



## Vetor ou vetores? Capacidade vetorial e estratégias de controle

## Vector or vectors? Vectorial capacity and control strategies

RIALA6/1757

Claudio CASANOVA\*

\*Endereço para correspondência: Laboratório de Parasitoses por Flagelados, Superintendência de Controle de Endemias. Rua Afonso Pessini, 86, Bairro Pedregulhal, Mogi Guaçu, São Paulo, SP, Brasil, CEP: 13845-206. Tel: 19 3861 1233. E-mail: casanovaclus@gmail.com

Recebido: 17.09.2018 - Aceito para publicação: 28.12.2018

### RESUMO

Variáveis relacionadas a fatores epidemiológicos, ao ambiente, ao agente etiológico, ao vetor e aos reservatórios parecem atuar na determinação dos diferentes cenários de transmissão da leishmaniose visceral no Brasil. No estado de São Paulo a leishmaniose visceral (LV) não apresenta um padrão epidemiológico homogêneo por todas suas regiões, parecendo refletir uma multitude de cenários propícios para a ocorrência da transmissão dentro do território Paulista. *Lutzomyia longipalpis* é composta por um complexo de espécies das quais duas são encontradas no Estado de São Paulo e parecem possuir diferença na capacidade vetorial. É provável que essa diferença seja o fator determinante na caracterização dos diferentes padrões epidemiológicos observados nas diferentes regiões do Estado. No presente estudo, procuramos determinar a distribuição temporal e geográfica das espécies do complexo *Lu. longipalpis*, dos casos caninos e dos casos humanos de LV como elementos chave para ajudar na caracterização de alguns cenários de transmissão da doença e apontar áreas de maior risco para a aquisição da doença. Por outro lado, a recente e inesperada ocorrência de transmissão da LV em localidades sem a presença da *Lu. longipalpis*, caracteriza mais um novo cenário, onde a transmissão da *Leishmania infantum* ao homem se mostrou possível, configurando um novo desafio para as autoridades da saúde pública.

**Palavras-chave.** *Lutzomyia longipalpis*, feromônio, leishmaniose visceral, cenários de transmissão.

### ABSTRACT

Variables related to epidemiological factors, etiologic agent, environment, vector and reservoirs seem to act in determining the different scenarios of transmission of visceral leishmaniasis (VL) in Brazil. In the state of São Paulo, VL does not present a homogeneous epidemiological pattern across all its regions, seeming to reflect a multitude of scenarios conducive to the occurrence of transmission within Paulista territory. *Lutzomyia longipalpis* is composed of a complex of species of which two are found in the state of São Paulo and appear to have a difference in vector capacity. It is likely that this difference is the determining factor in the characterization of the different epidemiological patterns observed in the different regions of the State. In the present study, we sought to determine the temporal and geographic distribution of *Lu. longipalpis* species, canine cases and human cases of VL as key elements to help characterize some scenarios of transmission of the disease and to indicate areas of greater risk for disease acquisition. The recent and unexpected occurrence of VL transmission in localities without the presence of *Lu. longipalpis* characterizes another new scenario, where other species of sand flies can transmit *Leishmania infantum* to man and configuring a new challenge for public health authorities.

**Keywords.** *Lutzomyia longipalpis*, pheromone, visceral leishmaniasis, scenarios of transmission.

## INTRODUÇÃO

Registrar a distribuição geográfica e identificar as possíveis rotas de expansão de doenças transmitidas por artrópodes e seus respectivos vetores é uma informação essencial para a vigilância, bem como para a execução e elaboração de estratégias de controle<sup>1</sup>. A *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva), principal vetor da *Leishmania infantum*, agente etiológico da leishmaniose visceral (LV) nas Américas, é formada por um complexo de espécies, as quais podem ser distinguidas pelo feromônio sexual produzido pelos machos<sup>2</sup>. A existência de um complexo de espécies sempre nos reporta para uma interessante questão epidemiológica: será que estas espécies tem a mesma capacidade vetorial? No Brasil, a expansão geográfica de *Lu. longipalpis* e sua adaptação aos habitats domiciliares nas áreas urbanas por todas as regiões geográficas resultou no aumento da incidência de leishmaniose visceral (LV) canina e humana nos últimos 25 anos<sup>3</sup>. Considerando as diferenças no padrão epidemiológico da LV - principalmente a incidência de casos humanos; a prevalência canina; a abundância de *Lu. longipalpis* nas áreas urbanas; e o feromônio apresentado pelas populações de *Lu. longipalpis* - entre diferentes regiões do Estado de São Paulo, Casanova et al<sup>4</sup> sugeriram que os diferentes quimiotipos de *Lu. longipalpis* - representados pelas populações produtoras de (S)-9-metilgermacreno-B e cembreno-1 - possuem diferentes capacidade vetorial. Se esta afirmação é correta, então se reveste de grande interesse epidemiológico caracterizar estas regiões como representativas de diferentes cenários, dentro dos quais o risco para a ocorrência de casos humanos da doença é diferenciado. Este conhecimento poderia ajudar a direcionar as atividades de controle e torná-las mais efetivas.

A possível participação de outras espécies de flebotomíneos no ciclo de transmissão da *L. infantum*<sup>5</sup> tem sido apontada em algumas poucas localidades do Brasil. Assim como *Lu. longipalpis*, estas espécies são denominadas “espécies permissíveis”, as quais suportam o desenvolvimento da infecção por mais de uma espécie de *Leishmania*<sup>5</sup>. Este critério e, ainda, o encontro repetitivo de fêmeas infectadas por *L. infantum*, permitiu, recentemente, apontar *Migonemyia migonei* (França 1920) como uma das espécies participantes do ciclo de transmissão da LV em um município do Estado de Pernambuco<sup>6</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Área de estudo

O estado de São Paulo está localizado na região Sudeste do Brasil, e faz divisa com os estados de Minas Gerais ao norte e nordeste, Paraná ao sul, Rio de Janeiro a leste, e Mato Grosso do Sul a oeste, e a sudeste com o Oceano Atlântico. Está dividido em 645 municípios totalizando 248.209 km<sup>2</sup>. Seu clima pode ser dividido em sete tipos distintos, em sua maioria são considerados úmidos. De acordo com o sistema de classificação de Köppen, o tipo predominante de clima é o Cwa, que inclui as partes central e leste de São Paulo, definido como tropical de altitude, onde o verão é a estação chuvosa, o inverno é seco, e a temperatura média no verão é acima de 22 °C. Na região oeste (clima Aw), a estação chuvosa é atrasada até o outono, o inverno é seco (a precipitação para o mês mais seco não ultrapassa os 60mm) e a média da temperatura para o mês mais frio é acima de 18 °C.

### Dados sobre os casos de leishmaniose

Os dados sobre os casos humanos foram obtidos junto ao Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde<sup>7</sup> e os casos caninos foram coletados a partir de inquéritos realizados pelos municípios, Instituto Adolfo Lutz e pela Secretaria de Estado da Saúde.

### Dados sobre *Lutzomyia longipalpis*

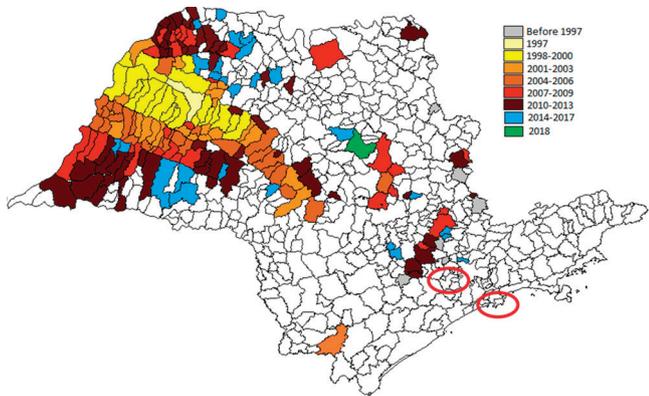
Os dados sobre a distribuição desta espécie foram obtidos por coletas entomológicas feitas durante o desenvolvimento de atividades de vigilância realizadas pela Superintendência de Controle de Endemias da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e durante estudos de campo realizados por diversos autores<sup>4</sup>.

### Espécies do complexo *Lutzomyia longipalpis*

Machos de *Lu. longipalpis* de diferentes municípios foram coletados com aspirador manual e armadilhas luminosas elétricas, tipo CDC, em ambiente domiciliar e peridomiciliar dentro de áreas urbanas, periurbanas e rurais de diversos municípios do estado de São Paulo. As análises dos extratos de feromônio sexual foram realizadas conforme protocolo descrito por Hamilton et al<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

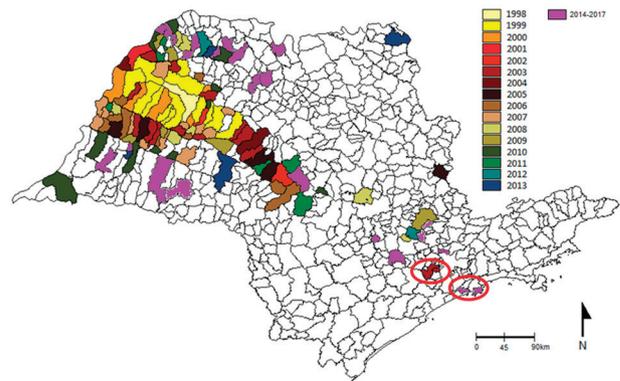
Antes de 1997, *Lu. longipalpis* tinha sido encontrada apenas em áreas rurais de seis municípios do estado de São Paulo, todos localizados nas áreas leste e nordeste do estado. O primeiro registro do vetor em uma área urbana foi em 1997 no município de Araçatuba, situado na região oeste e próximo à fronteira com o estado Mato Grosso do Sul<sup>8</sup>. De 1998 a janeiro de 2018, *Lu. longipalpis* foi encontrado em outros 186 municípios, perfazendo um total de 193 municípios infestados (**Figura 1**).



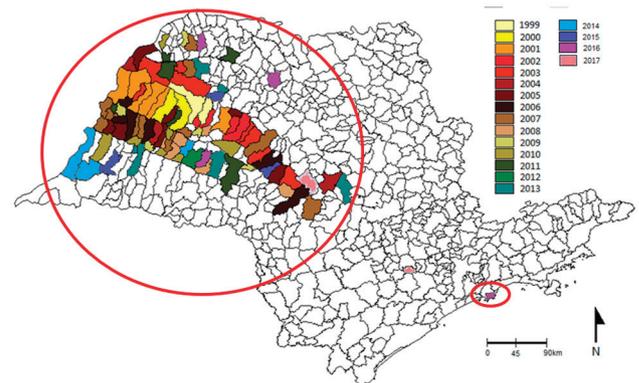
**Figura 1.** Rota de dispersão da *Lutzomyia longipalpis* no período anterior a 1997 até janeiro de 2018, Estado de São Paulo. Os círculos em vermelho chamam atenção da localização de alguns municípios sem a presença da *Lu. longipalpis*

A maior expansão da distribuição de *Lu. longipalpis* aconteceu na parte oeste do estado de São Paulo.

A distribuição temporal e espacial de *Lu. longipalpis* permite observar que a rota de dispersão ocorreu da região noroeste em direção a região sudeste do Estado de São Paulo e a partir desta linha, uma expansão nos sentidos norte e sul. De maneira geral pode-se observar que a presença do vetor precede os casos caninos, que por sua vez antecede os casos humanos (**Figuras 1,2,3**). Em sua maioria os municípios com transmissão de LV estão distribuídos pelo Planalto Ocidental na região oeste do estado de São Paulo, e os casos da doença apresentaram uma rota de expansão semelhante a aquela apresentada pelo vetor (**Figuras 2,3**).



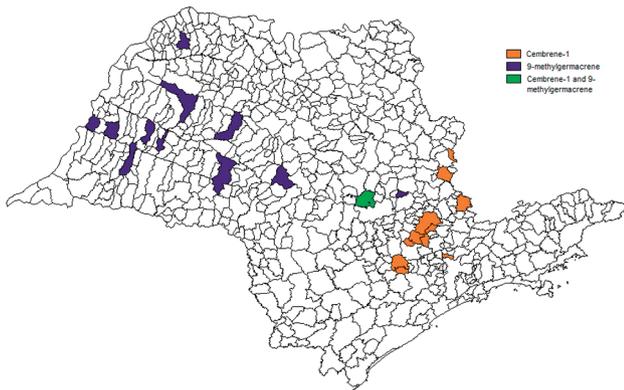
**Figura 2.** Distribuição da ocorrência de casos caninos de leishmaniose visceral no Estado de São Paulo, de acordo com o ano de primeira notificação, no período de 1998 até 2017. Os círculos em vermelho chamam atenção da localização de alguns municípios com ocorrência de casos caninos



**Figura 3.** Distribuição da ocorrência de casos humanos de leishmaniose visceral no Estado de São Paulo, de acordo com o ano de primeira notificação, no período de 1998 até 2017. Os círculos em vermelho chamam atenção para indicar a localização de municípios com ocorrência de casos humanos

Em sua maioria os municípios com transmissão de LV estão distribuídos pelo Planalto Ocidental na região oeste do estado de São Paulo, e os casos da doença apresentaram uma rota de expansão semelhante a aquela apresentada pelo vetor (**Figuras 2,3**). Chama a atenção, localidades dos municípios de Cotia, Embú das Artes (situados na Grande São Paulo) e Guarujá (situado no litoral), as quais apresentaram casos caninos na ausência da *Lu. longipalpis*. É interessante notar que na região leste, *Lu. longipalpis* foi detectada em apenas 28 municípios, um número muito

menor de municípios quando comparado com a região oeste do Estado (**Figura 1**). Embora ocorra a transmissão canina em 14 municípios da região leste do Estado, apenas 2 apresentaram casos humanos da doença: Guarujá - 3 casos e Votorantim - apenas 1 caso. Chama a atenção o fato de *Lu. longipalpis* estar ausente nas localidades do município do Guarujá onde ocorreram casos humanos da doença. A análise química de todas as amostras de machos de *Lu. longipalpis* de 10 municípios na região oeste mostrou que todos produziram (S)-9-metilgermacreno-B (**Figura 4**).



**Figura 4.** Distribuição espacial das duas espécies de *Lutzomyia longipalpis* identificadas pela produção dos feromônios: (S)-9-metilgermacreno-B e cembreno-1, no Estado de São Paulo

Por outro lado, as amostras dos machos de 11 municípios do leste do estado continham cembreno-1 (C-20) e em apenas 1 município foi detectado o (S)-9-metilgermacreno-B (**Figura 4**). No município de São Pedro, localizado na região central do Estado, foi encontrada uma população de (S)-9-metilgermacreno-B, e em adição, dois indivíduos que produziram (S)-9-metilgermacreno-B e cembreno-1 simultaneamente.

As localidades sem a presença da *Lu. longipalpis* e com casos caninos e/ou humanos de LV apresentaram predominância de espécies de reconhecida participação no ciclo de transmissão da *Leishmania braziliensis* Vianna, agente etiológico da leishmaniose cutânea. *Pintomyia fischeri* (Pinto 1926) e *Mi. Migonei* em localidades com apenas casos caninos da doença na região da Grande São Paulo (municípios de Cotia e Embú das Artes)

e *Nyssomyia intermedia* (Lutz & Neiva 1912) e *Mi. Migonei* na Baixada Santista (onde Santos apresenta apenas transmissão canina e Guarujá com casos caninos e humanos de LV).

## DISCUSSÃO

É muito difícil apontar o ano exato em que *Lu. longipalpis* alcançou as áreas urbanas de municípios do Estado de São Paulo, entretanto é muito provável que quando a espécie foi detectada pela primeira vez em Araçatuba, em 1997<sup>8</sup>, ela já estivesse presente nos municípios ao redor, uma vez que estes apresentaram o vetor nas primeiras coletas do ano seguinte, 1998. A partir deste momento, a distribuição espacial e temporal do vetor evidencia uma expansão do oeste para o leste, mais precisamente do noroeste em direção ao sudeste (até a região central do estado). É possível que fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento econômico do Estado, tais como o aumento do transporte de bens e pessoas por rodovias e ferrovias, sejam responsáveis pela dispersão passiva do vetor por toda a região. O pouco tempo transcorrido para detecção, pela primeira vez, do vetor na área urbana de um grande número de municípios da região oeste do Estado a partir de 1997, indica uma dispersão intermunicipal rápida. O fato de que a expansão de casos caninos e humanos no oeste do estado tem seguido a mesma rota de dispersão do vetor, mas com um atraso temporal, não pode ser considerado como uma mera coincidência porque há muito tem sido observado na epidemiologia da LV que a presença do vetor precede os casos caninos e, estes, os casos humanos. O baixo número de municípios que notificaram a presença do vetor na região leste do estado, em contraste ao oeste, não permite apontar uma rota de dispersão nítida. Neste caso, a expansão da doença está, provavelmente, associada à expansão das áreas urbanas em direção às áreas rurais. É bem perceptível a existência de dois padrões epidemiológicos, bastante distintos, da LV nessas duas regiões do estado de São Paulo. Na região oeste, é definido pela ocorrência de casos humanos, alta prevalência de casos caninos, e um grande número de municípios onde a presença de *Lu. longipalpis* foi registrada. Nesta

região, todos os machos analisados mostraram ser da população produtora do feromônio (S)-9metilgermacreno-B. Em contraste, a região leste pode ser caracterizada pela ausência de casos humanos notificados - com exceção do município de Votorantim com apenas um caso da doença - mesmo naqueles municípios onde *Lu. longipalpis* e os casos caninos já estão presentes há mais de 17 anos, baixa prevalência canina e um pequeno número de municípios que registraram a presença do vetor. Todas as amostras de machos analisadas apresentaram o feromônio cembreno-1. Estas observações apoiam a hipótese, aventada por Casanova et al<sup>4</sup>, de que, no Estado de São Paulo, a espécie que produz (S)-9-metilgermacreno-B pode ter uma capacidade vetorial maior do que a espécie produtora de cembreno-1. Diferenças nos parâmetros ecológicos de capacidade vetorial, tais como: abundância, sobrevivência, padrões de alimentação nos hospedeiros e frequência de repasto sanguíneo, podem variar entre estas espécies e necessitam de urgente avaliação<sup>9</sup>. Além disso, a susceptibilidade e interações co-evolutivas com os genótipos de *Leishmania*, que podem influenciar na transmissão do parasito, são parâmetros envolvidos na competência vetorial e podem ser diferentes para as espécies do complexo *Lu. longipalpis*<sup>10</sup>. É interessante notar que os dois principais grupos de *L. infantum*, identificados por tipificação de microssatélites, isolados de cães das regiões noroeste e sudeste de São Paulo<sup>11</sup>, apresentaram distribuição geográfica coincidente com uma das duas espécies *Lu. longipalpis* encontradas no Estado de São Paulo. O presente estudo indica que a composição de diferentes espécies de *Lu. longipalpis* pode ser incorporada na determinação de cenários ecoepidemiológicos de transmissão da LV no Estado de São Paulo. Os resultados sugerem que as populações de *Lu. longipalpis* que produzem cembreno-1 tem uma origem rural e já habitava áreas silvestres da região leste do Estado, enquanto que a população (S)-9-metilgermacreno-B seria a espécie introduzida. A expansão oeste-leste dos casos humanos de LV em Mato Grosso do Sul foi apropriadamente demonstrada por Correa-Antonialli et al<sup>12</sup>, que apontaram, como uma possível causa para a expansão geográfica e

temporal da leishmaniose visceral, a construção do gasoduto Bolívia-Brasil. A mesma hipótese foi considerada para explicar a expansão dos casos humanos e caninos na região oeste do estado<sup>11</sup>. O encontro do mesmo feromônio em machos em uma mesma rota de expansão temporal de oeste para leste no estado de São Paulo também fortalece a hipótese de que populações de (S)-9-metilgermacreno-B de *Lu. longipalpis* foram introduzidas no estado a partir do Mato Grosso do Sul. Informações sobre a rota de dispersão e distribuição das duas espécies de *Lu. longipalpis* são essenciais para o entendimento dos padrões epidemiológicos observados no Estado de São Paulo.

A possível participação de *Pi. fischeri*, *My. migonei* e de *Ny. intermedia* e *My. migonei* no ciclo de transmissão da *Le. infantum* nos municípios de Cotia e Embú das Artes e no município do Guarujá, respectivamente, suscita estudos de capacidade vetorial e o aprimoramento das atividades de vigilância entomológica e epidemiológica<sup>13</sup>.

Muito provavelmente as diferenças do padrão epidemiológico da LV encontrado em diferentes regiões do Estado de São Paulo, caracterizam diferentes cenários de transmissão e podem ser creditadas à participação de diferentes espécies de flebotomíneos presentes nestas regiões. Dando-se ênfase aos parâmetros entomológicos, a distribuição geográfica destas espécies pode ser utilizada para identificar áreas de risco e conseqüentemente definir as prioridades de medidas de controle.

### **Parâmetros populacionais e a ecoepidemiologia da leishmaniose visceral**

A capacidade vetorial (CV) é o número de novas infecções disseminadas por caso por dia realizada por uma população de vetores<sup>14,15</sup>. Pela sua fórmula:  $CV = m \cdot a^2 \cdot b \cdot S^n / -\ln(S)$ , onde m = densidade de fêmeas em relação ao hospedeiro; a = nº médio de picadas/fêmea/dia por hospedeiro; b = nº de fêmeas infectivas; S = sobrevivência diária; pode-se perceber que, essencialmente, os parâmetros de “m” “a” “b” e “S” determinam o número de fêmeas potencialmente infectivas numa população e a frequência de contatos que elas tem com seus hospedeiros em

uma localidade<sup>14,15</sup>.

A avaliação dos parâmetros da CV dentro de um modelo, permite teorizar sobre o efeito de cada estratégia que vem sendo aplicada ou sugerida como método de controle dos vetores da LV no Brasil.

### Inseticida de efeito residual

Pequenas mudanças na taxa de sobrevivência diária (S) provocam substanciais mudanças na proporção de fêmeas que sobrevivem por tempo suficiente para se tornarem infectivas. Assim, uma mortalidade adicional, induzida pela aplicação de adulticida de efeito residual, reduzirá ainda mais a proporção de potenciais transmissores. Por exemplo, se 50% de redução pode ser alcançada em uma população de fêmeas de *Lu. longipalpis* com 80% de sobrevivência diária<sup>9</sup> (S = 0,80), teremos uma taxa de sobrevivência diária de 40% (S = 0,40), ou seja, somente 1% da população sobreviverá até o quinto dia (duração do ciclo gonotrófico, i.e. o tempo, em dias, entre 2 repastos sanguíneos) para transmitir a *L. infantum*. Por exemplo, para uma população inicial de 10.000 fêmeas infectivas somente 100 fêmeas estarão vivas ao final de 5 dias para realizar um novo repasto sanguíneo e transmitir a *Leishmania*. A atuação desta medida de controle se faz sobre a taxa de sobrevivência diária “S”, e sem dúvida, tal redução teria um grande impacto na transmissão:  $CV = ma^2 S^n / -\ln(S)$ .

### Zooprofilaxia

Seria possível usar aves para reduzir a proporção de fêmeas que se alimentam no homem e/ou cão<sup>16</sup>? As aves são refratárias a *Leishmania* e, portanto, um repasto sanguíneo em ave, retardará em pelo menos 5 dias (duração do ciclo gonotrófico) a ocorrência de um repasto infectivo. A atuação é sobre o “a” da fórmula:  $CV = ma^2 S^n / -\ln(S)$ .

A partir desta análise fica fácil perceber que uma primeira ou segunda alimentação em ave fará com que a transmissão só ocorra a partir do terceiro repasto sanguíneo. Em uma população de fêmeas com S = 0,80 somente 10% sobreviverá para realizar o terceiro repasto sanguíneo no décimo dia após o repasto sanguíneo infectante. É interessante, considerar a zooprofilaxia em conjunto com a

aplicação do inseticida de efeito residual, ou seja, uma alimentação em ave para uma população que teve a sobrevivência diária reduzida para 40%, somente 0,01% da população sobreviverá ao final de 10 dias, ou seja, 1 fêmea em 10.000 sobreviverá tempo suficiente para transmitir a *L. infantum*. Sem dúvida, tal redução poderia ser suficiente para interromper a transmissão. No entanto, a manutenção das aves como fonte disponível para a alimentação das fêmeas pode produzir um efeito adverso em termos de controle, pois pode aumentar a população do vetor<sup>16</sup>.

### Feromônio

Machos de *Lu. longipalpis* produzem feromônios atrativos para as fêmeas co-específicas e normalmente, os machos se agrupam sobre os hospedeiros (formando “lek”) para atraírem as fêmeas. A aplicação de inseticida em galinheiros interromperia este “lek” e dispersaria os machos para outros ecótopos (incluindo o canil e o intradomicílio) e, conseqüentemente, também as fêmeas<sup>17</sup>. O objetivo da aplicação de feromônio sintético, em galinheiros, é manter a atração contínua de machos e fêmeas, mesmo quando os machos são mortos pela aplicação de inseticida residual. Na nossa equação de capacidade vetorial, esta intervenção com feromônio e inseticida numa estratégia de tornar os galinheiros como locais de atração e morte dos flebotomíneos, teria efeito sobre “a” aumentando a alimentação em aves (zooprofilaxia) e “S” diminuição da taxa de sobrevivência diária das fêmeas.  $CV = ma^2 S^n / -\ln(S)$

### Coleira impregnada com inseticida

Além de atuar como repelente também mata as fêmeas que conseguem se alimentar no cão. Pode ter um impacto grande na diminuição de fêmeas infectadas. Na “CV” ela tem efeito no “a” para cão e “S”.  $CV = ma^2 S^n / -\ln(S)$

### Manejo ambiental

O objetivo do manejo é tornar o ambiente inadequado para a criação das formas imaturas. Diminuir a densidade de adultos “m” via diminuição da sobrevivência das formas imaturas seria o ideal para o controle. Com certeza, qualquer ação de controle direcionada para as formas

imaturas (modificação ambiental ou inseticidas – biológicos e químicos) dependerá de um melhor conhecimento sobre os criadouros. Desta vez a atuação de controle recai sobre o “**m**” da fórmula:  $CV = ma^2 S^n / -\ln(S)$ . Sem dúvida a diminuição de adultos poderá facilitar o controle dos vetores e, conseqüentemente, da transmissão da *Leishmania*, pois de início, existirá um número menor de flebotomíneos adultos para realizar o contato com a população de hospedeiros.

## CONCLUSÃO

O presente estudo indica que a composição das espécies de *Lu. longipalpis* e de outras espécies de flebotomíneos presentes em regiões com casos de LV canina e/ou humana pode ser incorporada na determinação dos cenários de transmissão da LV no Estado de São Paulo. Estudos de capacidade vetorial das duas espécies do complexo *Lu. longipalpis* e das outras espécies predominantes em áreas de transmissão sem a presença do principal vetor, são os mais indicados para avaliar a real importância epidemiológica destas espécies. A caracterização dos diferentes cenários de transmissão da LV, possibilitará o desenvolvimento de metodologias de controle específicas para cada um deles, focalizando, preferencialmente, aqueles de maior risco e/ou vulneráveis à disseminação e manutenção da doença.

As estimativas dos parâmetros populacionais da “CV” permitem avaliar e esclarecer as relações entre as variáveis entomológicas e destas com a dinâmica de transmissão das leishmanioses. Inseticidas de efeito residual, coleiras impregnadas com inseticida, o uso de feromônios sintéticos e a zooprofilaxia têm um embasamento teórico claro para atuarem na redução de contatos vetor-hospedeiro. No entanto, o controle das formas imaturas, por si só, poderia ter um efeito significativo na redução da densidade populacional das formas adultas “**m**” e, conseqüentemente, melhoraria a eficácia de todas aquelas outras intervenções (que atuam em “**a**” ou “**S**”).  $CV = ma^2 S^n / -\ln(S)$ .

A questão a ser colocada então é: onde estariam as formas imaturas de flebotomíneos?

Neste sentido, faz-se necessário um urgente investimento em estudos que procurem identificar os criadouros preferenciais da *Lu. longipalpis* e de outros vetores.

## REFERÊNCIAS

1. Domanovic D, Giesecke J. How to define an area where transmission of arthropod-borne disease is occurring? *Euro Surveill*. 2012; 17(20):pii=20171. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20171>
2. Hamilton JGC, Maingon RDC, Alexander B, Ward RD, Brazil RP. Analysis of the sex pheromone extract of individual male *Lutzomyia longipalpis* sandflies from six regions in Brazil. *Med Vet Entomol*. 2005;19(4):480-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2005.00594.x>
3. Ministério da Saúde (BR). Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_viscerale.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viscerale.pdf)
4. Casanova C, Colla-Jacques FE, Hamilton JG, Brazil RP, Shaw JJ. Distribution of *Lutzomyia longipalpis* chemotype populations in São Paulo state, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003620. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003620>
5. Dvorak V, Shaw J, Volf P. Parasite Biology: The Vectors. Chapter 3. In: *The Leishmaniasis: Old Neglected Tropical Diseases*. Brusck F, Gradoni L editors; 2017. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-72386-0>
6. Guimarães VC, Pruzinova K, Sadlova J, Volfova V, Myskova J, Brandão Filho SP et al. *Lutzomyia migonei* is a permissive vector competent for *Leishmania infantum*. *Parasit Vectors*. 2016;9:159. <https://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1444-2>

7. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Dados estatísticos da Leishmaniose Visceral de 1999 a 2017. [acesso 2018 Abr 18]. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/leishv\\_dados.html](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/leishv_dados.html)
8. Costa AIP, Casanova C, Rodas LAC, Galati EAB. Atualização da distribuição geográfica e primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 1997;31(6):632-3.
9. Galvis-Ovallos F, Casanova C, Pimentel Bergamaschi D, Galati EAB. A field study of the survival and dispersal pattern of *Lutzomyia longipalpis* in an endemic area of visceral leishmaniasis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(4):e0006333. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006333>
10. Araki AS, Vigoder FM, Bauzer LG, Ferreira GE, Souza NA, Araújo IB et al. Molecular and behavioral differentiation among Brazilian populations of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(1):e365. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000365>
11. Motoie G, Ferreira GEM, Cupolillo E, Canavez F, Pereira-Chioccola VL. Spatial distribution and population genetics of *Leishmania infantum* genotypes in São Paulo State, Brazil, employing multilocus microsatellite typing directly in dog infected tissues. *Infect Genet Evol*. 2013;18:48-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.031>
12. Correa-Antonialli SA, Torres TG, Paranhos-Filho AC, Tolezano JE. Spatial analysis of American visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul state, Central Brazil. *J Infect*. 2007; 54(5): 509-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.08.004>
13. Galvis-Ovallos F, da Silva MD, Bispo GB, de Oliveira AG, Neto JR, Malafronte RD et al. Canine visceral leishmaniasis in the metropolitan area of São Paulo: *Pintomyia fischeri* as potential vector of *Leishmania infantum*. *Parasite*. 2017;24:2. <https://dx.doi.org/10.1051/parasite/2017002://>
14. Reisen WK. Estimation of vectorial capacity: introduction. *Bull Soc Vector Ecol*. 1989; 14:39-40
15. Casanova C, Natal D, Santos FAM. Survival, population size and gonotrophic cycle duration of *Nyssomyia neivai* (Diptera: Psychodidae) at an endemic area of American cutaneous leishmaniasis in southeastern Brazil. *J Med Entomol*. 2009;46(1):42-50. <https://dx.doi.org/10.1603/033.046.0106>
16. Alexander B, de Carvalho RL, MacCallum H, Pereira MH. Role of the domestic chicken (*Gallus gallus*) in the epidemiology of urban visceral leishmaniasis in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(12):1480-5. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0812.010485>
17. Kelly DW, Dye C. Pheromones, kairomones and the aggregation dynamics of the sandfly *Lutzomyia longipalpis*. *Anim Behav*. 1997;53(4):721-31. <https://dx.doi.org/10.1006/anbe.1996.0309>