coleiras impregnadas com Deltametrina a 4%¹¹.

O tratamento canino com antimoniais pentavalentes vem sendo feito na Europa desde a década de 1950. Mas, no Brasil a Portaria Interministerial n.º 1.426, de 11 de julho de 2008, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e Ministério da Saúde (MS), proíbe a utilização de produtos de uso humano ou não registrados no MAPA para tratamento de cães infectados por *L. infantum chagasi*. A justificativa é a possibilidade de indução de resistência da *Leishmania*.

Uma conquista recente foi de autorização pelo MAPA da utilização de miltefosina para tratamento canino, não como uma medida de saúde pública, mas como intervenção individual. E se estimula diferentes estratégias, como a combinação de fármacos não utilizados na saúde humana ou associados à imunoterapia¹². Mas, até o momento, nenhum esquema terapêutico se mostrou efetivo para cura parasitológica.

A vantagem da autorização da miltefosina é requerer acompanhar os cães em tratamento. O tratamento exige um protocolo de avaliação clínica, laboratorial e parasitológica por médico veterinário, devendo os cães serem mantidos em canis telados, com coleira de deltametrina e borrifação desses abrigos com inseticidas. No entanto, a terapêutica possui alto custo e deve ser manter para a vida toda dos cães doentes (já que não existe cura parasitológica comprovada), tornando a parcela que pode pagar muito pequena considerando a doença como de forte determinação social.

Outra estratégia são as vacinas de uso canino. A grande novidade é a suspensão do uso da vacina Leishmune[®] pelo Ministério, por não ter estudo de Fase 3. Já com a Leish-Tec[®], alguns estudos têm demonstrado eficiência, como o de Porteirinha-MG mostrando eficácia parasitológica de mais de 70%, redução da transmissão pelo xenodiagnóstico de 43%, e eficácia parasitológica mais o xenodiagnóstico de 58%¹³, sendo liberada para uso individual canino, mas não como

medida de saúde pública. Pelas evidências apresentadas, e para avaliação, a Leish-Tec® poderia ser utilizada nas áreas endêmicas de LV associada à campanha da vacinação anti-rábica, com acompanhamento clínico-epidemiológico. O inconveniente da vacinação em massa é o de mascarar a positividade dos animais realmente infectados, nos inquéritos sorológicos.

Também vem apresentando bons resultados no controle o uso de coleiras impregnadas pelo inseticida Deltametrina a 4%, como utilizada em áreas endêmicas da região do Mediterrâneo. Onde, porém, a transmissão se dá durante três a quatro meses do ano devido às baixas temperaturas. Entre nós, há transmissão o ano inteiro. Mesmo assim, alguns estudos mostram resultados promissores comparando custo-efetividade da coleira impregnada, com proteção dos cães 100 vezes maior e menor custo que o tratamento adotado pelas clínicas veterinárias privadas¹⁴.

Desafios contemporâneos

Novos investimentos devem ser dirigidos à redução dos casos humanos e caninos e da letalidade por LV, presente hoje em áreas rurais e urbanas, nestas em expansão. O controle de casos e óbitos requerem estratégias complementares, com táticas variáveis, dependendo do local e situação, exigindo continuidade.

Para tal, tenha-se em mente fatores mais prováveis de instalação e expansão da LV urbana: fluxo migratório rural-urbano (população humana e canina); crescimento desordenado das cidades (alterações ambientais); adaptação da *Lu. longipalpis* ao ambiente urbano (possível introdução por transporte rodoviário e ferroviário de adubos orgânicos, resíduos de cereais, plantas ornamentais, contendo ovos, larvas e pupas do flebotomíneo), transferência de cães infectados de uma área endêmica à outra indene^{9,15}. E, como regra, que a doença canina precede os casos humanos, não havendo LV humana sem cães infectados e flebotomíneos envolvidos. Sendo que, o maior desafio ao controle, é conhecer a condição do cão como fonte ou não de infecção quando tratado, vacinado e/ou encoleirado, além do judicializado sabidamente portador.

A redução da letalidade humana, maior em áreas de expansão, requer, sobretudo, a busca ativa de pacientes evitando o agravamento da doença e o óbito, paralelamente com informação, diagnóstico e tratamento acessíveis.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Keyla Belizia Feldman Marzochi pelo incentivo, sugestões e revisão do artigo.

Financiamento: Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia – CNPq: Bolsa de Produtividade Sênior, Processo No. 308889/2017-7.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization - WHO. Leishmaniasis; 2018. [acesso 2018 Jun 27]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
2. Kuhls K, Alam MZ, Cupolillo E, Ferreira GE, Mauricio IL, Oddone R et al. Comparative microsatellite typing of new world *Leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1155. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001155>
3. Ministério da Saúde (BR). Leishmaniose Visceral; 2018. [acesso 2018 Jun 27]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>
4. Gualandi FC. Medicina tropical no Brasil: Evandro Chagas e os estudos sobre a Leishmaniose visceral americana na década de 1930 [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Casa de Oswaldo Cruz, Fiocruz; 2013. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/18984/2/172.pdf>
5. Deane LM, Deane MP – Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1962; 4:198-212.
6. Lyra MR, Pimentel MI, Madeira MF, Antonio LF, Lyra JP, Fagundes A et al. First report of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania)*

- infantum chagasi* in an urban area of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(5):451-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652015000500016>
7. Marzochi MCA, Fagundes A, Andrade MV, Souza MB, Madeira MF, Mouta-Confort E et al. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(5): 570-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822009000500017>
 8. Marzochi KBF, Marzochi MCA, Silva VL, Carvalho RW, Souza MB, Gomes MZG et al. Prospective evaluation of human visceral leishmaniasis after treatment in Rio de Janeiro, 1977-1993. In: Brandão-Filho S, editor. *Research and control of human leishmaniasis in Brazil*. Recife (PE): Fundação Oswaldo Cruz; 1993. p.275-83.
 9. Marzochi, MCA. Visceral leishmaniasis in Southern Rio de Janeiro State and the risk of propagation to São Paulo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(2):147-9. <https://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0442-2015>
 10. Marzochi, MCA, Coutinho SG, Sabroza PC, Souza MA, Parigot de Sousa P, Toledo LM et al. Leishmaniose visceral canina no Rio de Janeiro - Brasil. *Cad Saúde Pública*. 1985;1(4):432-46. <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1985000400004>
 11. Marzochi MCA – Votuporanga e a leishmaniose visceral: a importância da busca ativa de casos suspeitos. *A Cidade*, pág.5, 7 fev. 2017.
 12. Miró G, Oliva G, Cruz I, Cañavate C, Mortarino M, Vischer C et al. Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis. *Vet Dermatol*. 2009;20(5-6):397-404. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x>
 13. Regina-Silva S, Feres AM, França-Silva JC, Dias ES, Michalsky ÉM, de Andrade HM et al. Field randomized trial to evaluate the efficacy of the Leish-Tec® vaccine against canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Vaccine*. 2016;34(19):2233-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.019>
 14. Shimozako HJ, Wu J, Massad E. The preventive control of zoonotic visceral leishmaniasis: efficacy and economic evaluation. *Comput Math Methods Med*. 2017;2017:4797051. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/4797051>
 15. Marzochi MCA, Marzochi KBF, Fagundes A, Conceição-Silva F. A questão do controle das leishmanioses no Brasil. In: Conceição-Silva F, Alves CR, organizadores. *Leishmanioses do continente americano*. Rio de Janeiro (RJ): Editora Fiocruz; 2014. p.429-63.