



ANA PAULA TAVARES PEREIRA

**IMPACTO DA PULVERIZAÇÃO RESIDUAL DOMICILIAR
NO CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM UMA
ÁREA URBANA NO SUDESTE DO BRASIL**

LAVRAS-MG

2024

ANA PAULA TAVARES PEREIRA

**IMPACTO DA PULVERIZAÇÃO RESIDUAL DOMICILIAR NO CONTROLE DA
LEISHMANIOSE VISCERAL EM UMA ÁREA URBANA NO SUDESTE DO BRASIL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Sanidade Animal e Saúde Coletiva, para a obtenção do título de Mestre.

Prof.^a Dr.^a Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha

Orientadora

Dr.^a Maria Helena Franco Morais

Coorientadora

Dr.^a Mirian Silvia Braz

Coorientadora

LAVRAS-MG

2024

Para referenciar este documento: PEREIRA, Ana Paula Tavares. **Impacto da pulverização residual domiciliar no controle da leishmaniose visceral em uma área urbana no sudeste do Brasil**. Orientadora: Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha. 2024. 89 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado acadêmico em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2024.

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Pereira, Ana Paula Tavares.

Impacto da pulverização residual domiciliar no controle da leishmaniose visceral em uma área urbana no sudeste do Brasil / Ana Paula Tavares Pereira. - 2024.

89 p. : il.

Orientador(a): Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha.

Coorientador(a): Maria Helena Franco Morais, Mirian Silva

Braz.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2024.

Bibliografia.

1. Análise temporal. 2. Controle vetorial. 3. Leishmania. I. Rocha, Christiane Maria Barcellos Magalhães da. II. Morais, Maria

ANA PAULA TAVARES PEREIRA

**IMPACTO DA PULVERIZAÇÃO RESIDUAL DOMICILIAR NO CONTROLE DA
LEISHMANIOSE VISCERAL EM UMA ÁREA URBANA NO SUDESTE DO BRASIL
INDOOR RESIDUAL SPRAYING IMPACT ON THE CONTROL OF VISCERAL
LEISHMANIASIS IN AN URBAN AREA IN SOUTHEASTERN BRAZIL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Sanidade Animal e Saúde Coletiva, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 19 de dezembro de 2024.

Prof.^a Dr.^a Thelma Sáfadi – UFLA

Dr.^a Maria Helena Franco Morais – SMSA/PBH-MG

Prof. Dr. Sidney de Almeida Ferreira – UFLA

Prof.^a Dr.^a Christiane Maria Barcellos Magalhães da Rocha

Orientadora

Dr.^a Maria Helena Franco Morais

Coorientadora

Dr.^a Mirian Silvia Braz

Coorientadora

LAVRAS-MG

2024

À Deus Pai, à minha querida mãe e a todos os animais que passaram pela minha vida.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a Jesus Cristo e a Maria Santíssima por me permitirem trilhar esse caminho.

A meus pais, em especial a minha mãe, que sempre apoiou meus objetivos e sonhos e me acompanhou na trajetória do mestrado.

A minha irmã, por todo apoio, ajuda e companheirismo.

A minha orientadora Prof^a. Christiane (Kitty), por todo carinho, apoio, companheirismo e conhecimento que me foi passado em todos os momentos do mestrado.

As minhas coorientadoras Dr^a. Maria Helena e Dr^a. Mirian, por toda ajuda, conhecimento e apoio.

A meus colegas e ao Núcleo de Estudos Saúde Única por todo companheirismo e conhecimento.

A Secretaria de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, por todo apoio ao projeto e pelos dados gentilmente cedidos.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, pelo apoio e incentivo.

A Universidade Federal de Lavras, pela oportunidade.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao povo brasileiro, pelo apoio financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Muito Obrigada!

A compaixão pelos animais está intimamente ligada a bondade de caráter, e quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem.

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é considerada uma zoonose negligenciada, de grande importância para a saúde pública no mundo. No Brasil é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* e transmitida pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. A forma da doença no cão, principal reservatório no ciclo urbano da LV, é a leishmaniose visceral canina (LVC). O programa de controle da LV no Brasil, envolve o diagnóstico de casos humanos, bem como o controle dos reservatórios e vetores. A pulverização residual domiciliar é uma estratégia integrada ao programa e consiste na aplicação de inseticida de efeito de ação prolongada no ambiente, objetivando atingir o vetor adulto. Em vista disso, o objetivo de estabelecer um modelo de série histórica para testar e avaliar o impacto da pulverização domiciliar na leishmaniose visceral canina no município de Belo Horizonte (BH), capital do estado de Minas Gerais (MG). Foi realizado um estudo observacional longitudinal retrospectivo de séries temporais, de 2006 a 2018, a partir de dados secundários da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais. Foi fornecido um banco de dados contendo os registros das pulverizações domiciliares e outro com os resultados de inquéritos sorológicos em cães para LVC. Foram calculados, mensalmente, a proporção de cães sororreagentes ($PCS = [\text{cães soropositivos}/\text{cães testados} \times 100]$) e a taxa de sucesso de pulverização ($TSP = [\text{número de pulverizações realizadas}/\text{total de pulverizações programadas} \times 100]$). A análise de séries temporais foi realizada no *software* Gretl. Os resultados do modelo ARMAX demonstraram relação temporal entre as variáveis PCS e TSP. Ademais, para PCS há relação temporal com defasagem de um mês (76,8%) e sete meses (20%). Com relação a PCS e TSP a relação temporal possui uma defasagem no tempo t (5%) e outra de três meses (-5%). Além disso, foram detectados *outliers* nos meses de janeiro/2011, dezembro/2014, agosto/2015, novembro/2018 e um ponto de intervenção em outubro/2013. Mediante esse resultado, sugere-se um indicativo de efetividade do controle químico na diminuição de 0,06% da infecção canina para cada unidade adicional de TSP. Embora demonstrada baixa influência, a pulverização domiciliar parece ser capaz de induzir uma redução da proporção de cães positivos. Deve-se atentar para diversos fatores que afetam essa correlação. Esse estudo contribuiu para um melhor entendimento em relação ao controle químico para LV, bem como para o aperfeiçoamento das suas medidas de controle, utilizando esse município como modelo.

Palavras-chave: Análise temporal; Controle vetorial; *Leishmania*.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is considered a neglected zoonosis of great importance to public health worldwide. In Brazil, it is caused by the protozoan *Leishmania infantum* and transmitted by the sandfly *Lutzomyia longipalpis*. The canine form of the disease, the main reservoir in the urban VL cycle, is known as canine visceral leishmaniasis (CVL). The VL control program in Brazil involves diagnosing human cases, as well as controlling reservoirs and vectors. Indoor residual spraying is an integrated strategy in the program, consisting of applying long-acting insecticides in the environment to target adult vectors. Given this context, the objective was to establish a historical series model to test and evaluate the impact of indoor spraying on canine visceral leishmaniasis in the municipality of Belo Horizonte (BH), the capital of the state of Minas Gerais (MG). A retrospective longitudinal observational time-series study was conducted from 2006 to 2018, using secondary data from the Municipal Health Department of Belo Horizonte, Minas Gerais. A database containing records of indoor spraying and another with the results of canine CVL surveys were provided. Monthly calculations were performed for the proportion of seroreactive dogs ($PSC = [\text{seropositive dogs}/\text{tested dogs} \times 100]$) and the spraying success rate ($SSR = [\text{number of completed sprays}/\text{total of scheduled sprays} \times 100]$). The time-series analysis was conducted using Gretl software. The results of the ARMAX model demonstrated a temporal relationship between the PSC and SSR variables. Furthermore, PSC showed a temporal relationship with a one-month lag (76.8%) and a seven-month lag (20%). Regarding PSC and SSR, the temporal relationship had a lag at time t (5%) and another with a three-month lag (-5%). Additionally, outliers were detected in January 2011, December 2014, August 2015, November 2018, and an intervention point in October 2013. Based on these results, the findings suggest evidence of the effectiveness of chemical control, reducing CVL cases by 0.06% for each additional unit of SSR. Although the influence was shown to be low, indoor spraying appears capable of inducing a reduction in the proportion of positive dogs. Attention must be paid to various factors affecting this correlation. This study contributed to a better understanding of chemical control for VL, as well as to improving control measures, using this municipality as a model.

Keywords: Temporal analysis; Vector control; *Leishmania*.

INDICADORES DE IMPACTO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose negligenciada de grande importância para a saúde pública mundial, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* spp., especialmente em áreas urbanas, onde o cão é o principal reservatório da doença. A transmissão no Brasil ocorre por meio do vetor *Lutzomyia longipalpis*, conhecido como mosquito-palha, e a doença pode levar a óbitos humanos se não tratada adequadamente. O controle da LV envolve ações integradas, como o diagnóstico e tratamento de casos humanos, o controle de reservatórios caninos e a aplicação de medidas de controle vetorial, como a pulverização residual domiciliar (PRD), que consiste na aplicação de inseticidas de efeito residual em ambientes intradomiciliares e peridomiciliares. Este estudo, realizado em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA/BH), utilizou o método ARMAX para analisar a relação temporal entre a taxa de sucesso de pulverização (TSP) e a proporção de cães sororreagentes (PCS) para leishmaniose visceral. A análise permitiu identificar padrões e tendências nos dados, além de detectar pontos de intervenção e outliers na série histórica, que podem estar relacionados a eventos críticos que impactam a efetividade das ações de controle. A redução da PCS, observada após a aplicação da PRD, contribui para a diminuição do risco de transmissão da doença para humanos, reforçando a importância das ações de controle vetorial. Dessa forma, a avaliação da efetividade do programa permite identificar quais ações são mais eficazes, possibilitando a otimização dos recursos financeiros e a priorização de medidas, que realmente impactam na redução da transmissão da doença. A educação em saúde e a conscientização da população sobre a importância do controle vetorial são aspectos essenciais para a sustentabilidade das medidas a longo prazo, enquanto a PRD deve ser realizada de forma responsável, considerando os impactos ambientais e a necessidade de minimizar riscos ao ecossistema. Os resultados obtidos têm potencial para influenciar diretamente as políticas públicas de controle da LV em Belo Horizonte, mas também podem servir como modelo para outros municípios e estados que enfrentam desafios semelhantes. O trabalho contribui para a formação de recursos humanos, envolvendo docentes, estudantes de pós-graduação e profissionais da área de saúde pública, e está alinhado aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas para a Agenda 2030. De forma direta está alinhado ao ODS 3 - Saúde e Bem-estar, a contribuir para a redução da incidência de uma doença negligenciada que afeta populações vulneráveis, e ao ODS 11 - Cidades e Comunidades Sustentáveis, ao promover ações que melhoram as condições de vida em áreas urbanas. E de forma indireta alinha-se ao ODS 1 - Erradicação da pobreza, ao contribuir para a melhoria das condições de saúde em comunidades carentes, e ao ODS 10 - Redução das desigualdades, ao garantir acesso equitativo às ações de controle da doença.

IMPACT INDICATORS

Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected zoonosis of great importance to global public health, caused by protozoa of the genus *Leishmania* spp., especially in urban areas where dogs are the main reservoir of the disease. In Brazil, transmission occurs through the vector *Lutzomyia longipalpis*, known as the sandfly, and the disease can lead to human fatalities if not treated properly. The control of VL involves integrated actions, such as the diagnosis and treatment of human cases, the control of canine reservoirs, and the implementation of vector control measures, such as residual household spraying (RHS), which consists of the application of residual-effect insecticides in intra- and peri-domiciliary environments. This study, conducted in partnership with the Municipal Health Department of Belo Horizonte (SMSA/BH), used the ARMAX method to analyze the temporal relationship between the spraying success rate (SSR) and the proportion of seroreactive dogs (PSD) for visceral leishmaniasis. The analysis allowed for the identification of patterns and trends in the data, as well as the detection of intervention points and outliers in the historical series, which may be related to critical events that impact the effectiveness of control actions. The reduction in PSD observed after the application of RHS contributes to the decrease in the risk of disease transmission to humans, reinforcing the importance of vector control actions. Thus, the evaluation of the program's effectiveness allows for the identification of which actions are most effective, enabling the optimization of financial resources and the prioritization of measures that truly impact the reduction of disease transmission. Health education and raising public awareness about the importance of vector control are essential aspects for the long-term sustainability of measures, while RHS must be carried out responsibly, considering environmental impacts and the need to minimize risks to the ecosystem. The results obtained have the potential to directly influence public policies for VL control in Belo Horizonte, but they can also serve as a model for other municipalities and states facing similar challenges. The work contributes to the training of human resources, involving faculty, graduate students, and public health professionals, and is aligned with the United Nations Sustainable Development Goals (SDGs) for the 2030 Agenda. Directly, it aligns with SDG 3 - Health and Well-being, by contributing to the reduction of the incidence of a neglected disease that affects vulnerable populations, and with SDG 11 - Sustainable Cities and Communities, by promoting actions that improve living conditions in urban areas. Indirectly, it aligns with SDG 1 - No Poverty, by contributing to improving health conditions in underserved communities, and with SDG 10 - Reduced Inequalities, by ensuring equitable access to disease control actions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo de vida da <i>Leishmania</i> spp. no hospedeiro humano e no vetor (flebotomíneo).....	22
Figura 2 - Mapa do status mundial da Leishmaniose Visceral e Tegumentar.....	23
Figura 3 - Fases do ciclo de vida do flebotomíneo <i>Lutzomyia longipalpis</i>	30
Figura 4 - Ciclo de vida do <i>Lutzomyia longipalpis</i>	31
Figura 5 - Mapa do município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com a divisão em regionais administrativas e áreas de abrangência em saúde.....	60

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Distribuição de imóveis pulverizados, segundo local de pulverização no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....67
- Gráfico 2 - Proporção de imóveis pulverizados, segundo local de pulverização no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....67
- Gráfico 3 - Séries temporais proporção de cães sororreagentes (PCS) para leishmaniose visceral canina e taxa de sucesso da pulverização (TSP) para seu controle, no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....69
- Gráfico 4 - Correlogramas dos resíduos pelo Teste de Box-Pierce com 24 *lags*, demonstrando estacionariedade e ruído branco. FAC: função de autocorrelação; FACP: função de autocorrelação parcial.....72

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Equação do modelo ARMAX.....	64
Quadro 2 - Equação do modelo ARMAX com os coeficientes.....	70

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Quantidade de cães testados para leishmaniose visceral canina, animais positivos no diagnóstico e proporção de cães sororreagentes (PCS) para cada ano, no período de 2006 a 2018, no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....65
- Tabela 2 - Número de casos de leishmaniose visceral humana e coeficiente de incidência (CI) por 100.000 habitantes para cada ano, no período de 2006 a 2018, no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....65
- Tabela 3 - Distribuição de imóveis demandados para a pulverização no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil no período de 2006 a 2018.....66
- Tabela 4 - Distribuição das recusas à pulverização domiciliar no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.....68
- Tabela 5 - Parâmetros, coeficientes, erro padrão e p-valor do modelo ARMAX. Nível de significância $p\text{-valor} \leq 0,05$. BIC: Critério Bayesiano de Schwarz; AIC: Critério de Akaike; HIC: Critério Hannan-Quinn.....71

LISTA DE SIGLAS

LV	Leishmaniose Visceral
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
BH	Belo Horizonte
MG	Minas Gerais
PCS	Proporção de cães sororreagentes
TPS	Taxa de sucesso de pulverização
PVCLV	Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral Canina
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
LT	Leishmaniose Tegumentar
LM	Leishmaniose Mucocutânea
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
RMBH	Região Metropolitana de Belo Horizonte
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
PRD	Pulverização residual domiciliar
PPTI	Pinturas de parede tratadas com inseticida
RTI	Rede tratadas com inseticida
CDI	Coleiras impregnadas com deltametrina a 4%
DDT	Dicloro difenil tricloroetano
ARIMA	Autorregressivo integrado de médias móveis
ARMA	Autorregressivo de médias móveis

LISTA DE SIGLAS

SARIMA	Autorregressivo integrado de médias móveis sazonal
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
ARIMAX	Modelo autorregressivo integrado de médias móveis com variáveis exógenas
IDHM	Índice de desenvolvimento humano municipal
PIB	Produto Interno Bruto
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SCZOO	Sistema de Informação de Controle de Zoonoses
ISC	Inquéritos sorológicos censitários
DE	Demanda espontânea
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
IFAs	Ensaio de imunofluorescência indireta
DPP	Dual Path-Platform
ARMAX	Autorregressivo de médias móveis com variáveis exógenas
AR	Autorregressivo
MA	Médias móveis
X	Variável exógena
AIC	Critério de Informação de Akaike
BIC	Critério Bayesiano de Schwarz
HIC	Critério de Hannan-Quinn

SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE.....	19
1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
2.1 Leishmaniose.....	22
2.2 Epidemiologia da Leishmaniose Visceral.....	25
2.3 Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Canina.....	28
2.4 Vetor.....	31
2.5 Estratégias de Controle.....	35
2.5.1 Pulverização Residual Domiciliar.....	41
2.6 Análise de Séries Temporais em Epidemiologia.....	43
REFERÊNCIAS.....	45
SEGUNDA PARTE.....	59
ARTIGO - IMPACTO DA PULVERIZAÇÃO RESIDUAL DOMICILIAR NO CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM UMA ÁREA URBANA NO SUDESTE DO BRASIL.....	60
1 INTRODUÇÃO.....	60
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	61
2.1 Área de Estudo.....	61
2.2 Fonte dos Dados.....	62
2.3 Indicador de Morbidade de LVH.....	64
2.4 Indicador de Morbidade de LVC.....	64
2.5 Indicador de Controle Químico.....	64
2.6 Análises Estatísticas.....	65

SUMÁRIO

2.6.1	Análises Descritivas.....	65
2.6.2	Análises de Séries Temporais.....	65
3	RESULTADOS.....	66
3.1	Análises Descritivas.....	66
3.2	Séries Históricas.....	70
4	DISCUSSÃO.....	75
5	CONCLUSÕES.....	82
	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	83
	REFERÊNCIAS.....	84

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose visceral - LV é uma zoonose negligenciada de distribuição mundial. A maior parte dos casos é causada pelo protozoário tripanossomatídeo *Leishmania infantum*. No entanto, a *L. donovani* em países do Velho Mundo também podem causar a doença. É transmitida por meio de flebotomíneos dos gêneros *Phlebotomus*, no Velho Mundo, e *Lutzomyia* no Novo Mundo. A espécie *L. longipalpis* representa um dos principais vetores na transmissão e manutenção de LV em ambientes urbanos nas Américas (Ready, 2014).

O vetor hematófago, conhecido no Brasil popularmente como mosquito-palha, possui atividade crepuscular e noturna. Realiza oviposição em matéria orgânica como solos úmidos, serrapilheira, fezes, onde os ovos desenvolvem-se, em sequência, nas fases de larva, pupa e adultos com asas (Sasidharan; Saudagar, 2021). Pela sua característica generalista alimenta-se de uma gama de espécies de animais, incluindo cães, gatos e animais silvestres. A doença no cão é denominada leishmaniose visceral canina - LVC, sendo este considerado reservatório da LV em áreas urbanas (Sousa-Paula *et al.*, 2020).

Anteriormente, caracteriza-se por ser uma doença predominante em áreas rurais, entretanto com o desmatamento e crescimento das cidades o vetor adaptou-se a esses ambientes e atualmente está presente em grandes municípios urbanos brasileiros com Belo Horizonte, Minas Gerais (Silva *et al.*, 2024). A cidade é endêmica para a doença apresentando casos humanos e caninos (Bruhn *et al.*, 2018a). Diante disso, é aplicado no município o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), que é nacional e estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil (Ministério da Saúde, 2006). Este envolve ações visando o diagnóstico e tratamento de casos humanos, diagnóstico e controle de reservatórios caninos e controle de vetores. Essas medidas integradoras corroboram com a abordagem Saúde Única, a qual demonstra a união indissociável entre saúde humana, animal e meio ambiente na execução das atividades (Dantas-Torres *et al.*, 2019).

Dentre as medidas disponíveis para o controle vetorial e a preconizada pelo PVCLV, tem-se a pulverização residual domiciliar. Esta caracteriza-se pela aplicação de inseticida de efeito residual em ambientes intradomiciliares e peridomiciliares de habitações. Utiliza-se inseticidas da classe dos piretróides devido a sua menor toxicidade e maior segurança para humanos, animais e meio ambiente (Ministério da Saúde, 2006). Quando utilizada, a pulverização é uma estratégia efetiva na diminuição da densidade vetorial. No entanto, ainda

se discute a efetividade do método na diminuição de casos humanos e caninos de LV (Faber *et al.*, 2022).

Avaliar o impacto de medidas de controle e efetividade do PVCLV é um desafio. Nesse contexto, ferramentas de análise de série de séries temporais são essenciais no monitoramento do programa e dos métodos executados. É importante considerar na análise da série temporal os componentes que incluem tendência e sazonalidade. Ademais, tornar a série estacionária, ou seja, com os valores em torno de uma média constante, é um importante passo a se realizar para ajustar um modelo. Os modelos Box e Jenkins são muito utilizados em estudos epidemiológicos visando a avaliação de tendências na prevalência de doenças, a identificação de sazonalidade na densidade de um vetor, bem como fazer previsões (Morettin, 2006).

Isto posto, esse estudo teve como objetivo estabelecer um modelo de série temporal para testar e avaliar o impacto da pulverização domiciliar na leishmaniose visceral canina em uma área urbana de alta complexidade, como BH/MG, por meio da aplicação do modelo ARMAX. Essa proposta auxiliará a buscar métodos para avaliar o PVCLV na sua integralidade, para tanto foi feito levantamento bibliográfico para dar suporte a metodologia e discussão dos resultados do artigo apresentado na parte dois.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Leishmaniose

A Leishmaniose é uma zoonose presente na lista de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial de Saúde (OMS), a qual ainda se apresenta como uma das mais devastadoras devido a sua complexidade epidemiológica e seu alto potencial de mortalidade em populações vulneráveis (Gijón-Robles *et al.*, 2021; Ready, 2014). É causada por protozoários tripanossomatídeos do gênero *Leishmania* spp. e transmitida por flebótomos dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*. Possui distribuição mundial em 88 países, os quais o Brasil apresenta importância na prevalência das formas visceral e tegumentar (Ready, 2014; Sasidharan; Saudagar, 2021). Anteriormente caracterizava-se pela alta prevalência em zonas rurais e próximas de matas, entretanto com o avanço da urbanização e desmatamento os vetores se adaptaram a ambientes urbanos (Sousa-Paula *et al.*, 2020).

Atinge humanos e animais, como cães, gatos, roedores, preguiças e raposas (Vilas-Boas *et al.* 2024; Sasidharan; Saudagar, 2021). No estudo de Shokri *et al.*, (2017), foi observado uma prevalência de 10% em chacais, lobos e raposas. Em humanos tende a atingir populações com menor índice de desenvolvimento socioeconômico infectando sobretudo idosos, crianças e pessoas imunossuprimidas de países como Bangladesh, Etiópia, Irã, Colômbia, Bolívia, Peru e Brasil (Blaine; Bradley, 2022). Em 1913, houve a primeira descrição de um caso de leishmaniose humana no Brasil e supõe-se que seja um caso autóctone (Ministério da Saúde, 2024a).

Possui três apresentações clínicas, leishmaniose tegumentar (LT), leishmaniose mucocutânea (LM) e leishmaniose visceral - LV (Blaine; Bradley, 2022). A leishmaniose tegumentar abrange a forma cutânea da doença, possuindo distribuição global, tanto no Velho Mundo quanto no Novo Mundo (Américas) (Ready, 2014). É estimado que ocorra de 600.000 a 1 milhão de novos casos anualmente em todo mundo. E cerca de 95% dos casos de LT ocorrem nas regiões das Américas, da bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central (WHO, 2023a). A LT é associada aos protozoários *L. major*, *L. tropica* e *L. aethiopica*, no Velho Mundo, e aos *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis* no Novo Mundo (Blaine; Bradley, 2022; PAHO, 2024). Após a picada do flebótomo desenvolve-se, em 2 semanas a meses, uma lesão dérmica local de forma concêntrica ulcerativa com presença de tecido granuloso e fibrina. A lesão causada pela *L. braziliensis* tende a ser maior durante o processo de recuperação quando comparada a *L. mexicana* (Herwaldt; Arana; Navin, 1992).

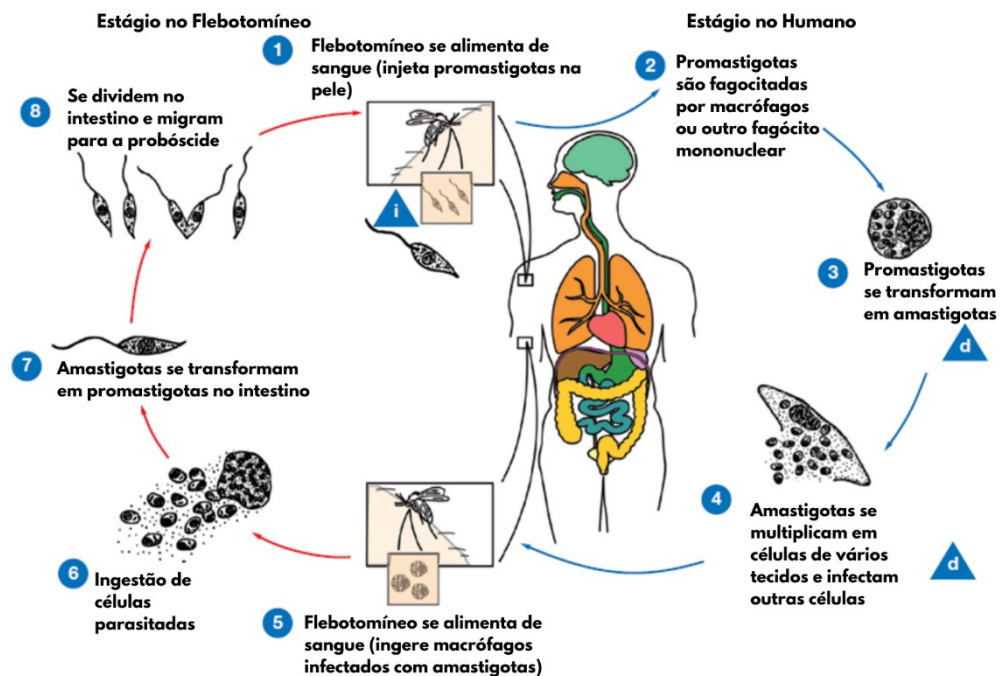
A forma clínica leishmaniose mucocutânea é causada frequentemente pelas espécies de *Leishmania* spp., *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. guyanensis*, presentes no Novo Mundo. Os casos referentes as espécies do Velho Mundo caracterizam-se por haver menor envolvimento da cavidade nasal, além de melhor prognóstico de tratamento. As lesões afetam a mucosa nasal causando ulceração e hipertrofia inflamatória. Em alguns casos pode levar a desconfiguração do rosto dos pacientes afetados e comprometimento da via aérea superior (Blaine; Bradley, 2022). Mais de 90% dos casos de LM ocorrem nas regiões da Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru (WHO, 2023a).

A leishmaniose visceral ou calazar é uma doença com apresentação crônica e sistêmica de importância no Brasil e no mundo pelo seu alto índice de letalidade, chegando a 95% dos casos não tratados (WHO, 2023a; Vilas-Boas *et al.* 2024). É causada pelo protozoário *L. donovani*, nas regiões da Índia e Leste africano, e pela *L. infantum*, no continente Americano, Mediterrâneo e Oriente Médio (Blaine; Bradley, 2022). A transmissão se dá sobretudo por flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, sendo a espécie *L. longipalpis* uma das de maior importância na manutenção da transmissão da LV nos municípios brasileiros (Ministério da Saúde, 2024c). Os sintomas mais comuns são hepatoesplenomegalia, anorexia, febre prolongada e pancitopenia. Muitos indivíduos são assintomáticos ou levam anos para manifestar a doença clínica (Ready, 2014). A co-infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças imunossupressoras tende a elevar o risco de mortalidade para a LV (Brunh *et al.*, 2018a).

A apresentação clínica em cães é a leishmaniose visceral canina - LVC, causada pela espécie *L. infantum*. A doença está presente em mais de 50 países em todos os continentes (Vilas-Boas *et al.* 2024). A maior parte dos animais infectados são assintomáticos, como presenciado por Sharifi *et al.*, (2017) em que apenas dois dos 473 animais infectados testados apresentaram sinais clínicos. No trabalho de Carvalho *et al.* (2018), dos 140 cães utilizados 39 eram sintomáticos e 101 assintomáticos. Entretanto, quando presentes os sintomas são anemia, anorexia, hepatoesplenomegalia, onicogrifose, alopecia e alterações renais, os quais podem levar a morte. Mesmo administrando o tratamento, o protozoário persiste no organismo em baixas cargas parasitárias. Em vista disso, o cão é considerado o reservatório da LV em municípios, facilitando a transmissão para os vetores e contribuindo para a manutenção da doença no ambiente (Acosta *et al.*, 2015; Vilas-Boas *et al.* 2024). Entretanto, animais selvagens podem ser considerados como potenciais reservatórios secundários (Sharifi *et al.*, 2017).

O ciclo da *Leishmania* spp. é heteroxênico, o qual o agente se desenvolve em um hospedeiro vertebrado e um vetor invertebrado, apresentando diferenciação morfológica de acordo com a Figura 1. No vetor possui a forma promastigota e no hospedeiro diferencia-se em amastigota (Sasidharan; Saudagar, 2021). Após o repasto sanguíneo realizado pelo flebotomo em um hospedeiro infectado, o protozoário adentra o vetor e sofre diferenciações até adquirir a forma de promastigota metacíclica. Essa última é capaz de locomover-se até a glândula salivar na probólide do flebotomo, onde é inoculada no hospedeiro durante o posterior repasto sanguíneo. No hospedeiro, o tripanossomatídeo é fagocitado por macrófagos, onde adquire a forma amastigota (Ready, 2014; Sasidharan; Saudagar, 2021).

Figura 1- Ciclo de vida da *Leishmania* spp. no hospedeiro humano e no vetor (flebotomíneo).



Fonte: Adaptado de Blaine e Bradley (2022).

Na América Latina, a prevalência da LV é de 38,8% (Gutiérrez-Ocampo *et al.*, 2021), contrastando com países como Sudão e Irã, em que a prevalência é de 18% e 2%, respectivamente (Ahmed *et al.*, 2022; Rostamian *et al.*, 2021). No continente americano o Brasil é o principal país endêmico para a LV (WHO, 2023a). Embora seja considerada uma doença de países tropicais, a LV é endêmica em alguns países europeus, principalmente, aqueles que possuem situações de elevada prevalência de cães em áreas de foco havendo casos importados do continente Africano e das Américas (WHO, 2023a).

Em 2022 foi observado na Colômbia e Venezuela uma diminuição de 66% e 20%, respectivamente, dos casos de LV quando comparados ao ano de 2017. Apesar disso, o Paraguai vem aumentando o número de casos de LV e é o único país, atualmente, que possui maior número de casos de LV do que de LT (OPAS, 2023).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, no ano de 2024 foram diagnosticados 482 casos novos de LV (Ministério da Saúde, 2024b). Os estados com maior número de casos de LV são os que integram a região Nordeste, Norte e Sudeste (Ministério da Saúde, 2024b). Até 1993, 95,4% dos casos de LV eram restritos ao norte e nordeste do país. A partir do ano de 2003, essas áreas apresentaram 78,1% dos casos, o que demonstrou o aumento dos casos de LV nas regiões sudeste e centro-oeste do país, que passaram a responder por 21,8% (Ministério da Saúde, 2006). Maia *et al.*, (2016) realizaram um estudo na cidade de Pé de Areia, Bahia, que demonstrou uma soroprevalência de 46,2% para a infecção por *Leishmania* spp. Entre os anos de 1995 e 2010, houve 53.633 novos casos de LV, com incidência média anual de 3.352 casos.

Atualmente, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (OPAS, 2023), houve uma redução de 57% no número de casos de LV nas Américas ao comparar os números dos anos de 2017 e 2022. Em 2017, foram notificados 4.228 novos casos de LV, o maior número registrado desde 2001. Nos anos de 2021 e 2022 o Brasil registrou os menores números de casos de LV, representando uma diminuição de 59% (OPAS, 2023).

Em Minas Gerais, na cidade de Governador Valadares, entre 2008 e 2011, foram confirmados 86 casos autóctones de LV, com uma taxa de letalidade de 16,2% (Barata *et al.*, 2013). No mesmo estado, em Belo Horizonte, no período de 1993 a 2007, Lopes *et al.*, (2010) observaram um total de 994 casos e taxa de letalidade média de 11,7%, além de uma tendência de aumento na incidência da doença ao longo do tempo. Já Araújo *et al.* (2013) verificaram uma incidência média de 6,2 casos/100.000 habitantes, com letalidade de 14,7%, nos anos de 2007 a 2009. Uma letalidade semelhante, de 15% para LV humana, também foi encontrada por

Pinheiro *et al.* (2019) no município de Governador Valadares no período de 2008 a 2012. Nos dias atuais, Belo Horizonte ocupa a quarta posição da lista de municípios com maior número de casos do Brasil, com 1.251 casos de LV. Na primeira posição apresenta-se Fortaleza, Ceará, com 2.194 casos (Ministério da Saúde, 2024b).

Silva *et al.* (2001) investigaram casos humanos de LV no município de Belo Horizonte, MG, no período de 1994 a 1999. Até o ano de 1999, 345 casos autóctones de leishmaniose visceral foram diagnosticados na Região Metropolitana de BH (RMBH), sendo 223 (65%) registrados no município de BH. Em 1994, 76% dos casos registrados em BH ocorreram em indivíduos com menos de 14 anos. Contudo, a distribuição etária dos 345 casos notificados de LV na RMBH demonstrou maior prevalência entre crianças de 0 a 4 anos, que representaram cerca de 28,9% das notificações. A segunda maior prevalência foi observada no grupo de 15 a 29 anos, com predominância de casos entre homens. A taxa de letalidade da LV na RMBH entre 1994 e 1999 foi de 11,5%, semelhante ao encontrado por Bruhn *et al.* (2018a) no período de 2006 a 2013.

A maior parte das infecções por *L. infantum* em humanos são assintomáticas, sendo mais susceptíveis aos sinais clínicos os indivíduos com imunossupressão, geralmente associados à desnutrição e coinfeção pelo vírus da imunodeficiência adquirida, o HIV, especialmente em situações em que o tratamento para o vírus não é instituído de maneira eficaz (Blaine; Bradley, 2022).

Ahmed *et al.* (2022) identificaram a maior ocorrência da LV em indivíduos masculinos, com prevalência de 60% quando comparados indivíduos femininos (40%). Além disso, Silva *et al.* (2001) e Barata *et al.* (2013) também verificaram maior acometimento de indivíduos do sexo masculino. De maneira semelhante, Mestre e Fontes (2007) observaram que a LV acomete, principalmente, homens e crianças abaixo dos cinco anos. De acordo com Maia-Elkhoury *et al.* (2008) a LV no Brasil está distribuída em todas as faixas etárias, especialmente, entre crianças abaixo dos 10 anos (56,7%), as quais 43,4% tinham menos que cinco anos de idade.

A maior susceptibilidade em crianças pode ser explicada pelo sistema imunológico em desenvolvimento, a qual pode ser agravada em situações de desnutrição, comum em populações que vivem em situações de maior vulnerabilidade socioeconômica e ambiental. Segundo Blaine e Bradley, (2022), o risco de apresentar LV em humanos é maior em situações socioeconômicas precárias, devido essa situação estar relacionada a falta de aplicação de

medidas preventivas contra o vetor, além de fatores associados ao contexto de insegurança alimentar.

De maneira semelhante, em BH no período de 1994 a 2009, Araújo, (2011) identificou que fatores como baixa renda, nível educacional e maior proporção de cães infectados por habitante apresentaram associação significativa com o risco relativo da LV. Oliveira *et al.* (2006) verificaram a existência de maior ocorrência de doenças transmitidas por vetores em regiões mais pobres do município. Os locais que apresentavam maior risco no desenvolvimento da LV estavam associados a fatores como baixa renda e nível educacional, número de cães infectados por habitantes e casos de LV na vizinhança.

2.3 Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Canina

A leishmaniose visceral canina está presente em aproximadamente 50 países ao redor do globo, com regiões endêmicas em todos os continentes (Vilas-Boas *et al.* 2024). Na Europa, Maia *et al.*, (2013) identificaram uma prevalência de 3,88% em cães de canil e 40,69% em cães pacientes em clínicas veterinárias, em Portugal, infectados com *L. infantum*. Um estudo na Itália determinou uma prevalência de 15,4% de infecção, em que apenas 44,1% dos animais infectados também com *L. infantum* apresentaram sinais clínicos (Tamponi *et al.*, 2021). Na Espanha, Le Rutte *et al.*, (2021) verificaram uma incidência de 30,5/1000 casos de cães por ano no período de 2016 a 2017, com incidências elevadas nas regiões sul e leste, principalmente em regiões localizadas ao longo da costa mediterrânica.

Ao longo da Bacia do Mediterrâneo, a Albânia se destaca pela prevalência de LVC, bem como de LV (Velo *et al.*, 2017). Na Bósnia e Herzegovina 16,7% dos cães testados em diferentes partes do país apresentaram a infecção causada pela *L. infantum*, indicando que uma proporção significativa da população canina foi exposta ou infectada (Colella *et al.*, 2019). Nos países ao norte da África, pertencentes tanto à bacia supracitada, quanto ao leste do continente, é onde ocorre a maior parte dos casos de LVC associados às espécies *L. infantum* e *L. donovani* (Ready, 2014).

No continente Asiático, os casos de LVC são causados pela *L. infantum* no Oriente Médio e Ásia Central, e pela *L. donovani* na Índia (Vilas-Boas *et al.* 2024). No Iran, Shokri *et al.*, (2017) observaram uma prevalência da infecção de 16% em cães, com 9% em machos e 7% em fêmeas. Em Hong Kong, foi reportado em 2022 o primeiro caso autóctone de LVC causada

pela *L. infantum* (Sandy *et al.*, 2022). Segundo Colella *et al.*, (2020), foi identificado cães com LVC também infectados com *L. infantum* nos países Vietnã, Filipinas e China. Em um estudo realizado na cidade de Luoyang, China, Cheng *et al.*, (2020) avaliaram 133 cães, entre os quais 24,81% apresentaram soroprevalência para LVC. A média de idade dos animais acometidos foi de 24 meses, com prevalência de 55,56% de indivíduos sintomáticos e 24,19% de assintomáticos. Mesmo apresentando percentual menor em relação aos sintomáticos, o número de cães assintomáticos na cidade demonstra risco de transmissão de LV para humanos. No estudo de Shokri *et al.*, (2017), a maioria dos cães infectados (81%) não apresentava sinais clínicos, sendo considerados assintomáticos. A análise demonstrou que a taxa de infecção em cães assintomáticos foi de 14%, enquanto que nos cães com sinais clínicos foi de apenas 3%.

Nas Américas, o agente etiológico principal é a espécie *L. infantum*, a qual foi introduzida durante o período de colonização do continente, por meio de animais infectados advindos de Portugal e Espanha (Kuhls *et al.*, 2011). Atualmente, a doença se encontra presente em diversos países com expansão para regiões não endêmicas (Vilas-Boas *et al.* 2024). Na Argentina, Acosta *et al.* (2015), observaram que a LVC foi relatada pela primeira vez na cidade de Posadas, em 2006, com transmissão associada a cães e ao flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. Na cidade de Puerto Iguazú, localizada na mesma província, o primeiro caso humano de LV foi registrado em 2014. Para investigar a presença da doença em cães da região, foram examinados 209 animais, dos quais 15 (7,17%) foram identificados como positivos, demonstrando o papel dos cães como importantes reservatórios da LVC. Picón *et al.* (2020) verificaram em um estudo na Colômbia, uma prevalência de 12% para a infecção por *Leishmania* spp., enquanto Satragno *et al.* (2017) demonstraram soroprevalência de 40% nos testes diagnósticos. Uma prevalência de 22% de infecção foi identificada na cidade de Arenitas Blancas, no Uruguai. Foram testados 49 cães, sendo 11 positivos. Os cães positivos pertenciam a nove casas diferentes no mesmo bairro. Dentre esses, dois nunca haviam saído para fora de suas residências, enquanto outros dois casos, tanto a mãe quanto os filhotes estavam infectados. Diante disso, investigar as dinâmicas locais de transmissão do agente causador da LVC é necessário para evitar a expansão da doença no continente.

No Brasil, país mais acometido do continente americano, a doença se encontra disseminada em todas as regiões. Brito *et al.* (2014) observaram no estado do Mato Grosso que após a notificação de casos humanos, foram realizados os primeiros inquéritos sorológicos na população canina. Assim, com o aumento no número de cães avaliados ao longo dos anos, o número de soropositivos aumentou, variando de 15 a 70%. Esses resultados, segundo os autores,

demonstram a necessidade de ações integradas para o controle do vetor em prol a diminuição no número de casos de LV e LVC no estado. Em Governador Valadares, Minas Gerais, Pinheiro *et al.* (2019) encontraram uma seroprevalência de 29% para a infecção por *Leishmania* spp. No município de Belo Horizonte, Silva *et al.* (2001) testaram 134 cães para LVC e verificaram uma soroprevalência de 64,6%. 32% do total dos animais apresentaram sintomas clínicos, enquanto 68% era assintomáticos. A maior parte dos animais apresentavam doenças concomitantes

Apesar da importância de se compreender melhor os fatores de risco associados a LV em cães, para um controle mais eficaz da doença, estes ainda são pouco conhecidos (Vilas-Boas *et al.* 2024). De acordo com Sousa-Paula *et al.* (2020), a presença de cães no domicílio e maior soropositividade canina em áreas próximas são fatores de risco para a infecção e o desenvolvimento de LVC na região. Outros estudos verificaram que a exposição do cão ao vetor e o baixo desenvolvimento socioeconômico do proprietário também se configuram como fatores de risco (Vilas-Boas *et al.* 2024). Em Belo Horizonte, Coura-Vital *et al.* (2011), demonstraram que as situações hábito do cão dormir no quintal, menor renda do proprietário, baixo conhecimento sobre o vetor e a não submissão do cão a testes sorológicos para LV periodicamente são fatores de risco para a soroprevalência de *L infantum* em cães.

Além disso, Coura-Vital *et al.* (2013), também demonstraram que animais de pelos curtos, a presença de folhas secas e fezes no peridomicílio onde os animais são mantidos, o hábito de dormir na área peridomiciliar e a presença de sinais clínicos da LVC, também foram considerados fatores de risco, enquanto a aplicação de inseticidas no ambiente foi um fator de proteção. Paternina-Gómez *et al.* (2013), em estudo na Colômbia, realizado com dados de 134 cães, observaram que animais de áreas rurais, mais velhos e com presença de sinais clínicos da LVC apresentam maior probabilidade de apresentar diagnóstico positivo.

No estudo de Shokri *et al.*, (2017), demonstraram que a taxa de infecção para LVC foi significativamente maior em cães mais velhos em comparação com cães mais jovens. Nos cães com menos de 1 ano de idade, a taxa de infecção foi de 12%, enquanto nos cães de 1 a 2 anos foi de 10%. Para cães de 3 a 5 anos, a taxa foi de 16% e, nos cães com mais de 7 anos, aumentou para 31%. Também identificaram uma correlação significativa entre cães de rua e cães domésticos. A taxa de infecção nos cães de rua foi de 10% e os cães domésticos apresentaram uma taxa de 6%. Além disso, a prevalência de infecção foi significativamente maior em cães de áreas rurais, com uma taxa de 36%, em comparação com cães de áreas urbanas, cuja taxa foi de 19%.

2.4 Vetor

Os vetores das leishmanioses constituem-se de flebotomíneos pertencentes ao gênero *Phlebotomus*, no Velho Mundo, e ao gênero *Lutzomyia*, no Novo Mundo (Sasidharan; Saudagar, 2021; Blaine; Bradley, 2022). Os vetores do Novo Mundo são mais permissivos do que as espécies do Velho Mundo, significando que são capazes de transmitir mais de uma espécie de *Leishmania* (Ready, 2014).

Além dos flebotomos, os ceratopogonídeos também são potenciais vetores da *Leishmania* spp. (Kaewmee *et al.*, 2023). Na região norte da Tailândia, Ampol *et al.*, (2024) identificaram *Leishmania*, com prevalência de 26,7%, nas espécies *Culicoides maharakamense*, *C. guttifer*, *C. (Trithecoides) spp.*, *C. jacobsoni*, *C. oxystoma*, e *C. orientalis*. Já na região da Amazônia brasileira, Rebêlo *et al.*, (2016), encontraram *Leishmania braziliensis* em três espécies de ceratopogonídeos, também do gênero *Culicoides*, e *L. amazonensis* em duas espécies. Apesar de haver a transmissão natural do protozoário para o inseto, a confirmação da competência vetorial e capacidade de transmissão do agente para hospedeiros ainda necessita de estudos.

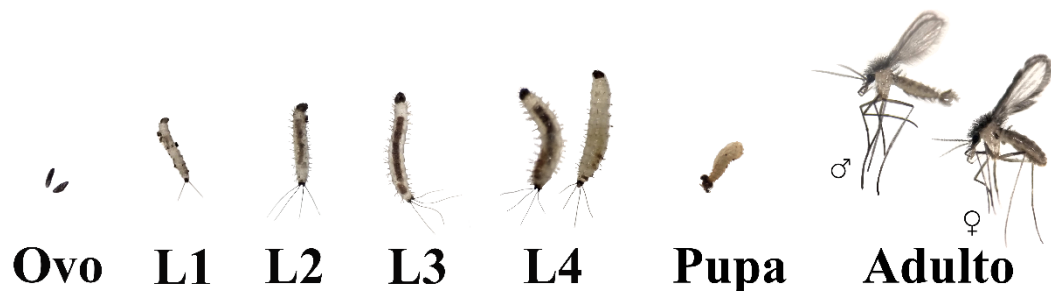
Na região do Mediterrâneo, Maia *et al.*, (2013), ao avaliarem os flebotomos em ambiente externo identificaram uma prevalência 86,59% para a espécie *Phlebotomus perniciosus*, 10,35% para *Sergentomyia minuta* e 2,4% para *P. ariasi*. Apenas 0,66% de *P. sergenti* foram coletados. Em Madrid, Espanha, coletaram 45.127 espécimes de *Phlebotomus* spp., entre os quais 75,34% foram de *Phlebotomus perniciosus* com 3,7% de fêmeas infectadas com organismos flagelados. 13,31% das fêmeas que tinham se alimentado de sangue antes da captura e 7,78% das que não tinham se alimentado estavam infectadas com a *L. infantum* (González, *et al.*, 2017).

No estudo de Gijón-Robles *et al.*, (2021), no Marrocos, 7.815 vetores dos gêneros *Phlebotomus* (49,2%) e *Sergentomyia* (50,8%) foram capturados. Com relação ao gênero *Phlebotomus* spp. 96,1% foram encontrados em ambientes intradomiciliares, por meio de armadilhas luminosas, e do gênero *Sergentomyia* spp apenas 3,9% espécimes foram coletados. Todavia, nas capturas realizadas com armadilhas adesivas em ambientes extradomiciliares flebotomos *Sergentomyia* spp. foram os mais abundantes (68,5%), ao passo que 30,5% foram identificados como *Phlebotomus* spp. Ainda assim, a espécie *Phlebotomus sergenti* foi a mais numerosa dentro e fora das habitações avaliadas.

Com relação ao gênero *Lutzomyia*, apenas algumas espécies possuem importância como vetor da *L. infantum* nas Américas (Sasidharan; Saudagar, 2021). A espécie *Lutzomyia longipalpis*, conhecida popularmente como mosquito palha, asa dura, tatuquiras, birigui, foi descrita primeiramente, na América Central e América do Sul, tornando-se o principal vetor na transmissão da leishmaniose visceral no continente (Sousa-Paula *et al.*, 2020). Apresentam capacidade reduzida de voo de 400 metros e atividade de alimentação das fêmeas durante os períodos crepuscular e noturno. Durante o dia, permanecem em locais próximos aos criadouros, em habitações humanas, abrigos de animais domésticos de criação e de companhia (Rocha, 2019; Sousa-Paula *et al.*, 2020).

O ciclo de vida do flebotomíneo é formado pelas fases ovo, larva, pupa e adulto (Figura 3). As fêmeas ovipoem em matéria orgânica, como serrapilheira, material fecal e solo. Podem colocar de 40 a 100 ovos, os quais possuem forma elíptica com 0,3 a 0,5 milímetros (mm) de comprimento e 0,1 a 0,15 mm de largura. Conforme o tempo passa, se desenvolvem as larvas, as quais possuem quatro estágios de crescimento (Rocha, 2019; Sousa-Paula *et al.*, 2020). Durante a fase larval, o flebotomíneo se alimenta da matéria orgânica, adquirindo bactérias e fungos para composição de sua microbiota intestinal (Campolina *et al.*, 2020). O primeiro estágio (L1) as larvas aparentam uma cabeça escura, cerdas laterais e duas cerdas caudais. Em L2/L3 apresentam quatro cerdas caudais, já em L4 possuem além das quatro cerdas caudais, cerdas laterais mais pronunciadas e uma placa anal dorsal. No fim de L4, as mesmas param de se alimentar e esvaziam o conteúdo intestinal (Rocha, 2019; Gama, 2020).

Figura 3 - Fases do ciclo de vida do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*.

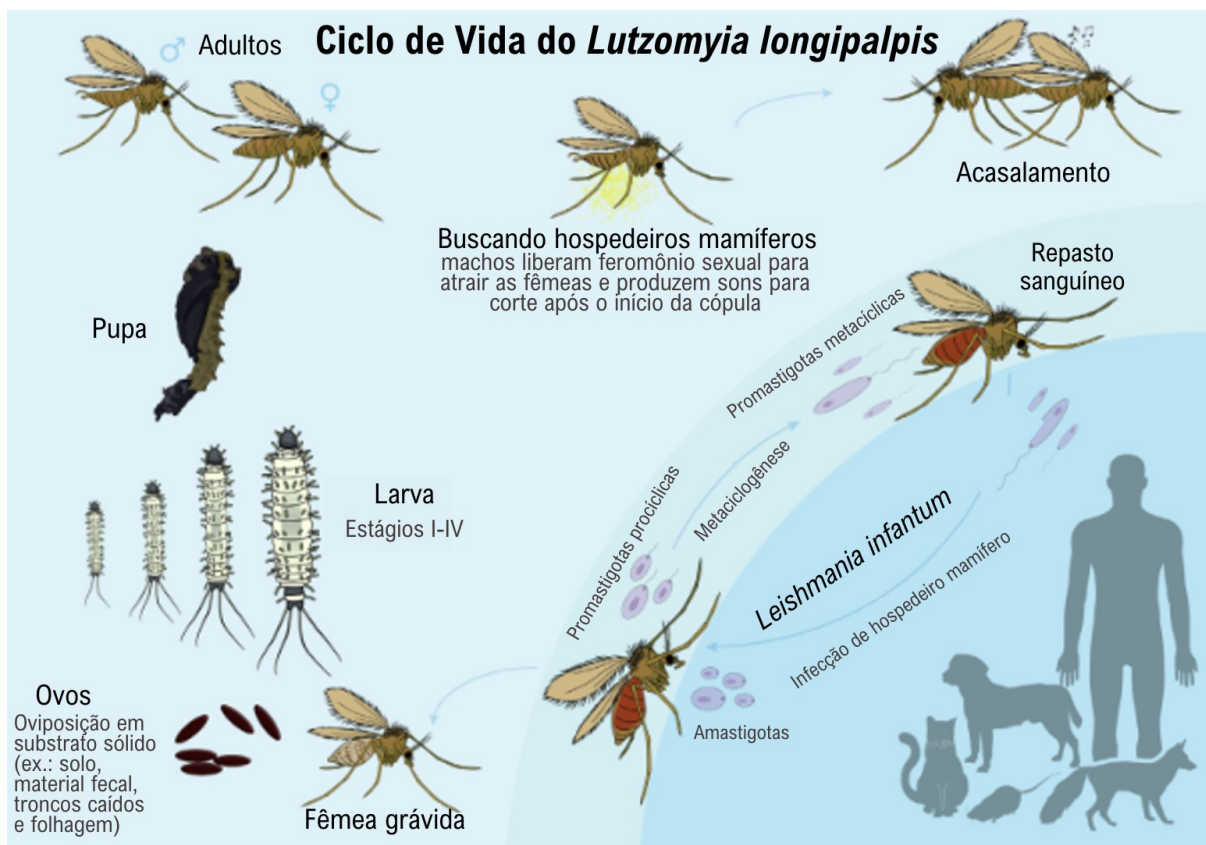


Fonte: Gama (2020).

Por fim, essas tornam-se pupa dentro de 24 horas, para posteriormente emergirem como adultos com asas que podem viver entre 20 e 30 dias. Os machos, que se alimentam de néctar,

voam em busca de pousar próximo a um hospedeiro, onde esse vai emitir feromônios sexuais e sons para corte e atração das fêmeas (Spiegel *et al.*, 2016). Após a cópula, a fêmea realiza o repasto sanguíneo no hospedeiro, e futuramente ovipoe, a qual de maneira geral, desempenha apenas uma vez ao longo da vida (Rocha, 2019; Sousa-Paula *et al.*, 2020). Refeições sanguíneas sequenciais realizadas por fêmeas de *L. longipalpis* infectadas por *L. infantum* aumentam as formas infecciosas em seus intestinos, aumentando potencialmente sua infecciosidade. A duração do ciclo evolutivo (Figura 4) varia, em média, 30 a 45 dias, a depender da espécie do flebotomíneo e da influência das condições de temperatura, umidade e disponibilidade de alimento no ambiente (Rocha, 2019).

Figura 4 - Ciclo de vida do *Lutzomyia longipalpis*.



Fonte: Adaptado de Sousa-Paula *et al.* (2020).

A infecção natural do vetor com o protozoário *Leishmania* spp., ocorre mediante doses variadas. Os fatores determinantes na quantidade de parasitas que irão permanecer no flebotomíneo para que esses possam infectar os hospedeiros, envolvem a imunidade do vetor,

a virulência do parasito, a microbiota intestinal do flebotomíneo, as condições ambientais e o repasto sanguíneo (Courtenay *et al.*, 2017). Foi demonstrado por Kelly *et al.* (2017) que a microbiota intestinal do flebótomo influencia fortemente na sobrevivência e transmissão do protozoário. Além disso, determinantes como temperatura, a umidade e o estado de oviposição também influenciam significativamente a eficácia da transmissão (Campolina *et al.*, 2020). Ao realizar o repasto sanguíneo, flebotomíneos infectados com altas doses podem causar maior frequência de transmissão e gravidade da doença (Louradour *et al.*, 2017). Essas observações sustentam que hospedeiros com altas cargas parasitárias, como os cães, afetam os flebotomíneos com alta quantidade de protozoários durante o repasto sanguíneo, gerando vetores capazes de iniciar infecções mais graves após a transmissão subsequente (Courtenay *et al.*, 2017).

O vetor é abundante no peridomicílio, em função da maior presença de cães e outras espécies de animais de criação, como aves, nesses ambientes, além do hábito dos flebotomíneos se posicionarem próximos aos abrigos dos animais para posterior alimentação (Holcman *et al.*, 2013; Ready, 2014). No entanto, há relatos de uma grande quantidade de *L. longipalpis* no intradomicílio, indicando um hábito alimentar eclético, que representa um aumento no risco de infecção a humanos e caninos (Rocha, 2019).

No Brasil, o *Lutzomyia longipalpis* foi descrito pela primeira vez em 1912 demarcando o início da notificação de casos de LV (Lutz; Neiva, 1912). É amplamente distribuído, com presença em 24 dos 27 estados do país, e associado ao elevado número de casos de leishmaniose visceral notificados no Brasil (Andrade-Filho *et al.*, 2017; Sousa-Paula *et al.*, 2020). Segundo um estudo de Andrade-Filho *et al.* (2017), a espécie *L. longipalpis* foi encontrada em 229 municípios brasileiros, enquanto a *L. cruzi* ocorreu em 27. Em 16 cidades da região Centro-Oeste, ambos vetores foram simpátricos. Isso se dá, devido a rápida urbanização, modificações ambientais e a grande capacidade de adaptação do *L. longipalpis*, contribuindo para sua disseminação em áreas rurais e urbanas. Esses são considerados os principais fatores associados ao alto número de casos notificados de LV no país (Sousa-Paula *et al.*, 2020). Recentemente, foi identificado o primeiro registro do flebótomo *L. longipalpis* na cidade de Macapá, no Amapá, demonstrando a grande capacidade de dispersão do vetor (Cavalcante *et al.*, 2024).

Ademais, a maior parte dos estudos que avaliaram a prevalência do *L. longipalpis* em diversas regiões brasileiras observaram que esta espécie é a mais prevalente dentre os flebótomos capturados por meio de armadilhas. No estado do Maranhão, Carvalho-Silva *et al.* (2022) observaram predominância do *L. longipalpis* na coleta de flebotomíneos em áreas urbanas (89,9%). Também, a espécie foi prevalente em ambos ambientes, intradomicílio

(95,6%) e peridomicílio (81,6%). Em contraste, no ambiente rural o *L. longipalpis* foi a segunda espécie mais presente no peridomicílio. Além disso, apresentou prevalência de 44% para *Leishmania* spp. No estudo de Holcman *et al.* (2013), observaram no município de Dracena, São Paulo que, após capturar flebotômíneos no período de 2005 a 2012, 99,7% (54,820) eram *L. longipalpis*.

Costa *et al.* (2013) capturaram 24.226 flebótomos em Pernambuco, dentre os quais 97,8% foram pertencentes a espécie *L. longipalpis*. Em Belo Horizonte, MG, Souza *et al.* (2004) observaram que, de 3.871 espécimes de flebotômíneos capturados entre abril de 2001 e março de 2003, 68,2% eram *L. longipalpis*, sendo que esta espécie foi a mais prevalente na maior parte da cidade. Assim como, Resende *et al.* (2006) obtiveram, na mesma cidade, as prevalências de 57% para *L. longipalpis* e 43% para *L. whitmani* em ambientes intra e peridomiciliar.

2.5 Estratégias de Controle

Os métodos de controle da leishmaniose visceral incluem ações direcionadas ao hospedeiro humano, ao vetor, ao reservatório canino e ao ambiente (Costa *et al.*, 2018). Essas estratégias estão inseridas no conceito *One Health* ou Saúde Única, o qual é uma abordagem universal que visa integrar a colaboração interdisciplinar em todos os aspectos da saúde humana, animal e do meio ambiente, para um controle efetivo das doenças que acometem humanos e animais (Dantas-Torres *et al.*, 2019). Considerando que o ciclo transmissor da leishmaniose depende de reservatórios (cães ou animais silvestres) e vetores, trata-se de uma doença cujo sucesso no controle depende do uso das estratégias preconizadas pela saúde única (Hong *et al.*, 2020). Diante disso, as medidas de controle devem ser baseadas na cooperação entre as diversas esferas que compõem a gestão da saúde pública associada à participação dos gestores da saúde animal e da comunidade.

Em 2017, a OPAS, criou o Plano de Ação de leishmanioses para as Américas 2017-2022 com o objetivo de conter o avanço da leishmaniose no continente americano. Esse instrumento consolidou as principais linhas de ação para vigilância, assistência e controle da doença, por meio de avaliações e monitoramentos de metas e indicadores de processos epidemiológicos e operacionais. Entretanto, com a pandemia da COVID-19 houve impacto sobre as atividades realizadas no período, principalmente sobre as ações de vigilância ativa de casos humanos, vigilância e controle vetorial e dos reservatórios. Apesar disso, foi possível identificar uma redução dos casos de LV no continente (OPAS, 2023).

No Brasil, o Ministério da Saúde, (2006), criou o Plano Nacional de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral - PVCLV com ações inseridas na abordagem saúde única de forma interdisciplinar. As medidas incluem ações direcionadas ao diagnóstico de casos humanos e caninos, eutanásia de animais soropositivos, controle químico do vetor, educação em saúde e gestão ambiental para reduzir a presença do vetor (Ministério da Saúde, 2006). Sendo assim, a LV integra a lista de doenças de notificação compulsória, devido à alta letalidade em casos não tratados, visando o monitoramento da incidência e da distribuição geográfica da doença (Ministério da Saúde, 2006).

A educação em saúde, inserida na abordagem saúde única, é essencial para o controle da leishmaniose visceral, pois integra ações voltadas à saúde humana, animal e ambiental. A associação da mesma com a gestão ambiental, por meio de campanhas educativas e a conscientização da população promovem a adoção de medidas preventivas, como o uso de coleiras inseticidas em cães e a eliminação de criadouros do vetor (Ministério da Saúde, 2006). Também promovem o manejo adequado de resíduos orgânicos e a adoção de medidas de preservação ambiental, as quais são estratégias importantes na redução da transmissão da doença (Ministério da Saúde, 2014).

Como ação complementar ao PVCLV, pode ser utilizado o manejo de cães errantes por meio da castração. Em BH/MG, esta estratégia engloba um programa mais amplo relacionado ao manejo populacional, com atividades voltadas a educação para guarda responsável, o estímulo à adoção e a castração. Os cães errantes no município são recolhidos e triados no Centro de Controle de Zoonoses (CCZ), onde são testados para LVC, castrados e identificados de forma eletrônica por microchip. Também, realizam a vacinação contra a raiva, o controle parasitário e é estimulada a adoção dos animais hígidos. Se o animal não for adotado dentro de um período aproximado de 10 dias, é devolvido para o mesmo local do recolhimento. Os cães positivos no diagnóstico para *Leishmania* spp. são encaminhados para a eutanásia no CCZ (PBH, 2024).

De acordo com o PVCLV, a vigilância da LV fundamenta-se na vigilância de casos humanos e de casos caninos e entomológica (Ministério da Saúde, 2014). Deste modo, as medidas preventivas do programa são realizadas com base na classificação epidemiológica das áreas, com o intuito de direcionar as medidas de diagnóstico e controle químico em busca de maior efetividade das ações (Ministério da Saúde, 2014).

O controle de vetores para leishmaniose tem sido abordado utilizando diferentes ferramentas. São aplicados métodos, tais como, pulverização residual domiciliar, redes tratadas com inseticidas, fitas tratadas com inseticidas, pinturas de paredes tratadas com inseticidas, coleiras inseticidas, inseticidas tópicos e outras medidas ambientais para proteger as habitações (Montenegro-Quiñonez *et al.*, 2021). Além disso, as ações de manejo do ambiente domiciliar para minimizar criadouros do vetor, é uma abordagem complementar essencial que enfrenta obstáculos similares, como a necessidade de maior engajamento comunitário (Costa *et al.*, 2018). No estudo de Lara-Silva *et al.* (2017), no município de Belo Horizonte, observaram que o manejo ambiental impactou positivamente na redução da densidade populacional de *Lutzomyia longipalpis* nas áreas em que foi aplicado.

No estudo de Banjara *et al.* (2022), no Nepal, compararam a efetividade dos métodos pulverização residual domiciliar (PRD) e pinturas de parede tratadas com inseticida (PPTI). A PPTI consiste na aplicação de revestimento nas paredes contendo inseticida, da classe dos piretróides, e inibidores de crescimento dos flebotomíneos. Após um, nove e doze meses de intervenção com PRD, a redução na população de flebotomíneos foi de 81%, 59% e 63%, respectivamente, em comparação com os valores iniciais. Para a PPTI a diminuição foi 90%, 81% e 75%, respectivamente. Nesse caso, a diminuição da densidade vetorial foi mais efetiva com a utilização de PPTI. A PRD foi realizada pelo governo do país, no entanto a PPTI foi aplicada pela população após treinamento.

Resultado semelhante foi visto por Alim *et al.* (2023), em Bangladesh. Foi comparado os métodos PPTI e PRD durante 24 meses. O PPTI apresentou melhor desempenho na redução da densidade de flebotomíneos e no aumento da mortalidade dos mesmos em comparação com o PRD. O efeito do PPTI foi estatisticamente significativo por até 24 meses. A redução média da densidade de fêmeas de *Phlebotomus argentipes* variou entre 256% a 283%, enquanto a mortalidade de flebotomíneos *P. argentipes* variou de 81% a 99,5% durante o período de acompanhamento. De acordo com os autores, devida a longa duração da eficácia encontrada do PPTI no controle de vetores da LV sobre a PRD, é recomendado a sua inserção no programa de controle do país como alternativa a pulverização.

Segundo Sousa-Paula *et al.* (2020), as estratégias redes tratadas com inseticida (RTI) e PRD podem reduzir a transmissão vetorial, e quando combinadas com a utilização de feromônios sintéticos de agregação sexual que atraem machos e fêmeas, potencializam-se as ações. Montenegro-Quiñonez *et al.* (2022) observaram que o uso de RTI mostra-se eficaz no controle de flebotomíneos, com mortalidades de até 75%. A combinação de RTI com

intervenções direcionadas, como a PRD, em conjunto com a detecção de casos, pode ser efetivo para o controle da LV em ambientes com recursos limitados.

As estratégias atuais de controle dos vetores, têm como foco os estágios adultos do flebotomíneo. Um dos principais obstáculos nessas situações constitui-se do conhecimento limitado dos criadouros, que são estritamente terrestres, dificultando a aplicação de medidas de controle nos estágios iniciais do ciclo de vida dos flebótomos (Sousa-Paula *et al.*, 2020). Deste modo, as ações poderiam ser mais eficazes, caso os criadouros fossem adequadamente identificados e delimitados.

A efetividade do uso de coleiras inseticidas foi observada por Matsumoto *et al.* (2022b), que verificaram uma eficácia de 63% em animais com coleiras impregnados com deltametrina a 4% (CID). Os resultados indicaram que, antes da intervenção, áreas de menor renda apresentaram maiores taxas de LVC, com um aumento de 142% nas chances de transmissão. Após a implementação das coleiras, as áreas de menor renda demonstraram maior eficácia (76%) na prevenção da doença em comparação com as áreas de maior renda (45%). Também, observaram que os cães protegidos podem repelir os vetores, e os cães desprotegidos os atraem, criando uma taxa de transmissão mais alta para os cães desprotegidos. Além disso, cães sem CID possuíram três vezes mais chances de serem infectados com LVC do que cães com as coleiras.

O uso das coleiras impregnadas com inseticida foi associado a uma redução de 53-59% na incidência da infecção, bem como na diminuição da taxa de flebotomíneos infectados (Kazimoto *et al.*, 2018). Deste modo, as evidências atuais indicam que o uso das coleiras pode reduzir o risco de LVC causada por *L. infantum* e corroboram para sua inclusão como medida de saúde pública, a qual foi efetivada em maio de 2021 pelo MS para controle em municípios prioritários, associada às demais ações previstas no PVCLV (Yimam; Mohebal, 2020; Ministério da Saúde, 2021). No entanto, Lima *et al.* (2024) avaliaram a suscetibilidade do *L. longipalpis* à deltametrina em áreas onde as coleiras impregnadas com inseticidas são utilizadas. Duas populações de flebotomíneos coletadas nos estados do Ceará e MG apresentaram taxas de mortalidade de 94,9% e 95,7%, indicando possível resistência, e uma população do estado do Ceará demonstrou resistência, com taxa de mortalidade de 87,1%. Diante disso é importante salientar a necessidade de um melhor entendimento dos mecanismos de resistência de vetores em áreas onde as CID têm sido amplamente utilizadas.

Apesar das estratégias de controle químico estarem entre as ferramentas mais eficazes de controle vetorial, sua utilização tem provocado o desenvolvimento de resistência. A dependência destes para o controle da transmissão de *Leishmania* spp. e outras doenças transmitidas por vetores como a malária e dengue, além da pressão adicional de intervenções agrícolas com inseticidas tem ameaçado a eficácia e o impacto operacional dos programas de controle (Balaska *et al.*, 2021).

Além dessas medidas, o PVCLV preconiza inquéritos sorológicos caninos, os quais em caso de positividade deve-se realizar a eutanásia do reservatório. Caso haja ausência de cães soropositivos em determinada área, é recomendado o monitoramento de caso autóctone a cada dois anos, além da promoção de educação sanitária aos proprietários dos animais quanto à importância e formas de controlar a doença (Ministério da Saúde, 2006).

A identificação de determinantes que propiciam a disseminação e manutenção da LV em determinado local, baseadas em indicadores de ecoepidemiologia, devem ser utilizados para o estabelecimento de prioridades na implementação de medidas de controle, reduzindo assim o custo operacional e aumentando a efetividade das ações (Silva *et al.*, 2011).

Nesse contexto, campanhas educativas à população são necessárias e devem ser contínuas para a conscientização da população sobre a importância do controle da LV, bem como para apresentar resultados e provocar a participação ativa da comunidade na redução das condições que facilitam a transmissão da doença (Lobo *et al.*, 2013). É importante destacar que outros setores públicos devem estar envolvidos nestas ações, ao possibilitar o melhoramento nas condições de urbanização e habitação, por meio de coleta seletiva de lixo, abastecimento com água encanada e a educação escolar e sanitária da população (Tauil, 2001).

Apesar da implementação das medidas de controle, a efetividade em reduzir a incidência da doença ainda é questionada, especialmente devido à cobertura limitada e às dificuldades operacionais observadas em muitos locais (von Zuben; Donalísio, 2016; Morais, *et al.* 2015; COSTA *et al.*, 2018). Há situações em que a interrupção no ciclo da LV é observada, por meio da aplicação das medidas de controle, entretanto outros fatores epidemiológicos ainda permanecem. Nesses casos, o “padrão bimodal” (Sousa-Paula *et al.*, 2019), ou seja, a diminuição dos cães positivos em um determinado ano é precedida por uma taxa positiva mais alta no ano anterior. Isso significa que, quando as atividades de controle são executadas, o número de casos diminui momentaneamente. Entretanto, aspectos epidemiológicos podem não desaparecer devido a condições ambientais favoráveis aos vetores, manutenção de cães

infectados, a substituição dos eutanasiados e a presença de animais assintomáticos (Matsumoto *et al.*, 2022a).

O controle da LV em áreas urbanas enfrenta desafios significativos, como a dificuldade do diagnóstico canino pela complexidade e pelo grande volume de amostras necessárias para as sorologias (Costa *et al.*, 2018). A cobertura insuficiente dos inquéritos sorológicos também dificulta a identificação de todos os cães infectados, permitindo a permanência de animais soropositivos no ambiente e, conseqüentemente, a continuidade da transmissão (von Zuben; Donalísio, 2016). Além disso, a eutanásia dos cães, se configura como uma barreira a aplicação das medidas de controle, dado o vínculo afetivo das famílias com seus animais de estimação (Matsumoto *et al.*, 2022a). Outro obstáculo importante é o tempo prolongado entre o diagnóstico e o início do tratamento ou da eutanásia dos animais, o que aumenta o risco de disseminação da doença (Sousa-Paula *et al.*, 2019). Adicionalmente, o hábito cultural de substituir rapidamente os cães sacrificados ou introduzir novos animais nos lares perpetua a presença da doença em áreas endêmicas, comprometendo a eficácia das ações de controle (Matsumoto *et al.*, 2022a)

Segundo Costa *et al.* (2018), embora esses obstáculos dificultem o controle, a eutanásia, quando realizada de forma regular e contínua, tem mostrado eficácia na redução da incidência da LV, mesmo em cenários de cobertura limitada. Barata *et al.*, (2011) também demonstraram que a eutanásia de cães soropositivos pode diminuir a prevalência de LVC. Sousa-Paula *et al.* (2019), verificaram que não houve correlações significativas entre o número de cães eutanasiados e o número de casos humanos de leishmaniose visceral. No entanto, destaca-se que muitos cães potencialmente infectados com *Leishmania infantum*, foram negligenciados durante a aplicação dos métodos diagnósticos, demonstrando que a baixa cobertura de triagem diagnóstica e a falta de um programa contínuo de monitoramento e controle dos cães infectados podem comprometer a eficácia das estratégias de controle.

Apesar disso, em BH/MG, mesmo sendo uma área endêmica para LV e LVC, segundo Borges *et al.* (2008), o nível de conhecimento da população em relação à doença se restringe a informações superficiais e a atitudes preventivas inespecíficas, o que dificulta a implementação efetiva das medidas de controle. Estudos destacam a importância de medidas educativas que aumentem o conhecimento da população sobre os sintomas e incentivem a busca por assistência médica oportuna (Ministério da Saúde, 2014; Teixeira-Neto *et al.*, 2014). Além disso, o fortalecimento da estrutura de saúde pública, incluindo a capacitação de profissionais para o manejo clínico da doença, é essencial, especialmente em áreas de alta endemicidade (Werneck,

2014). No entanto, a competição por recursos com outras doenças, como a dengue, frequentemente limita a capacidade de resposta ao aumento de casos de leishmaniose, destacando a necessidade de estratégias integradas de controle de vetores (von Zuben; Donalísio, 2016).

2.5.1 Pulverização Residual Domiciliar

A pulverização residual domiciliar - PRD é um dos métodos mais aplicados para controle de vetores de ambas as formas clínicas da leishmaniose. No entanto, sua eficácia e efetividade comunitária é continuamente discutida mediante os diferentes cenários epidemiológicos em que a estratégia é aplicada e aos fatores que podem levar a resistência dos inseticidas (Faber *et al.*, 2022). Consiste na aplicação de inseticidas residuais nas superfícies internas de residências e outras construções onde os vetores podem entrar em contato com o inseticida. Em alguns contextos, é aplicada em estruturas externas, como abrigo para animais presentes no peridomicílio, se estas forem potenciais locais de repouso dos vetores (WHO, 2023b).

Surgiu como uma ferramenta de controle vetorial no contexto da luta contra a malária, a qual durante a campanha global de erradicação (1955-1969), foi a principal medida de controle contribuindo para a eliminação da doença em 37 dos 143 países endêmicos de 1950 até 1978 (WHO, 2023b). Com o desenvolvimento e a ampla disseminação do dicloro difenil tricloroetano (DDT), um inseticida de alta eficácia introduzido na década de 1940, o mesmo foi aplicado em larga escala no controle de doenças transmitidas por vetores (D'amato *et al.*, 2002). O DDT possui efeitos tóxicos à saúde humana, animal e ao meio ambiente, sendo assim seu uso é banido em vários países, incluindo o Brasil. Entretanto, a OMS declarou que o inseticida ainda pode ser utilizado para o controle de vetores desde que medidas de segurança sejam adotadas (D'amato *et al.*, 2002; Chowdhury *et al.*, 2018).

A substituição do DDT por inseticidas mais seguros, como os piretróides, ocorreu a partir da década de 1980, acompanhando as recomendações internacionais para a redução dos impactos ambientais e à saúde humana (Balaska *et al.*, 2021). Os piretróides, como a deltametrina e a cipermetrina, trouxeram avanços significativos à PRD, oferecendo alta eficácia contra os flebotomíneos, vetores das leishmanioses, e uma melhor aceitação pela população devido ao menor odor e menor toxicidade (Chowdhury *et al.*, 2018).

Estudos demonstram que a pulverização residual domiciliar, possui resultados promissores na redução da densidade de vetores. Alexander e Maroli (2003), relataram que a pulverização com lambdacialotrina em vilarejos dos Andes peruanos resultaram em redução superior a 70% na abundância de *Lutzomyia* spp para até seis meses após a intervenção. Um trabalho com deltametrina no subcontinente indiano também obteve resultado semelhante na diminuição de *Phlebotomus argentipes* após a PRD (Chowdhury *et al.*, 2011). Em Bangladesh, Chowdhury *et al.* (2017) observaram que dois ciclos de aplicação de alfacipermetrina proporcionou uma redução média de 75% na densidade populacional de *Phlebotomus argentipes*, com efeitos persistentes por 14 meses após a primeira aplicação. Romero e Boelaert, (2010), verificaram uma redução significativa na abundância de flebotomíneos após a aplicação de PRD, com efeitos residuais de duração de três meses, no controle da LV na América Latina. No entanto, alguns estudos relataram resultados subótimos em relação a duração do efeito do inseticida para controle da leishmaniose, demonstrando redução substancial de vetores sem evidências de efeitos a longo prazo (Stockdale; Newton, 2013; González *et al.*, 2015).

Barata *et al.* (2011) avaliaram a efetividade do controle para LV com a utilização de pulverização com alfacipermetrina no município de Porteirinha, MG. A cobertura foi de 90%, entretanto não houve efeito estatisticamente significativo entre a pulverização e a quantidade de flebotomíneos do gênero *L. longipalpis*, apesar de observarem menor quantidade de vetores capturados após a intervenção. De acordo com os autores, a realização de apenas um ciclo de PRD, bem como a falta da cobertura total dos imóveis podem ter comprometido os resultados.

Sendo assim, ainda não há consenso sobre a efetividade da pulverização química em reduzir a incidência de leishmaniose humana e canina, pois a maior parte dos trabalhos relacionam a PRD com a densidade de vetores (Lara-Silva *et al.*, 2017; Montenegro-Quiñones *et al.*, 2021; Faber *et al.*, 2022). Desafios como a duração limitada da eficácia residual dos inseticidas e a necessidade de treinamento de agentes comprometem a sustentabilidade da intervenção. Além disso, a superfície do local a ser pulverizado, bem como as condições climáticas locais influenciam na efetividade operacional da pulverização (Balaska *et al.*, 2021). Chowdhury *et al.* (2018) demonstraram uma redução de 22,5% de população de *P. argentipes*, um mês após a aplicação da pulverização. Ademais, cinco meses após a PRD a redução foi de 6,4%. Segundo os autores, a principal razão para essa baixa diminuição foi a utilização inadequada da técnica, a qual reduziu a concentração do inseticida no ambiente.

No Brasil, as limitações para a implementação da estratégia envolvem, entre outros fatores, o tamanho da área total a ser pulverizada, uso inadequado da técnica, supervisão

operacional insuficiente, descontinuidade da ação, oposição da população local à pulverização, principalmente nos intradomicílios, baixos períodos residuais do inseticida e o grau de adaptação do vetor ao ambiente urbano (Barata *et al.*, 2011; Lara-Silva *et al.*, 2017).

Embora a pulverização com inseticida possa reduzir visivelmente a população de flebotomíneos em certas situações, a OMS recomenda a inclusão de metodologias adicionais em qualquer programa integrado de ações de controle (WHO, 2023b). No contexto da necessidade de ações integradas para o controle de vetores, o manejo ambiental tem sido recomendado como abordagem complementar ao controle químico, visando a adoção de condições ambientais desfavoráveis à reprodução do vetor (Lara-Silva *et al.*, 2017).

2.6 Análise de Séries Temporais em Epidemiologia

Uma série temporal ou série histórica é definida como um conjunto de dados organizados em sequência cronológica com intervalos regulares no tempo, como dias, semanas, meses e anos (Antunes; Cardoso, 2015). Sua representação gráfica constitui uma trajetória observada por meio de uma curva. No contexto da saúde pública, essas análises são empregadas para avaliar tendências, prever surtos de doenças e monitorar o impacto de intervenções de vigilância, controle e políticas sanitárias (Galgamuwa *et al.*, 2018; Piroozi *et al.*, 2019) Também, permitem descrever a distribuição e o comportamento de doenças ao longo do tempo auxiliando na aplicação de intervenções antecipadas e estratégias de controle mais eficazes (Latorre; Cardoso, 2001; Antunes; Cardoso, 2015).

As séries temporais podem ser classificadas como discretas ou contínuas. Em uma série discreta, os valores são obtidos em intervalos fixos de tempo, como a incidência mensal de uma determinada doença. Já uma série contínua, a mesma possui valores registrados continuamente ao longo do tempo, como os dados gerados por um eletrocardiograma. Para facilitar a análise, é possível transformar uma série contínua em discreta, através do cálculo de parâmetros fixos no tempo, como médias ou máximos (Morettin, 2006)

Os componentes das séries temporais constituem-se de tendência e sazonalidade. A tendência refere-se a movimentos prolongados de crescimento ou declínio ao longo do tempo, enquanto a sazonalidade representa padrões cíclicos que se repetem em intervalos regulares (Latorre; Cardoso, 2001). Outro fator a ser analisado numa série temporal é a estacionariedade. Uma série apresenta-se como estacionária quando as observações se desenvolvem no tempo

aleatoriamente ao redor de uma média constante. Para a análise da série a transformação dos dados originais é comumente utilizada para a estabilização da variância (Latorre, Cardoso, 2001).

Diversos modelos estatísticos são utilizados para analisar séries temporais. A metodologia de análise de modelos paramétricos é conhecida como abordagem Box e Jenkins (Box; Jenkins, 1976). Consiste em ajustar modelos autorregressivos integrados de médias móveis (ARIMA) a um conjunto de dados. O modelo autorregressivo de médias móveis (ARMA) é indicado para séries estacionárias, sendo o modelo ARIMA para séries não estacionárias (Morettin, 2006).

A abordagem Box e Jenkins é utilizada em estudos epidemiológicos. Selmane, (2015), usou o modelo ARMA para identificar a relação entre os fatores climáticos e a incidência de leishmaniose tegumentar e determinar o melhor modelo para estimar a variabilidade entre futuros casos da doença. Já Tadayonfar *et al.* (2024) demonstrou uma tendência nos casos de LC, por meio do modelo ARIMA. Rahmanian *et al.* (2020) também utilizaram o modelo ARIMA, mas para realizar previsão de casos de leishmaniose visceral. No estudo de Afshar *et al.* (2022), determinaram a incidência e tendência da LT, durante o período de 2014–2020, sua previsão até 2023, além dos efeitos das variáveis meteorológicas na incidência, por meio da análise univariada. O modelo sazonal utilizado foi o autorregressivo integrado de médias móveis sazonal (SARIMA), que é uma extensão do modelo ARIMA e usado para séries contendo componentes sazonais marcados.

Além de estudos de análise temporal, comumente utiliza-se associação entre espaço e tempo em estudos sobre a leishmaniose (Cardim *et al.*, 2016; Brunh *et al.*, 2018b; Li *et al.*, 2022; Tadayonfar *et al.*, 2024). Arruda *et al.* (2019), utilizaram técnicas de espaço e tempo associadas para identificar a distribuição espaço-temporal de casos de LV e LVC, bem como designar áreas prioritárias para direcionamento das medidas de controle para a doença.

REFERÊNCIAS

ACOSTA, Lucrecia *et al.* **Bornay-llinares (identification of *Leishmania infantum* in Puerto Iguazú, Misiones, Argentina.** Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 57(2):175-176, March-April, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652015000200013>

AFSHAR, P. J.; BAHRAMPOUR, A.; SHAHESMAEILI, A. **Determination of the trend of incidence of cutaneous leishmaniasis in Kerman province 2014-2020 and forecasting until 2023. A time series study.** PLoS Negl Trop Dis. Apr. 11.16(4). 2022. doi: 10.1371/journal.pntd.0010250.

AHMED, M.; ABDULSLAM ABDULLAH, A.; BELLO, I.; HAMAD, S.; BASHIR, A. **Prevalence of human leishmaniasis in Sudan: A systematic review and meta-analysis.** World J Methodol. 12(4): 305-318, 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.5662/wjm.v12.i4.305>

ALEXANDER, B.; MAROLI, M. **Control of phlebotomine sandflies.** Medical and Veterinary Entomology, 17: p. 1-18. 2003. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2915.2003.00420.x>.

ALIM, Abdul *et al.* **Long-Term Efficacy of Insecticidal Wall Painting for Controlling Visceral Leishmaniasis Vectors in Bangladesh.** Am. J. Trop. Med. Hyg., 109(5), pp. 1022–1027. 2023. doi:10.4269/ajtmh.22-0809

AMPOL, R.; SOMWANG, P.; KHOSITHARATTANAKOOL, P.; PROMRANGSEE, C.; PATARADOOL, T.; TEPBOONREUNG, P.; SIRIYASATIEN, P.; PREATIVATANYOU, K. **Nanopore-Based Surveillance of *Leishmania* Parasites in *Culicoides* Latrielle (Diptera: Ceratopogonidae) Caught from the Affected Community and Tham Phra Cave in Chiang Rai Province, the Endemic Area of Leishmaniasis in Northern Thailand.** Insects. Mai 2. 15(5):327. 2024. doi: 10.3390/insects15050327. PMID: 38786883; PMCID: PMC11122411.

ANDRADE-FILHO, J. D.; SCHOLTE, R. G. C.; AMARAL, A. L. G.; SHIMABUKURO, P.H.F.; CARVALHO, O. S.; CALDEIRA, R. L. **Occurrence and Probability Maps of *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia cruzi* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in Brazil.** J Med Entomol. Sep. 1;54(5). 2017. doi: 10.1093/jme/tjx094. PMID: 28472338.

ANTUNES, José Leopoldo Ferreira; CARDOSO, Maria Regina Alves. **Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos.** Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília , v. 24, n. 3, p. 565-576, set. 2015.

ARAÚJO, V. E.; PINHEIRO, L. C.; ALMEIDA, M. C. *et al.* **Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area.** PLoS Negl Trop Dis. 7(11):e2540. 2013. doi:10.1371/journal.pntd.0002540

ARAÚJO, V. E. M. **Análise da distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1994 a 2009.** 208 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

ARRUDA, Rubiane Mendes Faria de; CARDOSO, Diogo Tavares; TEIXEIRA-NETO, Rafael Gonçalves; BARBOSA, David Soeiro; FERRAZ, Ruan Krubniki; MORAIS, Maria Helena Franco; BELO, Vinícius Silva; SILVA, Eduardo Sérgio da. **Space-time analysis of the incidence of human visceral leishmaniasis (VL) and prevalence of canine VL in a municipality of southeastern Brazil: Identification of priority areas for surveillance and control.** *Acta Tropica*, Volume 197, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105052>.

BALASKA, S.; FOTAKIS, E. A.; CHASKOPOULOU, A.; VONTAS, J. **Chemical control and insecticide resistance status of sand fly vectors worldwide.** *PLOS Neglected Tropical Diseases* 15(8). 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009586>.

BANJARA, M. R.; JOSHI, A. B.; SINGH, V. K.; DAS, M. L.; GURUNG, C. K.; OLLIARO, P.; HALLEUX, C.; MATLASHEWSKI, G.; KROEGER, A. **Response to Visceral Leishmaniasis Cases through Active Case Detection and Vector Control in Low-Endemic Hilly Districts of Nepal.** *Am J Trop Med Hyg.* Jul. 5;107(2):349-354. 2022. doi: 10.4269/ajtmh.21-0766.

BARATA, Ricardo Andrade; SILVA, João Carlos França da; SILVA, Jaime Costa da; ALMEIDA, Saulo Neris de; TEIXEIRA, Luciana de Almeida Silva; DIAS, Edelberto Santos. **Controle da leishmaniose visceral no município de Porteirinha, Estado de Minas Gerais, no período de 1998 a 2003.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(3):386-388, mai-jun, 2011.

BARATA, R. A.; PEIXOTO, J. C.; TANURE, A. *et al.* **Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil.** *Biomed Res Int.* 2013. doi:10.1155/2013/405083

BLAINE, Mathison, A.; BRADLEY, Benjamin, T. **Review of the Clinical Presentation, Pathology, Diagnosis, and Treatment of Leishmaniasis.** *Laboratory Medicine*, Volume 54, Issue 4, Pages 363–371, July 2023. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmac134>.

BORGES, B. K. A.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C. MAGALHÃES, D. F.; RIBEIRO, L. M. L.; FIÚZA, V. O. P. **Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 777-784, 2008.

BOX, G.E.P.; JENKINS, G.M. **Time series analysis: forecasting and control**. Rev. ed. San Francisco: Holden-Day. xxi, 575 p. 1976.

BRITO, V. N.; OLIVEIRA, C. M.; LAZARI, P.; SOUSA, V. R. F. **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral em Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil, de 2003 a 2012**. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology, Jaboticabal, v. 23, n. 1, p. 63-68, 2014.

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H. F.; BRUHN, N. C. P.; CARDOSO, D. L.; FERREIRA, F.; ROCHA, C. M. B. M. **Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013**. Epidemiology and Infection 146, 565–570. 2018a. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000109>

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H. F.; CARDOSO, D.L. *et al.* **Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013**. Parasites Vectors 11, 372, 2018b. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2877-6>

CAMPOLINA, T. B.; VILLEGAS, L. E. M.; MONTEIRO, C. C.; PIMENTA, P. F. P.; SECUNDINO, N. F. C. **Tripartite interactions: Leishmania, microbiota and Lutzomyia longipalpis**. PLoS Negl Trop Dis 14(10): e0008666. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008666>

CARDIM, M. F.; GUIRADO, M. M.; DIBO, M. R.; CHIARAVALLOTI, F. Neto. **Visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil: spatial and space-time analysis**. Rev Saude Publica. 11;50:48. Aug. 2016. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050005965.

CARVALHO-SILVA, R.; RIBEIRO-DA-SILVA, R. C.; CRUZ, L. N. P. D.; OLIVEIRA, M. D. S.; AMOEDO, P. M.; REBÊLO, J. M. M.; GUIMARÃES-E-SILVA, A. S.; PINHEIRO, V. C. S. **Predominance of Leishmania (Leishmania) amazonensis DNA in Lutzomyia longipalpis sand flies (Diptera: Psychodidae) from an endemic area for leishmaniasis in Northeastern Brazil**. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 6;64:e32. May. 2022. doi: 10.1590/S1678-9946202264032.

CARVALHO, F. L. N.; RIBOLDI, E.; DE, O.; BELLO, G. L. *et al.* **Canine visceral leishmaniasis diagnosis: a comparative performance of serological and molecular tests in symptomatic and asymptomatic dogs**. Epidemiology and Infection. 146(5):571-576, 2018. doi:10.1017/S0950268818000225

CAVALCANTE, K. S.; GALARDO, A K. R.; SARAIVA, J. F.; BARBOSA, T. A.; GALENO, E. O.; NUNES, M. C. L. *et al.* **Primeiro registro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) em Macapá, Amapá.** Rev Saude Publica. 58:39. 2024. <http://doi.org/10.11606/s1518-8787.2024058005963>

CHENG R, SUN Y, YANG C, ZHU X. **Prevalence of canine *Leishmania* infections in Xin'an County, Luoyang City in 2020.** Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi. 5;36(4):399-402. Aug. 2024. doi: 10.16250/j.32.1374.2024034.

CHOWDHURY, R. M. M.; HUDA, V.; KUMAR, P.; DAS, A. B.; JOSHI, M. R.; BANJARA, S. *et al.* **The Indian and Nepalese Programmes of Indoor Residual Spraying for the Elimination of Visceral Leishmaniasis: Performance and Effectiveness.** Annals of Tropical Medicine & Parasitology 105 (1): 31–35. 2011. doi:10.1179/136485911X12899838683124.

CHOWDHURY, R.; FARIA, S.; HUDA, M. M.; CHOWDHURY, V.; MAHESWARY, N. P. *et al.* **Control of *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae) sand fly in Bangladesh: A cluster randomized controlled trial.** PLOS Neglected Tropical Diseases 11(9): e0005890. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005890>

CHOWDHURY, R.; CHOWDHURY, V.; FARIA, S.; ISLAM, S.; MAHESWARY, N. P. *et al.* **Indoor residual spraying for kala-azar vector control in Bangladesh: A continuing challenge.** PLOS Neglected Tropical Diseases 12(10): e0006846. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006846>

COLELLA, V.; HODŽIĆ, A.; IATTA, R.; BANETH, G.; ALIĆ, A.; OTRANTO, D. **Zoonotic Leishmaniasis, Bosnia and Herzegovina.** Emerg Infect Dis. 25(2):385-386. Feb. 2019. doi: 10.3201/eid2502.181481.

COLELLA, V. *et al.* **Zoonotic Vectorborne Pathogens and Ectoparasites of Dogs and Cats in Eastern and Southeast Asia.** Emerg Infect Dis. 26(6):1221-1233. Jun. 2020. doi: 10.3201/eid2606.191832.

COSTA, P. L.; DANTAS-TORRES, F.; SILVA, F. J.; GUIMARÃES, V. C. F. V.; GAUDÊNCIO, K.; BRANDÃO-FILHO, S. P. **Ecology of *Lutzomyia longipalpis* in an area of visceral leishmaniasis transmission in north-eastern Brazil.** Acta Tropica, v. 126, n. 2, p. 99-102, May. 2013.

COSTA, D. N. C. C.; BERMUDI, P. M. M.; RODAS, L. A. C.; NUNES, C. M.; HIRAMOTO, R. M.; TOLEZANO, J. E. *et al.* **Human visceral leishmaniasis and relationship with vector and canine control measures.** Ver Saude Publica. 52:92. 2018.

COURA-VITAL, W.; MARQUES, M. J.; VELOSO, V. M.; ROATT, B. M.; AGUIAR-SOARES, R. D. D. O. *et al.* **Prevalence and Factors Associated with Leishmania infantum Infection of Dogs from an Urban Area of Brazil as Identified by Molecular Methods.** PLOS Neglected Tropical Diseases 5(8): e1291. 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001291>.

COURA-VITAL, W.; REIS, A. B.; REIS, L. E. *et al.* **Canine visceral leishmaniasis: incidence and risk factors for infection in a cohort study in Brazil.** Vet Parasitol. 197(3-4):411-417. 2013. doi:10.1016/j.vetpar.2013.07.031

COURTENAY, O.; PETERS, N. C.; ROGERS, M. E.; BERN, C. **Combining epidemiology with basic biology of sand flies, parasites, and hosts to inform leishmaniasis transmission dynamics and control.** PLOS Pathogens 13(10): e1006571. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006571>

D'AMATO, Claudio; TORRES, João P. M.; MALM, Olaf. **DDT (Dicloro Difenil Tricloroetano): Toxicidade e Contaminação Ambiental.** Quim. Nova, Vol. 25, No. 6, 995-1002, 2002.

DANTAS-TORRES, F.; MIRÓ, G.; BANETH, G. *et al.* **Canine Leishmaniasis Control in the Context of One Health.** Emerging Infectious Diseases. 25(12):1-4. 2019. doi:10.3201/eid2512.190164.

FABER, C.; MONTENEGRO QUIÑONEZ, C.; HORSTICK, O.; RAHMAN, K. M.; RUNGE-RANZINGER, S. **Indoor residual spraying for the control of visceral leishmaniasis: A systematic review.** PLoS Negl Trop Dis 16(5): e0010391. 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010391>

GALGAMUWA, L. S.; DHARMARATNE, S. D.; IDDAWELA, D. **Leishmaniasis in Sri Lanka: spatial distribution and seasonal variations from 2009 to 2016.** Parasites Vectors 11, 60. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2647-5>

GAMA, Maiara do Valle Faria. Ciclo de desenvolvimento do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*. Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz. 26 ago. 2020. Disponível em: <https://educare.fiocruz.br/resource/show?id=6wvYesS6>. Acesso em: 13 nov. 2024.

GIJÓN-ROBLES, Patrici; ABATTOUY, Naima; CORPAS-LÓPEZ, Victoriano; EL KHALFAOUI, Nora; MORILLAS-MÁRQUEZ, Francisco; RIYAD, Myriam; MARTÍN-SÁNCHEZ, Joaquina; DÍAZ-SÁEZ, Victoriano. **Intra and peridomiciliary comparison of density, sex ratio and gonotrophic stage of Phlebotomus sergenti in an active anthroponotic cutaneous leishmaniasis focus in Morocco.** Acta Tropica, Volume 221, 106005, ISSN 0001-706X, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106005>.

GONZÁLEZ, E.; JIMÉNEZ, M.; HERNÁNDEZ, S. *et al.* **Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012–2014): seasonal dynamics, Leishmania infantum infection rates and blood meal preferences.** Parasites Vectors 10, 368, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2309-z>

GONZÁLEZ, U.; PINART, M.; SINCLAIR, D.; FIROOZ, A.; ENK, C.; VÉLEZ, I. D. ESTERHUIZEN, T. M.; TRISTAN, M.; ALVAR, J. **Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis.** Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8. Art. No.: CD008736. 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD008736.pub2.

GUTIÉRREZ-OCAMPO, E.; VILLAMIZAR-PEÑA, R.; CORTES-BONILLA, I.; GARCÍA-ZULUAGA, L. M.; HOLGUIN-RIVERA, Y.; OSPINA-ARZUAGA, H. D.; CARDONA-TRUJILLO, M. C.; TREJOS-MENDOZA, A. E.; PEREZ-VARGAS, S.; ARTEAGA-LIVIAS, K.; ZAMBRANO, L. I.; BONILLA-ALDANA, D. K.; PEREZ-GARCIA, L. A.; HERNANDEZ-PEREIRA, C. E.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; PANIZ-MONDOLFI, A.; DELGADO, O. M. **Human visceral leishmaniasis prevalence by different diagnostic methods in Latin America: a systematic review and meta-analysis.** Infez Med. 1;29(2):199-208, 2021.

HERWALDT, B. L.; ARANA, B. A.; NAVIN, T. R. **The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala.** J Infect Dis.; 165(3):518-27, Mar. 1992. doi: 10.1093/infdis/165.3.518.

HOLCMAN, M. M.; SAMPAIO, S. M. P.; RANGEL, O.; CASANOVA, C. **Spatial and seasonal distribution of Lutzomyia longipalpis in Dracena, a city in the western region of the State of São Paulo, Brazil, that is endemic with visceral leishmaniasis.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 46, n. 6, p. 704-712, 2013.

HONG, A.; ZAMPIERI, R. A.; SHAW, J. J.; FLOETER-WINTER, L. M.; LARANJEIRA-SILVA, M. F. **One Health Approach to Leishmaniasis: Understanding the Disease Dynamics through Diagnostic Tools.** Pathogens. 1;9(10):809. 2020. doi: 10.3390/pathogens9100809.

KAEWMEE, S.; MANO, C.; PHANITCHAKUN, T.; AMPOL, R.; YASANGA, T.; PATTANAWONG, U.; JUNKUM, A.; SIRIYASATIEN, P.; BATES, P. A.; JARIYAPAN, N. **Natural infection with Leishmania (Mundinia) martiniquensis supports Culicoides peregrinus (Diptera: Ceratopogonidae) as a potential vector of leishmaniasis and characterization of a Crithidia sp. isolated from the midges.** Front Microbiol. 22;14:1235254. Aug. 2023. doi: 10.3389/fmicb.2023.1235254.

KAZIMOTO, T. A.; AMORA, S. S. A.; FIGUEIREDO, F. B.; MAGALHÃES, J. M. E.; FREITAS, Y. B. N.; SOUSA, M. L. R.; MELO, A. E. C. D. S.; CAMPOS, M. P.; ALVES, N. D.; WERNECK, G. L. **Impact of 4% Deltamethrin-Impregnated Dog Collars on the Prevalence and Incidence of Canine Visceral Leishmaniasis.** Vector Borne Zoonotic Dis.18(7):356-363. Jul. 2018. doi: 10.1089/vbz.2017.2166.

KELLY, P. H.; BAHR, S. M.; SERAFIM, T. D.; AJAMI, N. J.; PETROSINO, J. F.; MENESES, C.; KIRBY, J. R.; VALENZUELA, J. G.; KAMHAWI, S.; WILSON, M. E. **The Gut Microbiome of the Vector *Lutzomyia longipalpis* Is Essential for Survival of *Leishmania infantum*.** mBio 8:10.1128/mbio.01121-16. 2017. <https://doi.org/10.1128/mbio.01121-16>

KUHLS, K.; ALAM, M. Z.; CUPOLILLO, E.; FERREIRA, G. E. M.; MAURICIO, I. L. *et al.* **Comparative Microsatellite Typing of New World *Leishmania infantum* Reveals Low Heterogeneity among Populations and Its Recent Old World Origin.** PLOS Neglected Tropical Diseases 5(6): e1155. 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001155>.

LARA-SILVA, Fabiana de Oliveira; MICHALSKY, Érika Monteiro; FORTES-DIAS, Consuelo Latorre; FIUZA, Vanessa de Oliveira Pires; DIAS, Edelberto Santos. **Evaluation of chemical spraying and environmental management efficacy in areas with minor previous application of integrated control actions for visceral leishmaniasis in Brazil.** Acta Tropica, Volume 176, 2017, Pages 109-113, <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.07.029>.

LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira; CARDOSO, Maria Regina Alves. **Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos.** Rev. bras. epidemiol. 4 (3), Nov. 2001. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2001000300002>

LE RUTTE, E. A.; VAN DER WILT, L. S.; BULSTRA, C. A. *et al.* **Incidence and geographical distribution of canine leishmaniosis in 2016-2017 in Spain and France.** Vet Parasitol Reg Stud Reports. 25:100613. 2021. doi:10.1016/j.vprsr.2021.100613.

LI, Y.; LUO, Z.; HAO, Y.; ZHANG, Y.; YANG, L.; LI, Z.; ZHOU, Z.; LI, S. **Epidemiological features and spatial-temporal clustering of visceral leishmaniasis in mainland China from 2019 to 2021.** Front Microbiol. 29;13:959901. Aug. 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.959901.

LIMA, Mayra de Sousa Félix de; ALBUQUERQUE E SILVA, Rafaella; DE ALMEIDA ROCHA, Douglas; DE OLIVEIRA MOSQUEIRA, Gabriela, GURGEL-GONÇALVES, Rodrigo, TAKASHI OBARA, Marcos. **Insecticide-impregnated dog collars for the control of visceral leishmaniasis: evaluation of the susceptibility of field *Lutzomyia longipalpis* populations to deltamethrin.** Parasit Vectors. 15;17(1):468. Nov. 2024. doi: 10.1186/s13071-024-06474-4.

LOBO, K. S.; BEZERRA, J. M. T.; BRITO, L. M. O.; SILVA, J. S.; PINHEIRO, V. C. S. **Conhecimentos de estudantes sobre Leishmaniose Visceral em escolas públicas de Caxias, Maranhão, Brasil.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18 n. 8, p. 2295-2300, 2013.

LOPES, E. G. P.; MAGALHÃES, D. F.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C. **Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007.** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 62, n. 5, p. 1062-1071, 2010.

LOURADOUR, Isabelle; CUNHA MONTEIRO, Carolina; INBAR, Ehud; GHOSH, Kashinath; MERKHOFFER, Richard; LAWYER, Phillip; PAUN, Andrea; SMELKINSON, Margery; SECUNDINO, Nagila; LEWIS, Michael; ERRAM, Dinesh; ZUREK, Ludek; SACKS, David. **The midgut microbiota plays an essential role in sand fly vector competence for *Leishmania major*.** *Cellular Microbiology*. 19:e12755. 2017. <https://doi.org/10.1111/cmi.12755>

LUTZ, Adolpho; NEIVA, Arthur. **Contribuição para o conhecimento das espécies do genero *Phlebotomus* existentes no Brazil, Zur Kenntnis der brasilianischen Phlebotomusarten.** *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 4, 1, 1912. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761912000100006>

MAIA, Carla; DIONÍSIO, Lúdia; AFONSO, Maria Odete; NETO, Luís; CRISTÓVÃO, José Manuel; CAMPINO, Lenea. **Leishmania infection and host-blood feeding preferences of phlebotomine sandflies and canine leishmaniasis in an endemic European area, the Algarve Region in Portugal.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 108, 4, June 2013.

MAIA, Z.; VIANA, V.; MUNIZ, E.; GONÇALVES, L. O.; MENDES, C. M.; MEHTA, S. R.; BADARO, R. **Risk Factors Associated with Human Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Bahia, Brazil.** *Vector Borne Zoonotic Dis.* 16(6):368-76. Jun. 2016. doi: 10.1089/vbz.2015.1880.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ALVES, W. A., SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. **Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n.12, p. 2941-2947, 2008

MATSUMOTO, P. S. S.; FLORES, E. F.; BARBOSA, J. S.; PESSOTO, U. C.; TOLEZANO, J. E.; HIRAMOTO, R. M.; TANIGUCHI, H. H.; GUIMARÃES, R. B. **The path of canine visceral leishmaniasis versus the path of Center for Zoonoses Control: contributions of spatial analysis to health.** *Cad Saude Publica.* 12;38(1):e00272020. Jan. 2022. doi: 10.1590/0102-311X00272020.

MATSUMOTO, P. S. S.; TANIGUCHI, H. H.; PEREIRA, V. B. R.; HIRAMOTO, R. M.; SEVIERO RAMPAZZI, K. L.; DE RAEFFRAY BARBOSA, J. E.; PUCI NETO, R. A.; CAMPRIGHER, V. M.; DE BARROS CORTEZ, L. R. P.; RAHAMAN, K. R.; NOVAK, M.; TOLEZANO, J. E. **Efficacies of insecticide dog collars against visceral leishmaniasis in low and high-income areas and the effects for non-collared neighbor dogs.** Acta Trop. 235:106626. Nov. 2022. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106626.

MESTRE, G. L.; FONTES, C. J. **A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. The spread of the visceral leishmaniasis epidemic in the State of Mato Grosso, 1998-2005.** Rev Soc Bras Med Trop. 40(1):42-48. 2007. doi:10.1590/s0037-86822007000100008

MONTENEGRO-QUIÑONEZ, Carlos Alberto *et al.* **Efficacy and community-effectiveness of insecticide treated nets for the control of visceral leishmaniasis: A systematic review.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 2 mar. 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010196>.

MONTENEGRO QUIÑONEZ, Carlos Alberto *et al.* **Effectiveness of vector control methods for the control of cutaneous and visceral leishmaniasis: A meta-review.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 13 maio 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009309>.

MORAIS, Maria Helena Franco *et al.* **Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 24, n. 3, p. 485-496, jul./set. 2015. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300014>.

MORETTIN, Paulo A. **Análise de séries temporais.** 2. ed. São Paulo: Edusp, 2006. p. 124.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 120 p.: il. ISBN 978-85-334-0742-8.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p.: il. ISBN 978-85-334-0742-8.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação Epidemiológica. 2024a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica>. Acesso em: 01 dez. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Visceral. 2024b. Disponível em: [https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&g=\(\)&show-top-menu=false](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&g=()&show-top-menu=false). Acesso em: 01 dez. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Visceral. 2024c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 03 dez. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. NOTA TÉCNICA Nº 5/2021-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis, Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. 26 Mar. 2021.

OLIVEIRA, C. D.; DIEZ-ROUX, A.; CESAR, C.C.; PROIETTI, F. A. **A case-control study of microenvironmental risk factors for urban visceral leishmaniasis in a large city in Brazil, 1999–2000.** Revista Panamericana de Salud Pública , v. 20, n. 6, p. 369-376, 2006.

OPAS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Leishmanioses, Informe epidemiológico das Américas.** Núm. 12, 21 dez. 2023.

PICÓN, Y.; ALMARIO, G.; RODRÍGUEZ, V.; GARCIA, N. V. **Seroprevalence, Clinical, and Pathological Characteristics of Canine Leishmaniasis in a Central Region of Colombia.** J Vet Res. 2020;64(1):85-94. Published Feb. 14. 2020. doi:10.2478/jvetres-2020-0011

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. **Manual of procedures for leishmaniasis surveillance and control in the Region of the Americas.** Second edition. Washington, D.C.: PAHO; 2024. <https://doi.org/10.37774/978927512734>.

PATERNINA-GÓMEZ, Margaret; DÍAZ-OLMOS, Yirys; PATERNINA, Luis Enrique; BEJARANO, Eduar Elías. **Alta prevalencia de infección por Leishmania (Kinetoplastidae: Trypanosomatidae) en perros del norte de Colombia.** Biomédica, vol. 33, núm. 3, pp. 375-382, 2013.

PINHEIRO, A. D. C.; COSTA, A. S. V. D.; OLIVEIRA, R. S.; REIS, M. L. C. **Epidemiological aspects and spatial distribution of visceral leishmaniasis in Governador Valadares, Brazil, between 2008 and 2012.** Rev Soc Bras Med Trop. 2019;53:e20190216. Published Dec. 20. 2019. doi:10.1590/0037-8682-0216-2019

PIROOZI, B. *et al.* **Incidence, Burden, and Trend of Cutaneous Leishmaniasis over Four Decades in Iran.** Iran J Public Health.48(Supple 1):28-35, 2019.

PBH, **Prefeitura de Belo Horizonte.** Leishmaniose Visceral Canina. 13 nov. 2024. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/saude/leishmaniose-visceral-canina>. Acesso em: 01 nov. 2024.

RAHMANIAN, V.; BOKAIE, S.; HAGHDOOST, A.; BAROONI, M. **Temporal analysis of visceral leishmaniasis between 2000 and 2019 in Ardabil Province, Iran: A time-series study using ARIMA model.** J Family Med Prim Care. 31;9(12):6061-6067. 2020. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1542_20.

READY, P. D. **Epidemiology of visceral leishmaniasis.** Clin Epidemiol. 3;6:147-54. May. 2014. doi: 10.2147/CLEP.S44267.

REBÊLO, J. M.; RODRIGUES, B. L.; BANDEIRA, M. D.; MORAES, J. L.; FONTELES, R. S.; PEREIRA, S. R. **Detection of Leishmania amazonensis and Leishmania braziliensis in Culicoides (Diptera, Ceratopogonidae) in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in the Brazilian Amazonia.** J Vector Ecol. 41(2):303-308. Dec. 2016. doi: 10.1111/jvec.12227.

RESENDE, M. C.; CAMARGO, M. C.; VIEIRA, J. R.; NOBI, R. C.; PORTO, M. N.; OLIVEIRA, C. D.; PESSANHA, J. E.; CUNHA, M. DA C.; BRANDÃO, S. T. **Seasonal variation of Lutzomyia longipalpis in Belo Horizonte, State of Minas Gerais.** Rev Soc Bras Med Trop. 39(1):51-5. 2006. doi: 10.1590/s0037-86822006000100010.

ROCHA, Lucas. Leishmanioses: conheça os insetos transmissores e saiba como se prevenir. **Fiocruz**, 23 ago. 2019. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/leishmanioses-conheca-os-insetos-transmissores-e-saiba-como-se-prevenir>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ROMERO, G. A. S.; BOELAERT, M. **Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review.** PLOS Neglected Tropical Diseases 4(1): e584. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584>

ROSTAMIAN, Mosayeb; BASHIRI, Homayoon; YOUSEFINEJAD, Vahid; BOZORGOMID, Arezoo; SOHRABI, Nasrollah; RAEGHI, Saber; KHODAYARI, Mohammad Taghi; GHADIRI, Keyghobad; REZAEIAN, Shahab. **Prevalence of human visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis.** Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, Volume 75, ISSN 0147-9571, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101604>.

SANDY, J.; MATTHEWS, A.; NACHUM-BIALA, Y.; BANETH, G. **First Report of Autochthonous Canine Leishmaniasis in Hong Kong.** *Microorganisms*. 19;10(9):1873. Sep. 2022. doi: 10.3390/microorganisms10091873.

SASIDHARAN, S.; SAUDAGAR, P. **Leishmaniasis: where are we and where are we heading?**. *Parasitol Res* 120, 1541–1554. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07139-2>

SATRAGNO, D. *et al.* **Autochthonous Outbreak and Expansion of Canine Visceral Leishmaniasis, Uruguay.** *Emerging Infectious Diseases*. 23(3):536-538. 2017. doi:10.3201/eid2303.160377.

SELMANE, S. **Dynamic relationship between climate factors and the incidence of cutaneous leishmaniasis in Biskra Province in Algeria.** *Ann Saudi Med*. 35(6):445-9. 2015. doi: 10.5144/0256-4947.2015.445.

SILVA, Eduardo S. *et al.* **Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, Vol. 96(3): 285-291, April 2001. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762001000300002>

SILVA, A. V. M.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; BRAZIL, R. P.; CARREIRA, J. C. A. **Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach.** *Geospatial Health*, v. 6, n. 1, p. 33-40, 2011.

SILVA, Arianna Araujo Falcão Andrade e; COSTA, Juliana Martins Barbosa da Silva; DUARTE, Monik Silva; ALBUQUERQUE, Ana Coelho de. Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral: um estudo de avaliabilidade. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 34, e34026, 2024. <https://doi.org/10.1590/S0103-7331202434026pt>

SHARIFI, I.; AFLATOONIAN, M. R.; DAEI PARIZI, M. H.; HOSSEININASAB, A.; MOSTAFAVI, M.; BAMOROVAT, M.; AGHAEI AFSHAR, A.; MOHEBALI, M.; KESHAVARZ, H.; DANESHVAR, H.; BABAEI, Z.; MAHMOUDVAND, H.; MOHAMMADI, M. A.; SHARIFI, F.; BARATI, M.; KAMIABI, H.; KHALEGHI, T. **Visceral Leishmaniasis in Southeastern Iran: A Narrative Review.** *Iran J Parasitol*. 12(1):1-11. 2017.

SHOKRI, Azar; MAHDI FAKHAR, Saeed Hosseini Teshnizi. **Canine visceral leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis.** *Acta Tropica*, Volume 165, Pages 76-89, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.08.020>.

SOUSA-PAULA, L. Cd.; SILVA, L. Gd.; SALES, K. Gd. S.; DANTAS-TORRES, F. **Failure of the dog culling strategy in controlling human visceral leishmaniasis in Brazil: A screening coverage issue?**. PLOS Neglected Tropical Diseases 13(6): e0007553. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007553>

SOUSA-PAULA, Lucas Christian de; OTRANTO, Domenico; DANTAS-TORRES, Filipe. **Lutzomyia longipalpis (Sand Fly)**, Trends in Parasitology, Volume 36, Issue 9, Pages 796-797, ISSN 1471-4922, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.05.007>.

SOUZA, C. M.; PESSANHA, J. E.; BARATA, R. A.; MONTEIRO, E. M.; COSTA, D. C.; DIAS, E. S. **Study on Phlebotomine Sand Fly (Diptera: Psychodidae) Fauna in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 795-803, Dec. 2004.

SPIEGEL, C. N.; DIAS, D. B.; ARAKI, A. S.; HAMILTON, J. G.; BRAZIL, R. P.; JONES, T. M. **The Lutzomyia longipalpis complex: a brief natural history of aggregation-sex pheromone communication**. Parasit Vectors. Nov 14;9(1):580. 2016. doi: 10.1186/s13071-016-1866-x.

STOCKDALE, L.; NEWTON, R. **A Review of Preventative Methods against Human Leishmaniasis Infection**. PLOS Neglected Tropical Diseases 7(6): e2278. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002278>

TADAYONFAR, R.; DABBAGH-MOGHADDAM, A.; BARATI, M.; KAZEMI-GALOUGHAI, M. H.; AMINIFARSANI, Z.; JALALLOU, N.; SHIRZADI, M. R.; GHRACHORLOO, F.; KHAGHANI, R. **Analysis of cutaneous leishmaniasis among military personnel in the Islamic Republic of Iran: a spatiotemporal study between 2018 and 2022, trend forecasting based on ARIMA model**. BMC Infect Dis. Nov 16;24(1):1310. 2024. doi: 10.1186/s12879-024-10200-x.

TAMPONI, C.; SCARPA, F.; CARTA, S. *et al.* **Seroprevalence and risk factors associated with Leishmania infantum in dogs in Sardinia (Italy), an endemic island for leishmaniasis**. Parasitol Res 120, 289–300. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06973-0>

TAUIL, P. L. **Urbanização e ecologia da dengue**. Cadernos de Saúde Pública, v.17, p. 99-102, 2001.

TEIXEIRA-NETO, R. G.; DA SILVA, E. S.; NASCIMENTO, R. A. *et al.* **Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis**. Parasit Vectors. 7:485, 2014. doi:10.1186/s13071-014-0485-7

VELO, E.; BONGIORNO, G.; KADRIAJ, P.; MYRSELI, T.; CRILLY, J. *et al.* **The current status of phlebotomine sand flies in Albania and incrimination of *Phlebotomus neglectus* (Diptera, Psychodidae) as the main vector of *Leishmania infantum*.** PLOS ONE 12(6). 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179118>

VILAS-BOAS, D.F.; NAKASONE, E.K.N.; GONÇALVES, A.A.M.; LAIR, D.F.; OLIVEIRA, D.S.D.; PEREIRA, D.F.S.; SILVA, G.G.; CONRADO, I.D.S.S.; RESENDE, L.A.; ZALDÍVAR, M.F.; *et al.* **Global Distribution of Canine Visceral Leishmaniasis and the Role of the Dog in the Epidemiology of the Disease.** Pathogens, 13, 455, 2024. <https://doi.org/10.3390/pathogens13060455>

von ZUBEN, Andrea Paula Bruno; DONALÍSIO, Maria Rita. **Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros.** Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, e00087415, jun. 2016. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>.

WERNECK, G. L. **Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control.** Rev Saude Publica. 48(5):851-856. 2014. doi:10.1590/s0034-8910.2014048005615

WHO, **World Health Organization.** Leishmaniasis. 12 jan. 2023a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Leishmaniasis>. Acesso em: 03 nov. 2024.

WHO, World Health Organization. **Operational manual on indoor residual spraying: control of vectors of malaria, Aedes-borne diseases, Chagas disease, leishmaniasis and lymphatic filariasis.** Geneva: World Health Organization; 2023b.

YIMAM, Y.; MOHEBALI, M. **Effectiveness of insecticide-impregnated dog collars in reducing incidence rate of canine visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis.** PLoS One. Sep. 3;15(9). 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0238601.

SEGUNDA PARTE

ARTIGO - IMPACTO DA PULVERIZAÇÃO RESIDUAL DOMICILIAR NO CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM UMA ÁREA URBANA NO SUDESTE DO BRASIL

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral é uma zoonose que integra a lista prioritária de doenças negligenciadas da Organização Mundial da Saúde - OMS, possuindo distribuição em todo o mundo. No continente americano, o Brasil é um dos principais países endêmicos, representando grande importância na manutenção da doença no continente (WHO, 2023). No Brasil, é uma zoonose causada pelo protozoário *Leishmania infantum* e transmitida por flebótomos, cujo *Lutzomyia longipalpis* possui maior relevância (Blaine; Bradley, 2022). Anteriormente sua ocorrência predominava-se em áreas rurais, entretanto com o desmatamento e aumento da urbanização o vetor deslocou-se e adaptou-se às áreas urbanas (Sousa-Paula *et al.*, 2020). Nessas áreas, o cão é considerado reservatório da LV pelo alto parasitismo na circulação periférica do animal apresentando-se como uma fonte de infecção para os flebótomos (Dantas-Torres, 2024).

Tanto a leishmaniose visceral humana (LVH), quanto a leishmaniose visceral canina - LVC, representam problemas de saúde pública na maior parte do Brasil (Romero; Boelaert, 2010). Em vista disso, o controle e vigilância da LV baseia-se na abordagem Saúde Única constituindo medidas direcionadas ao vetor, ao reservatório, aos pacientes humanos e ao ambiente (Dantas-Torres *et al.*, 2019), as quais estão integradas no Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral - PVCLV, definido pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2014; PAHO, 2024). A aplicação do programa nos municípios brasileiros, baseia-se em estratificação e análises epidemiológicas para adequação das medidas em cada área a ser trabalhada (Ministério da Saúde, 2006; von Zuben; Donalísio, 2016). O controle vetorial centralizado na forma adulta do vetor, fundamenta-se na pulverização residual domiciliar, a qual consiste na aplicação de inseticida de controle residual em residências, com o propósito de diminuição da quantidade de flebotomíneos no ambiente (Ministério da Saúde, 2014).

Para conter o avanço territorial da doença e aperfeiçoar a aplicação das intervenções, a utilização de ferramentas estatísticas é essencial para análise de dados e melhor compreensão

da distribuição espacial e temporal da LV (Galgamuwa *et al.*, 2018; Latorre; Cardoso, 2001). A análise de séries temporais, ou séries históricas, visa identificar tendências, variações sazonais ou cíclicas e interferências de fatores que possam influenciar na ocorrência de casos ao longo do tempo (Antunes; Cardoso, 2015). Também, possibilita a construção de modelos de predição, que podem auxiliar na tomada de decisões e no planejamento das ações de controle. Uma série temporal é caracterizada como dados organizados em uma sequência no tempo em intervalos regulares como dias, semanas, meses e anos (Latorre; Cardoso, 2001; Antunes; Cardoso, 2015).

Para avaliar a distribuição da LV alguns autores utilizam os modelos de análise temporal autorregressivo integrado de médias móveis - ARIMA e suas extensões, que inclui variáveis exógenas (modelo autorregressivo integrado de médias móveis com variáveis exógenas - ARIMAX) ou sazonalidade (modelo autorregressivo integrado de médias móveis sazonal - SARIMA). Além desses, outros modelos também podem ser empregados nas análises de séries de casos de LV humana ou canina (Braz, *et al.* 2021; Pimentel *et al.*, 2024; Guma, 2024). Entretanto, análises considerando espaço e tempo tendem a ser mais comuns, a exemplo de Bruhn *et al.* (2018a); Melo *et al.* (2023); Nina *et al.* (2023) e Bruhn *et al.* (2024).

Nesse contexto, esse estudo tem como objetivo avaliar o impacto do PVCLV, analisando a relação temporal entre a pulverização residual domiciliar e os casos de leishmaniose visceral no município de Belo Horizonte - BH, capital de Minas Gerais - MG, Brasil, por meio da aplicação do método ARMAX, no período de 2006 a 2018.

2 MATERIAL E MÉTODOS

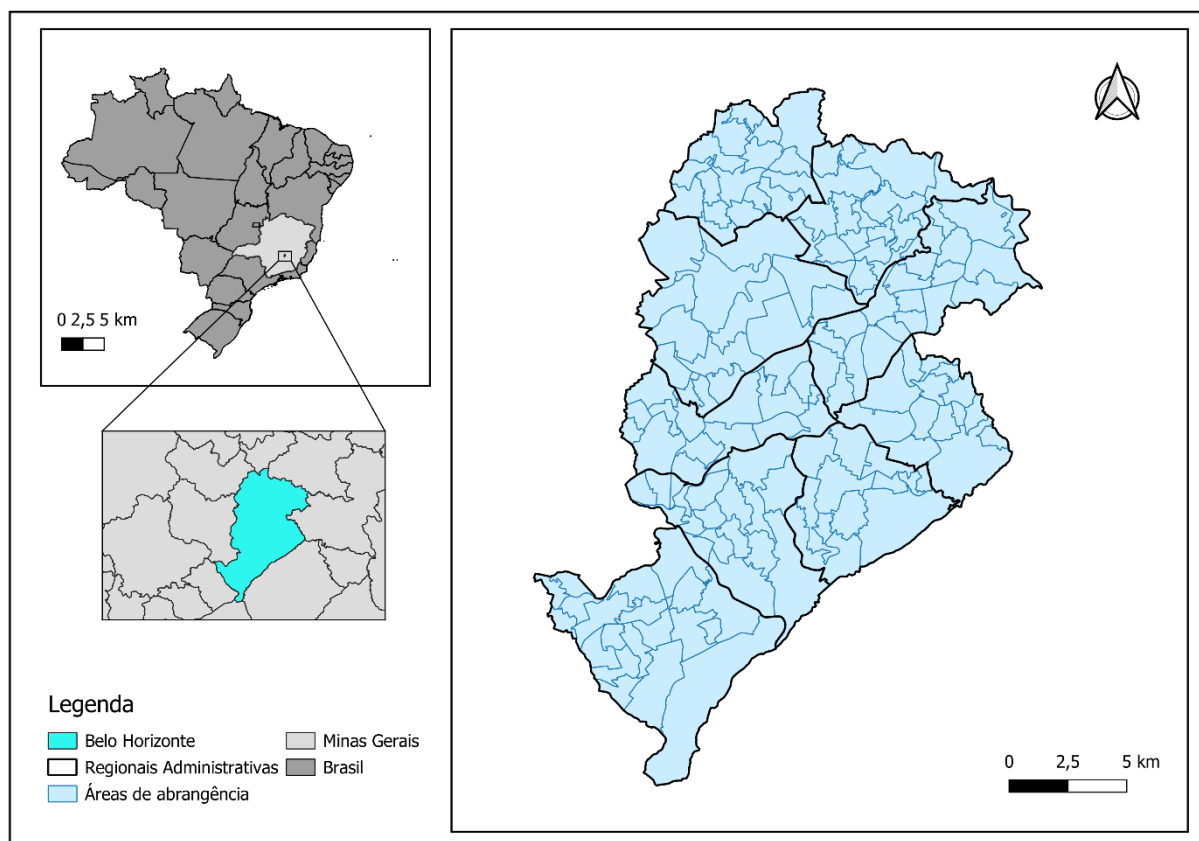
Foi realizado um estudo observacional longitudinal retrospectivo de séries temporais a partir de dados secundários da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais (BH/MG) no período de 2006 a 2018.

2.1 Área de Estudo

O município de Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais, encontra-se na região sudeste do país, sendo considerado entre os de maior importância econômica e desenvolvimento do Brasil. Apresenta extensão territorial de 331,354 Km² com área urbanizada de 274,04 Km², população de 2.315.560 de pessoas e densidade demográfica de 6.988,18 habitantes/Km² em 2022 (IBGE, 2024). É o município com maior população e densidade

demográfica do estado. Do total da população, 96,2 % têm esgotamento sanitário adequado. Além disso, apresenta índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) de 0,810 e Produto Interno Bruto (PIB) per capita de R\$41.818,32. Os dados de saúde do município indicam a presença de 328 estabelecimentos de saúde distribuídos em 152 áreas de abrangência em saúde em nove regionais administrativos (IBGE, 2024) As áreas de abrangência eram classificadas anualmente quanto ao risco de ocorrência de LV humana (Morais *et al.*, 2015) (Figura 5).

Figura 5 – Mapa do município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com a divisão em regionais administrativos e áreas de abrangência em saúde.



Fonte: da autora.

2.2 Fonte dos Dados

Os registros de casos de LVH entre 2006 e 2018 foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde, e disponibilizados pela Secretaria de Saúde de Belo Horizonte. As informações sobre os casos de LVC foram obtidas por meio de um banco de dados municipal advindos do Sistema de Informação de

Controle de Zoonoses (SCZOO) de BH/MG. Os dados dos anos de 2006 a 2018 são compilados de inquéritos sorológicos censitários (ISC) anuais caninos realizados no município, além da demanda espontânea (DE) dos proprietários de cães para testagem dos animais. Ao longo dos anos estudados houve alterações no protocolo de diagnóstico para LVC, conforme recomendação do MS. Esses protocolos podem ser vistos no PVCLV, primeira versão em 2006 e segunda em 2014 (Ministério da Saúde, 2006; Ministério da Saúde, 2014) e no Manual de Procedimentos de Vigilância e Controle de Leishmaniose na Região das Américas (PAHO, 2024).

O primeiro protocolo no município perdurou até o mês de agosto de 2013, utilizando-se do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para triagem e o ensaio de imunofluorescência indireta (IFAs) para confirmação. A partir de setembro de 2013 o protocolo foi alterado para a utilização do teste imunocromatográfico rápido *Dual Path-Platform* (DPP) para triagem e o ELISA para confirmação (Ministério da Saúde, 2014). Todos os testes empregados seguiram as orientações do fabricante no Laboratório de Análise do Centro de Controle de Zoonoses do Município de Belo Horizonte. As variáveis deste banco de dados utilizadas para o estudo foram: datas de coleta do material biológico e resultados dos testes sorológicos (ELISA, IFA e DPP). Um cão foi considerado soropositivo, quando os resultados para ambos os testes diagnósticos eram positivos (triagem e confirmatório).

Os dados sobre a pulverização residual intradomiciliar também foram procedentes do SCZOO, por meio de outro banco de dados municipal de controle químico vetorial. O protocolo adotado pelo município seguiu as normas do MS (Ministério da Saúde, 2014) e consistiu em pulverizar os imóveis de áreas programadas para receber o controle químico. Essa foi realizada mediante análise de casos de LV humana, resultado de diagnóstico canino, bem como uma análise de vulnerabilidade socioeconômica e ambiental dos territórios e das populações do município. Ao invés de dois ciclos de pulverização, foi realizado apenas um, em cada local designado após a confirmação do caso humano. Isso se deu devido às limitações logísticas e de pessoal da prefeitura do município. Foram utilizados inseticidas da classe dos piretróides indicados pelo MS (Ministério da Saúde, 2014). As pulverizações foram aplicadas nos imóveis selecionados conforme permissão dos proprietários e remarcadas em casos de ausência do proprietário e dias chuvosos. As equipes de controle de zoonoses regionais optavam por não aplicar o inseticida em dias de chuva para que não houvesse perda no efeito residual do produto. Para a análise, as variáveis utilizadas foram data da pulverização e situação da pulverização (local pulverizado ou não pulverizado). Foram utilizados dados do período de 2006 a 2018,

visando a regularidade e continuidade dos mesmos. Visto que, em razão da pandemia da Covid-19, que se iniciou em 2019, houve comprometimento da execução das medidas do PVCLV no município.

2.3 Indicador de Morbidade de LVH

O coeficiente de incidência (CI) foi calculado mensalmente durante o período estudado. Foi definido por meio da razão entre o número de casos de leishmaniose visceral humana e a população estimada exposta a doença. O cálculo foi realizado por 100.000 habitantes (1).

$$CI = \frac{\text{número de casos}}{\text{população exposta}} \times 100.000 \text{ habitantes} \quad (1)$$

2.4 Indicador de Morbidade de LVC

Como indicador de saúde dos cães foi utilizada a proporção de cães soropositivos (PSC), definida como a razão entre o número de cães soropositivos e o total de cães testados, expressa em porcentagem (2). Essa proporção foi calculada mensalmente para o período de 2006 a 2018.

$$PSC = \frac{\text{número de cães soropositivos}}{\text{total de cães testados}} \times 100 \quad (2)$$

2.5 Indicador de Controle Químico

A taxa de sucesso de pulverização (TSP), apresentada em porcentagem, foi uma proporção definida como a razão entre número de pulverizações realizadas e o total de pulverizações realizadas e não realizadas (total de pulverizações programadas) (3). O cálculo foi efetuado mensalmente para os anos de 2006 até 2018.

$$TSP = \frac{\text{número de pulverizações realizadas}}{\text{número de pulverizações realizadas} + \text{número de pulverizações não realizadas}} \times 100 \quad (3)$$

2.6 Análises Estatísticas

2.6.1 Análises Descritivas

Foi realizada a análise descritiva das variáveis com base nos dados secundários obtidos sobre casos humanos e caninos de LV, bem como de pulverização domiciliar. Para os dados qualitativos, procedeu-se a distribuição de frequências para as análises e estas foram apresentadas no formato de tabelas e gráficos.

2.6.2 Análises de Séries Temporais

Para estabelecer a relação temporal entre a ocorrência de casos humanos ou caninos, frente às pulverizações realizadas em BH/MG, foram testados diversos modelos de séries temporais utilizando o *software* Gretl (Gretl, 2024). Vários modelos utilizando a CI como variável dependente foram testados, entretanto não houve nenhum modelo significativo. Os modelos testados empregando a PCS como variável de desfecho e a TSP como variável independente apresentaram significância.

Após a avaliação de estacionaridade e tendência da série temporal de PCS foi definido o modelo a ser utilizado. Foi utilizado o modelo autorregressivo de médias móveis com variáveis exógenas (ARMAX). O modelo ARMAX é uma extensão do modelo autorregressivo de médias móveis - ARMA, no qual além do componente autorregressivo (AR) e médias móveis (MA), inclui a variável exógena (X) (Seixas; Silva, 2019). O modelo ARMA é utilizado para séries estacionárias e considera que o valor de uma variável no instante t está em função de valores defasados da mesma variável e do erro no instante t e de valores defasados (Morettin, 2006). Modelos ARMAX são construídos com os parâmetros p , q e r , onde p é o número de termos autorregressivos, q é o número de termos de média móvel, e r é o número de termos exógenos com defasagens. A notação para o modelo é ARMAX (p,q,r) (Hannan *et al.* 1980).

Diante disso, quando a variável dependente foi definida como a PCS e a variável exógena a TSP, foi verificada a correlação entre a TSP e a variável resposta para determinar o modelo com melhor ajuste. Os parâmetros p , q e r foram determinados analisando os gráficos

de autocorrelação e autocorrelação parcial para a série temporal estacionária de PCS. O modelo com melhor ajuste foi determinado pelos menores valores do Critério de Informação de Akaike (AIC), Critério Bayesiano de Schwarz (BIC) e Critério de Hannan-Quinn (HIC). Após o ajuste, foi realizada uma análise de séries temporais interrompidas (Campbell; Stanley, 1963) para verificar pontos de intervenção e/ou outliers na série. O modelo ARMAX pode ser representado pela seguinte equação descrita no quadro 1.

Quadro 1- Equação do modelo ARMAX.

$$y_t = \beta X_{wt}^t + \sum_{j=1}^p \phi_j y_{t-1} + \sum_{k=1}^q \theta_k \varepsilon_{t-k} + \varepsilon_t$$

em que:

y_t é a variável endógena no tempo t ;

β é o vetor dos coeficientes da variável exógena;

X_{wt}^t é o vetor da variável exógena;

$y_{t,j}$ é a variável endógena com p defasagens no tempo

$\sum_{j=1}^p \phi_j y_{t-1}$ é a componente autorregressiva do modelo;

$\sum_{k=1}^q \theta_k \varepsilon_{t-k}$ é a componente de médias móveis do modelo;

ε_t é um ruído branco;

w é o número de variáveis exógenas.

Fonte: da autora.

3 RESULTADOS

3.1 Análises Descritivas

No município de Belo Horizonte, os cães sororreagentes no período de estudo totalizaram-se 89.226. O número de cães testados e de cães sororreagentes, assim como a proporção de cães positivos que se distribuíram ao longo dos anos pode ser observado na tabela 1. O ano com maior proporção foi o de 2018 com 21,04%, no entanto 2010 foi o ano em que se

obteve maior quantidade de animais infectados. A média de PCS foi de 11,63 % (desvio-padrão: 7,02%) no período estudado.

Tabela 1 - Quantidade de cães testados para leishmaniose visceral canina, animais positivos no diagnóstico e proporção de cães sororreagentes (PCS) para cada ano, no período de 2006 a 2018, no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Ano	Testados	Positivos	PCS(%)
2006	81.690	7.881	9,65
2007	157.763	14.727	9,33
2008	163.042	12.462	7,64
2009	101.581	6.244	6,15
2010	197.167	15.495	7,86
2011	171.937	9.720	5,65
2012	202.896	6.436	3,17
2013	39.161	1.731	4,42
2014	44.528	6.198	13,92
2015	20.659	3.807	18,43
2016	22.965	5.529	24,08
2017	33.029	6.537	19,79
2018	31.330	6.591	21,04
Total	1.267.748	103.358	151

Fonte: da autora.

Em relação ao número de casos de LVH registrados no período, somaram-se 1.287. A incidência, calculada para 100.000 habitantes, apresentou um padrão decrescente ao longo dos anos. O ano que apresentou maior incidência foi 2008, com 7,06 casos. Em contraste, o ano de 2018 obteve incidência de 1,88 casos, a menor do período estudado (Tabela 2).

Tabela 2 - Número de casos de leishmaniose visceral humana e coeficiente de incidência (CI) por 100.000 habitantes para cada ano, no período de 2006 a 2018, no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

(continua)

Ano	Número de casos	CI/ 100.000 habitantes
2006	132	5,50
2007	119	4,93
2008	172	7,06
2009	156	6,36

Tabela 2 - Número de casos de leishmaniose visceral humana e coeficiente de incidência (CI) por 100.000 habitantes para cada ano, no período de 2006 a 2018, no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

(continuação)

Ano	Número de casos	CI/ 100.000 habitantes
2010	140	5,89
2011	107	4,49
2012	72	3,01
2013	65	2,62
2014	56	2,25
2015	67	2,68
2016	69	2,75
2017	85	3,37
2018	47	1,88
Total	1287	-

Fonte: da autora.

Com relação ao controle químico do vetor, foram realizadas 639.512 pulverizações com inseticidas no período de 2006 a 2018, correspondendo a 74% dos imóveis que demandavam o controle químico. O ano de 2011 foi o que apresentou maior quantidade de imóveis pulverizados, bem como demandados (Tabela 3).

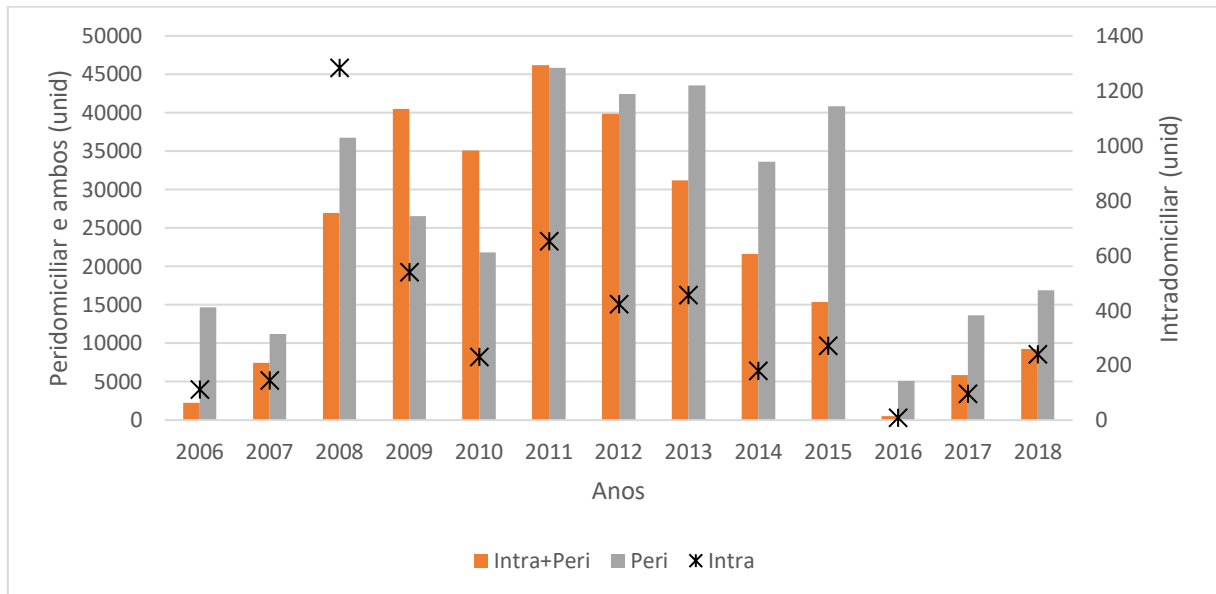
Tabela 3 - Distribuição de imóveis programados para a pulverização no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil no período de 2006 a 2018.

Ano	Pulverizados				%	Não pulverizados	%	Programação
	Intra	Peri	Intra+Peri	Total				
2006	111	14.659	2.238	17.009	94	1.029	6	18.038
2007	145	11.235	7.431	18.815	94	1.268	6	20.083
2008	1283	36.747	26.978	65.008	77	19.237	23	84.245
2009	540	26.579	40.478	67.597	70	29.624	30	97.221
2010	230	21.797	35.090	57.118	70	24.214	30	81.332
2011	651	45.842	46.205	92.698	71	37.973	29	130.671
2012	423	42.418	39.867	82.708	72	32.406	28	115.114
2013	455	43.531	31.184	75.170	72	29.460	28	104.630
2014	180	33.597	21.600	55.377	72	21.283	28	76.660
2015	271	40.826	15.378	56.475	77	16.706	23	73.181
2016	9	5.065	543	5.617	79	1.491	21	7.108
2017	97	13.609	5.832	19.538	79	5.278	21	24.816
2018	240	16.888	9.260	26.388	81	6.365	19	32.753
Total	4635	352.793	282.084	639.518	74	226.334	26	865.852

Fonte: da autora.

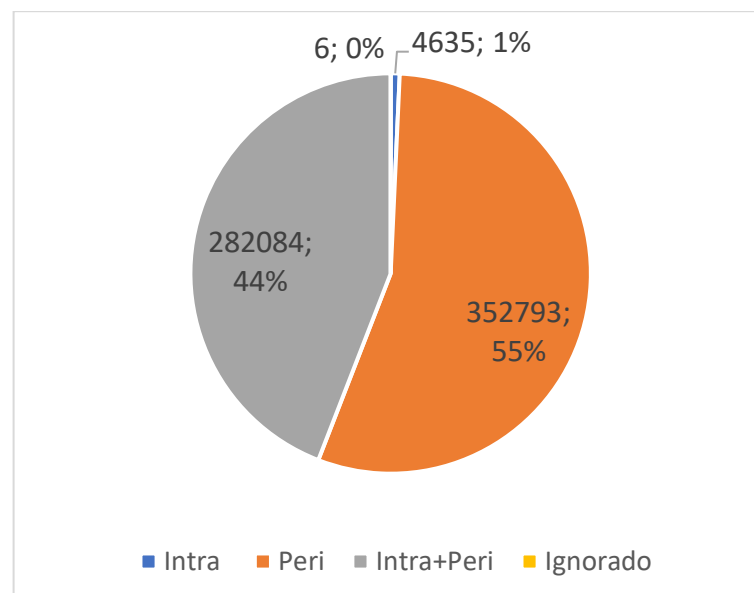
O ano de 2016 foi o que apresentou menor quantidade de imóveis pulverizados. As pulverizações realizadas foram da seguinte forma: apenas no peridomicílio (55%), apenas no intradomicílio (1%) e ambos (44%) (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 1 - Distribuição de imóveis pulverizados, segundo local de pulverização no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.



Fonte: da autora.

Gráfico 2 - Proporção de imóveis pulverizados, segundo local de pulverização no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.



Fonte: da autora.

Em relação a falta de condições para a pulverização nos domicílios, os motivos foram classificados como: recusa dos proprietários ou encontrar a casa fechada (tabela 4). O motivo de recusa foi o que obteve maior percentual, totalizando 73% dos imóveis não pulverizados no período. Com relação as justificativas de recusa, as quais foram registradas na variável da base de dados denominada observações, foram identificadas as mais recorrentes: imóvel comercial, local em obras, pessoa doente, pessoa impossibilitada de sair de casa, pessoa alérgica, impossibilidade de retirar os animais de casa, lote fechado, chuva, imóvel pertence a outro município, ausência de moradores e presença de crianças. A maior parte das observações são relacionadas ao ambiente a ser pulverizado e ao estado dos moradores das habitações.

Tabela 4 - Distribuição das recusas à pulverização domiciliar no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

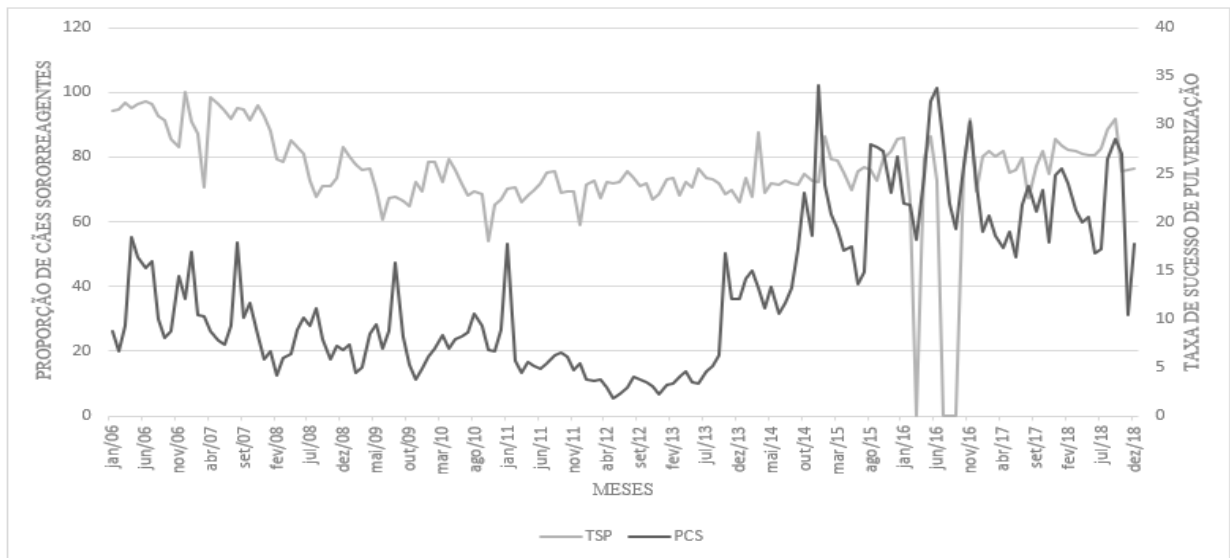
Ano	Motivo da impossibilidade de pulverização				Ignorado	Total
	Casa fechada	%	Recusa do proprietário	%		
2006	837	81	192	19	0	1.029
2007	854	67	414	33	0	1.268
2008	6.258	33	12.969	67	10	19.237
2009	8.419	28	21.205	72	0	29.624
2010	7.638	32	16.576	68	0	24.214
2011	10.262	27	27.711	73	0	37.973
2012	8.400	26	24.006	74	0	32.406
2013	7.107	24	22.352	76	1	29.460
2014	4.677	22	16.606	78	0	21.283
2015	4.051	24	12.655	76	0	16.706
2016	289	19	1.202	81	0	1.491
2017	931	18	4.346	82	1	5.278
2018	1.436	23	4.929	77	0	6.365
Total	61.159	27	165.163	73	12	226.334

Fonte: da autora.

3.2 Séries históricas

O gráfico da série temporal de PCS e TSP (Gráfico 3) demonstra um aumento da PCS a partir do ano de 2013 e diminuição da TSP até 2011. Observa-se, que o aumento dos casos caninos não foi acompanhado do aumento da pulverização de imóveis de forma clara. Ainda, pode ser visualizado que em alguns meses em 2016, não foram feitas pulverizações.

Gráfico 3 - Séries temporais proporção de cães sororreagentes (PCS) para leishmaniose visceral canina e taxa de sucesso da pulverização (TSP) para seu controle, no período de 2006 a 2018, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil



Fonte: da autora.

Assim para analisar o comportamento das relações entre as séries temporais de PCS e TSP, considerando como desfecho o PCS, após a avaliação de estacionaridade e tendência da série temporal, foi demonstrado que a escolha mais adequada foi o modelo ARMAX (7,0,3). A escolha foi baseada na capacidade de capturar a dependência temporal e a influência exógena da TSP em PCS para LVC. Após a análise de série temporal, o modelo ARMAX considerando PSC como desfecho e TSP a variável exógena, pode ser representado pela equação no quadro 2.

Quadro 2 - Equação do modelo ARMAX com os coeficientes.

$$y_t = 15,18 + 0,768y_{t-1} + 0,200y_{t-7} + 0,047x_t - 0,046x_{t-3} + 9,791\gamma_1 x_{1t} + 7,559\gamma_2 x_{2t} + 13,293\gamma_3 x_{3t} + 6,025\gamma_4 x_{4t} - 11,743\gamma_5 x_{5t} + \varepsilon_t$$

em que:

y_t é a proporção de cães sororreagentes (PSC) no tempo t (meses);

y_{t-1} é a PSC com defasagem de um mês;

y_{t-7} é a PSC com defasagem de sete meses;

x_t é a PSC com relação temporal no tempo t;

x_{t-3} é a taxa de sucesso de pulverização (TSP) com defasagem de três meses;

$\gamma_1 x_{1t}$ é uma variável *dummie* no mês de janeiro de 2011;

$\gamma_2 x_{2t}$ é uma variável *dummie* no mês de outubro de 2013;

$\gamma_3 x_{3t}$ é uma variável *dummie* no mês de dezembro de 2014;

$\gamma_4 x_{4t}$ é uma variável *dummie* no mês de agosto de 2015;

$\gamma_5 x_{5t}$ é uma variável *dummie* no mês de novembro de 2018;

ε_t é o termo de erro.

Observação:

$$x_{1t} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = \text{janeiro de 2011} \\ 0, & \text{cc} \end{cases}$$

$$x_{2t} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = \text{outubro de 2013} \\ 0, & \text{cc} \end{cases}$$

$$x_{3t} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = \text{dezembro de 2014} \\ 0, & \text{cc} \end{cases}$$

$$x_{4t} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = \text{agosto de 2015} \\ 0, & \text{cc} \end{cases}$$

$$x_{5t} = \begin{cases} 1, & \text{se } t = \text{novembro de 2018} \\ 0, & \text{cc} \end{cases}$$

Fonte: da autora.

A análise dos coeficientes do modelo revela uma dependência temporal de curto prazo na PCS (4). O coeficiente 0,76 associado a y_{t-1} , indica que aproximadamente 76,8% do valor da PCS no mês anterior se reflete no valor atual. Além disso, o coeficiente 0,20 associado a y_{t-7} , demonstra uma dependência significativa com uma defasagem de sete meses, indicando que 20,0% do valor da PCS sete meses antes impacta o valor atual.

Foi encontrada relação significativa positiva entre PCS e TSP com coeficiente de 0,04, associado a x_t , a qual demonstra que para cada unidade adicional de TSP, a PCS aumenta em aproximadamente 4,7% instantaneamente. O coeficiente $-0,05$, associado a x_{t-3} , indica que a TSP possui um efeito negativo significativo na PCS, com uma defasagem de três meses. Ou seja, para cada unidade adicional na TSP, a PCS diminui em aproximadamente 4,7 % após três meses.

Também, foram identificados pontos de intervenção e *outliers* na série temporal de PCS nos meses de janeiro de 2011 (γ_1), outubro de 2013 (γ_2), dezembro de 2014 (γ_3), agosto de 2015 (γ_4) e novembro de 2018 (γ_5). Isso significa que o modelo registrou eventos que ocorreram ao longo dos anos e impactaram o comportamento da série. Intervenções em séries temporais são eventos conhecidos que alteram a tendência dos dados, enquanto *outliers* são observações discrepantes que podem ter causas conhecidas ou desconhecidas. Os resultados demonstram que durante os meses supracitados a PCS aumenta em 9,8 unidades (un.), 7,6 un., 13,3 un., 6,1 un., bem como diminui em 11,7 un. respectivamente (Tabela 5).

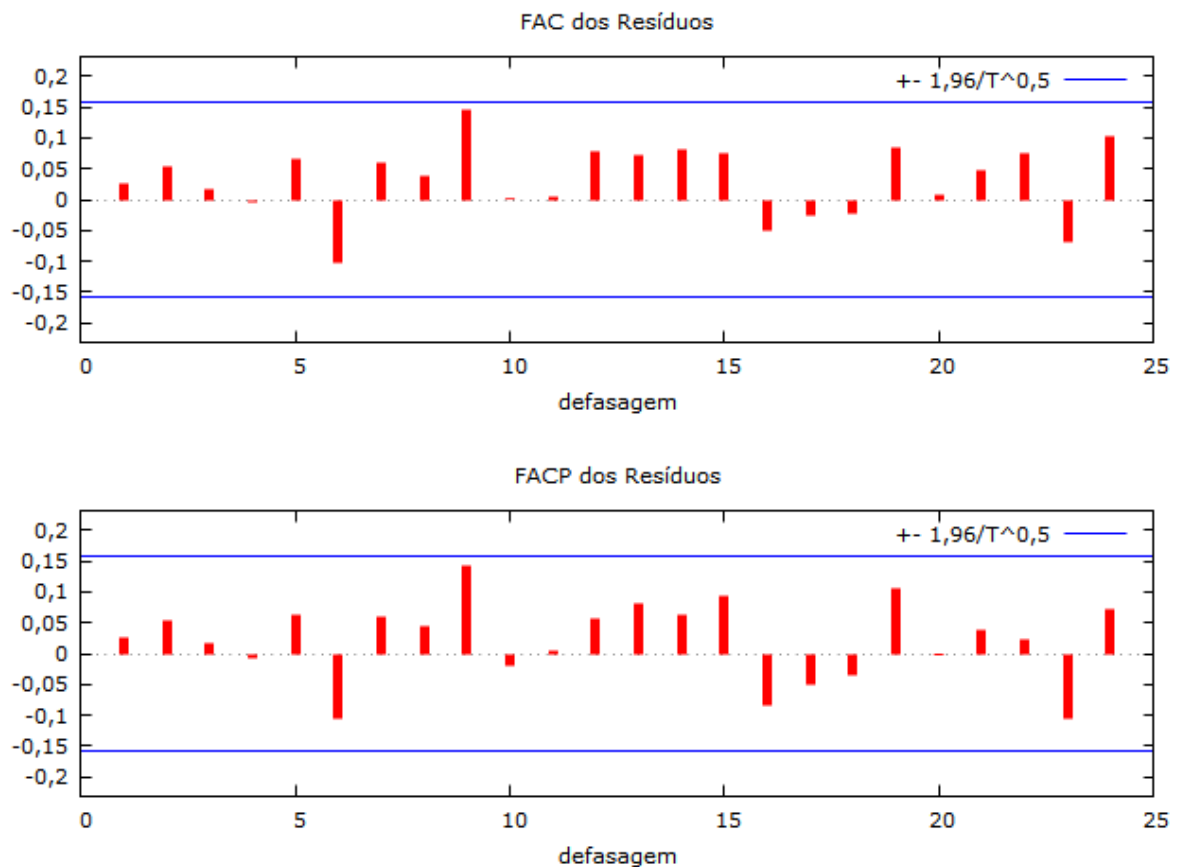
Tabela 5 - Parâmetros, coeficientes, erro padrão e p-valor do modelo ARMAX. Nível de significância p-valor $\leq 0,05$. BIC: Critério Bayesiano de Schwarz; AIC: Critério de Akaike; HIC: Critério Hannan-Quinn.

Parâmetros	Coeficiente	Erro padrão	p-valor
φ_{t-1}	0,768402	0,0464215	1,53e-061
φ_{t-7}	0,200059	0,0476374	2,67e-05
x_t	0,0465950	0,0178335	0,0090
x_{t-3}	-0,0459142	0,0177686	0,0098
γ_1	9,79105	2,12939	4,26e-06
γ_2	7,55856	2,11873	0,0004
γ_3	13,2931	2,12428	3,91e-010
γ_4	6,02532	2,12520	0,0046
γ_5	-11,7427	2,14613	4,46e-08
BIC	796,6072	-	-
AIC	763,2724	-	-
HIC	776,8135	-	-

Fonte: da autora.

Para análise de resíduo foi utilizado o Teste de Box-Pierce (Box, Pierce, 1970) com 24 intervalos (*lags*). O correlograma da função de autocorrelação e autocorrelação parcial foram gerados (Gráfico 4). O modelo foi considerado bem ajustado devido aos resíduos não possuírem autocorrelação significativa ($p\text{-valor} \geq 0,511$). Isso pode ser visualizado por meio da posição dos *lags* dentro do intervalo de confiança, representado por linhas.

Gráfico 4 - Correlogramas dos resíduos pelo Teste de Box-Pierce com 24 *lags*, demonstrando estacionariedade e ruído branco. FAC: função de autocorrelação; FACP: função de autocorrelação parcial.



Fonte: da autora.

4 DISCUSSÃO

A análise de séries temporais é fundamental para observar os impactos dos programas de controle de doenças e definir a necessidade de continuidade ou mudanças de rumos. Nesse estudo pode-se observar relações temporais entre a PSC e TSP. Foi observado, que o impacto da PCS sobre ela mesma é maior, que o de TSP sobre a PCS. Ou seja, a infecção nos cães se mantém mais pela presença dos reservatórios no ambiente, considerando inclusive fatores relacionados a casualidade da infecção, do que pelo efeito da pulverização. Desse modo, demonstrou que há necessidade do controle integrado numa abordagem de saúde única, como já é estabelecido no PVCLV.

Dada a importância da LV para a saúde pública brasileira, é considerada uma doença de notificação compulsória e seu controle obedece às recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde, 2014). Sendo assim, as ações de controle e vigilância da doença devem promover ações integradas para abranger o reservatório canino, os casos humanos e os flebotomíneos (Ministério da Saúde, 2014), por meio da abordagem universal de saúde única, a qual cada vez mais demonstra importância para o controle de zoonoses e doenças negligenciadas (OPAS, 2021) Entretanto, isso gera complexidade para a avaliação das medidas de forma isolada e em conjunto. Esse estudo demonstrou resultados importantes na análise conjugada das séries históricas da PSC e da TSP, que demonstram o impacto da pulverização nos casos caninos e, conseqüentemente, nos casos humanos.

No município de estudo, BH/MG, a LV ocorre desde o ano de 1994. Apenas em 2006, foi instaurado o Sistema de Informação de Controle de Zoonoses – SCZOO, o qual possibilitou um gerenciamento e controle dos dados obtidos durante a execução das ações de vigilância e controle, abrangendo toda a série histórica desse estudo (Morais *et al.*, 2015). Dentre as capitais dos estados brasileiros, destaca-se pela sua situação epidemiológica endêmica com alta letalidade para LV (Bruhn *et al.* 2018b). Atualmente, constitui-se como um dos municípios brasileiros com maior número de casos de LV do país (Ministério da Saúde, 2024). Bruhn *et al.* (2018a, 2018b) e Braz *et al.* (2023) analisaram aspectos epidemiológicos da LV no município de BH/MG, que auxiliam no entendimento dos aspectos gerais da comunidade inserida nesse estudo. No estudo de Bruhn *et al.* (2018b) foi avaliado os fatores associados às mortes por leishmaniose visceral humana no período de 2006 a 2013. A letalidade média encontrada foi de 11,16% em 866 casos com 111 óbitos. Fatores como idade avançada, sexo masculino e coinfeção com HIV foram associados a um maior risco de morte.

Ademais, Braz *et al.* (2023) encontraram associação temporal entre a incidência de casos humanos e a proporção de cães sororreagentes demonstrando que, até 2013, o controle da leishmaniose visceral em BH/MG foi efetivo. Entretanto, a partir do mesmo ano, a efetividade diminuiu, e a proporção de cães sororreagentes deixou de influenciar a incidência da doença, indicando a necessidade de revisão das estratégias de controle. Da mesma forma, Bruhn *et al.* (2018a) realizaram uma análise de séries temporais com as variáveis supracitadas indicando que a incidência de casos humanos foi precedida pela proporção de cães sororreagentes, sugerindo que cães infectados, mesmo não eutanasiados, podem ser fontes de infecção para humanos.

A abordagem utilizada pela Diretoria de Zoonoses do município de BH/MG constituiu-se de ações integradas que envolveram a busca ativa por meio de inquéritos censitários, retirada dos cães com diagnóstico positivo, para posterior eutanásia, e controle químico nas áreas previamente designadas. Anualmente, as áreas de abrangência do município eram classificadas conforme a incidência acumulada de LV humana nos três anos anteriores (Morais *et al.*, 2015). Inicialmente, os critérios adotados para a designação das áreas a serem pulverizadas consistiam em locais com registro de casos de LV humana, entretanto com o passar do tempo os dados de positividade canina, derivados de inquéritos caninos censitários, e a vulnerabilidade socioeconômica e ambiental das áreas também foram considerados. Isso se deu devido a maior sensibilidade da variável “sororreatividade canina” em comparação a “casos humanos”, a qual apresentou-se em menor quantidade. No entanto, mesmo com a expansão do critério de designação das áreas a variável casos humanos prevaleceu nas tomadas de decisão. Nas áreas que demandavam pulverização havia-se o conhecimento da alta transmissibilidade da LV humana e canina.

Segundo as normas do Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (Ministério da Saúde, 2014), as áreas a serem pulverizadas consistiam de conjunto de habitações onde havia-se registrado pelo menos um caso humano. Para delimitação da mesma, a SMS-BH/MG realizava um inquérito sorológico canino censitário e educação sanitária. Em vista disso, ao buscar compreender as hipóteses explicativas das relações temporais entre PCS e TSP demonstradas no modelo ARMAX considerou-se que o aumento de PCS instantâneo após a pulverização, está relacionado à execução dessa busca ativa de cães positivos na área pulverizada, ou seja, aumento da vigilância ativa. Considerou-se também, que os cidadãos da área foram sensibilizados para a questão da LV, devido a educação em saúde, pela observação dos casos de LV humana, das pulverizações domiciliares e pelo diagnóstico e aumento dos casos

caninos. Isso, pode ter estimulado o aumento da demanda espontânea de testes diagnósticos caninos.

Assim, a menor defasagem encontrada em sete meses, quando comparada com a defasagem de um mês, pode indicar esse aumento da vigilância passiva. Visto que, normalmente, o controle era realizado de forma anual nas áreas de abrangência (Figura 5), seguido de vigilância após as atividades, ao se produzir ações emergenciais. Essas situações podem ter induzido o aumento do diagnóstico de casos caninos, tanto de forma passiva, como ativa.

Nesse sentido, os *outliers* encontrados nos meses de janeiro de 2011, dezembro de 2014, agosto de 2015 e novembro de 2018 podem representar ações ou eventos, que ocorreram durante a execução do programa de controle no município, os quais alteraram o comportamento da série de PCS instantaneamente levando ao aumento e diminuição dos casos caninos.

Esses eventos, podem estar relacionados com as outras estratégias que integram o PCVLV e foram realizadas de forma concomitante nas áreas do município. Ademais, eventos correlacionados ao contexto social, econômico, ambiental, climático e político em que a população humana, de cães e de vetores se encontravam no município, poderiam ter influenciado no comportamento da doença e no andamento do programa de controle.

Também é importante destacar que a alteração no protocolo de diagnóstico realizada em setembro de 2013 gerou impacto na logística de trabalho da SCZOO. Isso pode ser observado na intervenção demonstrada pelo modelo ARMAX no mês de outubro de 2013, a qual registrou alteração de patamar no gráfico da série de PCS (Gráfico 3). A partir dessa data houve diminuição da vigilância ativa antes realizada. Deste modo, a vigilância passiva prevaleceu com maior demanda espontânea. Essa população canina tornou-se, proporcionalmente, mais sintomática em comparação ao tempo anterior. Pois, quando se realizava a busca ativa, por meio de inquéritos censitários a população canina constituía-se de animais sintomáticos e assintomáticos. Portanto, nesse novo período as ações de controle podem ter gerado o aumento dos resultados de diagnósticos positivos. Ademais, fatores de caráter operacional do programa de controle, tais como a falta de inseticida e mão de obra poderiam ter sido capazes de influir na quantidade de animais diagnosticados (von Zuben; Donalísio, 2016). Também, determinantes não controláveis como clima, trânsito de vetores, dos reservatórios e dos responsáveis pelos animais poderiam ter gerado tanto o aumento como a diminuição no diagnóstico canino ao longo dos anos.

O controle químico para a LV constitui uma medida para proteção coletiva da população, a qual visa reduzir o contato entre o flebótomo e um indivíduo humano para diminuição do risco da transmissão da doença (Faber *et al.*, 2022). De acordo com o Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (Ministério da Saúde, 2014), os inseticidas recomendados para a pulverização são a deltametrina, a lambdacyalotrina, a alfacipermetrina, a cypermetrina, a cyflutrina e a betacyflutrina. Por isso, no intuito de obter melhor efeito residual no combate aos vetores é preconizada a realização de dois ciclos de pulverização com o intervalo de três a quatro meses (Ministério da Saúde, 2014). Nos dados do presente estudo, por motivos logísticos e de falta de mão de obra, foi realizado apenas um ciclo de pulverização nos locais designados ao longo dos anos.

Diante disso, a análise do modelo demonstrou que a pulverização domiciliar apresentou um efeito negativo significativo na proporção de cães positivos, com uma defasagem de três meses. Essa defasagem no tempo de três meses coincide com o efeito residual dos inseticidas indicados para a pulverização (Ministério da Saúde, 2014). Deste modo, sugere-se que esse resultado sustenta a utilização de dois ciclos de pulverização, que deve ser considerado ao planejar futuras campanhas de controle químico no município. Além disso, essa diminuição também pode estar atrelada a retirada dos animais positivos no diagnóstico para a LVC na área a qual foi pulverizada por meio da vigilância ativa. Mediante o valor de diminuição da PCS, o modelo demonstra um indicativo de efetividade do controle químico na diminuição dos casos caninos, como pode ser visualizado no gráfico das séries temporais de PCS e TSP (Gráfico 3).

Também, deve ser considerado que o controle da LV em BH/MG inclui medidas além das direcionadas ao vetor como a testagem de cães, eutanásia de animais sororreagentes, educação em saúde e manejo ambiental, e aquelas não preconizadas pelo poder público no momento da coleta dos dados, como o uso de coleiras impregnadas por inseticidas (Morais *et al.*, 2015). Essas foram realizadas simultaneamente e por isso a quantificação da efetividade de apenas uma medida de controle torna-se prejudicada diante das inúmeras variáveis, que influenciam no surgimento de casos humanos e caninos. Situação semelhante ocorreu em diversas regiões da Ásia, como na China, onde os governos implementaram programas de eutanásia em massa de cães, independentemente do status sorológico, juntamente com o uso generalizado de inseticida para o controle de vetores. Embora tenha sido observada uma diminuição na incidência da doença por vários anos, há dificuldade em determinar com precisão o impacto de cada medida, uma vez que ambas as estratégias foram adotadas de forma simultânea (Dantas-Torres *et al.*, 2019).

A continuidade do programa de vigilância é fundamental para o controle da LV em humanos e cães. Diversos autores discutem as ações empregadas e a efetividade do controle (Oliveira Filho; Melo, 1994; Assis *et al.*, 2020; Sevá *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2020; Montenegro Quiñonez *et al.*, 2021), inclusive em BH/MG (Morais *et al.*, 2015; Bruhn *et al.*, 2018b; Braz *et al.*, 2023). A pulverização residual intradomiciliar apresenta-se como um método efetivo para redução da população de flebotomíneos, sendo o monitoramento constante de resistência dos vetores o fator chave para os programas de controle (Faber *et al.*, 2022). Entretanto, apresenta dificuldades na sua execução, como pode ser visualizado na tabela 3, em que a quantidade de imóveis com pulverização intradomiciliar foi menor em comparação com os outros locais de pulverização.

Além disso, a associação de estratégias de controle vetorial pode melhorar o desempenho das ações. A correlação entre mosquiteiros impregnados com inseticidas e a pulverização residual intradomiciliar potencializa o desempenho de ambos, além de ser uma boa associação para o controle da leishmaniose visceral em locais cujos recursos são limitados (Montenegro-Quiñonez *et al.*, 2022). Ademais, a utilização de coleiras impregnadas com deltametrina igualmente apresenta-se como uma estratégia efetiva em reduzir a transmissão de LVC (Coura-Vital *et al.*, 2018; Assis *et al.*, 2020).

Conforme Coura-Vital *et al.* (2018), para a manutenção da efetividade do controle torna-se imprescindível a utilização ininterrupta das coleiras para a proteção em larga escala. Entretanto, com o alto número de cães errantes a utilização das coleiras apenas em cães domiciliados pode ser insuficiente para conter a transmissão da doença. Diante disso, a castração como método visando o controle populacional pode ser um importante aliado na contenção da LVC (Freitas *et al.*, 2013). Em Belo Horizonte, a castração de cães errantes integra um programa de controle populacional, o qual apresenta-se como uma medida complementar às ações do PVCLV.

Todavia, a efetividade de um programa de controle está atrelada a adequação na execução dos diferentes métodos que o integram. Apesar de haver estudos informando que não houve efetividade significativa no programa empregado no município (Lara-Silva *et al.*, 2017; Rocha *et al.*, 2018) outros demonstraram uma diminuição na incidência de LV no período de 2006 a 2013 (Bruhn *et al.*, 2018a; Morais *et al.*, 2020; Braz *et al.*, 2023). Contudo, Braz *et al.* (2023) também evidenciou, que a partir do ano de 2013, houve queda da efetividade das medidas de controle. Mesmo que, o nível de efetividade ainda não seja tão bem definido, o cenário para a LV em Belo Horizonte poderia ser pior na ausência do PVCLV.

Ademais, os estudos de Brunh *et al.* (2018a) e Braz *et al.* (2023) já haviam estabelecido relações temporais entre casos humanos e caninos com os dados de BH/MG. No entanto, o presente estudo é o primeiro a demonstrar uma relação estatisticamente significativa entre as pulverizações residuais domiciliares e a positividade canina, com os dados do município. No Brasil, há poucos estudos utilizando análise de séries históricas correlacionando casos humanos e/ou caninos com o controle químico vetorial (Lara-Silva *et al.*, 2017).

No estudo realizado por von Zuben e Donalísio (2016), o qual entrevistou coordenadores municipais de programas de controle de LV em seis grandes municípios brasileiros, foram relatadas inúmeras dificuldades na execução dos métodos que constituem o PVCLV. Em todos os municípios pesquisados, independentemente do estado epidemiológico, foi constatado que não houve cumprimento de todas as medidas preconizadas no programa, seja por limitações estruturais ou resistência da população. As principais dificuldades que permeiam o PVCLV compreendem: a resistência à eutanásia, como principal forma de controle do reservatório, a falta de recursos para manutenção do programa, e a recusa da população quanto ao controle químico (von Zuben; Donalísio, 2016).

Como observado nesse estudo, outros autores demonstraram que as recusas ao controle canino e à pulverização, especialmente no intra-domicílio, ocorrem sobretudo pelo desconhecimento da população acerca da doença. Deste modo, a educação em saúde constitui-se uma ação fundamental para o estímulo ao envolvimento popular no programa (Santana Filho *et al.*, 2012; von Zuben; Donalísio, 2016). Há de se considerar também que os efeitos adversos promovidos pela exposição aos inseticidas, contribuem para a resistência da população. De acordo com Banjara *et al.* (2022), foram relatados pelos habitantes efeitos adversos após a aplicação do método de pulverização residual domiciliar, os quais envolveram tosse (12,8%), dor de cabeça (15,4%), coceira (17,9%) e espirros (2,6%). Além disso, para receber a pulverização nas habitações é necessária uma preparação anterior do ambiente intradomiciliar com ações, tais como, a retirada de animais e afastamento de mobília, tornando o processo laborioso, especialmente para as populações mais vulneráveis.

Os resultados do modelo ARMAX, obtidos nesse estudo, podem ser uma ferramenta de análise de impactos do PVCLV, pois o programa não apresenta meios para avaliar as estratégias propostas. Deste modo, o estabelecimento de indicadores padronizados, poderiam demonstrar a efetividade do controle para LV. Em vista disso, faz-se necessário a melhor estruturação das abordagens do PVCLV, mediante a diversidade epidemiológica do país. A reestruturação e atualização do programa também foi sugestão nos trabalhos de Morais *et al.*, 2015 e Silva *et*

al., 2024). Diante disso, definir os parâmetros para avaliar a efetividade do controle químico para LV no Brasil é uma tarefa desafiadora para a administração pública.

A integração entre dados entomológicos, de controle químico e de incidência em estudos de larga escala apresenta-se como um importante meio de se obter o entendimento da efetividade do programa de controle, bem como no mecanismo de transmissão da leishmaniose (Huda *et al.*, 2019; Garlapati *et al.*, 2021). Deb *et al.* (2021) avaliaram o programa de controle e vigilância da LV da Índia num período de quatro anos. As ações consistiam no controle vetorial por meio da pulverização residual domiciliar, quantificação da densidade populacional de flebotomos por meio de armadilhas, controle do reservatório, diagnóstico e tratamento de casos humanos. Ao final do estudo, a abundância de flebotomos e a incidência de LVH permaneceram baixos reduzindo a transmissão da doença. De acordo com os autores, mediante o sucesso da efetividade do programa o país busca alcançar metas de eliminação da LV.

Os dados epidemiológicos do município de BH/MG utilizados neste estudo são advindos de bases de dados secundárias, entre os quais não foram coletados no intuito de desenvolvimento da análise realizada. Devido à complexidade dos fatores que afetam a transmissão e o desenvolvimento da doença em animais e humanos, bem como o comportamento e distribuição dos vetores, além dos fatores associados ao controle e vigilância da LV, o impacto da doença no município pode ser subestimado. Entretanto, mesmo havendo a possibilidade de subnotificação, compreende-se que as conclusões epidemiológicas encontradas são válidas. Os resultados da análise de séries temporais contribuem para o entendimento da ação do controle químico sobre os casos de LVC no intuito de auxiliar no planejamento e aprimoramento do PVCLV em municípios semelhantes a Belo Horizonte.

Considera-se que estudos associando uma vigilância entomológica estruturada e a aplicação da pulverização, são necessários para verificar a efetividade do método e seu impacto na incidência de casos humanos e caninos. Estudos como esse são primordiais para embasar possíveis revisões e aperfeiçoamentos no PVCLV de municípios semelhantes a Belo Horizonte.

5 CONCLUSÕES

Há correlação temporal entre as TSP e a positividade canina de LVC no município.

O modelo ARMAX foi capaz de demonstrar as relações temporais entre a positividade canina e as ações do controle químico vetorial.

A autocorrelação em PCS apresenta-se maior do que a correlação entre PCS e a TSP no período estudado.

A correlação entre TSP e PCS com defasagem de três meses sugere impacto do controle químico na redução da positividade canina e efetividade do programa de controle da LV no município de Belo Horizonte/MG.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme o resultado deste trabalho, é sugerido que o controle químico por meio da pulverização residual domiciliar gerou impacto na proporção de casos caninos no município de Belo Horizonte. A pulverização residual domiciliar e as outras medidas preconizadas pelo PVCLV são efetivos no que se propõe, porém há muitos desafios para a sua aplicação. Entretanto, é importante frisar que a efetividade do programa também depende de diversos fatores inerentes a sua integralidade, numa abordagem saúde única. Isso torna o controle da leishmaniose visceral um conjunto de ações entre as mais complexas para sua implementação e efetividade, incluindo os aspectos éticos, comportamentais e culturais dos cidadãos.

É necessário a busca pela melhora e aperfeiçoamento de indicadores para a realização de avaliações da eficácia e efetividade das ações do programa, para que os municípios onde o mesmo é aplicado possam se autoavaliar e aprimorar suas atividades, continuamente, num contexto local. Além disso, a estruturação da realização de uma vigilância entomológica contínua, considerando as diferentes realidades locais é fundamental. Ademais, é imprescindível que as esferas federais, estaduais e municipais, façam o necessário para dar condições físicas, financeiras e administrativas para a execução das ações essenciais a um controle cada vez mais efetivo dessa doença, que ainda é negligenciada em nosso país.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. **Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, n. 3, p. 565-576, 2015. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024>.

ASSIS, Tália Machado de *et al.* **Cost-effectiveness of a canine visceral leishmaniasis control program in Brazil based on insecticide-impregnated collars.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 53, p. e20200680, 2020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0680-2020>.

BLAINE, Mathison, A.; BRADLEY, Benjamin, T. **Review of the Clinical Presentation, Pathology, Diagnosis, and Treatment of Leishmaniasis.** Laboratory Medicine, Volume 54, Issue 4, Pages 363–371, July 2023. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmac134>.

BANJARA, M. R.; JOSHI, A. B.; SINGH, V. K.; DAS, M. L.; GURUNG, C. K.; OLLIARO, P.; HALLEUX, C.; MATLASHEWSKI, G.; KROEGER, A. **Response to Visceral Leishmaniasis Cases through Active Case Detection and Vector Control in Low-Endemic Hilly Districts of Nepal.** Am J Trop Med Hyg. Jul. 5;107(2):349-354. 2022. doi: 10.4269/ajtmh.21-0766.

BOX, G. E. P.; PIERCE, D. A. **Distribution of Residual Autocorrelations in Autoregressive Integrated Moving Average Time Series Models.** Journal of the American Statistical Association, 65, 1509-1526. 1970. <https://doi.org/10.1080/01621459.1970.10481180>

BRAZ, M. S.; SÁFADI, T.; FERREIRA, R. A.; MORAIS, M. H. F.; SILVA, Z.; ROCHA, C. M. B. M. D. **Temporal relationship between human and canine visceral leishmaniasis in an urban area in southeastern Brazil: An application of the ARIMAX model.** Prev Vet Med. 215:105921, 2023. doi:10.1016/j.prevetmed.2023.105921

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H. F.; BRUHN, N. C. P.; CARDOSO, D. L.; FERREIRA, F.; ROCHA, C. M. B. M. **Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013.** Epidemiology and Infection 146, 565–570. 2018a. <https://doi.org/10.1017/S0950268818000109>

BRUHN, F. R. P.; MORAIS, M. H. F.; CARDOSO, D.L. *et al.* **Spatial and temporal relationships between human and canine visceral leishmaniases in Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006–2013.** Parasites Vectors 11, 372, 2018b. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2877-6>

BRUHN, Fábio Raphael Pascoti *et al.* **Spatio-temporal dynamics of visceral leishmaniasis in Brazil: A nonlinear regression analysis.** *Zoonoses and Public Health*, v. 71, n. 2, p. 144-156, mar. 2024. DOI: 10.1111/zph.13092.

CAMPBELL, D. T.; Stanley, J. C. **Experimental and quasi-experimental designs for research.** Chicago: Rand McNally & Company, 1963.

COSTA, Danielle Nunes Carneiro Castro *et al.* **Controle da leishmaniose visceral canina por eutanásia: estimativa de efeito baseado em inquérito e modelagem matemática.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 2, p. e00221418, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00221418>.

COURA-VITAL, Wendel *et al.* **Effectiveness of deltamethrin-impregnated dog collars on the incidence of canine infection by *Leishmania infantum*: A large scale intervention study in an endemic area in Brazil.** *PLoS ONE*, v. 13, n. 12, e0208613, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208613>.

DANTAS-TORRES, Filipe *et al.* **Culling Dogs for Zoonotic Visceral Leishmaniasis Control: The Wind of Change.** *Trends in Parasitology*, v. 35, n. 2, p. 97-101, fev. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.11.005>.

DEB, Rinki *et al.* **Impact of IRS: Four-years of entomological surveillance of the Indian Visceral Leishmaniasis elimination programme.** *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 8, e0009101, p. 1-9, 9 ago. 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009101>.

FABER, Claudia *et al.* **Indoor residual spraying for the control of visceral leishmaniasis: A systematic review.** *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 19 mai. 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010391>.

FREITAS, José Claudio Carneiro de *et al.* **Analysis of Seasonality, Tendencies and Correlations in Human and Canine Visceral Leishmaniasis.** *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 41, Pub. 1151, p. 1-8, jan./dez. 2013.

GALGAMUWA, L. S.; DHARMARATNE, S. D.; IDDAWELA, D. **Leishmaniasis in Sri Lanka: spatial distribution and seasonal variations from 2009 to 2016.** *Parasites Vectors* 11, 60. 2018. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2647-5>

GARLAPATI, Rajesh *et al.* **Towards a sustainable vector-control strategy in the post kala-azar elimination era.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, artigo 641632, 2021.

GRETl. **GNU Regression, Econometrics and Time-series Library**. Disponível em: <https://gretl.sourceforge.net/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

GUMA, Fathelrhman El. **Comparative analysis of time series prediction models for visceral leishmaniasis: based on SARIMA and LSTM**. Applied Mathematics and Information Sciences, v. 18, n. 1, p. 125-132, 2024. DOI: 10.18576/amis/180113.

HANNAN, E. J.; DUNSMUIR, W. T. M.; DEISTLER, M. **Estimation of Vector ARMAX Models**. Journal of Multivariate Analysis, v. 10, p. 275-295, 1980.

HUDA, M. Mamun *et al.* **Intervention packages for early visceral leishmaniasis case detection and sandfly control in Bangladesh: a comparative analysis**. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 100, n. 1, p. 97-107, 2019. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0290.

IBGE, **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA**. Belo Horizonte - MG. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/belo-horizonte/panorama>. Acesso em: 3 mai. 2024.

LARA-SILVA, Fabiana de Oliveira; MICHALSKY, Érika Monteiro; FORTES-DIAS, Consuelo Latorre; FIUZA, Vanessa de Oliveira Pires; DIAS, Edelberto Santos. **Evaluation of chemical spraying and environmental management efficacy in areas with minor previous application of integrated control actions for visceral leishmaniasis in Brazil**. Acta Tropica, Volume 176, 2017, Pages 109-113, <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.07.029>.

LATORRE, M. do R. D. de O.; CARDOSO, M. R. A. **Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 4, n. 3, p. 145-152, 2001. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2001000300002>.

MELO, Saulo Nascimento de *et al.* **Spatio-temporal relative risks and priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020**. Acta Tropica, v. 242, 2023. DOI: 10.1016/j.actatropica.2023.106912.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 120 p.: il. ISBN 978-85-334-0742-8.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 120 p.: il. ISBN 978-85-334-0742-8.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Visceral. 2024b. Disponível em: [https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&g=\(\)&show-top-menu=false](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/041e37d7-6f08-463e-8dd0-e43c5c2b34c4?embed=true&g=()&show-top-menu=false). Acesso em: 01 dez. 2024.

MONTENEGRO-QUIÑONEZ, Carlos Alberto *et al.* **Efficacy and community-effectiveness of insecticide treated nets for the control of visceral leishmaniasis: A systematic review.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 2 mar. 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010196>.

MONTENEGRO QUIÑONEZ, Carlos Alberto *et al.* **Effectiveness of vector control methods for the control of cutaneous and visceral leishmaniasis: A meta-review.** PLOS Neglected Tropical Diseases, 13 maio 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009309>.

MORAIS, Maria Helena Franco *et al.* **Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 24, n. 3, p. 485-496, jul./set. 2015. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300014>.

MORAIS, M. H. F.; SABROZA, P. C.; PESSANHA, J. E.; SOBRAL, A. **Visceral leishmaniasis control actions: epidemiological indicators for its effectiveness evaluation in a Brazilian urban area.** Cadernos De Saúde Pública, 36(6), e00060219. 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00060219>

MORETTIN, Paulo A. **Análise de séries temporais.** 2. ed. São Paulo: Edusp, 2006. p. 124.

NINA, L. N. S.; CALDAS, A. J. M.; SOEIRO, V. M. S.; FERREIRA, T. F.; SILVA, T. C.; RABELO, P. P. C. **Distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2020.** Rev Panam Salud Publica. 47:e160. 2023. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.160>

OLIVEIRA FILHO, A. M.; MELO, M. T. **The chemical control of vectors of leishmaniasis.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 89, n. 3, p. 461-462, jul./set. 1994. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761994000300031>.

OPAS, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **CD59/9 - Saúde Única: um enfoque integral para abordar as ameaças à saúde na interface homem-animal-ambiente**. 20 jul. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/cd599-saude-unica-um-enfoque-integral-para-abordar-ameacas-saude-na-interface-homem>. Acesso em: 01 dez. 2024.

PIMENTEL, K.B.A. *et al.* **Prediction of visceral leishmaniasis incidence using the Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average model (SARIMA) in the state of Maranhão, Brazil**. *Brazilian Journal of Biology*, v. 84, 2024. DOI: 10.1590/1519-6984.257402.

ROCHA, Iara Caixeta Marques da *et al.* **Effectiveness of the Brazilian Visceral Leishmaniasis Surveillance and Control Programme in reducing the prevalence and incidence of *Leishmania infantum* infection**. *Parasites & Vectors*, v. 11, n. 1, p. 586, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3166-0>.

ROMERO, Gustavo A. S.; BOELAERT, Marleen. **Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review**. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 1, e584, jan. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000584>.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION - PAHO. **Manual of procedures for leishmaniasis surveillance and control in the Region of the Americas**. Second edition. Washington, D.C.: PAHO; 2024. <https://doi.org/10.37774/978927512734>.

SANTANA FILHO, F. C.; SILVA, J. A.; MAGALHÃES, D. F.; MENESES, J. N. C.; HADDAD, J. P. A.; MORAIS, M. H. F.; ALMEIDA, V. G. **Recusas de borrifacção de imóveis e ocorrência de casos de leishmaniose visceral na Regional Noroeste de Belo Horizonte**. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 64, n. 4, p. 899-908, 2012.

SEIXAS, Flávio Henrique de Sarmiento; SILVA, Cleomar Gomes da. **Metodologias econométricas ARMAX e VAR aplicadas à arrecadação total do Estado de Goiás: uma análise da acurácia preditiva**. *Revista de Economia Mackenzie*, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 105-132, jan./jun. 2019. <https://doi.org/10.1590/1808-2785>.

SEVÁ, Anaiá da Paixão; FERREIRA, Fernando; AMAKU, Marcos. **How much does it cost to prevent and control visceral leishmaniasis in Brazil? Comparing different measures in dogs**. *PLOS ONE*, 21 jul. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236127>.

SILVA, Arianna Araujo Falcão Andrade e; COSTA, Juliana Martins Barbosa da Silva; DUARTE, Monik Silva; ALBUQUERQUE, Ana Coelho de. Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral: um estudo de avaliabilidade. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 34, e34026, 2024. <https://doi.org/10.1590/S0103-7331202434026pt>

SOUSA-PAULA, Lucas Christian de; OTRANTO, Domenico; DANTAS-TORRES, Filipe. **Lutzomyia longipalpis (Sand Fly)**, *Trends in Parasitology*, Volume 36, Issue 9, Pages 796-797, ISSN 1471-4922, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.05.007>.

von ZUBEN, Andrea Paula Bruno; DONALÍSIO, Maria Rita. **Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros**. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, e00087415, jun. 2016. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>.

WHO, **World Health Organization**. Leishmaniasis. 12 jan. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Leishmaniasis>. Acesso em: 03 nov. 2024.