

COLEIRA IMPREGNADA COM DELTAMETRINA PARA CÃES NA PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO DE LEISHMANIOSE VISCERAL POR FLEBOTOMÍNEOS: UM PARECER TÉCNICO-CIENTIFICO

Autores

Ana Aparecida Sanches Bersusa, enfermeira, pesquisadora VI do Instituto de Saúde.

Tereza Setsuko Toma, médica, pesquisadora VI do Instituto de Saúde, Diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP

Bruna Carolina de Araujo, fisioterapeuta, bolsista do Programa de Formação para a Investigação Científica do Instituto de Saúde

Roberta Crevelário de Melo, gerontóloga, bolsista do Programa de Formação para a Investigação Científica do Instituto de Saúde

Lúcia de Fátima Henriques, cientista social, pesquisadora III da Superintendência de Controle de Endemias -SUCEN

Potenciais conflitos de interesse:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam ter influenciado na realização deste estudo

Como citar este relatório: Bersusa AAS et al. Coleira impregnada com deltametrina para cães na prevenção da transmissão de leishmaniose visceral por flebotomíneos: um parecer técnico-científico. Instituto de Saúde: São Paulo, 2018.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
1 INTRODUÇÃO AO PROBLEMA	6
1.1 Leishmaniose visceral	6
1.2 Contexto epidemiológico	6
1.3 Contexto entomológico	11
1.4 Contexto do controle da endemia	14
1.5 Contexto econômico do cuidado na leishmaniose	15
1.6 O problema a ser investigado	16
2 A DELTAMETRINA NO CONTROLE DA ENDEMIA	17
2.1 Pulverização com deltametrina	17
2.2 Deltametrina impregnada em coleira de cachorro	20
3 MÉTODO	23
3.1 Pergunta de pesquisa estruturada	23
3.2 Bases de dados e estratégia de busca	23
3.3 Seleção de estudos	24
3.4 Extração de dados	24
3.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	24
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1 Estudos selecionados	25
4.2 Revisões Sistemáticas e não sistemática	25
4.3 Estudos de eficácia da coleira com deltametrina	28
4.4 Estudos de efetividade da coleira com deltametrina	29
4.5 Protocolos de uso da coleira com deltametrina	34
4.6 Estudos comparativos entre a coleira com deltametrina e outras tecnologias	34
4.6.1 Eutanásia dos cães	34

4.6.2 Vacina	36
4.6.3 Tratamento medicamentoso do cão doente	37
4.7 Impacto econômico do uso da coleira com deltametrina	38
5 CONCLUSÃO	40
5.1 Contribuições relevantes dos estudos selecionados	40
5.2 Limitações desta revisão	41
6 REFERÊNCIAS	41
7 ANEXOS	51

RESUMO EXECUTIVO

A leishmaniose é uma doença transmitida pela picada da fêmea de um inseto flebotomíneo infectado por uma das mais de 20 espécies do protozoário *Leishmania* conhecidas por transmitir a doença. Existem três principais tipos de leishmaniose humana: a visceral, mais grave; a tegumentar que acomete a pele; e a mucocutânea que pode acometer nariz, boca e ou garganta.

De alta letalidade, chegando a 95% dos casos não tratados, a leishmaniose é uma doença mundial, presente em 54 países dos cinco continentes. No Brasil, a doença é endêmica em 27 estados, e 21 deles notificaram casos autóctones da doença (aproximadamente 1.300 municípios), principalmente nas regiões norte, sudeste e nordeste. No Estado de São Paulo a taxa de incidência da doença é de 0,53 com destaque em número de casos humanos as cidades de Bauru, Presidente Prudente e Araçatuba.

A Superintendência de Controle de Endemias da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SUCEN) vem executando atividades para o controle do *Lutzomyia longipalpis* com monitoramentos e intervenções de manejo ambiental e químico, pautado no diagnóstico sistemático que realiza em todas as regiões.

Para a contenção da endemia, no entanto, além do controle do vetor também é necessária a intervenção junto ao hospedeiro. No Brasil, o Ministério da Saúde orienta a realização da eutanásia de cães soropositivos para *Leishmania* nas áreas onde há risco para a saúde pública.

Essa prescrição sofre grande relutância de adesão pela população, o que reduz as medidas de efetivo controle. Por isso, é importante a busca de evidências de outras tecnologias que possam contribuir para o bloqueio na transmissão da leishmaniose.

Uma das tecnologias que vem sendo utilizada no mundo é a coleira impregnada com deltametrina para cães, como medida complementar preventiva na transmissão da leishmaniose.

O objetivo deste estudo é apresentar evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança do uso da coleira impregnada com deltametrina para cachorros, por meio de uma revisão sistemática da literatura científica.

A revisão foi elaborada a partir de uma busca sistemática e abrangente de literatura, com a identificação de 120 documentos e seleção de 15. Não foi identificada

nenhuma revisão sistemática ou meta-análise específica sobre o uso da coleira com deltametrina, mas estudos primários com análise de medidas de controle de leishmaniose em que contemplavam o uso da coleira como uma medida preventiva. Além dos estudos indexados, foram incluídas 3 teses recentes cuja temática foi centrada no uso da coleira de cães com deltametrina para evitar a leishmaniose, e duas políticas de cobertura de outros países.

É importante ressaltar que os estudos primários de eficácia analisados nas revisões sistemáticas são, em sua maioria, de qualidade metodológica baixa ou moderada, com tamanho pequeno de amostras e diversidade de desfechos impossibilitando em muitos deles a comparação. Os estudos de efetividade são mais robustos, com amostras mais expressivas, e se aproximam mais da realidade dos municípios.

1 INTRODUÇÃO AO PROBLEMA

1.1 Leishmaniose visceral

A leishmaniose é transmitida pela picada da fêmea de um mosquito flebotomíneo, infectada por uma das mais de 20 espécies do protozoário *Leishmania*, conhecidas por transmitir a doença. São três os principais tipos de leishmaniose: visceral, mais grave; tegumentar que acomete a pele; e mucocutânea que ataca principalmente as mucosas do nariz, boca e garganta¹.

A Leishmaniose Visceral (LV) foi descrita pela primeira vez em 1835 na Grécia, e recebeu a denominação “Kala-azar” em 1869, na Índia, que significa doença fatal ou doença negra. Em 1908, a presença de formas amastigotas em cachorros domésticos foi relatada pela primeira vez na Tunísia¹.

A LV tem alta letalidade, chegando a 95% dos casos não tratados, e é caracterizada pela manifestação de febre, perda de peso, aumento de baço e fígado, além de anemia.

Para compreender a epidemiologia da LV no mundo é importante considerar algumas características, tais como, clima, espécies de parasitas, ecologia local, locais de transmissão, exposição atual e passada da população humana ao parasita, e comportamento humano. Há muitos animais, cerca de 70, que podem ser hospedeiros, dentre eles o cão².

1.2 Contexto epidemiológico

A LV é uma doença presente nos cinco continentes e com casos humanos em 54 países que têm clima tropical e subtropical, entre os quais, Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. A incidência estimada é de cerca de 200.000 a 400.000 novos casos por ano, porém subestimados em muitos países por sub ou não notificação deles em virtude da dificuldade diagnóstica, principalmente em casos assintomáticos³. Em Bangladesh e Nepal, onde se têm empregado políticas de erradicação do inseto, observa-se um declínio no número de casos da doença^{1,3}.

Na região do Mediterrâneo, a LV é zoonótica em cães, considerados reservatórios principais. Casos humanos e caninos são tratados com drogas antiparasitárias. Já na Europa, principalmente na região sul, mas já caminhando para o norte, a LV é causada

por *Leishmania infantum* principalmente por cães e gatos domiciliários, o que vem contribuindo para a disseminação da doença^{4,5}. As medidas individuais para proteger os cães de picadas de “moscas de areia” usando inseticidas são práticas comuns, porém não há intervenções de vigilância e controle no âmbito da saúde pública como as realizadas no Brasil⁴. Países como Itália, Espanha Portugal e França exibem o maior número de cães contaminados, porém nem todos são afetados, apenas uma proporção com um sistema genético complexo de resposta imune é que exibem maior susceptibilidade. Na Suíça, os casos de cães são importados geralmente da Espanha. No tratamento desses animais são realizados exames sorológicos, vacinas, e proteção individual com piretróides, mas com este esquema ainda há recidiva da doença e o custo econômico deve ser melhor fundamentado⁵.

A LV também é encontrada desde o México até o norte da Argentina, atingindo Guatemala, Honduras, Nicarágua, Colômbia, Venezuela, Paraguai e Brasil, sendo este último responsável por 90% dos casos de toda a região latina³.

Maroli e colaboradores⁶ destacam no “*Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs*” que oitenta e oito países são afetados pela leishmaniose tegumentar e visceral e que há cerca de dois milhões de novas infecções anuais em todo o mundo.

Ainda há uma incerteza sobre a origem da LV no Brasil, alguns pesquisadores consideram que ela foi introduzida pela colonização europeia, e outros com a entrada dos canídeos há vários milhões de anos. Estudos recentes com técnicas bioquímicas e moleculares indicam que a origem da LV nas Américas foi recente⁷.

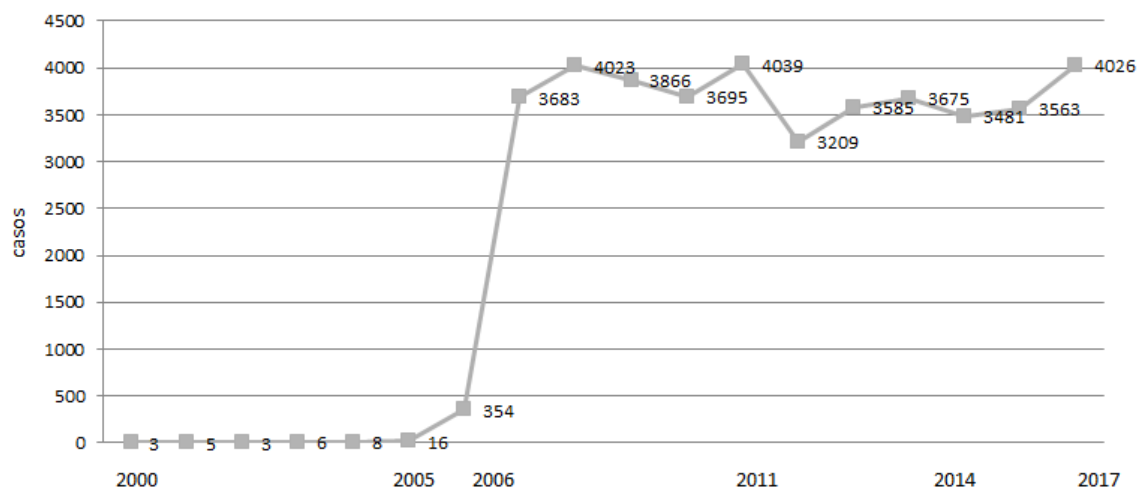
As primeiras referências sobre a possibilidade da LV na América do Sul foram quando Carlos Chagas percorrendo o vale do Rio Amazonas e seus afluentes, entre 1911 e 1912, se deparou com pacientes com esplenomegalia sem causa justificada³. O primeiro diagnóstico de LV no Brasil foi em 1934 quando ao analisar fígado de paciente suspeito de febre amarela se encontrou a *Leishmania* no corte histológico. O primeiro surto epidemiológico da doença se deu após 20 anos no município de Sobral, no Ceará⁷.

O Ministério da Saúde⁸ aponta que de 27 estados brasileiros, 21 já notificaram casos autóctones da LV em humanos, principalmente nas regiões norte, sudeste e nordeste, com mais de 1.300 municípios apresentando casos da doença.

Acompanhando a série histórica de casos confirmados de LV (41.263) verifica-se

um aumento expressivo nos últimos 10 anos, passando de 16 casos em 2005 para 4.026 em 2017, como se pode observar na Figura 1⁹.

Figura 1: Série histórica brasileira de casos confirmados de leishmaniose visceral, de 2000 a 2017



Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

Dentre as regiões brasileiras, a região nordeste se destaca com 2253 casos no último ano e a sul com o menor número, apenas 20 (Quadro 1). Na região sudeste, os casos confirmados de leishmaniose visceral ocorreram principalmente em Minas Gerais e São Paulo (Quadro 2).

Quadro 1. Casos confirmados de leishmaniose visceral nas regiões brasileiras, de 2014 a 2017.

Ano Notificação	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro-Oeste	Total
2014	434	2422	591	6	280	3733
2015	506	2148	664	6	234	3558
2016	622	1828	756	17	232	3455
2017	855	2253	1094	20	293	4515
Total	2417	8651	3105	49	1039	15261

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

Quadro 2. Casos confirmados de leishmaniose visceral nos Estados da região sudeste, de 2014 a 2017.

Ano Notificação	Minas Gerais	Espírito Santo	Rio de Janeiro	São Paulo	Total
2014	389	4	6	192	591
2015	473	8	7	176	664
2016	554	18	8	176	756
2017	877	26	10	181	1094
Total	2293	56	31	725	3105

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

Até os anos 1990, os casos registrados de LV em São Paulo eram importados de outros estados. Somente em 1999 foi diagnosticado o primeiro caso autóctone no município de Araçatuba e que rapidamente foi se expandindo para Bauru, Marília, Presidente Prudente e São José do Rio Preto¹⁰. Destacam-se as cidades de Bauru, Presidente Prudente e Araçatuba, como se pode observar no Quadro 3.

Quadro 3. Casos confirmados de leishmaniose visceral por regiões administrativas de saúde do estado de São Paulo, de 2014 a 2017.

Divisão administrativa estadual de notificação	2014	2015	2016	2017	Total
Grande São Paulo	18	20	31	16	85
Araçatuba	29	32	14	28	103
Araraquara	3	-	1	1	5
Baixada Santista	2	1	2	1	6
Barretos	1	-	-	2	3
Bauru	39	32	25	26	122
Campinas	7	4	11	5	27
Franca	1	-	1	-	2
Marília	31	19	24	31	105
Piracicaba	1	-	1	1	3
Presidente Prudente	18	35	34	39	126
Registro	1	-	-	-	1
Ribeirão Preto	4	4	3	8	19
São João da Boa Vista	-	-	-	1	1
São José do Rio Preto	24	16	12	10	62
Sorocaba	1	1	-	3	5
Taubaté	2	1	4	-	7
Total	182	165	163	172	682

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN

No Brasil a taxa de incidência da LV é de 1,58 sendo a maior no Estado de Tocantins com 23,77, seguido por Mato Grosso do Sul com 11,86. São Paulo é 16º colocado, com taxa de incidência de 0,53 (Quadro 4)¹¹.

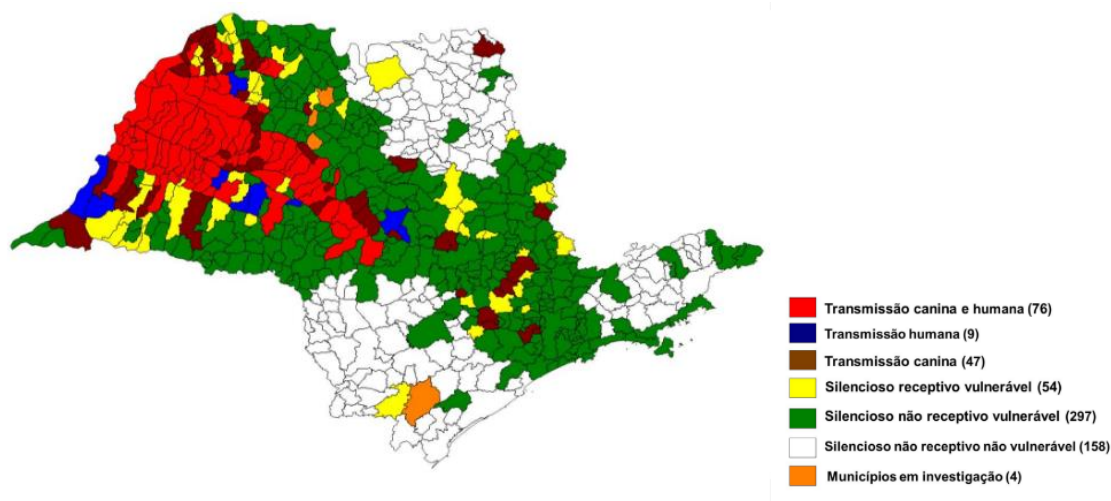
Quadro 4. Taxa de incidência de leishmaniose visceral na região sudeste e no estado de São Paulo, de 2010 a 2012.

Região e Unidade da Federação/ano	2010	2011	2012	Total
Região Sudeste	0,46	0,49	0,53	0,5
São Paulo	0,46	0,49	0,53	0,5
Total	0,46	0,49	0,53	0,5

Fonte: Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde- DataSUS - RIPSa

Na Figura 2, pode-se observar que o deslocamento e a expansão da LV no estado de São Paulo vêm ocorrendo no sentido de oeste para leste, tendo a rodovia Marechal Rondon um papel importante para essa disseminação¹².

Figura 2. Municípios do estado de São Paulo com classificação epidemiológica para Leishmaniose Visceral, 2014.



Fonte: Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN). Situação atual da Leishmaniose Visceral/ dez 2014 - <http://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/leishmaniose-visceral/situacao-atual>

A LV, por muitos anos, restringiu-se às áreas rurais, principalmente na região nordeste do país, mas ultimamente vem se expandindo para áreas urbanas de médio e

grande porte e tornando-se um problema de monta para a saúde pública do país ^{2,7}. Um exemplo é o município de São Paulo, onde o primeiro caso foi diagnosticado no bairro de Capão Redondo, em 1981. A construção do rodoanel Mario Covas, que interliga várias estradas a fim de aliviar o fluxo de veículos na entrada para a cidade, pode também ter grande influência na disseminação da doença¹³.

1.3 Contexto entomológico

No Brasil as duas principais espécies de mosquitos flebotomíneos responsáveis pela transmissão da LV são: *Lutzomyia longipalpis*, considerada a principal transmissora da *Leishmania chagasi*, e a *Lutzomyia cruzi*, transmissora da *Leishmania cruzi*. Estudos recentes apontam a *Leishmania infantum* como o principal protozoário responsável pela LV ao invés da *L. cruzi* como se denominou por muitos anos^{2,14}.

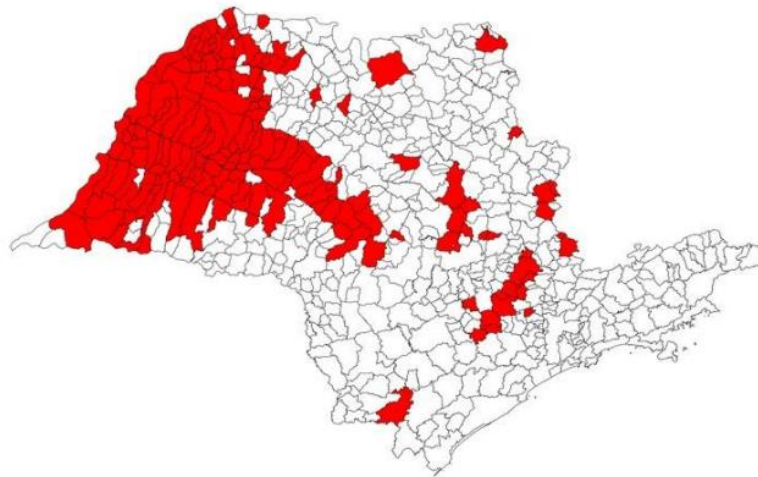
Esses mosquitos são bem pequenos, medem entre 1 a 3 mm de comprimento, têm o corpo revestido por pelos e são de coloração clara (castanho claro ou cor de palha), e de fácil reconhecimento porque ao voar executam pequenos saltos e pousam com as asas entreabertas. Eles, na fase adulta, adaptam-se a diversos ambientes, enquanto na fase larvária desenvolvem-se em ambientes terrestres úmidos e ricos em matéria orgânica com baixa incidência de luz. Tanto os mosquitos machos quanto fêmeas necessitam de carboidratos como fonte de alimentação, e as fêmeas também precisam de sangue para o desenvolvimento de seus ovos. Observou-se que a transmissão da LV se dá durante e logo após a estação chuvosa, quando ocorre um aumento da densidade populacional do inseto². As picadas desses mosquitos se dão principalmente à noite e no crepúsculo, durante o dia eles repousam em locais úmidos e com sombra².

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados, como cães e gatos em área urbana, ou animais silvestres em áreas rurais, ingerem formas amastigotas da *Leishmania* que vão se dividindo binariamente dentro dos macrófagos e ao se romper dentro do tubo digestivo do inseto libera as amastigotas que vão se diferenciar rapidamente para formas flageladas denominadas de promastigotas. As promastigotas transformam-se em paramastigotas que vão colonizar o esôfago e a faringe do vetor, onde permanecem aderidas ao epitélio pelo flagelo tornando esse flebotomíneo infectado².

No Brasil, até o momento, as evidências indicam que a transmissão da LV para o homem se dá pela picada do vetor *Lutzomyia longipalpis* ou *Lutzomyia cruzi* contaminado pela *Leishmania infantum*. Ainda não se tem evidenciada a transmissão direta homem-homem^{2,7}.

Estudo entomológico aponta que no estado de São Paulo o vetor principal da transmissão da LV é a *Lutzomyia longipalpis* e o protozoário *Leishmania infantum*^{14,15} (Figura 3).

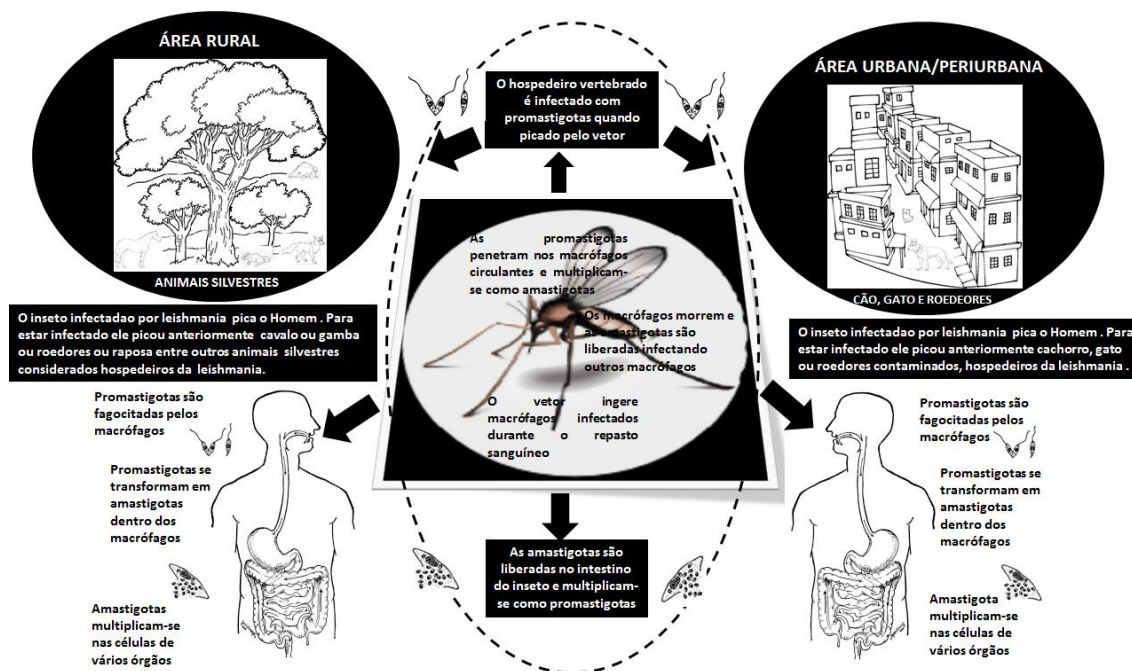
Figura 3. Municípios do estado de São Paulo com presença da *Lutzomyia longipalpis*, 2015.



Fonte: Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN). Situação atual da Leishmaniose Visceral
<http://www.saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/leishmaniose-visceral/situacao-atual>

A transmissão ocorre enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro (animais silvestres, gato e cão). A leishmaniose canina por *Leishmania infantum* é encontrada em mais de 70 países do mundo, sendo comum no sul da Europa, África, Ásia, América do Sul e Central. Estima-se que Itália, França, Portugal e Espanha têm cerca de 2,5 milhões de cães infectados¹⁶. A Figura 4 ilustra o processo de transmissão na leishmaniose visceral.

Figura 4. Diagrama ilustrativo do processo de transmissão da Leishmaniose Visceral. São Paulo, 2018.



Além do flebotômio, sabe-se que outros insetos podem participar da enzootia canina para LV. Estudos recentes indicam ter sido encontrado DNA de *Leishmania infantum* em carrapatos machos *Rhipicephalus sanguineus*, retirados de cães de regiões com endemia de LV e ausência do mosquito transmissor. Outras formas de contágio tem sido foco de estudos, tais como, transmissão sanguínea entre cães, por ato sexual e transmissão vertical para filhotes de cães infectados¹⁶.

Estudo conduzido por Silva¹⁷ confirmou a presença do protozoário *L. Infantum* na forma flagelada no intestino e glândulas salivares dos carrapatos *R. sanguineus*, que se alimentaram de sangue de cães infectados por *Leishmania*. O isolamento com sucesso de *L. infantum* por inoculação de amostras de *R. sanguineus* em um meio de cultura é a evidência do potencial que esse carrapato tem na transmissão de LV.

A pulga também tem sido um inseto estudado neste ciclo de transmissão de LV. Coutinho e Linardi¹⁸ aplicaram pulgas maceradas, coletadas de cães infectados com LV, no peritônio e também administrado por via oral em hamsters e verificaram que após seis meses 53,3% deles tinham infecção por *Leishmania*, comprovando assim essa forma de transmissibilidade.

Essas últimas evidências, com outros insetos participando do ciclo de transmissão da LV, mostram o quão é importante o olhar do técnico e do pesquisador para as

mudanças/adaptações que os vetores podem ir assumindo na natureza, interferindo em ciclos de doenças antigas e cuja cadeia de transmissibilidade já era definida e bem estudada.

1.4 Contexto do controle da endemia

As estratégias de controle da endemia estão definidas em nosso país em um programa ministerial². Von Zuben e Danalísio¹⁹ analisaram o Programa de Vigilância e Controle de LV, mostrando que há dois grandes pilares que reduzem a efetividade das ações em grandes municípios brasileiros, um deles ligado à estrutura das prefeituras e o outro à resistência das pessoas implicadas com a doença. Os três principais aspectos relacionados à redução da efetividade foram apontados por gestores municipais e são apresentados a seguir¹⁹.

- A repulsa individual e social da eutanásia canina como prevenção da transmissão: Conforme a Resolução nº 1.000, de 11 de maio de 2012, “*a eutanásia deve ser indicada quando o bem-estar animal estiver ameaçado e também quando ele constitui uma ameaça à saúde pública*”. A medida foi adotada, pois evidências mundiais apontam que a eutanásia de cães soropositivos reduz o número de animais infectados (hospedeiros), e assim a prevalência/incidência humana de leishmaniose visceral. No entanto, donos de cães e comunidade em geral não aceitam como medida de prevenção o sacrifício do animal soropositivo para leishmaniose visceral. O afeto pelo animal, a oligosintomatologia, a indicação contrária de alguns veterinários, as instituições protetoras de animais e a descrença no programa, são alguns dos argumentos que fundamentam a recusa das pessoas com relação eutanásia canina.
- Déficit de controle vetorial: Apesar do ciclo de transmissão da doença só ser mantido diante da presença do vetor, as medidas na prática são muito centralizadas no cão, quando se sabe que não há efetividade se essas duas medidas são realizadas de forma isolada. No cotidiano, o controle vetorial só se intensifica quando há transmissão humana, e quando a transmissão é só canina ou esporádica não se utiliza controle químico para exterminar o vetor. O manejo ambiental é sempre indicado, já que os imóveis ficam em área periurbana com presença de

vegetação ao redor e dentro dos domicílios, porém a adesão dos moradores é muito pequena e há falta de recursos das prefeituras para esta atividade.

- Medidas educativas insuficientes e com baixa adesão: São poucas as ações educativas para profissionais de saúde, população em geral, e pessoas que tenham tido contato com LV. Não há preparo dos profissionais de saúde para utilizar recurso pedagógico e nem profissionais com essa formação disponíveis para realizar educação em saúde. Profissionais de saúde têm muita deficiência de conhecimento da doença e formas de prevenção, bem como a população que também precisa ser estimulada quanto à posse responsável de animais. A comunicação de massa quando evocada centraliza a informação no lado negativo do caso desestimulando busca por auxílio.

1.5 Contexto econômico do cuidado na leishmaniose

Há alguns estudos econômicos com foco na LV. A quase totalidade deles, conclui que vale mais um investimento preventivo que um curativo, isso quando o diagnóstico preciso é realizado em tempo hábil de se implantar um tratamento.

A revisão sistemática, de Marinho e colaboradores²⁰, com enfoque na economia do tratamento da LV, analisou 14 artigos e concluiu que ter LV implica em um déficit de 1.969.000 a 2.357.000 anos de vida ajustados por incapacidade (DALY). A maioria dos estudos analisados era do continente asiático, principalmente Índia. Em relação ao custo efetivo para o tratamento, os autores acompanharam as recomendações da OMS de menos de 3 vezes o PIB por QALY.

Akhavan²¹ desenvolveu um estudo de custo-efetividade e custo-benefício utilizando como medida a carga de enfermidade prevenida por anos de vida ajustados a incapacidade (AVAI) por leishmaniose. Os dados para o cálculo foram levantados do Programa de Controle de Endemias do Nordeste entre os anos de 1988 a 1996, e concluiu que durante esse período foram prevenidos 1.400 casos novos de leishmaniose e 20.500 óbitos, com um ganho de 686.000 AVAI. O custo-efetividade mostrou que para cada 139 dólares gastos com ações do programa, um AVAI foi ganho. O custo-benefício indicou gastos evitáveis de 0,005 dólares por cada dólar de custo.

Uma pesquisa recente realizada em Pernambuco que analisou os custos com internação por LV, no período de 2005 a 2014, indicou que o Sistema Único de Saúde

aportou 260.308,97 reais com hospitalizações (732 internações) devido à LV, representando 0,014% do total do orçamento do estado²².

Dados do Datasus²³ apontam que de julho 2016 a julho de 2017 houve no Brasil 2.736 internações por LV, sendo a região nordeste a responsável pelo maior número (1.402). A região sudeste foi responsável por 738 casos, dos quais 142 internações no estado de São Paulo, com um valor total de R\$122. 259,50, um valor médio de R\$ 831,70 e média de permanência de 12,2 dias.

Outro estudo econômico foi realizado no Sudão Oriental, área endêmica, onde a estimativa do custo total médio para um episódio de LV humano foi estimado em 450 dólares. Apesar da área de saúde pública cobrir grande parte dos custos, as famílias de pacientes com LV, muitas vezes, precisaram arcar com 53% do custo total do tratamento, chegando a representar 40% da renda familiar. A duração média do tratamento foi cerca de 30 dias²⁴.

1.6 O problema a ser investigado

O controle do vetor *Lutzomyia longipalpis*, no estado de São Paulo, tem sido enfrentado pela Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN, porém mesmo com todo o empenho de seus técnicos e pesquisadores há um avanço de casos humanos de LV em uma rota com vários municípios do Estado de São Paulo.

Assim, aliado ao controle do vetor tem-se que investir no controle do hospedeiro para que o número de insetos contaminados por *Leishmania* diminua. Na área urbana e periurbana o cachorro tem sido o hospedeiro principal e as medidas de controle adotadas, além da prevenção básica, tem sido pouco eficaz, principalmente a eutanásia canina para cães soropositivos, já que há na população uma resistência a esse procedimento.

É importante a busca de evidências de outras tecnologias que possam contribuir para o bloqueio da transmissão da LV. A somatória de ações, atitudes e procedimentos que aumentem a efetividade no controle da doença são muito bem-vindas, pois podem ter um impacto direto na morbimortalidade da população.

2 A DELTAMETRINA NO CONTROLE DA ENDEMIA

Em regiões onde a transmissão é intensa, o gerenciamento de casos por si só tem pouco efeito, sendo o controle da transmissão a ação mais importante a ser desenvolvida pela saúde pública. A interrupção da transmissão pode ser feita por meio de controle vetorial e ações no hospedeiro infectado por *Leishmania*²⁵.

O controle vetorial por manejo ambiental é uma medida ecológica fundamental antes mesmo que qualquer intervenção química seja planejada e executada. Sabe-se hoje que as modificações socioambientais, dentre as quais se destacam o desmatamento e o processo migratório de populações humanas e caninas, fizeram com que o *Lutzomyia longipalpis* fosse à busca de alimentação em peridomicílios aproximando-se dos humanos e de animais domésticos, aumentando o risco de transmissão da leishmaniose. Assim, a implementação de intervenções básicas como a limpeza de domicílio e peridomicílio retirando-se os principais focos, a orientação e informação da população sobre esse vetor são necessárias para evitar a proliferação desses insetos²⁶.

Vale ressaltar que o controle químico deve ser planejado por equipes técnicas especializadas para redução de toxicidade.

2.1 Pulverização com deltametrina

Foi na agricultura que na década de 1940 apareceram os primeiros praguicidas para proteger as colheitas contra o ataque de insetos, por exemplo, o DDT (dicloro difenil tricloroetano) que tempos depois passou a ser utilizado também no controle de insetos, vetores e incômodos em toda a Europa e nas Américas no procedimento denominado de detetização²⁷.

A partir de então, vários praguicidas foram sendo estudados, criados e testados tanto com compostos orgânicos como inorgânicos. Na década de 1970 foram descobertos os piretróides que poderiam modificar a estrutura química das piretrinas naturais e exibiam uma maior capacidade letal para os insetos, com maior estabilidade à luz, calor e menor volatilidade. A estrutura molecular dos piretróides é composta por substâncias químicas sintéticas análogas aos componentes obtidos dos piretros, extraídos do crisântemo. Em 1976, os produtos à base de piretróides foram introduzidos no mercado e

desde então têm sido amplamente utilizados nas áreas da saúde e agricultura por terem a característica de alta eficiência com menores quantidades do produto e com menor toxicidade aos mamíferos²⁷.

O controle químico dos flebotomíneos, principalmente quando há foco de transmissão domiciliar com ocorrência de caso de leishmaniose, é realizado por um período de seis meses com inseticida de ação residual como os piretróides – Deltametrina 2,5% (200 ml de produto para 8 litros de solvente) ou Deltametrina 5,0% (100 ml de produto para 8 litros de solvente). No primeiro ciclo deve-se borrifar esse preparado em todas as unidades domiciliares delimitadas em uma determinada área de ocorrência, desde o teto até o chão e também em beirais. Na ocorrência de novos casos nesta região um novo ciclo deve ser feito de seis em seis meses²⁷.

A deltametrina, inseticida do grupo de piretróides recomendados para desinsetização, com a fórmula química S)-a-cyano-3-phenoxybenzyl (1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, tem sido comercializada pelas empresas Bayer, nome comercial K-Othrine® (Ministério da Saúde n.º 3.3222.0014), Sigma Aldrich® (produto norte americano), Deltamax 25CE (Ministério da Saúde n.º 3.2781.0017), entre outros.

O produto deve ser diluído em água na dosagem recomendada, calculada por profissional com preparo técnico para manipulação de inseticida e aplicada com pulverizador manual ou motorizado²⁸.

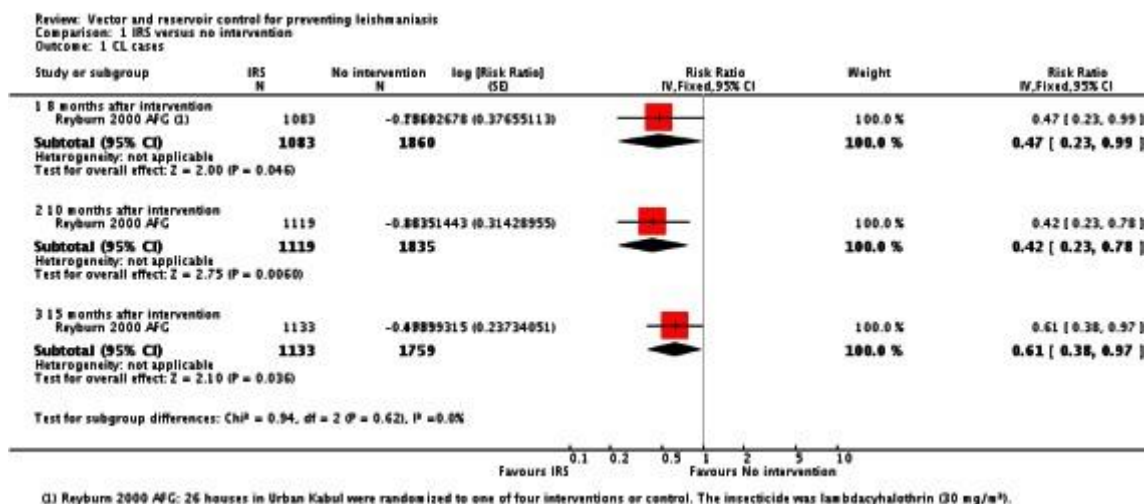
Revisão sistemática recente de Horstick e Runge-Ranzinger²⁹, que estudou as proteções domiciliares para prevenção de doenças transmitidas por vetores, dentre elas a leishmaniose, identificou que as intervenções mais eficazes são: pulverização residual intradomiciliar, uso de materiais tratados com inseticida (especialmente rede ou cortinas), limpeza dos habitat larvais com métodos biológicos e químicos, gerenciamento de resíduos, cuidado com o ambiente do entorno da casa, além de campanhas de limpeza com o intuito de reduzir as populações de vetores. As modificações de estruturas das casas (por exemplo, reboco de parede) não teve impacto no controle de vetores. Como recomendação os autores argumentam que as intervenções mais eficazes devem ser priorizadas para os programas de controle vetorial com enfoque na cobertura e na reaplicação das intervenções.

Há poucos estudos com foco no efeito de repelência do vetor por este inseticida, porém dois artigos de Killick-Kendrick^{30,31} relatam a suposição de que ele atua nos órgãos sensitivos do mosquito, e que combinado com o gás carbônico e o odor exalado pelo hospedeiro afeta a atração e a picada.

Entre as estratégias de controle dos flebotomíneos muitas pesquisas mostraram a susceptibilidade do inseto à deltametrina em baixas concentrações. O estudo de Falcão e colaboradores³² analisou a morte do *Lutzomyia logipalpis* após a exposição ao inseticida desde dosagens de 0,25mg/m² até 10 mg/m². Já o estudo de Marcondes e Nascimento³³, cujo enfoque foi a efetividade em uma região do Brasil, verificou que após a aplicação do produto em paredes houve uma redução marcante do *Lutzomyia longipalpis* e outros insetos, porém com retorno desses vetores entre 14-21 dias, indicando que o controle significativo foi efetivo em apenas dois períodos de quatro semanas.

Outros estudos analisaram a efetividade de inseticidas no controle do inseto transmissor da leishmaniose, de modo que em 2015 uma revisão Cochrane³⁴ intitulada “*Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis*” identificou 9 estudos de um total de 546 para responder ao desfecho principal de controle de casos humanos de leishmaniose. Os resultados da revisão apontaram que o uso de inseticidas para reduzir o número de flebotomíneos pode ser efetivo na redução da incidência de leishmaniose (Figura 5), mas ainda com evidência insuficiente para discernir qual o melhor procedimento, se pulverizar as paredes internas das casas ou tratar mosquiteiros, cortinas, lençóis e roupas.

Figura 5. Comparação entre intervenção com inseticida e sem intervenção para o controle do vetor transmissor da leishmaniose.



Fonte: *Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis*, 2015³⁴

Killick-Kendrick^{30,31}, analisando a biologia do vetor e os procedimentos para seu efetivo controle, indica que uma mesma estratégia pode ter resultados diferentes. Cita como exemplo um estudo colombiano que comparou a impregnação de deltametrina em redes e cortinas e verificou que as cortinas eram menos eficazes que as redes, e outro estudo, italiano, que mostrou eficácia da cortina impregnada com permedrina muito superior às redes. Esses resultados conflitantes podem estar associados às espécies diferentes de vetores³⁵.

2.2 Deltametrina impregnada em coleira de cachorro

Com a evidência da deltametrina como inseticida eficaz para o controle de flebotomíneos, especificamente *Lutzomyia longipalpis*, incrementos inovadores foram desenvolvidos e aprimorados por pesquisadores para que houvesse um controle mais efetivo para a leishmaniose visceral. Assim, começou-se a investigar a impregnação de coleiras de cachorros com deltametrina a 4%, já que esses são o principal reservatório da *Leishmania*.

Estudos sobre a coleira com deltametrina indicam que a ideia inicial para o controle da leishmaniose visceral em cães, evitando a transmissão para humanos, partiu

de pesquisas experimentais chinesas* com protocolos de aplicação de deltametrina em banhos de diversas dosagens, cuja finalidade era impregnar o inseticida nos pelos. Efeitos colaterais em cães, além da necessidade de realizar os banhos frequentes, estimularam a busca de outros procedimentos menos danosos^{36,37}.

Desde a década de 1990, estudos clínicos foram desenvolvidos para verificar a eficácia da coleira impregnada com deltametrina para controle de vetor transmissor de leishmaniose, sendo quatro deles mais citados na literatura sobre o tema (ver Anexos, Quadro 1), e base para estudos posteriores de efetividade. Embora haja pequenas diferenças na metodologia e principalmente nos desfechos analisados por esses estudos, observou-se um resultado positivo no controle do vetor com o uso dessa tecnologia.

A coleira impregnada com deltametrina tem um efeito de longo prazo. Por sua característica lipolítica, como todos os piretróides sintéticos, dissolve-se nos lipídeos presentes na pele dos cães, espalhando-se por todo o corpo e protegendo-os contra picadas; além disso, o atrito do colar com o pescoço desses animais provoca uma deposição contínua do inseticida na pele³⁸.

Um dos fabricantes de coleiras impregnadas com deltametrina é a *Merck Sharp & Dohme Animal Health*, dona do produto mais utilizado nos estudos de eficácia e efetividade. A tecnologia foi patenteada como Scalibor®, apresentada na forma de coleira branca de aparência macia com uma fivela de plástico numa das extremidades, medindo 65 cm e contendo 1 g de deltametrina ou 48 cm e 0,76 g de deltametrina. Os tamanhos L são para cachorros grandes e S para pequenos e médios. O fabricante contraindica o uso em cachorros com menos de 7 meses de idade e refere uma proteção contra a leishmaniose por 34 semanas³⁹.

Os eventos adversos possíveis são dermatite, eritema, perda de pelo no local da coleira, e em casos mais grave letargia, que deve diminuir em 48 horas³⁹.

Algumas precauções são indicadas, tais como⁴⁰:

- Depois de manipular a coleira, lavar as mãos com água fria e sabão;
- Não comer, beber ou fumar durante a aplicação da coleira;
- Não administrar o medicamento em caso de alergia à substância ativa;

* Em algumas províncias chinesas a LV é uma endemia que vem sendo combatida, e cujo vetor é o *Phlebotomus chinensis*.

- Evitar que as crianças, em especial aquelas com menos de dois anos, toquem, brinquem ou coloquem a coleira na boca;
- Devem ser tomadas precauções e não permitir que as crianças tenham contato prolongado com os animais que usam coleira, por exemplo, dormir com eles;
- Manter a coleira dentro da embalagem até ser utilizada, principalmente no caso do produto vir com mais de um insumo por recipiente;
- Remover a coleira ao dar banho ou antes do cão nadar, porque a substância ativa é prejudicial para os peixes e outros organismos aquáticos;
- Evitar que os cães nadem nos primeiros cinco dias de utilização da coleira.

O preço médio, segundo sites de vendas por internet, em outubro de 2017, foi R\$ 60,00 a 90,00 com variações entre atacado e varejo.

Gavvani e colaboradores⁴¹ relatam que embora haja necessidade de acertos com relação à confecção da coleira para que não haja perdas (no estudo foram 48 em 465 cachorros) o uso de loção com deltametrina, mesmo sendo mais barato, tem baixa adesão por parte dos donos dos cães.

Estudo recente de Brianti e colaboradores⁴² analisou coleiras impregnadas com inseticida de dois fabricantes diferentes, Scalibor® impregnada com deltametrina (Merck Sharp Dohme) e Seresto® impregnada com 10% de imidacloprida + 4,5% de flumetrina (Bayer), além de vacinação com CaniLeish® (Virbac). O desfecho analisado foi a eficácia contra infestação de pulgas e a incidência de leishmaniose canina por *L. Infantum*. Os resultados mostraram eficácia para qualquer dos testes com 5,5% em cães tratados com Seresto® e 20% em cães tratados com Scalibor®, resultando em eficácia geral de prevenção de 88,3% para Seresto® e 61,8% para Scalibor®. Não foi detectada diferença estatística em cães positivos de *L. infantum* nos exames de PCR de medula óssea e / ou citologia depois de um ano nos cães vacinados pela CaniLeish (15,4%) e não vacinados (10,0%).

3 MÉTODO

Realizou-se uma avaliação de tecnologia, segundo as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (2014)⁴³, que incluiu as seguintes etapas: elaboração de uma pergunta estruturada, busca de evidências de literatura científica, inclusive cinza (principalmente teses e protocolos governamentais e laboratoriais), seleção de revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados, avaliação da qualidade metodológica das RS e dos estudos primários, apresentação e discussão dos resultados e suas implicações para a prática e a pesquisa.

3.1 Pergunta de pesquisa estruturada

Por meio do acrônimo PICO, elaborou-se a pergunta “*As coleiras impregnadas com deltametrina utilizadas por cães são eficazes, efetivas e seguras na prevenção da leishmaniose visceral?*”, conforme abaixo.

PICO: P (população de interesse), I (intervenção ou tecnologia a ser avaliada), C (comparadores, tais como outras intervenções ou tecnologias em uso, ou placebo), O (outcomes ou desfechos resultantes do uso dessas intervenções ou tecnologias).

P	Cães com risco de adquirir ou transmitir a leishmaniose.
I	Uso de coleira impregnada com deltametrina.
C	Medidas convencionais de prevenção da leishmaniose em cães.
O	Diminuição da soroprevalência de cães para <i>Leishmania</i> e de casos humanos; eventos adversos.

3.2. Bases de dados e estratégia de busca

A busca de artigos foi realizada em julho de 2017, e atualizada em maio de 2018. O processo de busca foi elaborado por uma pesquisadora da equipe e atualizado por outra pesquisadora, tendo como base a pergunta estruturada, sem restrição de data de publicação, porém limitando-se aos idiomas português, espanhol e inglês.

As bases de dados acessadas foram: PubMed, Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library, Rebrats, Banco de teses e busca otimizada Google.

3.3 Seleção de estudos

Após a exclusão de estudos repetidos, a seleção de artigos privilegiou revisões sistemáticas, e em seguida os estudos primários (eficácia e efetividade), além de políticas de cobertura com os *guidelines*. Os artigos foram selecionados, primeiramente, pela leitura de títulos e depois pela leitura dos resumos e dos textos completos. Esse processo foi realizado na primeira busca por uma pesquisadora e na segunda busca por duas outras pesquisadoras.

3.4 Extração de dados

Os dados de cada revisão sistemática foram extraídos considerando apenas a coleira impregnada com deltametrina, já que todas trabalharam com várias possibilidades de controle da transmissão de leishmaniose canina e/ou humana. Construiu-se um quadro para a extração com as seguintes informações: autores, desenho do estudo, número de estudos e população, intervenção e comparador, tipo de análise, período de busca e qualidade metodológica.

Para estudos de eficácia e efetividade os quadros de extração incluíram dados como nome do estudo, autores, desenho do estudo, desfechos de análise, resultados obtidos e qualidade metodológica.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

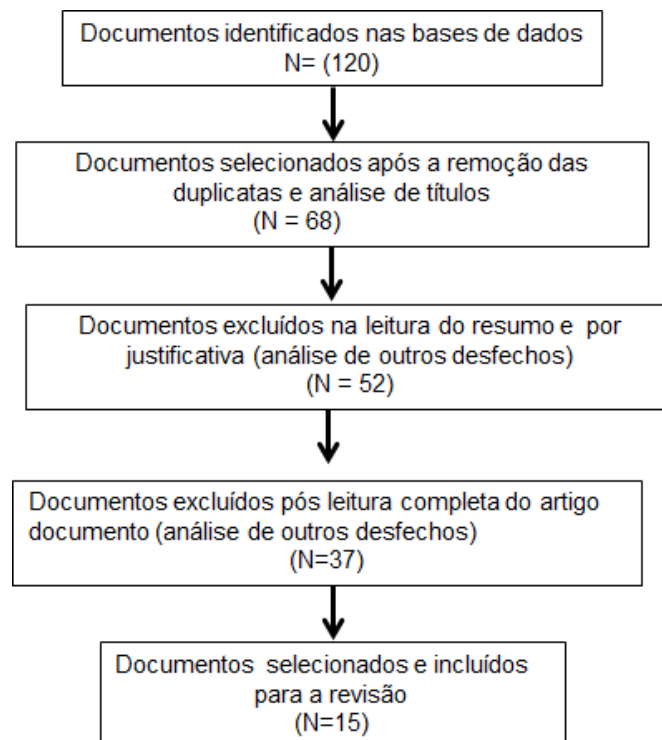
A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta AMSTAR – *A measurement tool for assessment of multiple systematic reviews*⁴⁴. Para avaliar ensaios clínicos utilizou-se a ferramenta de avaliação de riscos de viés da Cochrane⁴⁵, e para os estudos observacionais a ROBINS-I⁴⁶.

4 RESULTADOS e DISCUSSÃO

4.1 Estudos selecionados

O processo de busca identificou 120 estudos. Conforme apresentado no fluxograma (Figura 6). Dos 15 artigos selecionados, 3 eram revisões sistemáticas, 1 revisão não sistemática, 5 estudos de eficácia e 6 estudos de efetividade.

Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos



4.2 Revisões sistemáticas e não sistemática

Não foi encontrada nenhuma revisão sistemática específica no tema deste estudo, porém em pelo menos quatro delas o colar impregnado com deltametrina para prevenção de leishmaniose foi abordado principalmente quando esses autores descreviam o cão no controle do hospedeiro. É importante ressaltar que os estudos primários de eficácia analisados nas revisões sistemáticas, são em sua maioria, de qualidade metodológica mediana e baixa, com amostras pequenas, e que diferem consideravelmente quanto aos desfechos analisados impossibilitando uma comparação entre eles e a realização de meta-

análise. Os estudos de efetividade são mais robustos com amostras mais expressivas se aproximando mais da realidade dos municípios.

O estudo *Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America*, de Romero e Baelaert (2010)⁴ exibe uma vasta revisão sistemática no controle de leishmaniose visceral com estudos do período de 1960 a 2008, e apresentada em quatro focos temáticos: diagnóstico da leishmaniose visceral humana, tratamento da leishmaniose visceral humana, diagnóstico de leishmaniose canina e controle do reservatório animal e de vetor. No tema controle, os autores levantaram 172 artigos, sendo incluídos na revisão 14 que abordaram desfechos variados de análise, demonstrando a dificuldade de comparação.

O controle do hospedeiro para prevenir a leishmaniose visceral é complexa e, muitas vezes, exige intervenções combinadas. A eutanásia do cão, base do programa brasileiro para controle do hospedeiro, tem sido pouco útil na prática devido à resistência da população em aceitar essa medida⁴.

Outro desafio a ser enfrentado na prevenção da leishmaniose canina e consequentemente humana é a migração dos cachorros pelas regiões. O estudo de Paranhos e colaboradores⁴⁷, que acompanhou 1.681 cachorros em um município da Bahia, detectou que a migração ocorreu em 2,3 casos/100 cachorros mostrando a dificuldade deste controle no cotidiano das cidades. Nesse sentido, as coleiras impregnadas com deltametrina podem ser uma grande aliada nas medidas de controle de leishmaniose.

A revisão de Stockdale e Newton⁴⁸ sobre os métodos preventivos contra a infecção por leishmaniose humana identificou 84 estudos randomizados e ensaios controlados até outubro de 2012, apresentando doze intervenções preventivas em quatro grandes categorias: controle de reservatório de animais, controle de população de vetores, controle de reservatório humano e múltiplas intervenções implementadas simultaneamente. Os estudos primários dessa revisão utilizaram diferentes métodos avaliativos, o que dificulta a comparação dos resultados. Os autores também citam o déficit de estudos que enfocam indicadores humanos de monitoramento, uma vez que apenas 35% dos estudos selecionados abordavam casos humanos. Nesta revisão⁴⁸, 34 estudos abordaram o controle do reservatório de animais com desfecho para casos humanos: 4 sobre eutanásia canina, 8 sobre coleiras para cães impregnadas com inseticida, 6 com tratamento de inseticida de forma isolada, 1 com utilização de inseticida de corpo inteiro e 17 com uso de vacina canina contra leishmaniose. Dentre os artigos relacionados à coleira impregnada com inseticida, destacou-se o estudo de Gavgani e

colaboradores⁴¹ que utilizou colares com deltametrina em cães domésticos em 18 aldeias iranianas e mediu a soroconversão das crianças da localidade. A prevalência de leishmaniose visceral nas crianças teve uma diminuição estatisticamente significativa.

Na revisão Cochrane de González e colaboradores (2015)³⁴ sobre o controle do vetor e do reservatório para prevenir a leishmaniose foram incluídos 14 estudos randomizados até 13 de janeiro de 2015, porém não houve nenhum enfoque específico com as coleiras impregnadas com deltametrina. Foram avaliados estudos com impregnação de inseticidas em mosquiteiros, roupas, lençóis, paredes, entre outros. Os autores concluíram que o uso de inseticidas para reduzir o número de flebotomíneos pode ser eficaz na redução da incidência de leishmaniose visceral, mas não há provas suficientes para saber quais delas tem superioridade.

Por último, a revisão não sistemática de Yaghoobi-Ershadi (2016)⁴⁹ teve como foco as estratégias de controle de flebotomíneos no Irã, tais como pulverização residual em ambiente interno, aplicação de produtos químicos em tocas de roedores, redes de cama e cortinas impregnadas com inseticida, repelentes de insetos, coleiras de cão impregnadas com inseticida. A busca de estudos foi realizada considerando o período de 1966 a 2013, e quatro deles são apresentados a seguir.

O estudo de Halbig e colaboradores⁵⁰ considerado um dos precursores, foi realizado em Azar-Shahr distrito da Província de Azarbaijan no Irã, onde ocorria um foco endêmico de leishmaniose visceral. Os resultados mostraram uma redução de 80% no número de insetos após exposição de cachorros à coleira impregnada com deltametrina. Outro estudo, realizado no condado de Kalaybar e Meshkin-Shahr⁴¹, noroeste do Irã, analisou a efetividade do uso de coleiras impregnadas com deltametrina em 18 aldeias (9 com cachorros utilizando colares com deltametrina e 9 controles). Observou-se uma taxa de soroconversão em crianças de 1,49% nas aldeias de intervenção e 2,4% nas aldeias controles, acompanhadas pelas taxas de soroconversão canina. Outro estudo (2009) analisou por um ano uma localidade com foco endêmico no Irã, Condado de Bojnord na província de Khorasan, onde 6 cães sem leishmaniose (3 com coleira e 3 sem coleiras) participaram do estudo. Os resultados mostraram uma significância estatística demonstrando superioridade para o grupo que utilizou coleira impregnada com deltametrina, cujo índice de alimentação de sangue dos insetos variou de 13,4-27,6% para cães com coleiras e 54,2-59,3% para os cães sem coleira ($P=0,005$). O índice de inibição de alimentação sanguínea dos insetos foi calculado entre 51,3-66,2% para cães com

coleiras e 37% - 44,8% para cães sem coleira ($P < 0,01$)⁵¹. Estudo em Meshkinshahr (2016), noroeste do Irã, também demonstrou uma eficácia positiva do uso de coleira para cachorro. Neste estudo foi utilizado o flumetrina e os resultados mostraram um controle de flebotômíneos altamente significativo na mortalidade total de insetos, sendo a taxa de alimentação de 3,3 vezes menor para o grupo de cachorros com coleira⁵².

4.3 Estudos de eficácia da coleira com deltametrina

Vários estudos clínicos experimentais foram desenvolvidos sobre o uso de coleira impregnada com deltametrina em cachorros.

Killick-Kendrick e colaboradores (1997)³⁸ é um dos autores mais referenciados, com um estudo clínico patrocinado pela Hoechst Roussel, em que se aplicou a coleira em 7 cães da raça beagles com 7 meses de idade divididos em 2 grupos aleatórios (5 usaram coleiras e 2 eram controles, ambos expostos a picada de flebotomíneos)[†]. O resultado do estudo mostrou que 96% dos insetos que estavam na sala junto com os cachorros com coleira morreram, perdurando esse efeito por quatro semanas subsequentes.

O estudo de David e colaboradores (2001)⁵³ aplicou a coleira em 7 cachorros, sendo 4 com deltametrina e 3 sem deltametrina mantidos separados em canis por 8 meses e expostos a *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia migonei*[‡]. Os resultados apontaram que a taxa de mortalidade dos insetos do grupo de cachorros que utilizaram coleira com deltametrina foi de 95% na primeira semana e de 35% após 35 semanas e o efeito anti-alimentação dos insetos ficou próximo desse resultado (96% na primeira semana e 29,8% após 35 semanas).

Halbig e colaboradores⁵⁰, em estudo quase randomizado, com 7 cães e utilização de insetos do meio ambiente coletados na noite anterior a exposição, mostraram que depois que foram empregadas coleiras impregnadas com deltametrina aumentou em 17% a taxa de mortes de insetos e reduziu em 80% as picadas.

Em outro estudo da mesma época, Reithinger e colaboradores⁵⁴ aplicaram quatro tipos diferentes de inseticidas (deltametrina, diazinon, permetrina, fenthion) em 17 cachorros escolhidos aleatoriamente, dos quais 3 eram controles. Esses cachorros foram expostos aos flebotômíneos e analisados os desfechos de taxa de sobrevivência e efeito

[†] Utilizaram o *Phlebotomus penicilliosus* fêmea

[‡] O primeiro estudo a utilizar o *Lutzomyia longipalpis*.

anti-ingestão. A deltametrina estava impregnada em coleira e os outros três produtos foram de uso tópico. O efeito anti-ingestão de sangue e a taxa de sobrevivência dos insetos alimentados e não alimentados foram significativamente reduzidas no grupo tratado com permetrina, deltametrina e fenthion, mas não com o diazinon. A taxa de sobrevivência dos insetos reduziu em até 86% no grupo em que foram utilizados colares de deltametrina. No grupo com coleiras de deltametrina houve uma redução de 69% no desfecho ingestão de sangue, sugerindo que esse procedimento pode diminuir a transmissão da LV.

Aoun e colaboradores⁵⁵, em estudo realizado na cidade de Túnis, no norte da Tunísia, mostraram um resultado estatisticamente significativo para o uso da coleira em cachorros para prevenção de leishmaniose. O estudo clínico foi realizado com 80 cães policiais, em que 42 utilizaram coleira e 38 eram do grupo controle. O desfecho analisado foi a soroconversão, medida pelo teste Elisa. Nenhum cão que utilizou a coleira teve soroconversão, enquanto no grupo controle 6 cães foram positivos. A perda da coleira ficou em torno de 35% e houve um caso em que o cão teve hiperemia local.

4.4 Estudos de efetividade da coleira com deltametrina

Os estudos de eficácia analisados nas quatro revisões sistemáticas incluídas neste documento e apresentadas anteriormente mostram que as coleiras para cães impregnadas com deltametrina demonstram forte evidência como complemento para o controle de flebotômíneos, porém a dificuldade dos estudos resvala na impossibilidade de comparar os resultados em uma meta-análise devido à variedade de desfechos analisados. Além disso, no aspecto metodológico, os estudos de eficácia tinham amostras pequenas o que nos levou a buscar estudos de efetividade, com aplicabilidade no mundo real para fortalecer o conhecimento e a possível incorporação desta tecnologia inovadora como coadjuvante no combate da leishmaniose canina e humana, principalmente em áreas endêmicas.

Com a premissa de que a coleira impregnada com deltametrina reduz as taxas de picadas do flebotômíneo em cães e que são eficazes na mortalidade dos insetos, Gavgani e colaboradores⁴¹ estudaram crianças de dezoito aldeias do Irã que tinham contato com cachorros domésticos em uma área altamente prevalente de leishmaniose. Elas foram divididas em 2 grupos, um cujos cães utilizaram a coleira impregnada com deltametrina e outro sem o uso de coleira. O desfecho principal analisado foi a soroconversão humana

e os secundários a soroconversão animal ou testes em pele com presença de *Leishmania*. Este é um dos primeiros estudos que tem como foco do desfecho principal o ser humano. A taxa de soroconversão em crianças foi de 1,49% (17/1141) nas aldeias de intervenção e de 2,41% (26/1078) em aldeias de controle (odds ratio de 0,57; IC95% 0,36–0,90). A conversão da leishmaniose tegumentar também foi reduzida, porém não estatisticamente significativa. A taxa de soroconversão em cães nas aldeias de intervenção também foi significativamente reduzida. O estudo demonstrou efetividade do uso de coleira no controle da leishmaniose canina e humana, porém os autores destacam uma preocupação com os cães não domésticos que vivem pelas ruas.

Miró e colaboradores⁵⁶ em recente estudo sobre cães vadios, incluindo aqueles que viviam em área de surto de leishmaniose, em Madrid, Espanha. Todos os cães foram examinados e tiveram o sangue coletado para verificação da leishmaniose canina. Os resultados demonstraram que a soroprevalência de *L. infantum* em cães vadios foi semelhante nas duas áreas examinadas: 4,7% (20/346) na área do foco e 5,4% (96/1.777) nos domicílios. Também foi encontrada uma associação significativa entre soroprevalência e idade ($z = -6,1919$; $P < 0,001$), em que cães soropositivos tinham 36 meses em comparação com 24 meses para cães soronegativos.

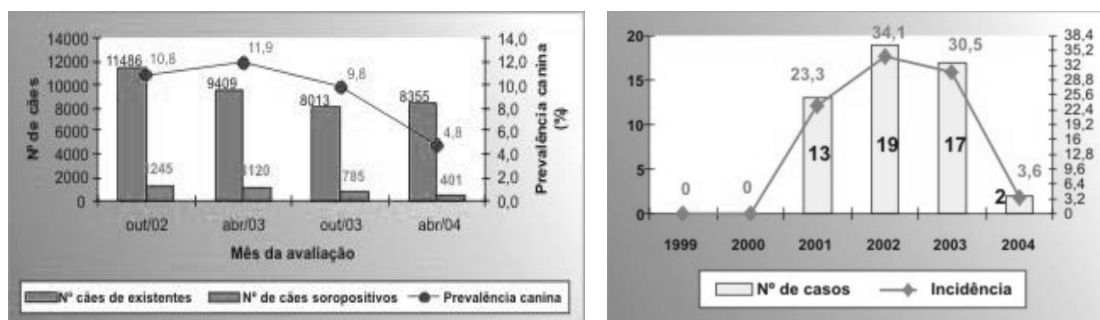
Reithinger e colaboradores⁵⁴ desenvolveram um estudo com cachorros da comunidade de Capitão Enéas, Minas Gerais, área com surto de *L. Infantum*. Foram colocadas coleiras impregnadas com deltametrina em 136 cachorros acompanhados por cinco meses. Os resultados indicaram uma redução significativa de 50% (IC95% 29-87; $P = 0,01$) das chances de aumentar o título de anticorpos anti-leishmania. A comparação foi realizada com 97 cães da mesma cidade livres de *Leishmania*. A análise matemática desenvolvida no estudo sugere que, sob condições típicas da endemia brasileira, o impacto epidemiológico da aplicação da coleira impregnada com deltametrina em toda a comunidade deve ser maior do que a estratégia adotada pelo programa do Ministério da Saúde com o procedimento da eutanásia dos cães contaminados. Esse impacto dependerá do acesso da população à coleira e da taxa de perda com seu uso. As análises de sensibilidade indicaram que o impacto de ambas as intervenções não é significativamente afetado pela variação na biologia do flebotomíneo.

O sul da Itália é uma região onde a LV é endêmica e os cães são os principais hospedeiros da *L. infantum* e o flebotomíneo é o *Phlebotomus perniciosus*. A eutanásia para cães soropositivos é considerada inaceitável pela população e o tratamento

medicamentoso tem pouca eficácia na prevenção da transmissão. Um estudo⁵⁷ foi desenvolvido em duas cidades, San Sebastiano e Vesúvio, incluindo 350 e 354 cães domésticos com coleira impregnada com deltametrina (por dois períodos consecutivos de transmissão), e 371 e 264 cães domésticos controles, de quatro cidades da mesma região, que representavam 70% da população canina. O desfecho analisado foi a soroconversão a cada estação. Os resultados indicaram que após a temporada de 1998, 2,7% dos cães na cidade de intervenção estavam com sorologia positiva para *Leishmania* em comparação com 5,4% nas cidades de controle (50% de proteção, $P = 0,15$). Após a estação de 1999, 3,5% dos cães com coleira impregnada com deltametrina estavam soroconvertidos em comparação com 25,8% dos cães de controle (86% de proteção, $P < 0,001$). Esses números de transmissão canina foram corroborados com o maior número de casos humanos de leishmaniose nas cidades controles. Houve perda de 24 coleiras, e nenhum efeito adverso importante foi observado. Esse estudo mostrou que o impacto do uso em massa da coleira com deltametrina em cachorros na incidência de leishmaniose canina e, conseqüentemente, humana pode ser insignificante durante baixas estações de transmissão, ou em regiões com focos endêmicos baixos, mas pode ser forte quando a taxa de transmissão é alta.

Outro estudo de efetividade é o realizado por Camargo-Neves e colaboradores⁵⁸. Sua importância se dá principalmente por ser um estudo brasileiro com uma amostra considerável e desenvolvido em áreas de transmissão no estado de São Paulo. Ele foi realizado no município de Andradina, área onde houve um surto de leishmaniose humana com 20 óbitos pela doença no período entre 2001 a 2002. A população canina estimada na época era de 15.600 cães. Todos os cães dos domicílios com sorologia negativa utilizaram as coleiras impregnadas com deltametrina a 4% (Scalibor®) e os cães positivos domiciliares ou de rua foram submetidos à eutanásia conforme o protocolo do Ministério da Saúde. Foram feitas três trocas de coleira no período de outubro de 2003 a abril de 2004. Os indicadores para o acompanhamento da efetividade da coleira impregnada com deltametrina foram a taxa de prevalência canina medida pelos casos soropositivos e a incidência humana medida pelo número de casos novos de leishmaniose. O número de cães soropositivos e a incidência apresentaram uma queda significativa do início até o fim do estudo como podemos observar na figura 7⁵⁸.

Figura 7: Número de cães soropositivos de outubro de 2002 a abril de 2004 e a incidência de casos de leishmaniose de 1999 a 2004



Fonte: Camargo-Neves VLF de, Rodas LAC, Pauliquêvis Junior C. Avaliação da efetividade da utilização de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% para o controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo: resultados preliminares⁵⁸.

A perda da coleira foi de 4,9%, semelhante à também referenciada em outros estudos e pelo próprio fabricante. Não houve relato de efeitos adversos importantes. Os autores ainda ressaltam que esta medida de incremento tecnológico não substituirá as medidas já em prática como inquéritos caninos ou o controle vetorial nas áreas de risco e que, se necessário, um planejamento da área deverá ser feito antes de sua implantação, pois a redução da infecção é efetiva quando a maioria dos cães utiliza a coleira⁵⁸.

Vulpiani e colaboradores⁵⁹ chamam a atenção para os resultados de avaliação do impacto do uso em massa de coleiras impregnadas com deltametrina sobre a incidência de leishmaniose. As reduções foram de 50% a 53% em países tropicais ou subtropicais e de 86% a 90% em países temperados, de modo que essas diferenças reforçam a importância de estudos realizados no Brasil.

Outros estudos de efetividade vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos, por meio de dissertações de mestrado e teses de doutorado com análise de coleiras impregnadas com deltametrina para controle de leishmaniose. Três delas foram desenvolvidas recentemente e apresentam consistente metodologia, o que vem acrescentar um conhecimento contextualizado por serem desenvolvidas no Brasil^{60,61,62}.

A primeira de 2014, “Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil”, utilizou um modelo matemático para identificar a eficácia do uso da coleira impregnada com deltametrina em cenários simulados analisando diversos indicadores relacionados ao hospedeiro, ao vetor e a endemia. Todos os métodos de controle aplicados em cães surtiram resultado positivo na modelagem matemática, demonstrando que a população canina tem forte relação com a

endemia humana. A coleira impregnada com deltametrina foi a que mais gerou diminuição nas soroprevalências caninas e humanas para leishmaniose e tiveram um impacto maior no controle quando utilizada em mais de 75% da população canina⁶⁰.

Leite⁶¹, no trabalho de avaliação da eficácia de coleiras impregnadas com deltametrina no controle e prevenção da leishmaniose visceral canina em área endêmica, analisou o uso da coleira em uma região endêmica da Bahia comparando cães soronegativos com coleira impregnada com deltametrina (265/404) versus soronegativos sem coleira (139/404) e avaliando a incidência de leishmaniose canina por meio de três inquéritos sorológicos. A soroprevalência da LVC no primeiro inquérito sorológico foi de 26% (105/404) na área intervenção e de 31,9% (38/119) na área controle. O estudo não apresentou dados conclusivos em relação à incidência de leishmaniose canina, porém cita as dificuldades encontradas durante a pesquisa que podem contribuir com diagnóstico situacional no controle efetivo da leishmaniose visceral: a) atraso de 2 ou 3 meses na reavaliação dos cães incluídos no estudo e na troca da coleira dos cães da área intervenção pelos funcionários que foram deslocados para outras forças tarefas na região ou estiveram em greve; b) atraso em obter o diagnóstico do cão para recomposição da amostra; c) elevado número de perdas da coleira (64,7%); d) atraso na eutanásia dos cães soropositivos e a permanência desses animais nas áreas do estudo.

O estudo transversal não randomizado comparativo de Leal⁶² analisou a efetividade de coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência de infecção por *L. infantum* em uma área urbana endêmica do estado de Minas Gerais. Participaram do grupo com coleira 3720 cães e 2494 proprietários, sendo realizada uma análise sociocultural relacionada à posse do animal. A comparação foi realizada com uma outra área da cidade. Resumidamente o estudo identificou: perda de coleira de 1,4%; taxa de prevalência da infecção canina por *L. infantum* bastante elevada; os principais fatores de risco associados à infecção por *L. infantum* foram a presença de caso prévio de LVC na residência; possuir quintal de terra ou barranco; presença de esterco no quintal; cão ter porte grande; pelo curto e dormir em quintal/canil/casinha. A incidência da infecção canina nos grupos avaliados após 12 meses foi de 13,2/1000 cães/mês na área sem coleira e 5,1/1000 cães/mês na área com coleira. A efetividade da coleira impregnada com inseticida deltametrina na redução da incidência da LVC foi de 50,8% quando analisada por intenção de tratar e de 61,4% na análise por protocolo.

4.5 Protocolos de uso da coleira com deltametrina

A estratégia de busca identificou duas diretrizes com enfoque na política de cobertura para o controle da leishmaniose canina e, consequentemente humana, já que o cachorro é o hospedeiro principal. As duas são da Europa e recomendam o uso da coleira como medida preventiva da incidência de leishmaniose e dão outras medidas. Maroli e colaboradores⁶, no guia de prevenção de leishmaniose para cães, destacam que muitos financiamentos foram destinados a estudos para melhoria do diagnóstico, tratamento, controle do vetor e prevenção da leishmaniose, mas com pouca incorporação de muitas dessas evidências na prática. Em relação às coleiras impregnadas com deltametrina os autores apontam uma efetividade de mais de 86% de redução na incidência de leishmaniose em cães quando utilizadas em massa em região endêmica por período de transmissibilidade consecutivo. Com estas evidências eles recomendam uma proteção individual (coleiras) para regiões endêmicas bem como o tratamento medicamentoso de cães que já adquiriram a doença⁶. Embora o controle preventivo assegure alta eficácia contra as picadas e a morte dos insetos quando em contato com piretróide, eles não podem fornecer 100% de proteção. Portanto, recomendam também exames sorológicos para monitoramento de leishmaniose em cães, principalmente quando expostos a um risco potencial a *Leishmania* e no controle de flebotômíneos com manejo ambiental⁶.

As diretrizes de Solano-Gallego e colaboradores⁶³ sugerem abordagens padronizadas e racionais para o diagnóstico, tratamento, acompanhamento, controle e prevenção da leishmaniose canina recomendando as coleiras com deltametrina para o controle da alimentação dos flebotômíneos (*P. perniciosus*) por um período de 5-6 meses e sua substituição a cada 5-6 meses. Recomenda-se seu uso pelo menos 1-2 semanas antes de viajar, caso o animal se desloque para área endêmica.

4.6 Estudos comparativos entre a coleira com deltametrina e outras tecnologias

4.6.1 Eutanásia dos cães

A política instituída pelo Ministério da Saúde de “eliminação dos reservatórios”, ou seja, cachorros soropositivos por *Leishmania*, como medida de controle, descrita no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (2014), tem sido alvo de intensas críticas da sociedade e de pesquisadores em saúde pública. Alguns apontam

inconstitucionalidade além do aspecto emocional que a situação causa para os donos do animal de estimação, fazendo com que essa ação não seja verdadeiramente cumprida ^{19,64}.

A Sucen, em seu trabalho de campo nas regiões endêmicas, observa que muitas pessoas que perderam cães por eutanásia adquirem novos cães. Uma pesquisa em Araçatuba encontrou resultados semelhantes ao que já vinha sendo detectado pela prática, mostrando que quase metade da população que perdeu seus cães adquirem outro ⁶⁵. Essa reposição da população canina mais jovem pode aumentar a susceptibilidade destes cachorros à doença, favorecendo a manutenção da LV na localidade ⁶⁶.

Há, porém, experiências que mostram que a eutanásia de cães, assim como proposto pelo Ministério da Saúde no Programa de Controle de LV, reduzem os indicadores de morbimortalidade canina e humana. No estado de Minas Gerais, a partir da capacidade de realização de exames sorológicos laboratoriais com uma cobertura de 67,0% da população canina e a execução pela eutanásia dos cães sorologicamente positivos para *Leishmania* conseguiu reduzir a taxa de incidência de casos humanos de LV (por 100 mil habitantes) de 7,2% para 3,9% e a soroprevalência canina de 5,4% para 3,6% no período de 2008-2011 ⁶⁷.

Costa ⁶⁸ em revisão de literatura aponta que é necessário um estudo rigoroso antes de se admitir a eutanásia como a melhor intervenção para a diminuição da leishmaniose. Ele sustenta que esta intervenção foi pautada em estudos chineses e soviéticos, que têm viés ético, e que hoje outras tecnologias devem ser incorporadas para um controle do hospedeiro, dentre os quais a coleira de cachorro impregnada com deltametrina.

No estudo de Sevá e colaboradores ⁶⁹ que comparou eficácia de estratégias para cães na prevenção e controle de leishmaniose por modelo matemático demonstrou superioridade do uso de coleiras impregnadas com deltametrina (quando com cobertura de 90%) em comparação com a eliminação dos cães, reduzindo a prevalência de infecção em caninos e humanos. Além disso, essa inovação seria de fácil aplicação e aceitação pela população alvo. A vacinação e a eutanásia foram eficazes, porém o abate dos cães é fortemente criticado por razões éticas.

Para Werneck ⁷⁰ o controle de vetores e de reservatórios como estratégias de intervenção para leishmaniose visceral está diretamente relacionado ao número de cães infectados que desempenham um papel essencial na transmissão aos seres humanos em ambiente urbano e à eficiência dos flebotomíneos na transmissão do parasita de cães para

humanos. O controle do vetor é sem dúvida a intervenção mais certa, porém muitos fatores, dentre eles os custos, fazem com que a efetividade do controle não seja suficiente para interromper o ciclo dessa endemia. O abate do hospedeiro cão também sofre de ineficácia, pois ainda é necessária a incorporação de testes precisos para identificar infecção canina e infecciosidade, a substituição dos cães eliminados por uma nova população de cães susceptíveis que são rapidamente infectados em áreas altamente endêmicas, o longo intervalo entre a identificação de um cão soropositivo e sua remoção do meio ambiente e o custo de uma equipe bem treinada para acompanhar todo esse processo. Em relação ao uso da coleira impregnada com deltametrina o autor cita o trabalho clássico do Irã que mostra que com o uso desta tecnologia houve redução dos casos em crianças, mas alerta para o custo e a falta de adesão com perdas de coleira⁶⁸.

4.6.2 Vacina

O desenvolvimento de vacinas canina e humana para evitar a leishmaniose precisa ser priorizada. As vacinas para cães já registradas no Brasil apontam um efeito protetor contra a leishmaniose visceral canina, mas nenhuma delas foi devidamente avaliada como medida de controle da endemia na forma humana. Espera-se que o desenvolvimento de vacinas humanas leve vários anos para obter produtos eficazes e seguros o suficiente para a realização de ensaios clínicos⁴.

Uma revisão sistemática da Cochrane, elaborada por Khanjani e colaboradores⁷¹ analisando o desenvolvimento de vacina para prevenção de leishmaniose humana trouxe algumas considerações importantes sobre dificuldades em realizar revisões devido a problemas de unidade de análise que tiveram que ser revistas, diferentes cepas, métodos de aplicação e de efeitos adjuvantes.

Vulpiani e colaboradores⁷² em estudo sobre o estado da arte do controle de *Leishmania infantum* em cães hospedeiros identificaram que o abate desses animais é uma medida efetiva, mas o conflito ético inviabiliza este procedimento como um instrumento efetivo de controle. A vacina é considerada pelos autores como uma ferramenta de controle muito eficaz, mas a ausência de um método de diagnóstico capaz de distinguir indivíduos soropositivos vacinados dos que estão positivos pela doença ainda é um limite importante para sua incorporação na prática. Assim os métodos indiretos de controle como uso de coleira impregnada com deltametrina são os mais eficazes para redução de prevalência e incidência de leishmaniose de *L. Infantum*.

O estudo de Brianti e colaboradores⁴² encontrou superioridade no uso de coleiras de dois fabricantes diferentes sobre o uso da vacina CaniLeish (Virbac Animal Health). O número de infecções ativas de leishmaniose canina relatada no grupo CaniLeish (2/52; 3,8%) não foi significativamente diferente do registrado nos animais de controle.

Em estudo recente sobre o desenvolvimento de pesquisas para leishmaniose, Gillespie e colaboradores⁷³ destacam que algumas vacinas se encontram em diferentes fases de desenvolvimento, como as Leish-F1, F2 e F3, desenhadas com base em epítomos de antígeno de *Leishmania* selecionadas. Em estudos de modelagem matemática as vacinas prometem ser bem econômicas frente a outros métodos de controle, porém é preciso muito empenho de pesquisadores e agências de fomento para que haja a incorporação desta tecnologia o mais breve possível.

Grimaldi Junior e colaboradores⁷⁴ investigaram o efeito adicional comparativo entre uma vacina de proteína-saponina da subunidade rA2 comercializada atualmente (Leish-tec[®]) em relação ao abate de cães na redução das populações infecciosas caninas. A vacina Leish-tec[®] mostrou-se promissora, porém são necessários estudos de mundo real para demonstrar seu impacto em cães e humanos.

4.6.3 Tratamento medicamentoso do cão doente

A Conitec⁷⁵ desde novembro de 2016 aprovou preliminarmente o uso da miltefosina, por ser mais eficaz para o tratamento de leishmaniose tegumentar humana quando comparada ao antimonio de meglumina, medicamento atualmente utilizado como primeira linha no tratamento da doença, trazendo menos prejuízo aos pacientes por redução dos efeitos adversos.

A mesma droga também tem sido utilizada para o tratamento de cachorros. Mateo e colaboradores⁷⁶ realizaram estudo comparativo de eficácia e segurança com administração oral de milteforina (Milteforan[®]) a 2 mg / kg / dia durante 28 dias com administração subcutânea de antimonio de meglumina (Glucantime[®]) a 50 mg / kg / 12 h ou a 100 mg / kg / dia durante 28 dias no tratamento da leishmaniose canina em cães. Os resultados apontaram que os exames parasitológicos após o tratamento mostram uma alta porcentagem de cães com esfregaços de medula óssea negativos, 90% e 91,3% nos grupos Milteforan[®] e Glucantime[®] respectivamente. O estudo não mostra superioridade

entre as drogas, porém o Milteforan® tem boa eficácia leishmanicida e pode ser utilizado 1 vez por dia.

O Milteforan® tem sido utilizado na Europa desde 2007, porém no Brasil a Portaria Interministerial⁷⁷ nº 1.426, de 11 de julho de 2008 proibiu o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. A liberação somente ocorreu em 2016 na nota técnica Conjunta⁷⁷ nº 001/2016 MAPA/MS, assinada pelo Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento e pelo Ministério da Saúde autorizando o registro do produto Milteforan sob número SP 000175-9.000003, de propriedade da empresa Virbac® - saúde animal, sendo comercializada em 2017 com preço alto para o poder aquisitivo da maioria dos brasileiros (frasco de 90 ml, com preço médio em levantamento pela internet, dezembro 2017 = R\$ 2.300,00). Na própria nota ministerial⁷⁸ há uma advertência esclarecendo que não há disponibilidade de recurso governamental para se adquirir o medicamento e que o tratamento do animal não trará impacto na saúde pública

Camargo-Neves e colaboradores⁵⁸ reforçam a discussão do estudo de Maroli e colaboradores⁵⁷ de que o tratamento de cachorros com a mesma droga utilizada em casos humanos não diminuirá o risco de o cachorro ser o hospedeiro no processo de transmissão da endemia. Leite⁶¹ corrobora o argumento de que o tratamento de cães infectados não é uma estratégia eficaz, uma vez que a recorrência é frequente, e os cães rapidamente tornam-se infecciosos novamente.

O estudo de Nery e colaboradores⁷⁹ avaliou se cães com leishmaniose tratados produziam infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis*. O resultado mostrou que o tratamento foi eficaz em bloquear a transmissibilidade parasitária do cão para o flebotomíneo ($p=0,011$), podendo ser uma opção para evitar a eutanásia canina. Os autores ainda ressaltam que outras medidas como uso de coleira com inseticida e vacinas podem ter melhor adesão do que a eutanásia e o tratamento medicamentoso.

4.7 Impacto econômico do uso da coleira com deltametrina

O custo unitário de um tratamento de leishmaniose tegumentar com o uso de Miltefosina 50mg, segundo relatório de recomendação da Conitec⁷⁵ de 2016, é de R\$ 1.016,06 levando à um impacto orçamentário anual com a incorporação estimado entre R\$ 1.482.443,03 a R\$ 7.412.215,17 no primeiro ano, e de R\$ 22.236.645,50 a R\$ 51.885.506,17 ao longo dos próximos cinco anos.

Em relação a leishmaniose visceral o impacto econômico é mais grave pois a letalidade é muito maior podendo gerar um déficit de 1.969.000 a 2.357.000 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs)²⁰.

No aspecto custo direto ao cuidado durante o processo de doença de uma pessoa com leishmaniose visceral, Meheus e colaboradores²⁴ mostraram um valor de 355 dólares americanos por pessoa, equivalendo em 2006 a 58% da renda familiar em cidades indianas onde o estudo foi realizado.

Morais e colaboradores⁸⁰ mostraram que com a intensificação de medidas do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral entre 2007 e 2011 em Minas Gerais, incluindo o controle do reservatório com aumento da cobertura de áreas priorizadas e da população canina examinada, além da eutanásia dos cães soro reagentes superior a 85,0% e da redução de 47,8% na soroprevalência canina, reduziram a incidência de casos humanos de 7,2 para 3,9/100 mil habitantes.

Entre 1988 e 1996, o custo das intervenções para prevenção de leishmaniose no Brasil ultrapassou os 96 milhões de dólares, com mais de 1 milhão de casas pulverizadas com inseticida e mais de 150.000 cães soropositivos eutanasiados⁸¹. No Sudão, o estudo de Meheus e colaboradores²⁴ aponta um custo (somados os diretos e indiretos) de 450 dólares para tratar um indivíduo com leishmaniose visceral correspondendo a 40% da renda familiar da maioria das pessoas que vivem naquele país.

Shimozako e colaboradores⁸² analisaram a relação de controle de adquirir a doença e custo-eficácia das estratégias de controle preventivo (eliminação de cães, coleira de cachorro impregnada com inseticida, vacinação de cães, tratamento de cães e controle de população de flebotomíneos). Aplicando uma metodologia de modelagem matemática concluíram que a coleira de cachorro impregnada com inseticida foi a estratégia que apresentou a melhor combinação entre controle da doença e o custo.

Sevá e colaboradores⁸³, em estudo brasileiro, com aplicação de modelagem matemática e simulações identificaram que a eliminação de cães soropositivos, o uso de coleiras de cães impregnados com inseticida e a vacinação de cães contribuem significativamente para reduzir a prevalência da infecção por *Leishmania* em caninos e humanos. O uso de coleiras impregnadas com inseticida apresentou o maior nível de eficácia e quando utilizado com uma taxa de cobertura de 90% conseguiu diminuir a prevalência de cães soropositivos e humanos para zero.

Os autores Noli e Auxilia⁸⁴ realizaram uma revisão sistemática com a inclusão de 47 artigos com ensaios clínicos (1980- 2004) cujo foco era o foi identificar e avaliar a evidência da eficácia de intervenções para tratamento ou prevenção de leishmaniose visceral canina e propor recomendações. Em relação ao tratamento o estudo mostrou que o uso de antimoniato de meglumina com uma dosagem mínima de 100mg/kg por dia durante pelo menos 3-4 semanas, combinado com alopurinol levou a uma redução da taxa de recaída tendo essa medida de boa eficácia. No aspecto preventivo o uso de coleiras para cães impregnadas com deltametrina foi a medida mais eficaz.

5 CONCLUSÃO

5.1 Contribuições relevantes dos estudos selecionados

As revisões incluídas no estudo, embora não específicas para uso da coleira impregnada com deltametrina, foram estudadas no conjunto de outras ações preventivas para evitar a leishmaniose, sendo selecionadas 4 revisões para este relatório. A maior ênfase dos estudos foi no controle de vetor.

Além da coleira outras tecnologias vêm sendo aprimoradas como a vacina e o tratamento canino com Milteforan®, mas os pesquisadores identificaram baixa eficácia dessas duas medidas para a saúde pública, pois pode haver remissão da doença temporária, ter efeito limitado na infectividade de flebotomíneos, além de aumentar o risco da *Leishmania* se tornar resistente a droga utilizada.

Outras estratégias visando o controle da doença mais factíveis referem-se a medidas de atuação sobre os flebotomíneos durante o período de pico anual de densidade da espécie responsável pela transmissão no local, tais como: o uso de cortinas impregnadas de inseticida do grupo dos piretróides sintéticos em janelas e portas.

Pouquíssimas ações são destinadas ao hospedeiro intermediário, sendo ele um elo importantíssimo nesse processo preventivo. O uso da coleira em cachorro é uma inovação tecnológica que pode complementar as ações de prevenção, já que a eutanásia canina, medida preventiva do programa brasileiro de controle de leishmaniose, tem se mostrado como uma ação pouco efetiva, pois envolve aspecto emocional dos responsáveis pelo animal.

5.2 Limitações desta revisão

Foram selecionadas 4 revisões, nenhuma delas específica para uso de coleira de cachorro com deltametrina.

Para melhor entendimento sobre a eficácia e efetividade do uso da coleira selecionamos também artigos primários citados nas revisões. A comparabilidades entre os estudos primários é difícil de se realizar, pois os desfechos são variados.

Além dos estudos de efetividade também buscamos políticas de cobertura em países onde seu uso é pautado em políticas públicas governamentais.

Todos os estudos, seja de revisão ou os primários, mostram aspectos positivos no uso da coleira impregnada com deltametrina na prevenção de leishmaniose, pois até está tecnologia ser implementada pouca ou nenhuma ação específica era realizada com o hospedeiro intermediário, cão.

6 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Health Topics. Leishmaniasis. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>
2. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Leishmaniose Visceral. 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/leishmaniose-visceral-ly>
3. Marcondes M, Rossi CN. Leishmaniose visceral no Brasil. Braz J Vet Res Anim Sci. 2013; 50 (5): 341-352. Disponível em: http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/79913/pdf_115.
4. Romero GAS, Boelaert M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America —A Systematic Review. PLOS NTD. 2010; 4(1):e584. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808217/>
5. Pennisi MG. Leishmaniosis of companion animals in Europe: an update. Vet Parasitol. 2015; 208(1-2):35-47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573248>
6. Maroli M, Gradoni L, Oliva G, Castagnaro M, Crotti A, Lubas G et al. Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association - JAVMA. 2010; 236 (11): 1200-1206. Disponível em: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.236.11.1200>

7. Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. 2004. Rev. Bras. Epidemiol;7(3):338-349. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v7n3/11.pdf>
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília. 2016:1-113. Disponível em: http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/5783148/4176426/Manual_Vigilancia_Controla_Leishmaniose_Visceral.pdf
9. Departamento de Informática do SUS. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Informações de Saúde Epidemiológicas e Morbidade. Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29892192&VObj=html://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/leishv>
10. Matsumoto PSS, Jéssica de L, Casagrande B. Leishmaniose visceral no Estado de São Paulo: aplicações cartográficas e estatísticas. Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde. 2013;9(17):195-203. Disponível em: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/21673/13633>
11. Departamento de Informática do SUS. Rede Interagencial de Informações para a Saúde. Indicadores de Morbidade. Leishmaniose Tegumentar Americana. Leishmaniose Visceral.
12. Cardim MFM, Guirado MM, Dibo MR, Chiaravalloti Neto F. Leishmaniose visceral no Estado de São Paulo, Brasil: análise espacial e espaço-temporal. Rev Saúde Pública 2016; 50:48. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872016050005965.pdf
13. Silva AS da. Vigilância da Leishmaniose Visceral Americana no Município de São Paulo [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública, 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-21082015-130205/pt-br.php>
14. Tempone AJ, Pitaluga AN, Traub-Csekö YM. Aspectos Moleculares da Interação Flebotomíneo-Leishmania. In: Conceição-Silva F, Alves CR. Leishmanioses do Continente Americano. Rio de Janeiro: Editora Fio Cruz; 2014.159-180.
15. Vilela ML, AMM, Costa SM, Costa WA, Rangel EF. Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis: fatores associados ao processo de expansão e urbanização da leishmaniose visceral americana. In: Conceição-Silva F, Alves CR. Leishmanioses do Continente Americano. Rio de Janeiro: Editora Fio Cruz; 2014.183-200.
16. Solano-Gallego L, Rossi L, Scroccaro AM, Montarsi F, CaldinM, FurlanelloT, Trotta M. Detection of Leishmania infantum DNA mainly in Rhipicephalus sanguineus male ticks removed from dogs living in endemic areas of canine leishmaniosis.Parasites & Vectors.2012; 5(98):2-6. Disponível em: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-98>

17. Silva VM. Estudo de *Rhipicephalus sanguineus* (acari: ixodidae) como potencial vetor de leishmaniose visceral canina no Distrito Federal, Brasil. Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina. Medicina Tropical da Universidade de Brasília. 2012. Disponível em: www.repositorio.unb.br/bitstream/10482/12021/1/2012_VivianeMedeirosSilva.pdf
18. Coutinho MTZ, Linardi PM. Can fleas from dogs infected with canine visceral leishmaniasis transfer the infection to other mammals? Veterinary Parasitology. 2007; 147: 320-325. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17521814>
19. Zuben APB von, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. Cad. Saúde Pública. 2016;32(6). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000600401&lng=en&nrm=iso&tlng=en
20. Marinho DS, Casas CN, Pereira CC, Leite IC. Health economic evaluations of visceral leishmaniasis treatments: a systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(2):1-12. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003527>
21. Akhavan D. Análise de custo efetividade do componente de leishmaniose do projeto de controle de doenças endêmicas do nordeste do Brasil. Rev Pat Trop. 1996;25(2):203-252.
22. Leite CEA. Leishmaniose Visceral Humana em Pernambuco: Epidemiologia e Gastos com Internações Hospitalares. 2016. Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Disponível em: <http://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/17851>
23. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde Epidemiológicas e Morbidade. Morbidade Hospitalar do SUS. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet/epidemiologicas-e-morbidade>
24. Meheus F, Abuzaid AA, Baltussen R, Younis BM, Balasegaram M, Khalil EAG, Boelaert M, Musa AM. The Economic Burden of Visceral Leishmaniasis in Sudan: An Assessment of Provider and Household Costs. Am J Trop Med Hyg. 2013; 89(6): 1146–1153. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3854893/>
25. Leta S, Dao THT, Mesele F, Alemayehu G. Visceral Leishmaniasis in Ethiopia: An Evolving Disease. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2014; 8(9): 3131. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003131>
26. Barata RA, França-Silva JC, Mayrink W, Silva JC da, Prata A, Lorosa ES, Fiúza JA, Gonçalves CM, Paula KM de, Dias ES. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2005;38(5):421-425. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n5/a12v38n5.pdf>

27. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Controle de Endemias. Segurança em Controle Químico de Vetores.1999: 96p (material impresso)
28. Bayer. Bayer Crop Science. Ficha Técnica K-Othrine®. Disponível em: <https://www.environmentalscience.bayer.com.br/Faca-Voce-Mesmo/Produtos/K-Othrine-SC25?xtor=SEC-10022%5BAn%C3%BAncios%20Din%C3%A2micos%20%5D-GOO-%5BConnect%5D-%5BTodos%5D-S-%5B%5D&xts=573234#tab-1>
29. Horstick O, Runge-Ranzinger S. Protection of the house against Chagas disease, dengue, leishmaniasis, and lymphatic filariasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017; cct 23:1-12. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30422-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30422-X/fulltext)
30. Killick-Kendrick R. Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. *Medical and Veterinary Entomology.*1990; 4: 1-24
31. Killick-Kendrick R. The Biology and Control of Phlebotomine Sand Flies. *Clinics in Dermatology.* 1999; 17: 279–289.
32. Falcão AR, Pinto CT, Gontijo CM. Susceptibility of *Lutzomyia longipalpis* to deltamethrin. *Mem. Inst.Oswaldo Cruz.* 1988;83(3):395-396. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761988000300020&lng=en&nrm=iso&tlng=en
33. Marcondes CB, Nascimento JA. Avaliação da eficiência de deltametrina (k-othrine ce) no controle De *Lutzomyia Longipalpis* (Diptera: Psychodidae), no município de Santa Rita, Paraíba, Brasil.1993. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical;* 26(1):15-18. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86821993000100004&script=sci_abstract&tlng=pt
34. González U, Pinart M, Sinclair D, Firooz A, Enk C, Vélez ID, Esterhuizen TM, Tristan M, Alvar J. Vector and reservoir control for preventing leishmaniasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561525/>
35. Schorderet-Weber S , Noack S, Selzer PM ,Kaminsky R. Blocking transmission of vector-borne diseases . *Int J Parasitol Drugs Drug Resist .* 2017; 7 (1): 90-109. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5302141/>
36. Guanghua X, Changfa J, Xinzhong C, Zyhongwei S, Yumei H. Deltamethrin bath of domestic dog in the prevention of sand fly bite. *Endemic Disease Bulletin* 1994;9:32-4.
37. Changfa J, Guanghua X, Yumei H, Zhongwei. Studies on the effect of deltamethrin bath treatment of hamsters infected with *Leishmania donovani* for interrupting kala-azar transmission. *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases.* 1994. 04.

38. Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C, Dereure J, Puech Mp, Cadiergues Mc. Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Medical and Veterinary Entomology .1997; 11: 105-111.
39. Intervet UK. Scalibor .The new power in parasite protection. Further information about the Scalibor ProtectorBand. Disponível em: www.intervet.co.uk
40. Portugal. Ministério da Agricultura, Mar e Ambiente e Ordenamento de Território. Direção Geral de Alimentação e Veterinária – DSMDS. Resumo das características do medicamento Scalibor Protector Band 4%. Disponível em: www.msds-animal-health.pt/Binaries/Scalibor-65cm_tcm61-164486.pdf
41. Gavgani ASM, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched cluster randomised trial. The Lancet. 2002; 360 (3):374-379. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241778>
42. Brianti E, Napoli E, Gaglio G, Falsone L, Giannetto S, Solari Basano F, Nazzari R, Latrofa MS, Annoscia G, Tarallo VD, Stanneck D, Dantas-Torres F, Otranto D. Field Evaluation of Two Different Treatment Approaches and Their Ability to Control Fleas and Prevent Canine Leishmaniosis in a Highly Endemic Area. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(9). Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004987>
43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.: il. Disponível em: <http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
44. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2007 [cited 2015 December 18]; 7:[10 p.]. Disponível em: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10>
45. Costa LOP, Medeiros FC, Garcia AN, Costa LCM. Ferramentas para avaliação do risco de viés de ensaios controlados randomizados. Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM. Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências. São Paulo: Instituto de Saúde; 2017. P. 223-238. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/temas-saude-coletiva/pdfs/tsc_22_final.pdf
46. Ascef BO, Oliveira Júnior H. Ferramentas para avaliação do rigor metodológico de estudos observacionais. Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM. Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências. São Paulo: Instituto de

Saúde; 2017. P. 239-262. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/temas-saude-coletiva/pdfs/tsc_22_final.pdf

47. Paranhos-Silva M, Nascimento EG, Melro MCBF, Santos WLC dos, Pontes-de-Carvalho LC, Oliveira AJO. Cohort study on canine emigration and leishmania infection in an endemic area for american visceral leishmaniasis. Implications for the disease control. *Acta Tropica*. 1988;69(1): 75-83. Disponível em:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X97001162?via%3Dihub>

48. Stockdale L, Newton R. A Review of Preventative Methods against Human Leishmaniasis Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6): e 2278. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002278>

49. Yaghoobi-Ershadi MR. Control of Phlebotomine Sand Flies in Iran: A Review Article. *J Arthropod-Borne Dis*, December. 2016, 10(4): 429–444. Disponível em: <http://jad.tums.ac.ir/index.php/jad/article/view/549/333>

50. Halbig P, Hodjati MH, Mazloumi-Gavvani AS, Mohite H, Davies CR. Further evidence that deltamethrin-impregnated collars protect domestic dogs from sandfly bites. *Medical and Veterinary Entomology*. 2000;14:223-226. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2915.2000.00229.x/pdf>

51. Ramezani HAR, Abai MR, Rassi Y, Mohebal M. Efficacy of deltamethrin-impregnated dog collars against sandflies at endemic focus of Bojnord district, North Khorasan province. *Horizon Med Sci* 2009, 15(1):20-29. Disponível em: https://hms.gmu.ac.ir/browse.php?a_id=522&sid=1&slc_lang=en

52. Jalilnavaz MR, Abai MR, Vatandoost H, Mohebal M, AkhavanAA, Zarei Z, Rafizadeh S, BakhshiH, RassiY. Application of Flumethrin Pour-On on Reservoir Dogs and Its Efficacy against Sand Flies in Endemic Focus of Visceral Leishmaniasis, Meshkinshahr, Iran. *J Arthropod Borne Dis*. 2016; 10(1): 78–86. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813397/>

53. David JR, Stamm LM, Bezerra HS, Souza RN, Killick-Kendrick R, Lima JWO. Deltamethrin-impregnated Dog Collars Have a Potent Antifeeding and Insecticidal Effect on *Lutzomyia longipalpis* and *Lutzomyia migonei*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001; 96(6): 839-847. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762001000600018&lng=en&nrm=iso&tlng=en

54. Reithinger R, Coleman PG, Alexander B, Vieira EP, Assis G, Davies CR. Are insecticide-impregnated dog collars a feasible alternative to dog culling as a strategy for controlling canine visceral Leishmaniasis in Brazil? *International Journal for Parasitology*. 2004; 34: 55–62. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14711590>

55. Aoun K, Chouihi E, Boufaden I, Mahmoud R, Bouratbine UM, Bedoui K. Efficacy of Deltamethrine-impregnated collars Scalibor in the prevention of canine

leishmaniasis in the area of Tunis. Arch Inst Pasteur Tunis. 2008; 85 (1-4): 63-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19469417>

56. Miró G, Müller A, Montoya A, Checa R, Marino V, Marino E, Fuster F, Escacena C, Descalzo MA, Gálvez R. Papel epidemiológico dos cães desde o surto da leishmaniose humana em Madri. Parasitas e vetores. 2017; 10:209. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406968/>

57. Maroli M, Mizzon V, Siragusa C, D'Oorazi Um, Gradoni L. Evidence for an impact on the incidence of canine leishmaniasis by the mass use of deltamethrin-impregnated dog collars in southern Italy. Med Vet Entomol. 2001;15(4):358-63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11776454>

58. Camargo-Neves VLF de, Rodas LAC, Pauliquéis Junior C. Avaliação da Efetividade da Utilização de Coleiras Impregnadas com Deltametrina a 4% para o Controle da Leishmaniose Visceral Americana no Estado de São Paulo: Resultados Preliminares. Boletim Epidemiológico Paulista. 2004;1(12): 1-13. Disponível em: <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/sus-19135>

59. Vulpiani MP, Iannetti L, Paganico D, Iannino F, Ferri N. Métodos de controle do reservatório de cães *Leishmania infantum*: estado da arte. Vet Med Int. 2011; 11:1-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3134973/>

60. Sevá A da P. Impacto de diferentes métodos de controle na dinâmica da leishmaniose visceral em áreas endêmicas do Brasil. São Paulo: Programa de pós-graduação em epidemiologia experimental aplicada às zoonoses da Faculdade de Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; 2014. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10134/tde-20022015-141318/pt-br.php>

61. Leite BMM. Avaliação da eficácia de coleiras impregnadas com deltametrina no controle e prevenção da leishmaniose visceral canina em área endêmica. Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. Fundação Oswaldo Cruz. Bahia. 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/18009>

62. Leal GG de A. Efetividade da coleira impregnada com deltametrina na redução da incidência da leishmaniose visceral canina. Universidade Federal de Ouro Preto. UFOP Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas. NUPEB Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Minas Gerais. 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.ufop.br/handle/123456789/8477>

63. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. Parasit Vectors. 2011 May 20;4:86. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21599936>

64. Machado CJS, Silva EG, Vilani RM. O uso de um instrumento de política de saúde pública controverso: a eutanásia de cães contaminados por leishmaniose no Brasil. Saúde Soc. 2016; 25(1): 247-258. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-12902016000100247&script=sci_abstract&tlng=pt

65. Andrade AM. Dinâmica populacional canina na área urbana do município de Araçatuba, SP, no período de 1994 a 2004.2006. Mestrado. Pós-graduação em ciência animal. Faculdade de Medicina Veterinária Araçatuba-São Paulo. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/94707>
66. Andrade AM, Queiroz LH, Perri SHV, Nunes CM. Estudo descritivo da estrutura populacional canina da área urbana de Araçatuba, São Paulo, Brasil, no período de 1994 a 2004. Cad. Saúde Pública. 2008; 24(4):927-932. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000400024
67. Moraes MHF, Fiuza Vde OP, Araújo VEM de, Menezes FC de, Carneiro M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. Epidemiol. Serv. Saúde.2015; 24(3):485-496. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222015000300485&script=sci_abstract&tlng=pt
68. Costa CHN. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011; 44(2). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000200021
69. Sevá AP, Ovallos FG, Amaku M, Carrillo E, Moreno J, Galati EAB, Lopes EG, Soares RM, Ferreira F, Traub-Csekö YM. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral leishmaniasis in Brazil. PLoS One. 2016; 11(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966914/>
70. Werneck LG. Leishmaniose visceral no Brasil: racionalidade e preocupações relacionadas ao controle do reservatório. Rev Saude Publica. 2014; 48 (5): 851-856. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211574/>
71. Khanjani N, González U, Leonardi-Bee J, Mohebbi M, Saffari M, Khamesipour A. Vaccines for preventing cutaneous leishmaniasis (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007634/abstract>
72. Vulpiani MP, Iannetti L, Paganico D, Iannino F, Ferri N. Methods of Control of the Dog Reservoir: State of the Art. Vet Med Int. 2011;13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3134973/>
73. Gillespie PM, Beaumier CM, Strych U, Hayward T, Hotez P J, Bottazzi ME. Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis. Vaccine. 2016;34: 2992–2995. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16002899>

74. Grimaldi Jr G, Teva A, Santos CB dos, Santos FN, Pinto I de S, Fux B, Leite, Falqueto A. Field trial of efficacy of the Leish-tec® vaccine against canine leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in an endemic area with high transmission rates. *PLoS One*. 2017 ; 12(9). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953944>
75. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Novembro 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar_CP_40_2016.pdf
76. Mateo M, Maynard L, Vischer C, Bianciardi P, Miró G. Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis. *Parasitology Research*. 2009; 105:155. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00436-009-1375-3>
77. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial Nº 1.426, de 11 de julho de 2008. Proíbe o tratamento de leishmaniose visceral canina com produtos de uso humano ou não registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/pri1426_11_07_2008.html
78. Brasil. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários- DFIP-SDA – CPV. Nota Técnica Nº 11/2016/CPV/DFIP/SDA/GM/MAPA. Disponível em: www.sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2016/09/nota-tecnica.pdf
79. Nery G, Becerra DRD, Borja LS, Magalhães-Junior JT, Souza BMPS, Franke CR, Veras PST, Lorangeira DF, Barrouin-Melo SM. Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida. *Pesq. Vet. Bras.* 2017.37(7):701-707. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-736X2017000700701&script=sci_arttext
80. Moraes MHF, Fiuza V de OP, Araújo VEM de, Menezes FC de, Carneiro M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24(3):.485-496. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222015000300485&script=sci_abstract&tlng=pt
81. Stockdale L, Newton R. A Review of Preventative Methods against Human Leishmaniasis Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jun 20;7(6):e2278. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002278>
82. Shimozako HJ, Wu J, Massad E. The Preventive Control of Zoonotic Visceral Leishmaniasis: Efficacy and Economic Evaluation. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2017; mar: 1-21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447317/>

83. Sevá AP, Ovallos FG, Amaku M, Carrillo E, Moreno J, Galati EA, Lopes EG, Soares RM, Ferreira F. Canine-Based Strategies for Prevention and Control of Visceral Leishmaniasis in Brazil. PLoS One. 2016 29;11(7):1-20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27606898>
84. Noli C, Auxilia ST. Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review. Vet Dermatol. 2005;16(4):213-32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16101793>

7 ANEXOS

Anexo 1. Critérios de seleção de artigos e extração de informações

Fonte	Termos de busca	Achados	Excluídos por repetição e análise de títulos	Selecionados para leitura do resumo
Pubmed	((("decmethrin" [Supplementary Concept]) AND "Dog Diseases"[Mesh]) AND "Leishmaniasis/veterinary"[Mesh]	11 artigos	5 artigos	6 artigos
	leishmaniasis review AND dog AND deltamethrin	3 artigos	2 artigos	1 artigo
	leishmaniasis AND dog AND deltamethrin	27 artigos	12 artigos	15 artigos
	leishmaniosis AND dog AND collar	17 artigos	17 artigos	0
BVS	leishmaniosis AND dog AND collar	6 artigos	6 artigos	0
	lutzomyia longipalpis AND deltamethrin	7 artigos	2 artigos	5 artigos
Google acadêmico	collar dog leishmaniasis review	43 artigos	22 artigos	21 artigos

Cochrane Library	preventing leishmaniasis	1 revisão e 1 protocolo	1	1 artigo
	leishmaniasis collars deltamethrin	1 ensaio clínico	1	0
REBRATS	leishmaniose AND colar AND cachorro	Nenhum estudo encontrado	0	0
Banco de teses	Leishmaniose AND deltametrina	3 teses	0	3 teses
TOTAL				52 documentos

Anexo 2. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas, por meio da ferramenta AMSTAR – *Assessment of Multiple Systematic Reviews*⁴⁴

Questão/Estudo analisado	Romero e Boelaert (2010) ⁴	Stockdale e Newton (2013) ⁴⁷	González et al. (2015) ³⁴
1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	S	S	S
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	NR	NR	S
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	S	S	S
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	N	S	S
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	N	S	S
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	S	N	S
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	S	S	S
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	N	S	S
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	N	S	S
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	N	S	S
11. O conflito de interesses foi informado?	N	N	S
TOTAL	4/11	8/11	11/11

Anexo 3. Estudos de revisão sistemática com o uso da coleira com deltametrina em cachorros para prevenção de leishmaniose.

Autores (ano)	Desenho	Nº estudos / população	Intervenção e comparador	Tipo de análise	Período de busca	AMSTAR
Romero e Boelaert (2010) ⁴	Revisão sistemática sem metanálise subdividida em quatro focos temáticos: diagnóstico da leishmaniose visceral humana, tratamento da leishmaniose visceral humana, diagnóstico de leishmaniose canina e controle do reservatório animal e de vetor.	Para o controle do reservatório animal e de vetor (foco deste estudo) foram levantados 172 artigos e selecionados 14 com enfoque em: vacina, uso de piretróide em ambientes e coleiras.	Coleira impregnada com deltametrina vs. sem uso de coleira vs. eutanásia	Teste sorológico do cão	1960 a 2008	4/11
Stockdale e Newton (2013) ⁴⁸	Revisão sistemática sem metanálise incorporou 84 estudos randomizados com enfoque em controle de reservatório de animais, controle de população de vetores, controle de reservatório humano e uma categoria para múltiplas intervenções implementadas simultaneamente	34 estudos com enfoque no reservatório animal sendo: 4 sobre eutanásia canina, 8 sobre coleiras para cães impregnadas com inseticida, 6 com tratamento de inseticida de forma isolada, 1 com utilização de inseticida de corpo inteiro e 17 com uso de vacina canina contra leishmaniose.	Coleira impregnada com deltametrina vs. sem uso de coleira	Taxa de sobrevivência dos flebotomíneos Taxa de flebotomíneos alimentados (engorgitado)	Até 2012	8/11
González et al. (2015) ³⁴	Revisão com metanálise com o controle do reservatório citando alguns estudos com coleira e deltametrina	14 estudos randomizados	Estudos de uso de coleira vs. sem uso de coleira	Taxa de sobrevivência dos flebotomíneos Taxa de flebotomíneos alimentados	Até 2015	11/11

Anexo 4. Estudos primários (eficácia) do uso de coleira com deltametrina em cachorros para prevenção de leishmaniose.

Autores (ano)	Local	Desenho do estudo	Desfechos analisados	Resultado	Qualidade do estudo
Killick-kendrick et al. (1997) ³⁸	França	Cães (beagles) sedados expostos ao inseto flebotomíneo (<i>Phlebotomus penicilliosus</i>) livres de leishmania por 1 hora e meia por semana. Um grupo de 2 cachorros sem coleira e outro com 5 com coleira durante 4 semanas. Os insetos mortos eram contados logo após a exposição e 20 horas depois. A análise para taxa de alimentação dos insetos foi realizada por microscopia.	Taxa de sobrevivência dos flebotomíneos Taxa de flebotomíneos alimentados (engorgitado)	O produto mostrou uma eficácia repelente de 94,6% (dia 1), 93,3% (Dia 8), 80,0% (dia 15), 72,8% (dia 22) e 55,9% (dia 29). Após o período de vencimento do produto a eficácia foi bastante baixa 60,0% (dia 1), 46,2% (dia 8), 42,6% (dia 15), 35,2% (Dia 22) e 29,3% (dia 29) Número total de insetos fêmeas alimentados com sangue recapturados foi de 75 de dois cães com colares, em comparação com 191 de dois cães sem gola.	Estudo com 7 cães (2 sem coleira e 5 com coleira ⁴) Financiado pelo laboratório Hoechst Roussel Ferramenta COCHRANE para risco de viés: - Geração da sequência Aleatória: risco de viés incerto - Ocultação de alocação: Alto risco de viés - Cegamento de participantes e profissionais: risco de viés incerto - Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto - Desfechos incompletos: baixo risco de viés - Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés - Outras fontes de viés: alto risco de viés
Halbig et al. (2000) ⁵⁰	Irã	Foi comparado para os mesmos cães (7 grandes) um período com exposição sem coleira e outro com coleiras (20g de plástico contendo deltametrina 800 mg). Os cães foram sedados e expostos de 60 à 100 flebotomíneos (<i>Phlebotomus papatasi</i>) capturados na noite anterior ao teste coleira foi testada após 8 dias de uso pelo cachorro por 8 meses.	Taxa de mortalidade de flebotomíneos	Os cães que usavam coleiras foram mordidos pelos flebotomíneos 80% menos do que antes que os colares fossem instalados, ou seja, 51% contra 11%. As taxas de mortalidade dos flebotomíneos após 20 h de exposição a cães com coleiras (18%) e sem collar (17%).	ROBINS-I: baixo risco de viés

⁴ Coleira com deltametrina 40mg/g da Hoechst Roussel

David et al. (2001) ⁵³	EUA, Brasil	O estudo foi aplicado para 7 cachorros (mongres de 7-9 meses pesando entre 6-9 kg do canil), sendo 4 com deltametrina e 3 sem deltametrina mantidos separados em canis por 8 meses e expostos ao inseto <i>Lutzomyia longipalpis</i> e <i>Lutzomyia migonei</i> criados em laboratório. Uma vez por semana cada cão de cada grupo era sedado e exposto a 150 fêmeas dos insetos por 2 horas durante 35 semanas consecutivas. O efeito anti-alimentação foi medido por microscopia.	Taxa de mortalidade dos insetos Efeito anti-alimentação dos insetos	A mortalidade dos insetos foi de 95% nas primeiras semanas sendo metade delas nas duas primeiras horas do uso da coleira com deltametrina e 35% na semana 35. 96% dos insetos não apresentavam sangue no seu interior durante a primeira semana de uso de coleira com deltametrina sendo 29,8% depois de 35 semanas.	Os colares do estudo foram doados pela Hoechst Roussel (Scalibor™ ProtectorBands™) Avaliaram efeitos adversos Randomizado ROBINS-I: baixo risco de viés
Reithinger et al. (2004) ⁵⁴	Londres, Brasil	Estudo comparativo verificando a susceptibilidade de flebotômíneos (<i>Lutzomyia intermedia</i> , e <i>Lutzomyia whitmani</i>). a quatro tratamentos de inseticidas aplicados à cães domésticos (17 de vários tamanhos) 1) coleiras impregnadas com deltametrina de 40 mg / g (Scalibor, Intervet International GmbH, Wiesbaden, Alemanha) (n = 5); 2) 15% 2) colares impregnados com diazinon (Canovel, Pfizer, Reino Unido) (n = 3); 3) aplicação de 1 mL de permedrina 0,65 g / mL Loção tópica (Pulvex, Coopers Brasil Ltda, São Paulo, Brasil) (n = 3) e 4) aplicação de 1 mL de tóxico, de 15% Loção (Pulfim, Bayer S.A. Brasil, Barueri, Brasil) (n = 3). 5) Cães não tratados (n=3). Os insetos foram adquiridos na noite anterior por meio de aspiração. Todos os cães foram expostos a flebotômíneos	Taxa de mortalidade dos insetos Taxa de alimentação	A média de 49 (19 a 86) inseto fêmea e 22 (2 a 47) macho foram recuperadas após a exposição dos cães. A taxa de sobrevivência dos insetos foi reduzida em até 86% no grupo em que se utilizou colares de deltametrina. A alimentação sanguínea e a taxa de sobrevivência dos insetos alimentados e não alimentadas foram significativamente reduzidas no grupo tratado com permetrina, deltametrina e fenthion, mas o diazinon não teve efeito. As taxas de alimentação foram reduzidas em 69%. O efeito anti-alimentação sugere que no grupo tratado com coleiras de deltametrina pode recomendar	Não houve efeito adverso ROBINS-I: Moderado risco de viés

		antes do tratamento e novamente a 5 a 12 dias pós-tratamento, 32 a 36 e 58 a 65.		este procedimento para diminuir a transmissão da LV. A redução da alimentação sanguínea foi detectada no tratamento com diazinon em qualquer ponto do tempo	
Aoun et al. (2008) ⁵⁵	França, Tunísia	O estudo foi realizado em Túnis no norte da Tunísia e envolveu 80 cães (policiais) livres de leishmaniose (42 usou o colar e 38 no grupo controle antes e após ao período de maior transmissão 2005/2006 pelo inseto <i>Diptera phlebotomidae</i>	Detecção sorológica - técnica ELISA para anticorpos anti-Leishmania	A diferença do resultado foi estatisticamente significativa quando 6 cães do grupo controle adquiriram a leishmaniose (soro conversão) e nenhum do grupo que utilizou o colar.	Utilizou a coleira Scalibor 1 cachorro teve hiperemia Cada cão utilizou 1 colar e uma renovação durante o estudo Ferramenta COCHRANE para risco de viés: - Geração da sequência Aleatória: risco de viés incerto - Ocultação de alocação: Alto risco de viés - Cegamento de participantes e profissionais: risco de viés incerto - Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto - Desfechos incompletos: alto risco de viés - Relato de desfecho seletivo: risco de viés incerto - Outras fontes de viés: risco de viés incerto

Anexo 5. Estudos primários (efetividade) com o uso da coleira com deltametrina em cachorros para prevenção de leishmaniose.

Autores (ano)	Local	Desenho do estudo	Desfechos analisados	Resultado	Qualidade do estudo
Gavani et al. (2002) ⁴¹	Províncias de Kalaybar e Meshkin-Shahr, Irã	Estudo realizado com crianças de 18 aldeias do Irã, que tinham contato com os cachorros domésticos em uma área altamente prevalente de leishmaniose que foi subdividida em 2 grupos: um cujos cães utilizaram a coleira impregnada com deltametrina e outro sem uso de coleira.	Principal - soro conversão humana (crianças) Secundários a soro conversão animal, testes em pele com presença de Leishmania.	Taxa de soro conversão foi de 1 49% (17/1141) nas aldeias de intervenção e de 2 41% (26/1078) em aldeias de controle Conversão da leishmaniose tegumentar (odds ratio 0 66, 0 41-1 08, p = 0 096) Soro conversão em cães (0 46, 0 30-0 70, p = 0 0003)	- Geração da sequência Aleatória: baixo risco de viés - Ocultação de alocação: risco de viés incerto - Cegamento de participantes e profissionais: baixo risco de viés - Cegamento de avaliadores de desfecho: baixo risco de viés - Desfechos incompletos: baixo risco de viés - Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés - Outras fontes de viés: baixo risco de viés
Maroli (2001) ⁵⁷	Sul da Itália nas cidades San Sebastiano e Vesúvio	Estudo desenvolvido com 350 e 354 cães com uso de coleira impregnada com deltametrina comparado com um grupo controle da mesma região com 371 cães e 264 de outras cidades. Esses números representam 70% da população canina da região.	Soro conversão canina a cada estação para os dois braços do estudo	2,7% dos cães na cidade de intervenção estavam com sorologia positiva para Leishmania em comparação com 5,4% nas cidades de controle (50% de proteção, P = 0,15). Após a estação de 1999, 3,5% dos cães com coleira impregnada com deltametrina estavam soro convertidos em comparação com 25,8% dos cães de controle (86% de proteção, P <0,001)	ROBINS-I: sério risco de viés
Camargo-Neves et al. (2004) ⁵⁸	Andradina, SP, Brasil	Estudo realizado com implantação da coleira impregnada com deltametrina em toda a população canina da cidade com exame inicial de soro conversão negativo. Os cães com soro conversão positivo forma	Taxa de prevalência canina medida pelos casos soropositivos	De 10,8% no início do estudo para 4,8 no fim do estudo.	ROBINS-I: moderado risco de viés

		eutanasiados. O período foi de outubro de 2002 à abril de 2004 com 3 trocas de coleira nesse período.	Incidência humana medida pelo número de casos novos de leishmaniose.	De 23,3% no início do estudo para 3,6% no fim do estudo	
Sevá (Tese, 2014) ⁶⁰	Brasil	Estudo de análise com modelo matemático para identificar a eficácia do uso de coleira impregnada com deltametrina.	Análise da soroprevalência canina e humana	A coleira impregnada com deltametrina foi a que mais gerou diminuição nas soroprevalências caninas e humanas para leishmaniose e tem um maior impacto no controle quando é utilizada em mais de 75% da população canina.	Não se aplica
Leite (Dissertação, 2016) ²²	2016 Bahia município de Camaçari	Estudo avaliativo com comparação de 2 grupos de cães um com coleira impregnada com deltametrina (264) e outro sem (139) em região endêmica de leishmaniose visceral. Todos os cães eram soronegativos para elegibilidade de entrada no estudo.	Incidência de leishmaniose canina por inquéritos sorológicos	Soroprevalência da LVC no primeiro inquérito sorológico foi de 26% (105/404) na área intervenção e de 31,9% (38/119) na área controle	ROBINS-I: moderado risco de viés
Leal (Doutorado, 2017) ⁶²	Governador Valladares, MG, Brasil	Estudo avaliativo, comparativo, transversal não randomizado em região endêmica. Dois grupos em duas regiões distintas sendo um com uso de coleira impregnada com deltametrina (3720) e outro sem coleira (controle). Todos os cães de entrada no estudo eram soronegativos. Além do inquérito sorológico também foi realizada uma análise sociocultural dos proprietários dos cães (2494)	Incidência de infecção canina por <i>Leishmania</i>	Efetividade da coleira impregnada com inseticida deltametrina na redução da incidência da LVC foi de 50,8% Os principais fatores de risco associados à infecção por <i>L. infantum</i>: presença de caso (s) prévio de LVC na residência; possuir quintal de terra ou barranco; presença de esterco no quintal; cão ter porte grande; pelo curto e dormir em quintal/canil/casinha	ROBINS-I: baixo risco de viés