

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**

**Vetores de agentes de *Leishmania* spp. na Colômbia:  
evidências baseadas em parâmetros de capacidade  
vetorial**

**Laura Cristina Posada López**

**São Paulo**  
**2023**

**Vetores de agentes de *Leishmania* spp. na Colômbia:  
evidências baseadas em parâmetros de capacidade  
vetorial**

**Laura Cristina Posada López**

**Versão revisada**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em ciências.

Área de Concentração:  
Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Eunice  
Aparecida Bianchi Galati

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a) Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Posada-López, Laura

Vetores de agentes de Leishmania spp. na Colômbia: evidências baseadas em parâmetros de capacidade vetorial / Laura Posada-López; orientadora Eunice Aparecida Bianchi Galati. -- São Paulo, 2023.

123 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2023.

1. Leishmanioses. 2. Flebotomíneos. 3. Capacidade vetorial. I. Galati, Eunice Aparecida Bianchi, orient. II. Título.

POSADA-LÓPEZ, L. Vetores de agentes de *Leishmania* spp. na Colômbia: evidências baseadas em parâmetros de capacidade vetorial. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2023.

Aprovado em:

**Banca Examinadora**

**Dr (a).:** \_\_\_\_\_

**Instituição:** \_\_\_\_\_

**Julgamento:** \_\_\_\_\_

**Dr (a).:** \_\_\_\_\_

**Instituição:** \_\_\_\_\_

**Julgamento:** \_\_\_\_\_

**Dr (a).:** \_\_\_\_\_

**Instituição:** \_\_\_\_\_

**Julgamento:** \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

É difícil resumir todos os desafios envolvidos na conclusão de um doutorado, principalmente porque é impossível separá-los das situações e escolhas vividas durante esse período. No entanto, são essas situações que me permitiram crescer tanto pessoalmente quanto academicamente.

Hoje, o que deveria ser sentido como o fim de um ciclo, mais do que nunca, parece ser o início de algo maior. Meus orientadores conseguiram incutir em mim a motivação e curiosidade necessárias para continuar o estudo de vetores da maneira que me for possível.

Agradeço à vida por colocar as pessoas e situações certas em meu caminho.

À Colciencias e ao Colfuturo pelo apoio financeiro.

À minha mãe, minhas irmãs e meus sobrinhos por seu amor, apoio e, incondicionalidade, sempre. Ao meu pai Francisco Posada Gonzalez (*in memoriam*).

À minha querida orientadora, Dr<sup>a</sup>. Eunice Galati, foi uma honra e um sonho realizado ser sua orientanda. Agradeço todo o carinho e disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos.

Embora o crédito não lhe seja oficialmente dado como co-orientador, agradeço ao Dr. Fredy Galvis por me ouvir nos momentos de angústia e por sempre ter as palavras certas. Agradeço toda a paciência, amizade e carinho.

À família Leite-Galvis, agradeço por todo o carinho e por me fazer sentir em casa.

Ao Dr. Ivan Dario Velez, ex-diretor do grupo de pesquisa PECET, agradeço por facilitar o uso do laboratório.

Aos moradores das casas que visitei mensalmente, obrigado por terem sempre me recebido com carinho e um cafezinho.

Ao Andrés Velez, agradeço por toda sua ajuda e disposição no trabalho de campo.

À Dr<sup>a</sup>. Marcia Bicudo, do Laboratório de Entomologia em Saúde Pública/Phlebotominae, pela sua disposição em me ajudar e amizade.

Aos meus colegas do Laboratório de Entomologia em Saúde Pública/Phlebotominae, Mariana Dantas da Silva, Leonardo Estevam Honorato da Silva, Amanda Andrade Rosario, Keison Cavalcante e Luan Leal, pelos momentos compartilhados no estudo de flebotomíneos, pela amizade e companheirismo.

À Vanessa Gusmon da Silva, por toda a ajuda nos meus primeiros meses na Faculdade de Saúde Pública, pela amizade e o carinho.

Ao Dr. Omar Cantillo, pela leitura crítica e discussão sobre alguns resultados.

Ao Dr. Juan David Ramirez do Centro de Investigaciones en Microbiología y Biotecnología-UR (CIMBIUR), Facultad de Ciencias Naturales, Universidad del Rosario (Bogotá, Colômbia), pela leitura crítica dos manuscritos e pela ajuda no sequenciamento das amostras.

Aos meus grandes amigos, Andrea Trujillo, Cristina Zuleta, Jissela Gualan, Sergio Cubillos, por serem minha rede de apoio. À Sara Zuluaga pela amizade e colaboração nas atividades do projeto de pesquisa.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para o desenvolvimento do projeto.

Por fim, agradeço à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e ao corpo docente pela minha formação acadêmica, assim como a todos os membros da secretaria de pós-graduação por toda ajuda e orientações, sempre que precisei.

POSADA-LÓPEZ, L. Vetores de agentes de *Leishmania* spp. na Colômbia: evidências baseadas em parâmetros de capacidade vetorial. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2023.

## RESUMO

**Introdução.** A leishmaniose cutânea (LC) representa um desafio significativo na Colômbia, especialmente na região andina. O departamento de Caldas, tem um registro constante de casos e Victoria está entre os municípios mais afetados, apresentando uma média anual de 300 casos por 100.000 habitantes nos últimos cinco anos. No entanto, a identificação das espécies de flebotomíneos responsáveis pela transmissão dos agentes das leishmanioses, geralmente é baseada apenas em evidências epidemiológicas, sendo necessário avaliar os parâmetros de incriminação vetorial para essas espécies. **Objetivo.** Analisar as evidências de vetores de *Leishmania* spp. na Colômbia, com base em parâmetros da capacidade vetorial. **Material e métodos.** Foi conduzida uma revisão narrativa e análise crítica dos estudos de flebotomíneos na Colômbia, seguindo os critérios de incriminação vetorial propostos por Killick-Kendrick. Para avaliar os parâmetros da capacidade vetorial em um foco endêmico de LC no município de Victoria (Caldas), foram realizadas capturas mensais de flebotomíneos durante 18 meses, para analisar a distribuição espaço-temporal desses insetos. A estrutura ecológica da comunidade foi analisada utilizando índices ecológicos de diversidade de Shannon e equitabilidade de Pielou, bem como o índice padronizado de abundância de espécies. A investigação da circulação de *Leishmania* e a identificação das fontes sanguíneas foram feitas usando métodos moleculares, com análise descritiva das interações. Para comparar as capturas entre diferentes ambientes (intra e peridomiciliar) e a proporção de fêmeas ingurgitadas para cada espécie, foi realizado um teste de  $\chi^2$ . **Resultados.** Foram analisados 49 artigos relacionados ao estudo de vetores de *Leishmania* spp., o que permitiu classificar as espécies como vetores comprovados e vetores suspeitos. No estudo do foco endêmico de LC, foram coletados 8.223 flebotomíneos, 7.999 em armadilha tipo CDC (75,8% fêmeas e 24,2% machos) e 198 em armadilha Shannon (88,4% fêmeas e 11,6% machos). Os espécimes pertencem a 23 espécies distribuídas em 13 gêneros. De acordo com o índice padronizado de abundância de espécies, *Nyssomyia yuilli yuilli* foi a espécie mais abundante, seguida de *Psychodopygus ayrozai* e *Ps. panamensis*, que juntas representaram 75,8% dos flebotomíneos capturados. *Leishmania panamensis* foi identificada como o parasita circulante no foco, com uma taxa mínima de infecção (IMR) de 1,2%, detectada tanto em *Ny. yuilli yuilli* quanto em *Ps. ayrozai*. A identificação das fontes sanguíneas permitiu estabelecer a preferência de *Ny. yuilli yuilli*, por humanos e animais domésticos. *Ps. ayrozai* apresentou preferência por humanos e tatus. **Conclusão.** O estudo fornece uma atualização no status dos vetores dos agentes das leishmanioses na Colômbia. As evidências obtidas no foco endêmico de LC sugerem a existência de diferentes padrões de interação vetor-*Leishmania*-hospedeiro, sugerindo *Ny. yuilli yuilli* como seu principal vetor no ambiente domiciliar, porém, com *Ps. ayrozai* atuando na transição entre o ciclo silvestre e o peridomiciliar.

**Palavras chave:** Leishmaniose cutânea. Incriminação vetorial. Diversidade. Flebotomíneos. Foco endêmico. Colômbia.



POSADA-LÓPEZ, L. Vectors of *Leishmania* spp. agents in Colombia: evidence based on vectorial capacity parameters. [PhD thesis]. São Paulo: School of Public Health, University of São Paulo, 2023.

## ABSTRACT

**Introduction.** Cutaneous leishmaniasis (CL) represents a significant challenge in Colombia, especially in the Andean region. The department of Caldas has a constant record of cases, and Victoria is among the most affected municipalities, with an annual average of 300 cases per 100,000 inhabitants in the last five years. However, the identification of sand fly species responsible for transmitting leishmaniasis agents is often based solely on epidemiological evidence, highlighting the need to evaluate vector incrimination parameters for these species. **Objective.** To analyze the evidence of *Leishmania* spp. vectors in Colombia based on the vectorial capacity parameters. **Material and methods.** A narrative review and critical analysis of sand fly studies in Colombia were conducted, following the vector incrimination criteria proposed by Killick-Kendrick. To evaluate the vectorial capacity parameters in an endemic focus of CL in the municipality of Victoria (Caldas), monthly sand fly captures were carried out for 18 months to analyze the spatiotemporal distribution of these insects. The ecological structure of the community was analyzed using Shannon's diversity and Pielou's equitability indices, as well as the standardized index of species abundance. Investigation of *Leishmania* circulation and identification of blood sources were performed using molecular methods with a descriptive analysis of interactions. A  $\chi^2$  test was made to compare captures between different environments (intra and peridomestic) and the proportion of engorged females for each species. **Results.** A total of 49 articles related to the study of *Leishmania* spp. vectors were analyzed, enabling the classification of species as proven vectors and suspected vectors. In the study of the CL endemic focus, 8,223 sand flies were collected, of which 7,999 in CDC traps (75.8% females and 24.2% males) and 198 in Shannon traps (88.4% females and 11.6% males). The specimens belong to 23 species distributed across 13 genera. According to the standardized index of species abundance, *Nyssomyia yuilli yuilli* was the most abundant species, followed by *Psychodopygus ayrozai* and *Ps. panamensis*, accounting for 75.8% of the total sand flies. *Leishmania panamensis* was identified as the circulating species in the focus, with a minimum infection rate (MIR) of 1.2% detected in both *Ny. yuilli yuilli* and *Ps. ayrozai*. The identification of blood sources allowed for establishing the preference of *Ny. yuilli yuilli* for humans and domestic animals, while *Ps. ayrozai* showed a preference for humans and armadillos. **Conclusion.** The study provides an update on the status of leishmaniasis vectors in Colombia. Our findings in the CL endemic focus suggests the existence of different patterns of vector-*Leishmania*-host interaction, with *Ny. yuilli yuilli* being the main vector in the domestic environment, but with *Ps. ayrozai* playing a role in the transition between the sylvatic and peridomestic cycles.

**Key words:** Cutaneous leishmaniasis. Vector incrimination. Diversity.

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>1.1 Aspectos gerais das leishmanioses</b> .....	18
<b>1.2 Agentes etiológicos das leishmanioses na Colômbia</b> .....	20
<b>1.3 Vetores</b> .....	31
<b>1.4 Interação parasita-vetor</b> .....	32
<b>1.5 Capacidade vetorial</b> .....	33
<b>1.5 Leishmanioses na Colômbia</b> .....	35
<b>1.7 Leishmanioses na Região Andina da Colômbia</b> .....	36
<b>1.8 Generalidades do departamento de Caldas</b> .....	38
1.8.1 Localização geográfica .....	38
1.8.2 Leishmanioses em Caldas .....	39
<b>1.9 Vigilância das leishmanioses na Colômbia</b> .....	42
1.9.1 Vigilância entomológica de vetores das leishmanioses na Colômbia	45
<b>1.10 Justificativa</b> .....	46
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	47
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	47
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	47
<b>3. MATERIAS E MÉTODOS</b> .....	48
<b>3.1 Análises dos critérios de incriminação vetorial nas espécies de flebotomíneos envolvidas na transmissão da doença</b> .....	48
<b>3.1.1 Seleção de estudos</b> .....	48

3.1.2 Classificação de vetores de leishmanioses na Colômbia .....	49
3.2 Caracterização da área do estudo .....	50
3.3 Coleta de flebotomíneos .....	50
3.4 Distribuição sazonal .....	51
3.4.1 Análises dos fatores relacionados à distribuição temporal.....	51
3.5 Estrutura ecológica da comunidade .....	52
3.6 Interações ecológicas usando métodos moleculares .....	53
3.6.1 Extração de DNA.....	53
3.6.2 Detecção de DNA de <i>Leishmania</i> .....	54
3.6.3 Identificação da fonte alimentar .....	55
3.6.4 Análise de interações entre hospedeiros, <i>Leishmania</i> e flebotomíneos .....	55
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	56
4.1 Manuscrito 1:.....	58
Vetores da Leishmaniose na Colômbia, estudo baseado em evidências: O que sabemos e para onde devemos avançar .....	58
Diversity and temporal distribution of sand flies in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Centre-West Colombia.....	97
Ecological interactions of sand flies, hosts, and <i>Leishmania panamensis</i> in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Colombia .....	98
5. CONCLUSÕES .....	99
6. REFERÊNCIAS.....	101

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1-** Distribuição anual do número de casos de leishmanioses na Colômbia e em sua Região Andina (RA), e percentual de casos em RA, período de 2007-2022.....37

### MANUSCRITO 1:

**Tabela 1-** Espécies de agentes das leishmanioses e seus respectivos vetores, comprovados (C) ou suspeitos (S), na Colômbia e em outros países.....75

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1-** Mapa das regiões naturais da Colômbia.....37

**Figura 2-** Incidência anual de casos de LC por 100.000 habitantes na Colômbia (linha preta), no departamento de Caldas (linha cinza) e no município de Victoria (linha vermelha), no período de 2007 a 2022.....40

### MANUSCRITO 1:

**Figura 1-** Fluxograma de estratégia de busca.....62

**Figura 2-** Mapa de calor apresentando as evidências (número de estudos) para cada postulado da incriminação vetorial.....69

## LISTA DE ABREVIACOES

$\mu$ L	Microlitro
<i>Bi.</i>	<i>Bichromomyia</i>
<i>Br.</i>	<i>Brumptomyia</i>
CDC	Center for Disease Control
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DNA	Ácido desoxirribonucleico
<i>Da.</i>	<i>Dampfomyia</i>
<i>E.</i>	<i>Endotrypanum</i>
<i>Ev.</i>	<i>Evandromyia</i>
<i>Hel.</i>	<i>Helcocyrtomyia</i>
<i>hsp70</i>	Proteína de choque térmico 70 kDa
IDEAM	Instituto Colombiano de Hidrologia, Meteorologia e Estudos Ambientais
INS	Instituto Nacional de Saúde
km <sup>2</sup>	Quilômetro quadrado
<i>L.</i>	<i>Leishmania</i>
LC	Leishmaniose cutânea
<i>Lu.</i>	<i>Lutzomyia</i>
<i>Lut.</i>	<i>Lutzomyia</i> (subgênero)
LV	Leishmaniose visceral
<i>Ny.</i>	<i>Nyssomyia</i>
<i>Mg.</i>	<i>Migonemyia</i>
<i>Mi.</i>	<i>Micropygomyia</i>

m	Metro
mm	Milímetro
pb	Pares de base
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
<i>Pa.</i>	<i>Psathyromyia</i>
PAHO	Organização Pan-Americana de Saúde
<i>Pi.</i>	<i>Pintomyia</i>
<i>Pif.</i>	<i>Pifanomyia</i>
<i>Pr.</i>	<i>Pressatia</i>
<i>Ps.</i>	<i>Psychodopygus</i>
RA	Região andina
RFLP	Análise de polimorfismo de fragmentos de restrição
<i>Sc.</i>	<i>Sciopemyia</i>
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilância em Saúde Pública
SISA	Índice Padronizado de Abundância de Espécies
<i>Th.</i>	<i>Trichophoromyia</i>
<i>Trl.</i>	<i>Tricholateralis</i>
<i>Ty.</i>	<i>Trichopygomyia</i>
<i>V.</i>	<i>Viannia</i>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos gerais das leishmanioses

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por tripanossomatídeos, geralmente, do gênero *Leishmania* Ross, 1903 e transmitidos por flebotomíneos (Diptera: Psychodidae). Apresentam uma variedade de manifestações clínicas em humanos, com a leishmaniose cutânea (LC) representando a maioria dos casos, seguida da leishmaniose mucocutânea (LM), e leishmaniose visceral (LV) (OMS, 2023).

Com ampla distribuição mundial, as leishmanioses, segundo dados da Organização Mundial da Saúde para 2021, são endêmicas em 99 países, em 71 deles para LV e LC, em nove, apenas para LV e em 19, somente para a LC. Mais de um milhão de pessoas vivem em zonas endêmicas para esta doença e estão em risco de infecção. Há estimativa de 30.000 novos casos de LV, com a maioria relatada no Brasil, África Oriental e Índia; já para a LC, são mais de um milhão de novos casos anualmente, sendo que, até 2020, mais de 85% ocorreram em 10 países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Iraque, Líbia, Paquistão, Peru, República Árabe Sírio e Tunísia (OMS, 2023).

Embora a LC não apresente números elevados de mortalidade, ela é reconhecida como um problema importante na saúde pública, por ser uma doença com consequências psicossociais para o paciente (DESJEUX, 2004).

Nas Américas, a LC apresenta uma variedade ainda maior de formas, podem se manifestar como lesões ulceradas localizadas, lesões disseminadas papulosas, lesões difusas nodulares não ulceradas, e manifestações



mucocutâneas. Estas afetam principalmente a mucosa nasofaríngea, e podem levar à destruição do septo nasal e do palato, resultando em mutilações, em muitos casos (DA-CRUZ; PIRMEZ, 2005; LAINSON; SHAW, 2010; MURRAY; BERMAN; DAVIES; SARAVIA, 2005).

Dentre as 19 espécies de tripanossomatídeos que causam as leishmanioses em humanos nas Américas (DE ALMEIDA; DE SOUZA; FUZARI; JOYA *et al.*, 2021; DESBOIS; PRATLONG; QUIST; DEDET, 2014; KREUTZER; CORREDOR; GRIMALDI; GROGL *et al.*, 1991; LAINSON; SHAW, 2010; RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016; SHAW; PRATLONG; FLOETER-WINTER; ISHIKAWA *et al.*, 2015), segundo a classificação proposta por ESPINOSA; SERRANO; CAMARGO; TEIXEIRA *et al.* (2016), 17 pertencem ao gênero *Leishmania* Ross, 1908 e duas ao gênero *Endotrypanum* Mesnil & Brimont, 1908, ambos da subfamília Leishmaniinae Maslov & Lükes, 2012.

Entre as espécies do gênero *Leishmania*, sete são incluídas no subgênero *Leishmania*: *L. (L.) amazonensis* Lainson & Shaw, 1972, *L. (L.) infantum chagasi* Cunha e Chagas, 1937, *L. (L.) garnhami* Scorza *et al.*, 1979, *L. (L.) mexicana* Biagi, 1953, *L. (L.) pifanoi* Medina & Romero, 1959, *L. (L.) venezuelensis* Bonfante-Garrido, 1980 e *L. (L.) waltoni* Shaw, Pratlong & Dedet 2015; nove no subgênero *Viannia* Lainson & Shaw, 1987: *L. (V.) braziliensis* Vianna, 1911, *L. (V.) guyanensis* Floch, 1954, *L. (V.) laisoni* Silveira *et al.*, 1987, *L. (V.) lindenbergi* Silveira *et al.*, 2002, *L. (V.) naiffi*, Lainson & Shaw, 1989, *L. (V.) panamensis* Lainson & Shaw, 1972, *L. (V.) peruviana*, Velez, 1913, *L. (V.) shawi* Lainson *et al.*, 1989, e *L. (V.) utingensis* Braga *et al.*, 2003, e uma no subgênero *Mundinia* Shaw, Camargo & Teixeira 2016, *L. (M.) martiniquensis* (DESBOIS; PRATLONG; QUIST; DEDET, 2014). Em *Endotrypanum*, encontram-se *E. colombiensis*

(Kreutzer *et al.*, 1991) e *E. equatoriensis* (Grimaldi *et al.*, 1992). Originalmente, essas duas espécies foram descritas como pertencentes a *Leishmania* (*Viannia*), mas estudos posteriores, apontam fortes evidências de que pertencem ao gênero *Endotrypanum* (CUPOLILLO; MEDINA-ACOSTA; NOYES; MOMEN *et al.*, 2000; ESPINOSA; SERRANO; CAMARGO; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

## 1.2 Agentes etiológicos das leishmanioses na Colômbia

Colômbia é considerado um país com grande riqueza de espécies de *Leishmania* patogênicas ao homem. Avanços nas técnicas moleculares permitiram a identificação de espécies em isolados cuidadosamente guardados por décadas, o que permitiu maior conhecimento sobre a ocorrência e distribuição dessas espécies. Até agora, têm sido identificadas nove espécies de *Leishmania*: *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) infantum chagasi*, *L. (L.) mexicana*, *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) lindenbergi*, *L. (V.) naiffi* e *L. (V.) panamensis*, e duas de *Endotrypanum*: *E. colombiensis* e *E. equatoriensis* (RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016)

### ***Leishmania (Leishmania) amazonensis***

Geralmente associada à leishmaniose tegumentar com lesões únicas, ulceradas, muito sensíveis ao tratamento ou mesmo que auto se resolvem, em curto intervalo de tempo (WEIGLE; SARAVIA, 1996). Todavia, tem sido encontrada com pouca frequência em um amplo espectro de manifestações clínicas, que além das lesões localizadas incluem a forma disseminada (DESJEUX, 1996) e lesões mucosas (WEIGLE; SARAVIA, 1996); assim como, isolada de pacientes com LV, no Brasil (BARRAL; PEDRAL-SAMPAIO; GRIMALDI JÚNIOR; MOMEN *et al.*, 1991). O parasito já foi registrado na Bolívia,

Brasil, Guiana Francesa, Paraguai e Argentina (DORVAL; OSHIRO; CUPOLLILO; CASTRO *et al.*, 2006; LAINSON; SHAW, 2010; MARTINEZ; MOLLINEDO; TORREZ; MUÑOZ *et al.*, 2002; MARTÍNEZ; KOWALEWSKI; GIULIANI; ACARDI *et al.*, 2020; SILVEIRA; SOUZA; LAINSON; SHAW *et al.*, 1991).

Roedores do gênero *Proechimys* têm sido apontados como os principais hospedeiros. Roedores de outros gêneros (*Oryzomys*, *Neacomys* e *Nectomys*), bem como marsupiais dos gêneros *Marmosa*, *Metachirus*, *Didelphis* e *Philander*, e canídeos silvestres (gênero *Cerdocyon*) também apresentam relevância como hospedeiros (KERR; EMMONS; MELBY; LIU *et al.*, 2006; LAINSON; SHAW, 2010; LAINSON; SHAW; SILVEIRA; DE SOUZA *et al.*, 1994).

*Bichromomyia flaviscutellata* é o vetor comprovado e de maior relevância epidemiológica (BRILHANTE; NUNES; KOHATSU; GALATI *et al.*, 2015; LAINSON; SHAW, 1968). Como vetores suspeitos, têm-se *Nyssomyia whitmani* (FONTELES; FILHO; MORAES; KUPPINGER *et al.*, 2016), *Bi. olmeca nociva*, *Bi. reducta* (KILLICK-KENDRICK, 1999), e *Lu. longipalpis* (SAVANI; NUNES; GALATI; CASTILHO *et al.*, 2009) no Brasil; *Pintomyia (Pifanomyia) nuneztovari*, na Bolívia (KILLICK-KENDRICK, 1999), e *Migonemyia migonei*, na Venezuela (NIEVES; PIMENTA, 2002).

Na Colômbia, essa espécie foi identificada pela primeira vez no departamento de Tolima, na década de 1980. Nos últimos anos tem sido registrada em Chocó, Antioquia, Meta, Santander e Tolima, a partir de isolados de parasitas de pacientes com LC, mamíferos e flebotomíneos coletados em diferentes regiões geográficas (RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016), assim como em Caquetá, Casanare, Cauca, Cundinamarca e Guaviare,

de amostras clínicas obtidas pelo Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta de 1999 a 2016 (OVALLE-BRACHO; LONDOÑO-BARBOSA; SALGADO-ALMARIO; GONZÁLES, 2018).

Foi detectada em *Pi. (Pif.) ovallesi* e *Pi. (Pif.) spinicrassa* (SANDOVAL-RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; TEHERÁN; GUTIERREZ-MARIN et al., 2020), em *Pi. (Pif.) townsendi* (HOYOS; GONZÁLES; CUELLAR; LEÓN, 2020) e *Psychodopygus panamensis* (LÓPEZ; ERAZO; HOYOS; LEÓN et al., 2021) mediante o uso de marcadores moleculares.

### ***Leishmania (Leishmania) infantum chagasi***

Nas Américas *L. (L.) infantum chagasi* é a espécie com a mais ampla distribuição. Tem sido encontrada nos Estados Unidos (ROSYPAL; TROY; ZAJAC; DUNCAN et al., 2003), na maioria dos países da América Central e da América do Sul, Argentina, Bolívia, Brasil, Equador, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Nicarágua, Paraguai, Suriname, Venezuela (LAINSON; SHAW, 2010), e mais recentemente no Uruguai (SCAYOLA; SUPPARO; CEDANO; HERNÁNDEZ, 2019). Seus principais hospedeiros incluem humanos e cães (*Canis familiaris*).

Na Colômbia, sua distribuição está associada principalmente a focos de LV no norte do país e no vale médio do rio Magdalena (CORREDOR; GALLEGU; TESH; MORALES et al., 1989; ZAMBRANO-HERNANDEZ; AYALA-SOTELO; FUYA-OVIEDO; MONTENEGRO-PUENTES et al., 2015). Recentemente foi detectada em um paciente com LC em Tumaco, departamento de Nariño (CORREA-CÁRDENAS; PÉREZ; PATINO; RAMÍREZ et al., 2020). Para o país, além do cão, *Didelphis marsupialis* é considerado também um importante

reservatório (CORREDOR; GALLEGO; TESH; MORALES *et al.*, 1989; JARAMILLO; TRAVI; MONTOYA, 1994), e espécies de *Proechimys* têm se mostrado susceptíveis à infecção por esta espécie de *Leishmania* (TRAVI; ADLER; LOZANO; CADENA *et al.*, 2002) .

*Lutzomyia longipalpis* é o principal vetor, com exceção da costa do Caribe colombiano, onde *Pi. (Pif.) evansi* foi apontado como o principal vetor associado à transmissão de *L. (L.) infantum chagasi* (TRAVI; MONTOYA; GALLEGO; JARAMILLO *et al.*, 1996).

### ***Leishmania (Leishmania) mexicana***

Geralmente produz úlceras cutâneas simples e pequenas, que muitas vezes cicatrizam espontaneamente; em raros casos, podem evoluir para a forma difusa (WEIGLE; SARAVIA, 1996). Quando as lesões estão localizadas na aurícula, são de difícil tratamento (DESJEUX, 1996). Essas lesões são conhecidas como "úlceras de los chicleros", sendo muito frequentes na península de Yucatán, México, e quando curadas, deixam uma cicatriz característica descrita como "bulbo de cebola" (MURRAY; BERMAN; DAVIES; SARAVIA, 2005).

Tem uma distribuição conhecida no sul dos Estados Unidos até norte da América do Sul. Todavia, LAINSON e SHAW (2010) comentam que há necessidade de uma revisão dos registros dessa espécie no Panamá e em alguns países da América do Sul, com base nas diferenças de possíveis reservatórios e vetores. No Equador foi registrada por HASHIGUCHI; HASHIGUCHI; ZAMBRANO; PARRAGA *et al.* (2020). Na Colômbia, embora não seja uma espécie comum, têm se vários registros de casos humanos por essa espécie, com baixa frequência, a partir de 1986. As localidades estão distribuídas

em Caldas, Caquetá, Casanare, Cauca, Cundinamarca e Valle del Cauca (OVALLE; PORRAS; REY; RÍOS *et al.*, 2006; RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016).

Seu principal vetor é a espécie *Bi. olmeca olmeca*, e como vetores suspeitos *Lu. (Tricholateralis) diabolica*, no sul do Texas e norte do México, e *Dampfomyia anthophora*, no Arizona (LAINSON; SHAW, 2010). No Equador, *Lutzomyia (Helcocyrtomyia) ayacuchensis* foi apontada como vetora (HASHIGUCHI; HASHIGUCHI; ZAMBRANO; PARRAGA *et al.*, 2020). Na Colômbia suspeitou-se que *Ny. antunesi* pudesse estar atuando como vetor devido à sua frequência elevada no foco de transmissão (RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016), e *Pi. (Pif.) columbiana* foi susceptível à infecção experimental com esta espécie (MONTROYA-LERMA; CADENA; SEGURA; TRAVI, 1999).

### ***Leishmania (Viannia) braziliensis***

Comumente é encontrada em pacientes com infecção crônica de LC que apresentam lesões localizadas (WEIGLE; SARAIVA, 1996). Embora a evolução para lesões mucosas não seja comum, quando ocorre, *L. (V.) braziliensis* é a espécie mais frequentemente associada (DESJEUX, 1996; MACHADO-COELHO; CAIAFFA; GENARO; MAGALHÃES *et al.*, 2005; WEIGLE; SARAIVA, 1996).

Na Colômbia, possui ampla distribuição, sendo encontrada em 26 departamentos, mas com predominância na região amazônica e Orinoquia (CORREA-CÁRDENAS; PÉREZ; PATINO; RAMÍREZ *et al.*, 2020; PATINO; MENDEZ; RODRIGUEZ; ROMERO *et al.*, 2017; RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016).

Foi identificada em isolados, relatados como *L. braziliensis* complex, obtidos a partir de *Lu. (Trl.) gomezi*, *Nyssomyia trapidoi*, *Ps. panamensis*, (TRAVI; MONTOYA; SOLARTE; LOZANO et al., 1988), também em *Pi. (Pif.) spinicrassa* (ALEXANDER; FERRO; YOUNG; MORALES et al., 1992; YOUNG; MORALES; KREUTZER; ALEXANDER et al., 1987) e *Pi. (Pif.) evansi* (BEJARANO; PÉREZ-DORIA; PATERNINA; PATERNINA GÓMEZ et al., 2012). *Pi. (Pif.) ovallesi* foi encontrada naturalmente infectada por meio da detecção de DNA do parasita (SANDOVAL-RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; TEHERÁN; GUTIERREZ-MARIN et al., 2020). Por outro lado, *Lu. (Lut.) lichyi*, *Lu. (Lut.) longipalpis*, *Pi. (Pif.) columbiana*, *Pi.(Pif.) pia*, *Pi.(Pif.) townsendi* (WARBURG; MONTOYA-LERMA; JARAMILLO; CRUZ-RUIZ et al., 1991), *Pi. (Pif.) nuneztovari*, *Pi. (Pif.) ovallesi* e *Pi.(Pif.) torvida*, foram susceptíveis à infecção experimental por *L. (V.) braziliensis* (SANTAMARÍA; CASTILLO; CÁRDENAS; BELLO et al., 1999).

### ***Leishmania (Viannia) guyanensis***

As lesões produzidas por essa espécie são cutâneas e podem ser localizadas ou múltiplas (LAINSON; SHAW, 2010). Esses parasitas têm a capacidade de invadir a mucosa nasofaríngea por via linfática ou hemática, produzindo quadros de LM (MACHADO-COELHO; CAIAFFA; GENARO; MAGALHÃES et al., 2005; MURRAY; BERMAN; DAVIES; SARAVIA, 2005).

Sua distribuição predominante estende-se além da Amazônia brasileira (LAINSON; SHAW; SILVEIRA; DE SOUZA et al., 1994), para o Equador, Venezuela e as florestas de planície do Peru (LAINSON; SHAW, 2010).

Na floresta primária, os principais hospedeiros são a preguiça *Choloepus didactylus* e o tamanduá *Tamandua tetradactyla* (Xenarthra). Roedores e

gambás também foram encontrados com infecções ocasionais (GENTILE; LE PONT; PAJOT; BESNARD *et al.*, 1981; LAINSON; SHAW; PÓVOA, 1981), o homem está incluído nesse grupo de hospedeiros (LAINSON; SHAW, 2010).

*Nyssomyia umbratilis* é considerada seu principal vetor. É uma espécie predominante na Amazônia e altamente antropofílica (LAINSON; SHAW; SILVEIRA; DE SOUZA *et al.*, 1994).

Na Colômbia, os casos de *L. (V.) guyanensis* são pouco frequentes (OVALLE; PORRAS; REY; RÍOS *et al.*, 2006; RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016). Os primeiros registros foram restritos à Amazônia e Orinoquia (SARAVIA; SEGURA; HOLGUIN; SANTRICH *et al.*, 1998), no entanto, em estudos feitos com a população militar, casos atribuídos a esse parasita foram registrados em departamentos da região andina (Tolima) e da região caribenha do país (Córdoba) (PATINO; MENDEZ; RODRIGUEZ; ROMERO *et al.*, 2017).

*Pi. (Pif.) longiflocosa* foi encontrada naturalmente infectada por *L. guyanensis* em Tolima, região andina (FERRO; MARÍN; GÓNGORA, CARRASQUILLA *et al.* 2022), e também associada à transmissão desse parasita em surtos no alto e médio Vale do rio Magdalena (OVALLE-BRACHO; LONDOÑO-BARBOSA; SALGADO-ALMARIO; GONZÁLES, 2018). A infecção natural de *Ny. umbratilis* também foi confirmada em Leticia, Amazonas (YOUNG; MORALES; KREUTZER; ALEXANDER *et al.*, 1987), e no Valle del Cauca foi detectado DNA do *L. (V.) guyanensis* complex em *Ps. panamensis* (HOYOS; ROSALES-CHILAMA; LEÓN; GONZÁLEZ *et al.*, 2022).

### ***Leishmania (Viannia) lainsoni***



Associada a lesões cutâneas simples, tem sido relatada no Brasil, Peru e Bolívia (LAINSON; SHAW, 2010). *Trichophoromyia ubiquitalis* tem sido apontado como seu principal vetor (SILVEIRA; SOUZA; LAINSON; SHAW *et al.*, 1991) e sua baixa frequência pode ser explicada pelo fato desta espécie ser pouco antropofílica (LAINSON; SHAW, 2010). *Th. velascoi* foi apontada como vetor suspeito na Bolívia (MARTINEZ; MOLLINEDO; TORREZ; MUÑOZ *et al.*, 2002), e *Th. auraensis* no Peru (VALDIVIA; MAXY; FERNANDEZ; BALDEVIANO *et al.*, 2012).

Na Colômbia a espécie foi registrada em 2016, a partir de dois isolados de humanos criopreservados obtidos em 1996 e 2001 em Antioquia e Putumayo (RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016).

#### ***Leishmania (Viannia) lindenbergi***

Tem sido associada apenas a lesões localizadas na pele (LAINSON; SHAW, 2010).

Registrada em florestas degradadas na periferia de Belém - Pará, no norte do Brasil, teve *Ny. antunesi* associada como seu vetor, dada a grande abundância desta espécie de flebotomíneos na localidade tipo (LAINSON, 2010; SILVEIRA; ISHIKAWA; DE SOUZA; LAINSON, 2002).

Na Colômbia foi identificada pela primeira vez em uma população militar no município de Miraflores, Guaviare (CORREA-CÁRDENAS; PÉREZ; PATINO; RAMÍREZ *et al.*, 2020).

#### ***Leishmania (Viannia) naiffi***

Originalmente foi descrita como parasita de *Dasytus novemcinctus* na região amazônica do Brasil (LAINSON; SHAW, 1989). Posteriormente, casos de

LC atribuídos a esse parasita foram relatados neste país (LAINSON; SHAW; SILVEIRA; BRAGA *et al.*, 1990) e em outros países da América Central e do Sul, como Guiana Francesa, Equador, Peru, Suriname, Panamá e Martinica (AZPURUA; DE LA CRUZ; VALDERAMA; WINDSOR, 2010; DARIE; DENIAU; PRATLONG; LANOTTE *et al.*, 1995; FOUQUE; GABORIT; ISSALY; CARINCI *et al.*, 2007; GRIMALDI; MOMEN; NAIFF; MCMAHON-PRATT *et al.*, 1991; KATO; CALVOPIÑA; CRIOLLO; HASHIGUCHI, 2013; KATO; GOMEZ; YAMAMOTO; CALVOPIÑA *et al.*, 2008; PRATLONG; DENIAU; DARIE; EICHENLAUB *et al.*, 2002; VAN THIEL; GOOL; KAGER; BART, 2010).

*Lutzomyia (Hel.) tortura* tem sido apontada como seu principal vetor no Equador (KATO; CALVOPIÑA; CRIOLLO; HASHIGUCHI, 2013; KATO; GOMEZ; YAMAMOTO; CALVOPIÑA *et al.*, 2008), já as espécies *Ps. squamiventris maripaensis*, *Ps. s. squamiventris*, *Ps. paraensis*, *Ps. davisii*, *Ps. h. hirsutus*, *Lu. (Trl.) gomezi* e *Ny. trapidoi* têm sido consideradas como vetores suspeitos (AZPURUA; DE LA CRUZ; VALDERAMA; WINDSOR, 2010; DE SOUZA; DA ROCHA BARATA; DAS GRAÇAS SOARES SILVA; LIMA *et al.*, 2017; GIL; BASANO; SOUZA; SILVA *et al.*, 2003; GRIMALDI; MOMEN; NAIFF; MCMAHON-PRATT *et al.*, 1991). A maioria das infecções relatadas em flebotomíneos envolve *Ps. ayrozai* (ARIAS; MILES; NAIFF; POVOA *et al.*, 1985) indicando-o como um provável vetor entre os tatus, mas sem cumprir um papel importante na transmissão ao homem, por não ser uma espécie antropofílica (LAINSON; SHAW, 2010).

*Leishmania (V.) naiffi* foi relatada pela primeira vez na Colômbia em população militar em um município do departamento de Guaviare (CORREA-CÁRDENAS; PÉREZ; PATINO; RAMÍREZ *et al.*, 2020).

### ***Leishmania (Viannia) panamensis***

É uma espécie frequente em pacientes com LC. Esses parasitas podem se disseminar excessivamente na pele do hospedeiro e produzir a forma disseminada ou difusa, com múltiplas lesões nodulares; também têm a capacidade de migrar e invadir a mucosa nasofaríngea (MURRAY; BERMAN; DAVIES; SARAIVIA, 2005). Além da Colômbia, tem sido registrada no Panamá, Equador, Venezuela, Costa Rica, Honduras, Nicarágua (LAINSON; SHAW, 2010), e Argentina (MARCO; BARROSO; LOCATELLI; CAJAL *et al.*, 2015).

O homem tem sido apontado como o principal hospedeiro. Cães, assim como humanos, são os que apresentam lesões. Contudo, infecções em *Choloepus hoffmanni*, *Metachirus nudicaudatus* e *Didelphis marsupialis* têm sido relatadas na Colômbia (ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, 2023), e raramente em outros animais silvestres, como *Bassaricyon gabbi*, *Nasua nasua*, *Potos flavus*, *Aotus trivirgatus*, *Saguinus geoffroyi* e roedores do gênero *Heteromys* (LAINSON; SHAW, 2010).

Na Colômbia é uma das espécies mais amplamente distribuída e mais comum entre pacientes com LC; mas, também tem sido associada com casos de LM na costa do Pacífico (PATINO; MENDEZ; RODRIGUEZ; ROMERO *et al.*, 2017; SARAIVIA; HOLGUÍN; MCMAHON-PRATT; D'ALESSANDRO, 1985; WEIGLE; SARAIVIA, 1996).

*Nyssomyia trapidoi* tem sido incriminada como seu principal vetor, e espécies como *Ny. ylephiletor*, *Lu. (Trl.) gomezi* e *Ps. panamensis* são considerados vetores secundários (CHRISTENSEN; HERRER; TELFORD, 1969; JOHNSON; MCCONNELL; HERTIG, 1963). Na Colômbia, parasitas de *L. (V.) panamensis* foram isolados de *Lu. (Trl.) gomezi*, *Ny. trapidoi* e *Ps.*

*panamensis* (MORALES; CORREDOR; CÁCERES; IBAGOS *et al.*, 1981; TRAVI; MONTOYA; SOLARTE; LOZANO *et al.*, 1988), e também detectado por meio de diferentes marcadores moleculares em *Ny. yuilli yuilli* (SANTAMARÍA; PONCE; ZIPA; FERRO, 2006), *Pi. (Pif.) ovallesi*, *Pi. (Pif.) spinicrassa* (SANDOVAL-RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; TEHERÁN; GUTIERREZ-MARIN *et al.*, 2020), *Pi. (Pif.) pia* (LÓPEZ; ERAZO; HOYOS; LEÓN *et al.*, 2021), e *Micropygomyia cayennensis cayennensis* (GONZÁLEZ; LEÓN; PAZ; LÓPEZ *et al.*, 2018).

#### ***Endotrypanum colombiensis* (= *L. colombiensis*)**

Foi descrita em pacientes com LC em Antioquia (Colômbia) e Panamá, onde também foi isolado de *Choloepus hoffmanni* (KREUTZER; CORREDOR; GRIMALDI; GROGL *et al.*, 1991). A espécie também foi registrada na Venezuela (LAINSON; SHAW, 2010).

Isolados deste parasita foram obtidos a partir de *Lu. (Hel.) hartmanni*; enquanto *Lu. (Trl.) gomezi* e *Ny. trapidoi* foram espécies susceptíveis à infecção experimental (KREUTZER; CORREDOR; GRIMALDI; GROGL *et al.*, 1991). *E. colombiensis* também foi identificado em um isolado crio-preservedo obtido de *Psathyromyia shannoni*, em 1988 (RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016).

#### ***Endotrypanum equatoriensis* (= *L. equatoriensis*)**

Esta espécie foi registrada na costa do Pacífico do Equador, mediante isolados a partir de amostras de fígado e baço de *Choloepus hoffmanni* e *Sciurus granatensis*. Fêmeas de *Lu. (Hel.) hartmanni* também foram encontradas naturalmente infectadas com o mesmo parasita (LAINSON; SHAW, 2010).

Na Colômbia foi identificado a partir de amostras criopreservadas obtidas de lesões de pacientes de LC em 1995 (RAMÍREZ; HERNÁNDEZ; LEÓN; AYALA *et al.*, 2016).

### 1.3 Vetores

As leishmânias são transmitidas aos hospedeiros por insetos hematófagos da subfamília Phlebotominae (Diptera, Psychodidae), conhecidos com nomes populares, que no Brasil, variam de acordo com a região de ocorrência: mosquito palha, birigui, entre outros. Na Colômbia, são conhecidos como *palomilla*, *quemador*, *aliblanco*, *pringador*, *alud*, *aludo*, *manta blanca*.

Esses dípteros holometábolos apresentam quatro fases em seu ciclo de vida (ovo, larva, pupa e adulto). Os imaturos desenvolvem-se em ambientes ricos em matéria orgânica, com alta umidade e protegidos da luz solar direta (FORATTINI, 1973). A duração dos estágios imaturos pode variar dependendo de fatores como temperatura, umidade relativa e disponibilidade de alimento (GALVIS OVALLOS, 2011; RANGEL; SOUZA; WERMELINGER; BARBOSA, 1985).

Os adultos têm aproximadamente 2-4 mm de tamanho, de cor clara ou castanha e cobertos por cerdas. A dispersão dos adultos, em sua maioria, atinge até 250 m, podendo se deslocar até cerca de 1 km de distância, e depende da disponibilidade de fontes sanguíneas e do vento. Em geral, eles se deslocam em voos curtos e também podem caminhar sobre superfícies sem se afastar muito de seus locais de abrigo (ALEXANDER; YOUNG, 1992; FORATTINI, 1973; GALVIS-OVALLOS; CASANOVA; PIMENTEL BERGAMASCHI; GALATI, 2018; KILLICK-KENDRICK; RIOUX; RATIFY; GUY *et al.*, 1984).

A subfamília Phlebotominae agrupa atualmente 1.047 espécies, das quais 31 são fósseis. Nas Américas, a subfamília compreende 549 espécies, sendo 17 fósseis (GALATI; RODRIGUES, 2023), distribuídas do Canadá ao centro da Patagônia, na Argentina (YOUNG; DUNCAN, 1994; MUZÓN; SPINELLI, SALOMÓN; ROSSI, 2002), e das quais aproximadamente 56 são apontadas como vetores comprovados ou suspeitos de serem agentes de leishmaniose (MAROLI; FELICIANGELI; BICHAUD; CHARREL *et al.*, 2013).

Segundo a proposta de GALATI (2003), os flebotomíneos das Américas se classificam em 23 gêneros e os vetores das leishmanioses estão distribuídos principalmente nos gêneros: *Bichromomyia* Galati, 2003, *Lutzomyia* França, 1924, *Migonemyia* Galati, 2003, *Nyssomyia* Barretto, 1962, *Pintomyia* Costa Lima, 1932, *Psychodopygus* Mangabeira, 1941, e *Trichophoromyia* Barretto, 1962 (MAROLI; FELICIANGELI; BICHAUD; CHARREL *et al.*, 2013).

Na Colômbia, os flebotomíneos estão amplamente distribuídos por todo o território. São encontrados em áreas desérticas, florestas tropicais secas, florestas pluviais pré-montanhas e florestas primárias. Têm-se registros de pelo menos 172 espécies (BEJARANO; ESTRADA, 2016), sendo que 10% delas são reconhecidas como possíveis vetores de agentes das leishmanioses. Essas espécies pertencem aos gêneros *Lutzomyia*, *Nyssomyia*, *Pintomyia*, *Psychodopygus* e *Bichromomyia*.

#### **1.4 Interação parasita-vetor**

A infecção por *Leishmania* nos flebotomíneos ocorre quando a fêmea se alimenta em um mamífero infectado. O inseto, então, ingere os parasitas em sua forma amastigota; quando conseguem se adaptar às novas condições no vetor,

como baixa temperatura e aumento do pH, tem início, no trato digestório, o desenvolvimento e sua transformação morfológica para promastigotas. Estas passam por diversas formas, até atingir a metacíclica, que é finalmente a forma infectante para mamíferos (BATES, 2007; DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012; KAMHAWI, 2006).

Quanto à transmissão das leishmânias, esta ocorre quando uma fêmea infectada por promastigotas metacíclicas, ao se alimentar em um novo hospedeiro, regurgita o sangue juntamente com um inóculo contendo essas formas, as quais atingem rapidamente as células dendríticas ou macrófagos, para continuar seu desenvolvimento intracelular (BATES, 2007; KAMHAWI, 2006). A regurgitação da fêmea infectada se deve ao bloqueio do canal alimentar produzido pelas promastigotas imersas em um gel secretado pelas mesmas promastigotas (KAMHAWI, 2006). Esta dificuldade para se alimentar induz a fêmea a tentar picar o mesmo ou outros hospedeiros, por mais de uma vez, aumentando assim, as chances de transmissão da leishmânia.

## **1.5 Capacidade vetorial**

A capacidade vetorial, entendida como a capacidade de transmissão efetiva do patógeno, depende da sazonalidade de fatores climáticos (temperatura, precipitação, umidade relativa) que interferem nas condições ambientais, afetando diretamente a dinâmica das comunidades de hospedeiros e vetores, bem como fatores intrínsecos da biologia de cada componente envolvido. Para os hospedeiros, tais fatores dizem respeito ao comportamento, à longevidade, suscetibilidade e prevalência de infecção; para o patógeno, patogenicidade e virulência; e para a população de vetores, abundância, contato frequente e intermitente com o hospedeiro, sobrevivência e competência vetorial. Portanto,

os fatores climáticos devem ser considerados em conjunto com os fatores intrínsecos pois afetam a dinâmica da transmissão e persistência de fontes de infecção (GALVIS OVALLOS, 2016; REISEN, 2010).

A capacidade vetorial é definida como o número esperado de picadas potencialmente infecciosas que a população de uma determinada espécie de vetor forneceria ao se alimentar em um único tipo de hospedeiro em um dia (SMITH; BATTLE; HAY; BARKER *et al.*, 2012).

A competência vetorial é um dos componentes da capacidade vetorial e é definida como o conjunto de mecanismos intrínsecos que permitem que uma espécie tenha a capacidade de suportar a infecção e transmitir o agente em um novo repasto sanguíneo (KAMHAWI, 2002; MEYER, 1989). Portanto, está intimamente associada às barreiras que interferem na efetividade da infecção no vetor, pois o próprio processo digestivo é um cenário bastante adverso para o desenvolvimento do parasita (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012; KAMHAWI, 2006).

A incriminação de uma espécie como vetor está relacionada a parâmetros comportamentais que determinam a sua relação tanto com o hospedeiro, como com o agente. Tais critérios resumidamente são: preferência alimentar em hospedeiros que possam ser fontes de infecção, antropofilia, tolerância a ambientes onde a doença ocorre, altas densidades de modo a auxiliar na manutenção da infecção na natureza, longevidade que permita que o agente vença o período de incubação extrínseca, possibilidade de pelo menos um repasto sucessivo ao infeccioso e, finalmente, competência vetorial demonstrada (KILLICK-KENDRICK, 1990).



O estudo dos parâmetros envolvidos na capacidade vetorial em nível local permite, além de um melhor entendimento da dinâmica de transmissão no foco, identificar áreas de risco e fornecer informações relevantes para a vigilância epidemiológica e desenvolvimento de medidas de prevenção e controle (GALVIS-OVALLOS; CASANOVA; SEVÁ; GALATI, 2017).

Embora sejam conhecidos os aspectos epidemiológicos da leishmaniose e o papel dos flebotomíneos na transmissão de várias espécies de *Leishmania* nas Américas, a capacidade vetorial de espécies suspeitas raramente é avaliada (CASANOVA; NATAL; SANTOS, 2009). Em muitos casos, as espécies são apontadas como vetores obedecendo apenas a critérios de evidência epidemiológica, que geralmente se focam na coincidência da distribuição geográfica do inseto com a presença de casos, além da alta frequência e antropofilia do flebotomíneo.

## **1.5 Leishmanioses na Colômbia**

As leishmanioses estão incluídas entre as doenças que afetam de uma maneira desproporcional às populações mais vulneráveis que vivem em condições de pobreza (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Como esperado, a grande maioria de casos de leishmaniose na Colômbia ocorre nas áreas rurais (80%), e em pessoas do regime subsidiado de saúde (INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, 2022).

Historicamente, os casos de LC no país têm acometido mais a população masculina, em consequência da maior exposição ao contato com o vetor, devido a ocupações econômicas, como mineração, agricultura, extração de madeira, entre outras (VÉLEZ, 1998; VELEZ; HENDRICKX; ROBLEDO; AGUDELO,

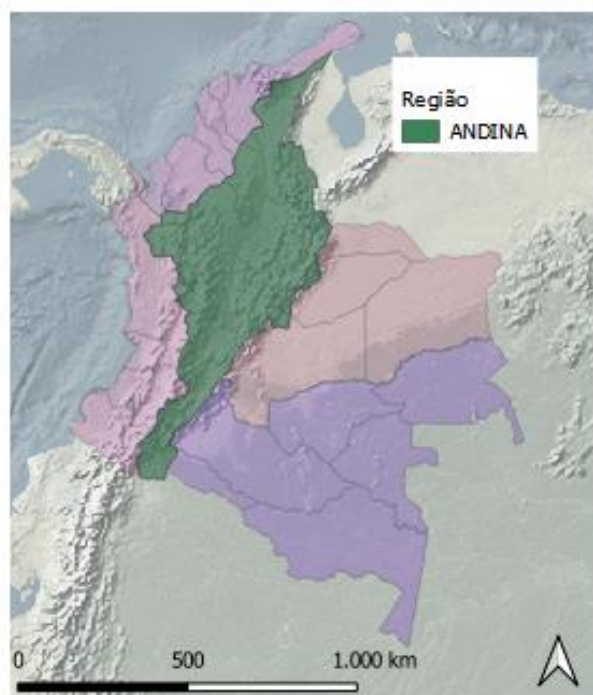
2001). Atualmente, embora continue a ser uma doença que predomina no sexo masculino (70%), pessoas em qualquer faixa etária que vivem em zonas endêmicas têm sido atingidas. As lesões localizam-se geralmente nos membros superiores (46%), inferiores (39%), face (18%) e tronco (16%) (INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, 2022).

Atualmente, a doença, com exceção da Ilha de San Andrés e Bogotá, é endêmica em todo o território colombiano, e estima-se que mais de 10 milhões de pessoas habitam áreas sob risco de transmissão do patógeno, principalmente em áreas rurais. No ano de 2022, de acordo com o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde Pública (SIVIGILA-INS, 2022), foram notificados 5.154 casos de leishmanioses, dos quais, 98% foram na forma de LC, 1,7% de LM e 0,3% (10 casos) de LV.

De acordo com o histórico da notificação das leishmanioses no país, no período de 2008 a 2018 foram registrados 110.366 casos em suas três formas clínicas. Desse total, 108.718 casos (98,5%) correspondem à LC, seguido pela LM, 1.404 casos (1,3%) e 244 casos (0,2%) de LV (INS, 2018).

### **1.7 Leishmanioses na Região Andina da Colômbia**

A Região Andina da Colômbia é caracterizada por um mosaico de regiões ecológicas: cerrado, florestas tropicais e áreas florestais com topografia, clima e vegetação diversos, devido às mudanças de altitude. Os Andes se estendem por todo o país, com três cordilheiras: Cordilheira Ocidental, Cordilheira Central e Cordilheira Oriental. Inclui tanto as montanhas quanto os vales interandinos de Magdalena e Cauca, em uma área de aproximadamente 305.000 km<sup>2</sup>. É a segunda maior região, e concentra 70% da população do país.



**Figura 1. Mapa das regiões naturais da Colômbia**

**Tabela 1. Distribuição anual do número de casos de leishmanioses na Colômbia e em sua Região Andina (RA), e percentual de casos em RA, período de 2007-2022.**

Ano	Colômbia	RA	% de casos em RA
2007	4451	3490	78%
2008	4233	3573	84%
2009	15455	13401	87%
2010	14842	12804	86%
2011	9240	7349	80%
2012	4831	3919	81%
2013	9422	8353	89%
2014	11667	10166	87%
2015	8877	7776	88%
2016	11847	11085	94%
2017	7827	7226	92%
2018	6425	5235	81%
2019	5991	4771	80%
2020	6158	4899	80%
2021	5316	4161	78%
2022	5154	3728	72%

Fonte: Estadísticas de Vigilancia Rutinaria, Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública –SIVIGILA

As regiões não correspondem a divisões político-geográficas do país, mas sim a zonas biogeográficas. A região Andina compreende então territórios dos

departamentos de Nariño, Cauca, Valle del Cauca, Huila, Tolima, Quindío, Risaralda, Caldas, Chocó, Antioquia, Cesar, Cundinamarca, Boyacá, Santander, Norte de Santander, Córdoba, Arauca, Meta, Caquetá, Casanare e Putumayo.

A região Andina acumula uma alta porcentagem dos casos das leishmanioses, sendo que a partir dos dados disponíveis no SIVIGILA, (2007-2022), mais de 78% de casos são apresentados nesta região (Tabela 1).

## **1.8 Generalidades do departamento de Caldas**

### **1.8.1 Localização geográfica**

O departamento de Caldas está localizado no centro oeste da região andina, está dividido em 27 municípios. Possui uma população estimada de 987.991 habitantes. A temperatura no departamento varia de acordo com a altitude e o relevo, alterada pelos ventos alísios do Nordeste e do Sudeste. No Leste da Cordilheira Central, os setores mais chuvosos estão localizados, entre 1.200 e 1.600 metros de altitude, onde a precipitação ultrapassa 3.000 mm por ano. Os setores com menos de 1.500 mm por ano estão localizados a 3.500 m de altura. A economia do departamento baseia-se principalmente nas atividades agrícolas, representadas pelo cultivo de café, abacate, cacau, algumas hortaliças e frutas, e no uso de seus recursos hídricos para geração de eletricidade (PND, 2022).

O município de Victoria está situado no Leste do departamento de Caldas, entre os contrafortes orientais da Cordilheira Central e o vale interandino do rio Magdalena (5°18'59"N, 74°54'45"O), uma circunstância que permite uma grande riqueza hidrográfica. O município tem uma área de 507 km<sup>2</sup> e apresenta uma

população estimada de 8.124 habitantes, 55% habitando na área rural (DANE, 2018).

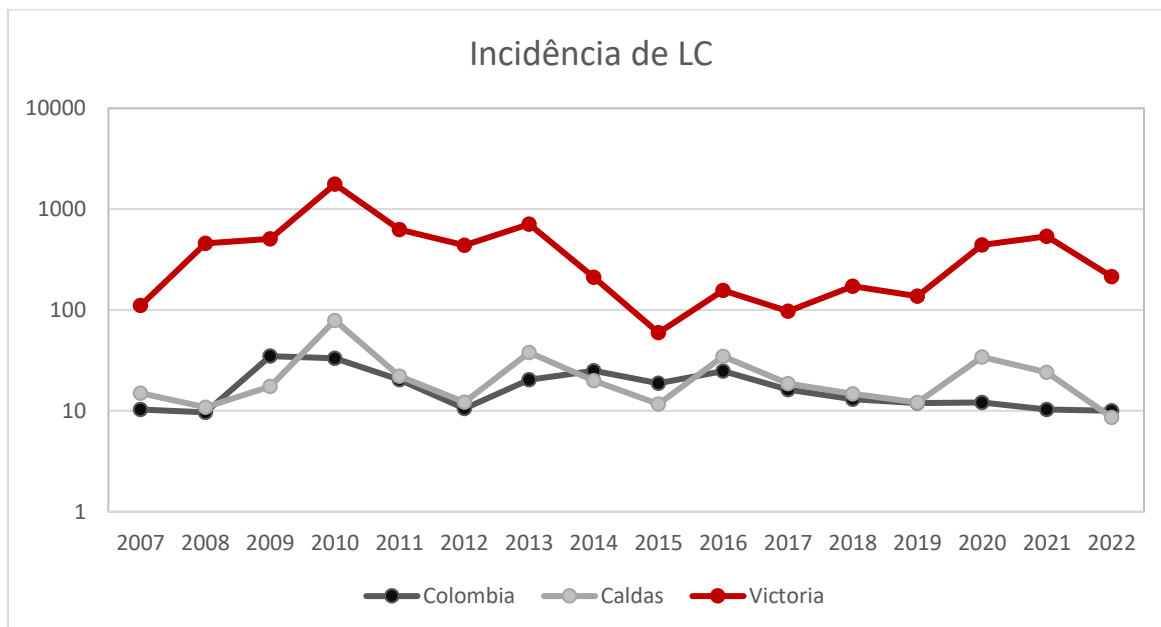
A temperatura média anual está inversamente relacionada à altitude, aumentando de 20°C em altitude de 1.475 metros acima do nível do mar para 28°C a 172 metros acima do nível do mar. A temperatura tem variação ao longo do dia. Diminui a partir das 16h, e começa a se elevar a partir das 06h, com médias de 30°C e máximas entre 35°C e 36°C. Durante os meses de verão, as mínimas registradas após às 06h apresentam valores médios próximos a 22°C (PDM de Victoria, 2007). De acordo com a classificação climática de Köppen o clima é Equatorial ou tropical úmido (Af). Apresenta temperatura média anual de 24.5°C e pluviosidade média anual de 3.129 mm (IDEAM, 2018).

### **1.8.2 Leishmanioses em Caldas**

Segundo o Sistema de Vigilância em Saúde Pública (SIVIGILA) no departamento de Caldas, foram relatados 2.151 casos de leishmanioses nos últimos 10 anos. O padrão de ocorrência da doença no departamento tem um comportamento semelhante ao reportado para o país, em geral, com uma média de 230 casos/ano e picos em 2010, 2013, 2016 e 2020, quando foram notificados até 772, 374, 343 e 342 casos, respectivamente (SIVIGILA, 2007-2022). Todavia, estes dados podem estar subestimados em razão de problemas sociais e conflito armado. Além disso, devem ser considerados outros fatores que afetam a ocorrência da doença, entre eles estão mudanças climáticas e ambientais, principalmente as associadas às obras de impacto ambiental.

O relatório apresentado pela Dirección Territorial de Salud de Caldas, em 2014, mostrou que em relação às características sociodemográficas, a doença em Caldas coincide com o que é mencionado pela OMS, ou seja, condições de

pobreza dos pacientes (VELEZ; HENDRICKX; ROBLEDO; AGUDELO, 2001) e o maior número de casos ocorrendo no sexo masculino (72%). Neste relatório, também se assinalou que o grupo mais afetado no período de 2001 a 2014 foi o das crianças na faixa etária de 10-14 anos, representando 14,6% do total de casos, seguido pelo grupo de crianças entre 1-4 anos (11,2%) e em terceiro lugar, as crianças entre 5-9 anos (10,1%). Dado que 35,9% do total de casos ocorrem em menores de 14 anos, sugere-se, que nesta região, a doença tenha transmissão domiciliar.



Fonte: Reporte anual de casos do SIVIGILA e dados populacionais do DANE.

**Figura 2. Incidência anual de casos de LC por 100.000 habitantes na Colômbia (linha preta), no departamento de Caldas (linha cinza) e no município de Victoria (linha vermelha), no período de 2007 a 2022.**

O departamento de Caldas é considerado como zona endêmica para a doença, mantendo incidências pouco maiores que a Colômbia. Os municípios que mais contribuem com casos são: Samaná, Norcasia, Victoria e Marquetalia

e são os que apresentam maior risco de LC, com incidências superiores a 100 casos por 100.000 habitantes (SIVIGILA-INS, 2022).

Na figura 2 é apresentada a incidência de casos de LC por 100.000 habitantes para o período de 2007 a 2022 para a Colômbia (linha preta), onde se pode observar que as mais elevadas ocorreram no ano de 2009 e 2010. Para o departamento de Caldas (linha cinza) e o município de Victoria (linha vermelha) o pico ocorreu em 2010. Em Caldas, a incidência atingiu 78,9 casos por 100.000 habitantes, enquanto que no município de Victoria foi de 1766 casos por 100.000 hab. Ainda na figura, pode-se notar que neste município a LC apresenta caráter hiperendêmico, com as incidências anuais frequentemente superiores a 100 casos por 100.000 hab.

O pico epidêmico de LC de 2009 e 2010 na Colômbia pode ser atribuído a uma combinação de fatores climáticos, econômicos e principalmente do contexto social no país. Nesses anos, a Colômbia esteve sob a influência do fenômeno climático conhecido como "El Niño", que teve um impacto significativo no clima, resultando em um aumento das temperaturas e um déficit grande de precipitação em grande parte do território nacional (PABÓN CAICEDO; MONTEALEGRE BOCANEGRA, 2017). O aumento da temperatura pode influenciar na diminuição do período do ciclo de vida dos flebotomíneos (ENDRIS; YOUNG; BUTLER, 1984) e aumento do número de gerações, consequentemente, intensificando a transmissão de leishmaniose.

No entanto, o que parece explicar melhor a situação em nível nacional e regional é o contexto social vivido pelo país de 2007-2011, devido ao confronto entre governo e grupos armados que mobilizou milhares de soldados para áreas selvagens e endêmicas da doença (VÉLEZ; ZULETA, 2020). Isso pôde ser

evidenciado pelo número de casos de LC em 2008, quando 90% foram registrados na população militar; em 2009, esse percentual aumentou para 98%; começou a diminuir em 2010 (94%), e em 2011, esse número reduziu para 65% (RODRÍGUEZ RUEDA; UBAQUE RUEDA, 2016).

O conflito armado também gerou mudanças nas dinâmicas sociais, como o aumento das atividades mineradoras, o deslocamento da população civil e a criação de corredores de conflito armado, que são áreas onde ocorriam constantes confrontos entre grupos armados. A maioria desses corredores estava estrategicamente localizada nos vales interandinos (VÉLEZ; ZULETA, 2020). Como resultado, o leste de Caldas foi especialmente afetado por essa situação (NARVÁEZ MEDINA, 2018), o que resultou em uma maior presença militar na área e um aumento no deslocamento da população civil.

Outra situação a ser considerada em nível departamental foi a construção da Central Hidrelétrica Miel I entre 1997 e 2002, no leste de Caldas. As mudanças e impactos ecológicos gerados por esse tipo de projetos costumam se manifestar anos depois, e é difícil estabelecer uma relação direta entre essas construções e um aumento nos casos de leishmaniose. No entanto, nos anos seguintes, foi observado nesses municípios um maior desenvolvimento econômico (RAMÍREZ JARAMILLO; DE AGUAS, 2021) e crescimento populacional, devido à presença de trabalhadores nesses projetos e população em geral.

### **1.9 Vigilância das leishmanioses na Colômbia**

No estabelecimento das bases da saúde pública e a vigilância epidemiológica na Colômbia (Lei de 1979) (DE SALUD PÚBLICA, 1979), foram estabelecidas normas de vigilância e controle epidemiológico para o diagnóstico,



prognóstico, prevenção e controle das doenças transmissíveis e não transmissíveis.

Esta tarefa seria centralizada através do Instituto Nacional de Saúde (INS) como sistema de referência nacional. Posteriormente a criação do Sistema de Vigilância em Saúde Pública (SIVIGILA) do INS que além de um boletim epidemiológico mensal sobre os principais eventos de notificação obrigatória, como as leishmanioses, fornece dados ao nível de município, para a tomada de decisões na prevenção e controle de doenças. A sistematização de informações sobre a dinâmica dos eventos que afetam a saúde pública, permite orientar políticas e planejamento de saúde.

Já as estratégias de controle da leishmaniose, na Colômbia, têm se baseado em medidas coletivas e ambientais, orientadas principalmente ao vetor e aos reservatórios. Atualmente as leishmanioses são de notificação obrigatória e com a criação do SIVIGILA como sistema centralizador de notificação de casos, foram estabelecidos programas de vigilância aplicáveis em todo o território.

Segundo a OPAS/OMS, a leishmaniose produz uma carga de doença de 2,35 milhões de DALYs (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), dos quais 2,3% ocorrem nas Américas. Com o objetivo de reduzir em 50% a letalidade da LV e em 50% a proporção de casos de LC em menores de 10 anos, implementou-se o Plano de Ação para fortalecer a vigilância e o controle das leishmanioses nas Américas para o período de 2017-2022 (PAHO, 2016). Alinhado com esse objetivo, o programa de vigilância na Colômbia se enquadra no plano decenal de saúde 2012-2021 e na respectiva estratégia de gestão

integral de doenças transmitidas por vetores (EGI-ETV). Nesse sentido, o programa tem como um dos objetivos a redução da carga das leishmanioses, tendo como metas a redução da letalidade da LV para menos de 1% em todas as entidades territoriais, e a redução da morbidade dessas parasitoses para menos de 100 casos por 100.000 habitantes em risco, nos focos intervencionáveis de áreas endêmicas do país.

O Protocolo de Vigilância das Leishmanioses (2022) inclui nove seções onde são estabelecidas as obrigações e deveres de cada uma das partes envolvidas no sistema de vigilância (autoridades nacionais, departamentais, distritais e municipais). Tem como objetivos principais identificar as características demográficas e sociais dos casos no território, definir padrões de ocorrência e detectar antecipadamente alterações nesses padrões, além de identificar fatores de risco para orientar medidas de intervenção e acompanhar os estudos de foco.

O INS, através de estratégias de vigilância, deve analisar a situação de saúde do país e definir as áreas prioritárias de intervenção, apoiar os departamentos no desenvolvimento das ações de vigilância e controle epidemiológico, a fim de orientar tanto a ação individual (gestão e tratamento de casos) quanto coletiva, e a divulgação dos resultados da vigilância. De acordo com este manual, cabe às Secretarias Departamentais e Distritais de Saúde coordenar o desenvolvimento e operação do Sistema no seu território, cabendo às Secretarias Municipais e Locais de Saúde garantir a infraestrutura e a equipe humana para a gestão da vigilância.

### **1.9.1 Vigilância entomológica de vetores das leishmanioses na Colômbia**

A vigilância de vetores das leishmanioses surge como parte fundamental nos estudos de foco contemplados no Protocolo de Vigilância. O grupo de Entomologia do INS lidera o planejamento, execução e análise das atividades de vigilância entomológica de vetores de doenças como febre amarela, leishmanioses, dengue, doença de Chagas, malária, encefalite equina venezuelana e oriental, rickettsioses e vigilância da resistência a inseticidas.

O objetivo dessa vigilância é orientar e avaliar as medidas de prevenção e controle vetorial e, assim, contribuir para a redução da transmissão dessas doenças, além da elaboração e atualização dos mapas de distribuição dos vetores em nível nacional (INS, 2019).

Como frequentemente ocorre, nos países em desenvolvimento, os problemas são muitos e os recursos poucos. Assim, embora exista um protocolo do que deve ser um programa de vigilância entomológica, cada departamento é autônomo na forma como prioriza seus problemas e como seus recursos são investidos. O INS propõe então uma vigilância sentinela, e quando há um aumento atípico de registros de casos no SIVIGILA, o que se recomenda, de acordo com as diretrizes estabelecidas, é realizar um estudo de foco completo, mas, às vezes, a única medida é enviar pessoal técnico para fumigar a área do surto.

Existem protocolos de vigilância epidemiológica, porém não há avaliação das ações de vigilância e controle de vetores incorporadas aos programas para tomada de decisão. A adoção de novas tecnologias para melhorar a vigilância

entomológica é difícil e não é prioridade na agenda de pesquisas (ROMERO; SÁNCHEZ, 2007).

### **1.10 Justificativa**

A leishmaniose cutânea representa um desafio significativo na Colômbia devido ao alto número de casos, especialmente na Região Andina. No departamento de Caldas, essa doença é um problema de saúde pública, com registros constantes de casos, principalmente na sub-região conhecida como Magdalena Caldense. Entre os municípios dessa sub-região, Victoria se destaca com as maiores incidências anuais.

Para contribuir no enfrentamento dessa problemática desenvolvemos uma revisão narrativa abrangente sobre os vetores dos agentes das leishmanioses na Colômbia, com o objetivo de coletar e analisar informações atualizadas sobre as espécies envolvidas na transmissão da doença, assim como, avaliamos alguns parâmetros da capacidade vetorial de espécies de flebotomíneos que ocorrem em área endêmica de LC, no departamento de Caldas.

Os casos de LC nessa região estão associados a indivíduos que residem em áreas remotas, distantes dos centros urbanos, e enfrentam dificuldades para acessar os serviços de saúde. Essas comunidades frequentemente vivem em condições precárias, com habitações rurais que possuem piso de terra e falta de infraestrutura básica de saneamento. Além disso, a responsabilidade pelo manejo dos resíduos é atribuída à própria comunidade.

Dentre as atividades de subsistência das famílias locais, inclui-se a criação de galinhas e porcos nas proximidades das residências, assim como pequenas plantações de frutas cítricas, abacateiros e seringueiras. Essas práticas

familiares contribuem para a criação de um ambiente propício à presença de flebotomíneos, além de favorecer o estabelecimento e aumento da densidade de espécies vetoradas.

Considerando a endemicidade da doença no departamento de Caldas e a falta de conhecimento sobre sua dinâmica e complexidade de transmissão, acreditamos que um melhor conhecimento sobre a ecologia e diversidade das espécies de flebotomíneos e, enfaticamente, sobre os vetores dos agentes causais poderá contribuir com um programa de vigilância e controle mais eficaz. Isto porque, as ações a serem desenvolvidas têm embasamento em informações atualizadas e locais; portanto, fundamentais para a tomada de decisões em programas de vigilância (WHO, 2012).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar as evidências de vetores de *Leishmania* spp. na Colômbia baseados no modelo da capacidade vetorial.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Analisar com base em revisão de literatura as evidências de vetores de agentes das leishmanioses na Colômbia.
- Analisar a distribuição espaço-temporal das espécies de flebotomíneos mais abundantes em área endêmica de leishmaniose cutânea.
- Descrever a estrutura ecológica da comunidade de flebotomíneos no local de estudo.

- Investigar a circulação de *Leishmania* sp. nos flebotomíneos coletados no local de estudo.
- Investigar as fontes sanguíneas dos flebotomíneos e inferir as interações ecológicas vetor-hospedeiro.

### **3. MATERIAS E MÉTODOS**

#### **3.1 Análises dos critérios de incriminação vetorial nas espécies de flebotomíneos envolvidas na transmissão da doença**

Foi conduzida uma revisão narrativa e análise crítica dos estudos de flebotomíneos na Colômbia, abrangendo qualquer parâmetro relacionados à incriminação vetorial, publicados no período de 1981 a 2022.

##### **3.1.1 Seleção de estudos**

Foram selecionados artigos científicos originais, publicados em inglês ou espanhol, que abordaram diversos parâmetros da capacidade vetorial, incluindo investigações da fauna flebotomínea em estudos de foco relacionados a qualquer manifestação clínica das leishmanioses, estudos experimentais sobre competência vetorial, detecção de leishmânias ou hábitos alimentares.

Artigos de revisão, estudos de previsão ou modelagem da distribuição ou presença de flebotomíneos, bem como estudos de inventário entomológico e literatura cinza, foram excluídos. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar.

Para a busca de literatura foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “cutaneous leishmaniasis, sand fly species, Colombia”, “cutaneous leishmaniasis

vectors Colombia”, “leishmaniasis endemic focus”, “natural infection vector leishmaniasis Colombia”, “endemic foci leishmaniasis Colombia”, “focus endemics leishmaniasis Colombia”. Na Scielo a pesquisa incluiu: “leishmaniasis lutzomyia Colombia”, “leishmaniasis vectores Colombia”, “flebotomos leishmaniasis Colombia”, “infección natural vector leishmaniasis Colombia”, “infección natural flebotomos leishmaniasis Colombia”. E no Google Scholar: “cutaneous leishmaniasis sand fly species Colombia”.

### **3.1.2 Classificação de vetores de leishmanioses na Colômbia**

Realizou-se uma classificação dos flebotomíneos envolvidos na transmissão dos agentes das leishmanioses na Colômbia, com base nos critérios de incriminação vetorial propostos por KILLICK-KENDRICK (1990). Esses critérios incluíram: i) distribuição coincidente com a presença de casos humanos; ii) abundância da espécie no foco ativo; iii) hábito alimentar, classificado com base em evidências de antropofilia; iv) detecção de infecção natural; v) competência vetorial.

Seguindo esses critérios, os flebotomíneos foram classificados em cinco grupos: 1) vetores comprovados, que atendiam a todos os critérios estabelecidos; os demais grupos foram incluídos como vetores suspeitos: 2) com evidência robusta, que atendiam a quatro critérios, faltando apenas a demonstração de competência vetorial, mas em todas as espécies foi possível isolar e identificar a espécie de *Leishmania*; 3) evidência forte, incluindo espécies em que a competência vetorial foi demonstrada, mas a detecção de infecção natural foi feita apenas por meio de DNA; 4) evidência moderada, que engloba espécies frequentemente encontradas com alta abundância nos focos ativos de

leishmaniose, com detecção de DNA do parasita, mas sem evidências de competência vetorial; 5) evidência fraca, que engloba espécies sem demonstração de competência vetorial, com poucas evidências de antropofilia e infecção natural detectada apenas por meio de DNA.

### **3.2 Caracterização da área do estudo**

O estudo de vetores em área endêmica de LC foi realizado na área rural do município de Victoria situado no leste do departamento de Caldas (5°18'59"N 74°54'45"O).

O município tem uma área de 507 km<sup>2</sup> e uma altitude média de 710 metros, e sua economia depende basicamente de atividades derivadas da agricultura, principalmente café, borracha, cacau, cana, cítricos, abacates e pecuária, como a criação de gado.

As coletas foram realizadas em dois períodos, começando em setembro de 2019 a fevereiro de 2020, e devido à pandemia da COVID-19, foram suspensas e retomadas em novembro de 2020 até outubro de 2021.

### **3.3 Coleta de flebotomíneos**

Para a realização das capturas, foram selecionadas seis residências. A seleção dos pontos de captura foi baseada nos seguintes critérios: ocorrência de casos autóctones de LC nos seis meses anteriores ao início do estudo, presença de condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento de flebotomíneos nos domicílios, como presença de galinheiros, criação de porcos e vegetação próxima, além do consentimento verbal dos moradores. Um dos cômodos da casa foi designado como intradomicílio, e a área circundante, até 20 metros de distância, foi considerada peridomicílio. A coleta de flebotomíneos foi realizada



usando armadilhas luminosas do tipo CDC, no intradomicílio e no peridomicílio das residências selecionadas, durante três noites consecutivas cada mês, por 18 meses.

Também foram feitas capturas de flebotomíneos usando armadilha de Shannon, instaladas no extradomicílio, que eram áreas com resquícios de floresta próximas às casas.

Após o recolhimento das armadilhas, os espécimes foram sacrificados com acetato de etila e armazenados em etanol 70%, para sua posterior identificação.

As fêmeas capturadas na armadilha Shannon e nas armadilhas CDC do terceiro dia de coleta foram conservadas em etanol para investigação de *Leishmania* e da fonte sanguínea, no caso das ingurgitadas, por métodos moleculares.

Todos os espécimes foram submetidos à clarificação química, segundo método descrito por FORATTINI (1973) e posterior identificação taxonômica, usando as chaves de GALATI (2021).

### **3.4 Distribuição sazonal**

A distribuição sazonal foi avaliada por meio da instalação mensal das armadilhas luminosas tipo CDC. A coleta foi feita por três noites consecutivas em seis pontos fixos (residências) durante toda a amostragem dos flebotomíneos.

#### **3.4.1 Análises dos fatores relacionados à distribuição temporal**

Para as análises da distribuição espaço-temporal dos flebotomíneos, foram utilizadas o número de espécimes mensal nos 18 meses de captura, além de dados das variáveis meteorológicas, temperatura e precipitação. Os dados climáticos foram obtidos de uma estação meteorológica localizada a 24,5 km do

local de estudo e operada pelo Instituto Colombiano de Hidrologia, Meteorologia e Estudos Ambientais-IDEAM (por sua sigla em espanhol).

A consistência da série temporal de precipitação de quatro anos foi avaliada com dois testes estatísticos não paramétricos: Mann-Kendall para detectar possíveis lacunas ou tendências e somas cumulativas (Cusums) para testar mudanças nos dados de precipitação acumulada usando Tendência/Mudança V1. 0,2.

A associação entre as variáveis climáticas (temperatura e precipitação acumulada) e a frequência absoluta de flebotomíneos foi avaliada por meio do teste não paramétrico de correlação de Spearman, sendo consideradas como associadas as variáveis com valores estatisticamente significantes no nível de 95%.

### **3.5 Estrutura ecológica da comunidade**

A análise da distribuição e diversidade de espécies foi realizada utilizando a metodologia descrita por SILVEIRA NETO; MONTEIRO; ZUCCHI e DE MORAES (1995) e o software ANAFU. As espécies foram classificadas em três categorias: constantes (presentes em mais de 50% das capturas), acessórias (presentes em 25-50% das capturas) ou acidentais (presentes em menos de 25% das capturas).

A abundância das espécies foi realizada utilizando o Índice Padronizado de Abundância de Espécies (SISA), conforme descrito por ROBERTS e HSI (1979). Os valores desse índice variam de 0 a 1, sendo 1 indicativo da maior abundância.

Para comparar as frequências e a riqueza de espécies de flebotomíneos entre os locais de captura, foram empregados testes de Kruskal-Wallis e

Wilcoxon para comparações pós-hoc. As análises foram conduzidas utilizando o software PAST versão 4.10, considerando-se significativo o nível de 0,05.

A curva cumulativa de espécies foi obtida por meio de dois estimadores não paramétricos de abundância para amostras de alta e baixa riqueza (Chao 1 e ACE), conforme descrito por BASUALDO (2011), a fim de analisar a riqueza de espécies e o esforço amostral. Essa análise foi realizada utilizando o programa EstimatesS (V. 9.1.0), com 1000 randomizações dos conjuntos de dados e intervalos de confiança de 95%.

Os índices de diversidade (H) e equitabilidade (J) de Shannon foram utilizados para estimar a riqueza de espécies e a equitabilidade de abundância.

### **3.6 Interações ecológicas usando métodos moleculares**

Das fêmeas conservadas para detecção de *Leishmania* e fonte alimentar, foram retiradas a cabeça e terminália (últimos segmentos abdominais) para clarificação, montagem e identificação da espécie. O tórax e abdômen de fêmeas da mesma espécie foram agrupados segundo local, data e ambiente de captura. As fêmeas ingurgitadas foram processadas individualmente.

#### **3.6.1 Extração de DNA**

A extração do DNA foi realizada utilizando kits de extração de DNA de tecido SaMag (Sacace, Itália), os quais utilizam o sistema automatizado de extração de ácido nucleico SaMag-12 para a extração do DNA genômico (Samaga, Cepheid, Itália). O processo de extração envolveu as etapas de lise, ligação, lavagem e eluição. Inicialmente, foi realizada uma etapa de maceração mecânica antes de seguir o protocolo de extração de DNA. O DNA extraído foi armazenado a -20°C

para posterior amplificação utilizando o método da reação em cadeia da polimerase (PCR).

### 3.6.2 Detecção de DNA de *Leishmania*

Para detecção de *Leishmania*, as fêmeas foram agrupadas em pools por espécie, data e local de coleta. Foi feita uma PCR, tendo como alvo um fragmento específico do gene *hsp70* de aproximadamente 593 pares de bases, usando os primers: F25 (50-GGACGCCGGCACGATTKCT-30) e R617 (50-CGAAGAAGTCCGATACGAGGGA-30). A PCR foi feita seguindo o protocolo descrito por MONTALVO; FRAGA; MAES; DUJARDIN *et al.* (2012), com modificações para uso de Master Mix (Quiagen), para um volume final de reação de 50 µL, 25 µL de Master Mix (2X), 0.8 µM de cada primer e 2 µL de DNA. Como controle negativo foi utilizada uma reação sem DNA contendo água e como controle positivo DNA de *L. (V.) braziliensis* cepa UA301 e *L. (V.) panamensis* cepa UA140 extraídos de cultura.

As condições de amplificação foram: 95°C por 5 min, seguido por 35 ciclos de 94°C por 40 seg, 61°C por 1 min e 72°C por 1 min, com uma extensão final de 72°C por 10 min. Os produtos da PCR obtidos foram visualizados em eletroforeses com gel de agarose a 2% e corados com GelRed e submetidos à corrida eletroforética a 90 v por 50 min.

Os produtos das amostras positivas foram submetidos à digestão com a enzima de restrição *BsaJI* (MBI Fermentas) sem purificação prévia. A análise do Polimorfismo do Comprimento do Fragmento de Restrição (RFLP-PCR) seguiu o protocolo de MONTALVO; FRAGA; MAES; DUJARDIN *et al.* (2012). A reação foi feita num volume final de 20 µL, contendo 4 µL do mix da enzima (2U de *BsaJI* e 2 µL de buffer 10X, proporcionado pelo fabricante) e 16 µL do produto de PCR.

As reações foram incubadas por 3 horas a 55°C. Os padrões de restrição foram analisados por eletroforese em gel de agarose a 4% a 90V. 2.3.2

### **3.6.3 Identificação da fonte alimentar**

Para identificação da fonte alimentar a partir de vertebrado, foi feita uma PCR para amplificação do fragmento de 215 pares de bases, da subunidade menor do gene ribossomal 12S, usando os primers L1085 (50 -CCC AAA CTG GGA TTA GAT ACC C-30) e H1259 (50-GTT TGC TGA AGA TGG CGG TA-30). A amplificação por PCR foi realizada num volume de 20 µl, contendo 10 ng do DNA total extraído, 1× tampão suplementado, 0,2 mM de cada dNTP; 0,5 µM de cada primer; e uma unidade de Taq polimerase. A PCR foi conduzida em 35 ciclos de 95°C por 30 s, 57°C por 15 s e 72°C por 30 s, com uma extensão final de 72°C (KITANO; UMETSU; TIAN; OSAWA, 2007).

Após a amplificação por PCR, os produtos foram purificados e submetidos ao sequenciamento Sanger. As sequências obtidas passaram por uma edição utilizando o software SeqTrace. As fontes alimentares foram inferidas usando o BLASTn contra um conjunto de dados curados do GenBank, considerando um critério de 95% de identidade mínima e um valor de correspondência de 10. Uma vez determinada a provável fonte de sangue (vertebrado), a distribuição geográfica da espécie na área de estudo foi corroborada.

### **3.6.4 Análise de interações entre hospedeiros, *Leishmania* e flebotomíneos**

A análise das interações foi conduzida de maneira descritiva. Para comparar as capturas entre diferentes ambientes (intra e peridomiciliar) e a proporção de fêmeas ingurgitadas para cada espécie, foi realizado um teste de

$\chi^2$ . Todas as análises foram realizadas utilizando o software PAST versão 4.10, e os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Para estimar a taxa de infecção nas amostras positivas para *Leishmania*, foi calculada a Taxa Mínima de Infecção (MIR) de acordo com PAIVA; SECUNDINO; NASCIMENTO; PIMENTA *et al.* (2006), utilizando a seguinte fórmula:  $MIR = (\text{Número de grupos positivos/pools}) \times 100 / \text{Total de flebotomíneos processados}$ . Além disso, um diagrama Circos foi elaborado para visualizar as interações entre as espécies de flebotomíneos, fontes sanguíneas e *Leishmania*, bem como suas frequências correspondentes.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados deste projeto serão apresentados em um manuscrito e dois artigos.

O manuscrito “*Evidências sobre Vetores da Leishmaniose na Colômbia: O Que Sabemos e Para Onde Devemos Avançar*”, ainda não submetido para publicação, é uma revisão narrativa-crítica, baseada em parâmetros da capacidade vetorial, sobre as evidências existentes para algumas espécies serem consideradas como vetores de agentes das leishmanioses na Colômbia.

O artigo “*Diversity and temporal distribution of sand flies in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Centre-West Colombia*” foi publicado em: *Journal of Medical Entomology*, XX(XX), 2023, 1–8. <https://doi.org/10.1093/jme/tjad040>. Nele são apresentados alguns achados do projeto, quanto à diversidade de espécie de flebotomíneos, sua possível relação com variáveis meteorológicas, e

com os locais de coleta (referente ao domicílio). O papel de algumas espécies como possíveis vetoras é discutido.

Finalmente é apresentado o artigo *Ecological interactions of sand flies, hosts, and Leishmania panamensis in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Colombia*, publicado em: *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 17(5): e0011316. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011316>. Neste artigo são analisadas as possíveis interações de algumas espécies de flebotomíneos com a fauna local de vertebrados, por meio de análises da ingesta sanguínea de fêmeas (por métodos moleculares). Discute-se os locais de interação das espécies mais frequentes tanto dos flebotomíneos, quanto dos mamíferos. A discussão é feita à luz do que já se conhecia sobre as preferências alimentares dessas fêmeas. Além disto, detectou-se infecção natural com *L. (V.) panamensis* em *Ny. yuilli yuilli* e *Ps. ayrozai*.

#### **4.1 Manuscrito 1:**

### **Vetores da Leishmaniose na Colômbia, estudo baseado em evidências: O que sabemos e para onde devemos avançar**

Laura Posada-López López, Eunice A. B. Galati, Fredy Galvis-Ovallos

Manuscrito a ser submetido à publicação

#### **Resumo**

Das mais de 172 espécies de flebotomíneos registradas na Colômbia, muitas têm sido apontadas como possíveis vetores das leishmanioses. No entanto, o potencial real de uma espécie transmitir um patógeno depende de parâmetros específicos, que raramente são avaliados. O objetivo deste estudo foi revisar as evidências existentes dos parâmetros de incriminação vetorial dos flebotomíneos na Colômbia e identificar lacunas no conhecimento em relação à capacidade vetorial. Foi realizada uma revisão narrativa e crítica dos estudos de flebotomíneos realizados entre 1981 e 2022. Foram selecionados 49 artigos que abordavam algum parâmetro relacionado à capacidade vetorial. O estudo reuniu evidências para classificar 26 espécies como vetores dos agentes das leishmanioses na Colômbia. Os flebotomíneos foram classificados em cinco grupos com base em critérios como abundância, hábito alimentar, detecção de infecção natural, competência vetorial e distribuição coincidente com casos humanos. Alguns foram considerados vetores comprovados, enquanto outros foram classificados como vetores suspeitos com evidências robustas, fortes, moderadas ou fracas. Os estudos mais recentes têm se baseado principalmente em métodos moleculares, em detrimento de estudos ecológicos, o que resultou



em lacunas no conhecimento sobre as espécies endêmicas e em falta de informações sobre parâmetros ecológicos relevantes.

## **Introdução**

As leishmanioses são doenças causadas pela infecção por Trypanosomatidae, principalmente, do gênero *Leishmania*; no qual, pelo menos 21 espécies patogênicas para humanos têm sido reconhecidas [1, 2]. Este grupo de doenças é endêmico em 99 países, com incidência anual entre 0,9-1,6 milhões de novos casos [3]. As leishmanioses apresentam diversos quadros clínicos, com manifestações classificadas basicamente em dois grupos, leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose tegumentar (LT), sendo esta a mais comum.

A LT apresenta uma variedade de formas, desde lesões cutâneas ulceradas localizadas, disseminada com lesões papulares, difusa com lesões nodulares não ulceradas e até mesmo algumas lesões mucocutâneas [4-6].

Na América, a notificação de casos de leishmanioses ocorre em 17 países, sendo a Colômbia o país com o segundo maior número de casos, depois do Brasil [7]. Em 2022, neste país foram notificados 5.154 casos, sendo 98% de LT [8].

Insetos da subfamília Phlebotominae são responsáveis pela transmissão dos agentes causadores das leishmanioses. Esta subfamília agrupa atualmente 1.060 espécies no mundo, 555 delas presentes no continente americano [9], das quais, 56 foram relatadas como vetores comprovados ou suspeitos de parasitas das leishmanioses [10].

Na literatura, comumente, o relato de espécies apontadas como potenciais vetores biológicos de agentes fundamenta-se na associação epidemiológica,

entre o encontro de determinadas espécies com elevadas frequências nos focos de transmissão das doenças causadas por esses patógenos, antropofilia, e às vezes, algum tipo de evidência de infecção natural pelo agente. Todavia, o real potencial de uma espécie transmitir um patógeno depende, além dos aspectos intrínsecos do vetor, de parâmetros de sua capacidade vetorial [11], sendo esses raramente avaliados [12].

Na Colômbia têm-se registros de pelo menos 172 espécies de flebotomíneos [13], sendo que 10% têm sido apontadas como possíveis vetores de agentes das leishmanioses. Essas espécies de acordo com a classificação de Galati [14] pertencem aos gêneros *Lutzomyia* França, 1924, *Nyssomyia* Barretto, 1962, *Pintomyia* Costa Lima, 1932, *Psychodopygus* Mangabeira, 1941, e *Bichromomyia* Galati, 2003.

Nos programas de controle das leishmanioses, são fundamentais ações de vigilância entomológica. Para isto, o conhecimento da capacidade vetorial das espécies de flebotomíneos em transmitir um determinado agente é informação fundamental para a delimitação de áreas de risco e planejamento de medidas de prevenção e controle. Na Colômbia, embora a realização de estudos entomológicos associados às leishmanioses sejam frequentes, evidências sobre o papel das espécies vetoras de *Leishmania* spp. no país são escassas [15-18]. Portanto, este estudo teve por objetivo fazer uma revisão das evidências existentes dos parâmetros de incriminação vetorial dos flebotomíneos da Colômbia e identificar lacunas no conhecimento em relação à capacidade vetorial.

## **Metodologia**

### **Tipo de estudo**

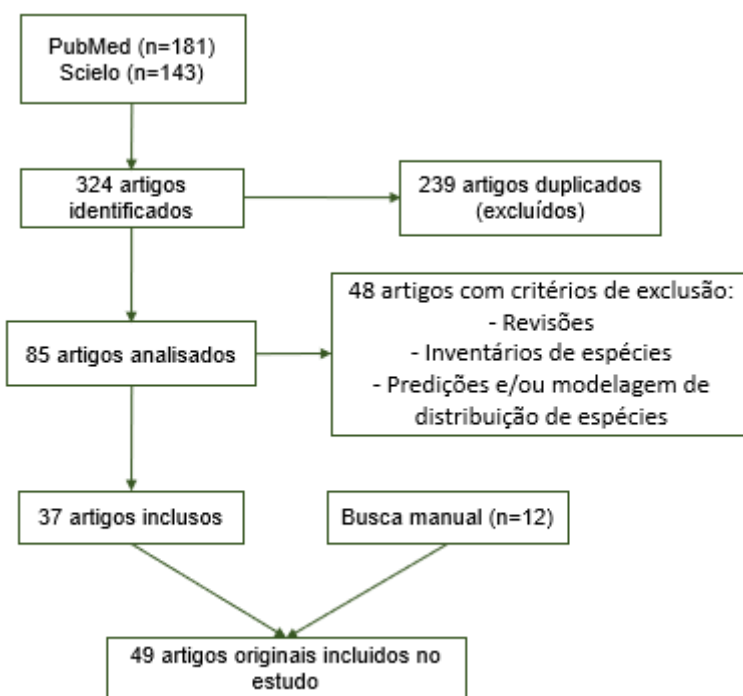
Foi realizada uma revisão narrativa e análise crítica dos estudos de flebotomíneos na Colômbia, realizados no período entre 1981-2022.

### **Busca de artigos**

Foram selecionados artigos científicos originais, publicados em inglês ou espanhol abordando qualquer parâmetro da capacidade vetorial incluindo assuntos sobre investigação da fauna flebotomínea em estudos de foco de qualquer manifestação clínica da leishmaniose, estudos experimentais sobre competência vetorial, detecção de leishmânias ou hábito alimentar. Foram excluídos artigos de revisão, artigos de previsão ou modelagem sobre distribuição ou presença de flebotomíneos, bem como estudos sobre inventários entomológicos (Figura 1). A literatura cinza não foi pesquisada. Nenhum limite de data foi aplicado. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases Pubmed, Scielo e Google Scholar. Para a busca de literatura foram utilizados os seguintes termos: “cutaneous leishmaniasis, sand fly species, Colombia”, “cutaneous leishmaniasis vectors Colombia”, “leishmaniasis endemic focus”, “natural infection vector leishmaniasis Colombia”, “endemic foci leishmaniasis Colombia”, “focus endemics leishmaniasis Colombia”. Na Scielo a pesquisa incluiu: “leishmaniasis lutzomyia Colombia”, “leishmaniasis vectores Colombia”, “flebotomos leishmaniasis Colombia”, “infección natural vector leishmaniasis Colombia”, “infección natural flebotomos leishmaniasis Colombia”. E no Google Scholar: “cutaneous leishmaniasis sand fly species Colombia”.

## Seleção de estudos

Foram identificados 324 artigos na busca realizada, sendo 181 provenientes do PubMed e 143 do Scielo. No entanto, após a detecção de artigos duplicados, um total de 239 foram excluídos. Dos 85 artigos restantes, uma análise preliminar foi conduzida, resultando na exclusão de 48 deles por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Esses 48 artigos, portanto, não foram considerados na análise final.



**Figura 1.** Fluxograma de estratégia de busca

Foi realizada uma leitura de texto completo dos artigos restantes e os resultados foram sintetizados a modo de ter só os relacionados aos parâmetros de incriminação. A partir desta leitura foi feita uma busca manual partindo das referências destes artigos e que não entraram na busca inicial. Também foi feita uma última busca no Google Scholar e se incluíram 12 artigos mais no estudo.

A lista final foi composta por 49 artigos (figura 1). Não foram realizadas análises estatísticas.

### **Definição dos critérios adotados para a classificação dos vetores**

Nos estudos de vetores, conceitos como competência, capacidade, suscetibilidade à infecção ou vetores permissivos aparecem constantemente, com os seguintes entendimentos.

Competência vetorial é definida por mecanismos intrínsecos que permitem a uma espécie de flebotomíneo suportar o desenvolvimento do parasita e conseguir transmiti-lo em uma nova ingestão de sangue [19, 20]. Algumas espécies permitem inclusive o desenvolvimento de mais de uma espécie de *Leishmania* “vetores permissivos” [21, 22].

A capacidade vetorial é definida como o número de picadas potencialmente infectivas que a população de uma determinada espécie distribuiria após alimentar em um hospedeiro infectado [23]. Pode-se dizer, portanto, que a capacidade vetorial é a capacidade que a população de uma espécie de flebotomíneo apresenta em transmitir o patógeno para uma ou mais populações de hospedeiros, ou seja levar adiante a transmissão efetiva do patógeno, o que dependerá do ajuste de uma série de elementos determinados pela paisagem, biologia dos hospedeiros, patógenos e do próprio vetor [24, 25]. Esse ajuste e modelagem sobre a transmissão de doenças vetoriais têm sido baseados nos postulados de Killick-Kendrick [26] para a incriminação de um vetor que consideram os parâmetros intrínsecos e comportamentais dos vetores, e sua relação tanto com o patógeno quanto com o hospedeiro. Esses parâmetros, numa abordagem antropocêntrica, incluem para a população de vetores, a sua

distribuição geográfica coincidente com a da doença no homem, alta densidade para manter a infecção na natureza, antropofilia, sobrevivência suficiente para garantir o período de incubação extrínseca do parasita (intervalo de tempo entre a ingestão de sangue infectado e o aparecimento de formas infectantes do parasita no tubo digestório) e competência vetorial demonstrada [26].

### **Classificação quanto a capacidade vetorial dos flebotomíneos em transmitir agentes de leishmanioses**

Os flebotomíneos, segundo o atendimento aos critérios de incriminação vetorial, foram classificados em cinco categorias. Tais critérios incluíram: i) abundância da espécie no foco ativo, designada em relação ao número de fontes bibliográficas que a citam como pouco frequente, frequência moderada, frequente ou muito frequente, apontadas com o símbolo (+), dependendo da intensidade (Figura 2); ii) hábito alimentar, classificado segundo evidências sobre a antropofilia da espécie, seja pelo método de captura ou por detecção de fontes sanguíneas; iii) detecção da infecção natural, avaliada por três métodos, presença de flagelados no intestino, isolamentos em culturas ou detecção de DNA de *Leishmania*; iv) competência vetorial, considerada quando o artigo inclui resultados de infecção experimental; e v) distribuição coincidente com a presença de casos humanos, avaliada pelo número de fontes bibliográficas que citam a presença de flebotomíneos no foco ativo.

Seguindo os critérios acima, os flebotomíneos foram classificados em cinco grupos: 1) vetores comprovados, com as espécies que atendem a todos os critérios estabelecidos; os outros grupos foram incluídos em vetores suspeitos (2): 2.1) com evidência robusta, o grupo que atendeu quatro critérios, faltando

só a competência vetorial demonstrada, mas em todas as espécies foi possível obter isolamento e identificação da espécie de *Leishmania*; 2.2) evidência forte, inclui as espécies que mesmo com competência vetorial demonstrada a detecção de infecção natural tem sido apenas por DNA; 2.3) evidência moderada, inclui o grupo de espécies que frequentemente são encontradas com alta abundância nos focos ativos da leishmaniose, com DNA do parasita também detectado, mas não há evidências de sua competência vetorial; e 2.4) evidência fraca, o grupo de espécies que além de não ter competência vetorial demonstrada, tem pouca evidência de antropofilia, e a infecção natural foi por detecção de DNA. Não foi possível incluir a sobrevivência por espécie pois é um aspecto raramente avaliado.

## **Resultados**

A busca no banco de dados identificou 324 artigos. Um total de 239 artigos foram excluídos como estudos duplicados. Os títulos e resumos dos 85 artigos restantes foram selecionados para inclusão. Quarenta e oito artigos preenchem algum critério de exclusão. No total, 37 artigos foram retidos. Depois da análise dos artigos, foi feita uma busca adicional e foram incluídos mais 12 artigos.

Foram analisadas as evidências encontradas em 49 artigos sobre estudos focais, tanto da LV quanto da LT. As evidências sobre vetores comprovados ou potenciais vetores foram extraídas e apresentadas na Figura 2, incluindo o número de estudos que fornecia a mesma evidência.

### **Espécies que atendem aos cinco critérios da capacidade vetorial:**

Foram encontrados 35 artigos, que suportam o status de vetores comprovados de cinco espécies de flebotomíneos na Colômbia:

***Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis***, encontrada como espécie dominante em alguns focos de LV, principalmente em Santander [27, 28] e Cundinamarca [17, 29], tem sido encontrada em focos de LT, mas com baixíssima abundância [30].

A competência de *Lu. longipalpis* para *L. (L.) infantum chagasi* foi confirmada pela obtenção de isolados a partir do inseto [17, 29] e infecção natural com essa mesma espécie [31]. Travi, Ferro [32] também fizeram xenodiagnóstico em cães, tanto polissintomáticos quanto oligossintomáticos, com resultados positivos em ambos os casos.

A espécie se mostrou permissiva para a infecção por *L. (V.) braziliensis* também [33]. Pela facilidade de manutenção desta espécie em condições de laboratório, e sua abundância em diversas localidades do Brasil, é uma espécie amplamente estudada, em termos de capacidade vetorial [34].

***Lutzomyia (Tricholateralis) gomezi*** foi registrada pela primeira vez na Colômbia por Barreto (1969) em Meta e em uma localidade da costa do Pacífico, e 50 anos depois, é uma espécie amplamente distribuída no país, sendo encontrada em 28 dos 32 departamentos [13], mostrando uma grande capacidade de adaptação a ambientes altamente antropizados [35]. Foi registrada em focos endêmicos de LT, principalmente produzidos por *L. (V.) panamensis* e *L. (V.) braziliensis*, em Antioquia [36], Boyaca [18], Choco [37], Meta [38], Córdoba [39, 40], Nariño, Cauca [15] e Norte de Santander [16, 41]. Também foi encontrada em focos mistos de LT e LV em Bolívar [42-44], Córdoba [35], Santander [27] e Sucre [45]. Em alguns desses estudos foi uma espécie notavelmente abundante [46]. *Lu. (Trl.) gomezi* é uma espécie altamente



antropofílica, característica mencionada em todos os estudos [15, 16, 18, 35, 41, 46]. Sua competência vetorial foi demonstrada pelo isolamento de parasitas em cultura, que na época, foi denominado de *L. braziliensis panamensis*/*L. braziliensis* complex por Travi, Montoya [15]. Com o mesmo parasita desse complexo de *Leishmania*, Jaramillo, Travi [47] conseguiram infecção experimental, demonstrando o seu desenvolvimento nesse flebotomíneo. A infecção experimental nesse flebotomíneos também foi possível com *Endotrypanum colombiense* (= *L. colombiense*) [48]. A infecção natural também foi evidenciada, através da detecção de DNA de *L. (V.) panamensis* [18, 35, 39, 41], *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) infantum chagasi* [41].

No Panamá, Christensen, Fairchild [49] demonstraram que é uma espécie suscetível à infecção com cepas de *L. mexicana* complex, e também foi encontrada infectada com *L. (V.) naiffi* [50], mas a maioria dos estudos a indica como vetor de *L. (V.) panamensis* [49, 51, 52], e enfatiza a sua adaptabilidade em ambientes fragmentados [53].

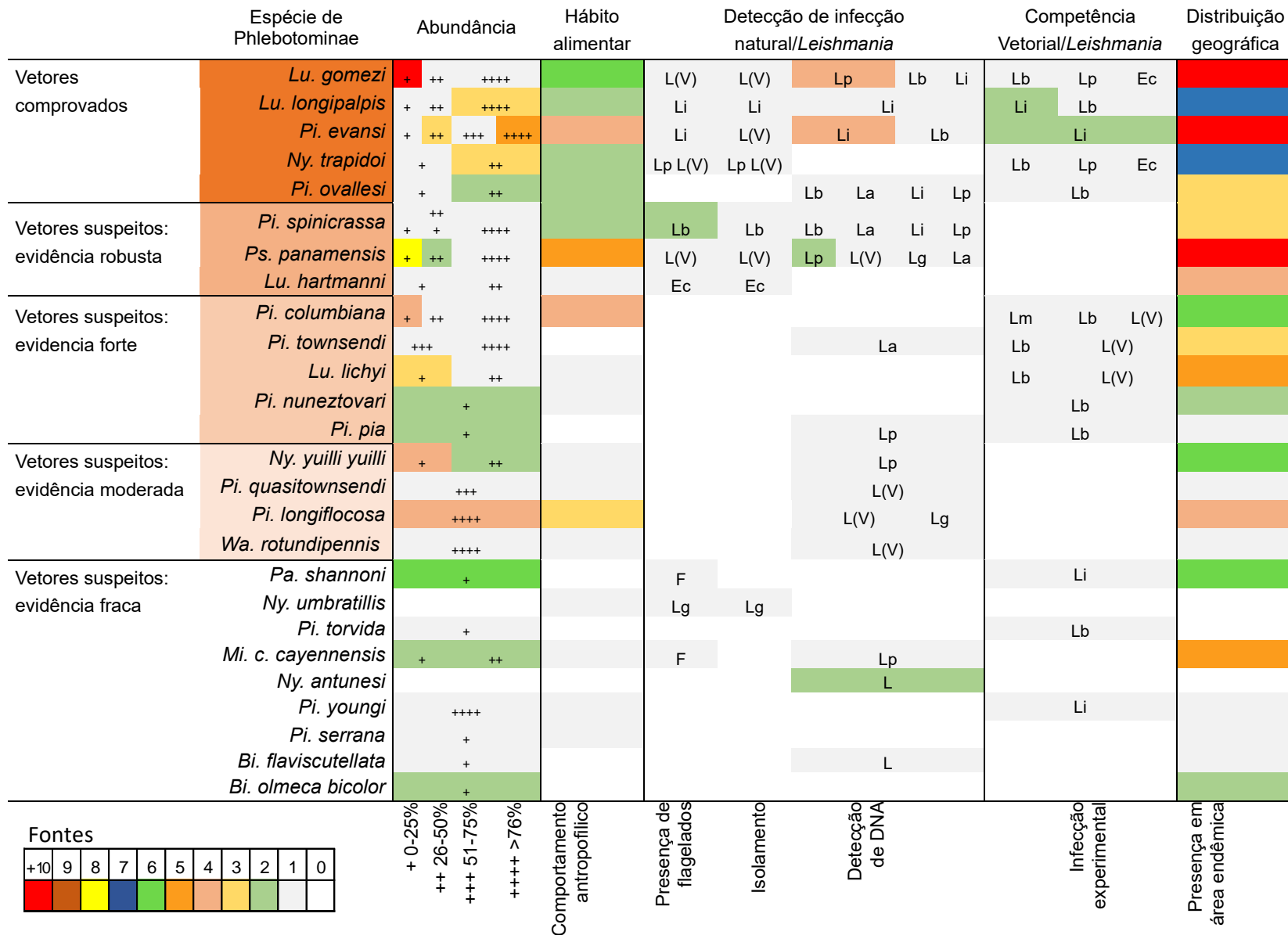
***Nyssomyia trapidoi*** é uma espécie antropofílica associada a focos de LT, onde, embora não seja uma espécie dominante, tem uma frequência elevada [18, 27, 36, 37, 54]. Sua competência vetorial foi sugerida pelo isolamento em cultura de *L. (V.) braziliensis* [15]. Em 1981, já havia sido obtido o isolamento de cepas de *Leishmania* de fêmeas desta espécie [55], posteriormente essas cepas foram identificadas como *L. (V.) panamensis* [56]. Esta espécie também foi suscetível à infecção experimental por *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis* [47] e *E. colombiense* [48].

*Nyssomyia trapidoi* também está presente em países da América Central (Guatemala, Honduras, Nicarágua e Costa Rica) e no Equador [57], mas é principalmente no Panamá onde foram realizados mais estudos que resultaram em sua incriminação como vetor de *Leishmania* [49, 50, 52], e apontando também sua capacidade de adaptação a ambientes com maior atividade antrópica [53].

***Pintomyia (Pifanomyia) evansi*** tem sido comumente associada a biomas e regiões mais secas [13]. É encontrada principalmente em focos de LV. É um vetor comprovado de *L. (L.) infantum chagasi*, Travi, Montoya [58] já haviam encontrado flagelados dessa espécie em fêmeas coletadas em Córdoba e obtiveram altas taxas de infecção em xenodiagnóstico realizados em cães doentes [30, 31].

Também foi considerada como uma espécie permissiva à infecção por outras espécies de *Leishmania*, com isolados de *L. (V.) braziliensis* a partir do inseto [59] e suscetibilidade à infecção por *L. (L.) mexicana* e *L. (L.) amazonensis* [60]. Foi encontrada naturalmente infectada com *L. (L.) infantum chagasi* [35, 61] e *L. (V.) braziliensis* usando diferentes marcadores moleculares [59].

***Pintomyia (Pif.) ovallesi***, na Colômbia, sua distribuição é mais restrita à região andina [13], onde é encontrada em focos de LT em Santander, Norte de Santander e Cundinamarca [16, 27, 62]. Foi encontrada naturalmente infectada com DNA de *L. (V.) braziliensis* [41], a mesma espécie com a qual já havia sido infectada anteriormente em condições de laboratório [63].



*Lu*= *Lutzomyia*; *Pi*= *Pintomyia*; *Ny*= *Nyssomyia*; *Ps*= *Psychodopygus*; *Wa*= *Warileya*; *Pa*= *Psathyromyia*; *Mi*= *Micropygomyia*; *Bi*= *Bichromomyia*  
 F= flagelados; L(V)= *Leishmania* (*Viannia*); Lp= *L. panamensis*; Lb= *L. braziliensis*; Lg= *L. guyanensis*; La= *L. amazonensis*; Lm= *L. mexicana*;  
 Li= *L. infantum chagasi*; Ec= *E. colombiensis*

**Figura 2.** Mapa de calor apresentando as evidências (número de estudos) para cada postulado da incriminação vetorial.

### **Vetores suspeitos: evidência robusta**

Três espécies são classificadas nessa categoria, atendendo a quatro critérios da capacidade vetorial, faltando apenas competência vetorial demonstrada:

***Lutzomyia (Helcocyrtomyia) hartmanni***, encontrada em focos de LT causados por *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) panamensis* em Boyaca [18] e em Choco [37], em ambos estudos com baixas densidades. *Lu. (Hel.) hartmanni* já havia sido apontada como vetor de *E. colombiensis*, pois conseguiram isolar parasitas, o que contribuiu para a descrição da espécie deste parasita [48].

***Pintomyia (Pif.) spinicrassa*** é associada a focos de LT no Norte de Santander, onde tem sido uma espécie dominante [64]. Flagelados de *L. (V.) braziliensis* foram isolados de seu tubo digestório [16], e também foi detectado DNA da mesma espécie de *Leishmania* [41]. Foi considerada o principal vetor de *L. (V.) braziliensis* em um foco de LT no Norte de Santander (Arboledas), onde as suas densidades populacionais foram mantidas durante todos os meses do ano amostral. Além disso, foram observados promastigotas no trato digestório de algumas fêmeas [56].

***Psychodopygus panamensis***, normalmente não é uma espécie dominante em estudos de foco. Raramente tem sido encontrada em focos de LV na região atlântica do país, Córdoba [35], Sucre [45] e Bolívar [44], e mais frequentemente em focos de LT. Desse flebotomíneo, obteve-se um isolamento em cultura do complexo *L. braziliensis*, não sendo possível diferenciar entre *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) panamensis*, com os métodos moleculares utilizados à época [15]. Tem

sido detectado DNA de *L. (L.) amazonensis* [61], do complexo *L. guyanensis* [39] e *L. (V.) panamensis* [18, 35]. Jaramillo, Travi [47] tentaram infecção experimental com parasitas do complexo *L. braziliensis*, com resultados negativos. A espécie tem uma ampla distribuição e, embora possa não ter papel relevante na transmissão da doença em humanos, pode estar participando da manutenção dos parasitas nos focos de transmissão.

No Panamá, esta espécie foi amplamente estudada e incriminada como vetor de *L. (V.) panamensis* [51, 65], e tem sido associada a áreas mais conservadas [53].

### **Vetores suspeitos: evidência forte**

Nessa categoria encontram-se cinco espécies para as quais foram encontradas evidências sobre sua competência vetorial e outros aspectos importantes para sua incriminação vetorial, mas apresentam uma distribuição muito restrita ou uma abundância muito baixa nos focos de transmissão (menos de 10%), o que dificulta o estudo delas. São elas:

***Lutzomyia (Lut.) lichyi***, embora em nenhum dos estudos tenha sido uma espécie dominante, foi encontrada em focos de LT produzidos por *L. (V.) panamensis* e *L. (V.) braziliensis* no Valle del Cauca [33, 66, 67] e no Norte de Santander [68]. Já foi infectada experimentalmente com *L. (V.) braziliensis* [33], é uma espécie altamente antropofílica [66].

***Pintomyia (Pif.) columbiana***, associada a focos de LT, foi a espécie dominante (100%) em um foco produzido por *L. (L.) mexicana* em Nariño. Neste

estudo também conseguiram uma infecção experimental positiva da mesma espécie do parasita [69]. *Pi. (Pif.) columbiana* também foi registrada em menor frequência em outros focos em Tolima [70, 71] e no Valle del Cauca, onde *L. (V.) panamensis* e *L. (V.) braziliensis* foram identificados em pacientes [66]. É uma espécie altamente antropofílica e foi infectada experimentalmente com *L. (V.) panamensis* e *L. (V.) braziliensis* [33, 67].

***Pintomyia (Pif.) nuneztovari*** foi associada a focos de LT em Tolima, embora não tenha sido uma espécie dominante nesses focos [70, 72], mostrou-se suscetível à infecção experimental com *L. (V.) braziliensis* [63]. Esta espécie foi apontada como o provável vetor de *L. (L.) amazonensis* [73, 74] e *L. (V.) braziliensis* [75] na Bolívia.

***Pintomyia (Pif.) pia*** foi encontrada em focos de LT em Tolima e Valle del Cauca, sempre em baixa densidade. Foi detectada naturalmente infectada com DNA de *L. (V.) panamensis* [61] e suscetível à infecção por *L. (V.) braziliensis* [33].

***Pintomyia (Pif.) towsendi***, em um foco de LT produzido por *L. (L.) amazonensis*, no Valle del Cauca, foi a espécie mais abundante, e foi detectado DNA da mesma espécie de *Leishmania* registrada no foco [76]. Em outros focos produzidos por *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) panamensis*, a sua competência vetorial foi demonstrada por infecção experimental [33, 67].

## Vetores suspeitos: evidência moderada

***Nyssomia yuilli yuilli*** tem sido associada a focos endêmicos de LT na região andina do centro do país, onde sempre aparece entre as espécies mais frequentes [18, 27, 36, 54, 77], e em focos de LV, com frequências mais baixas [27]. A infecção por *L. (V.) panamensis*, assim como sua preferência por humanos para sua ingesta sanguínea, também foram detectadas por amplificação de diferentes marcadores moleculares [18].

***Pintomyia (Pif.) longiflocosa***, associada a focos de LT em Tolima [70-72] e Norte de Santander [68], têm sido muito abundante nestes focos (frequências acima de 80%, entre os flebotomíneos encontrados), reconhecida como uma espécie antropofílica e encontrada naturalmente infectada com DNA de *Leishmania (Viannia)* e *L. (V.) guyanensis* [71].

***Pintomyia (Pif) quasitownsendi***, associada a focos de LT em Santander e Cundinamarca. Moreno, Guzmán-Rodríguez [78] confirmaram a antropofilia e detectaram DNA de *Leishmania (Viannia)* por métodos moleculares nesta espécie.

***Warileya rotundipennis***, embora raramente seja coletada em ambientes domésticos, foi encontrada em um foco de LT em Risaralda, onde predominou e, além da infecção natural pela detecção de DNA de *Leishmania*, o homem foi confirmado como a fonte sanguínea mais frequente [79].

### **Vetores suspeitos: evidência fraca**

Para as seguintes nove espécies houve detecção do DNA do parasita, mas sem competência vetorial demonstrada e pouca evidência de antropofilia.

***Bichromomyia flaviscutellata*** não foi encontrada associada aos focos estudados. Há registros principalmente na região da Orinoquia da Colômbia, e infecção natural com *Leishmania* por métodos moleculares foi detectada [38], no entanto, nenhuma informação sobre antropofilia foi fornecida. Esta espécie já havia sido apontada como vetora de *L. (L.) amazonensis* na Guiana Francesa [80, 81] e no Brasil [82]. Lainson and Shaw [83] já haviam indicado esta espécie como vetor de *Leishmania* entre roedores, enfatizando o quanto o homem é pouco atraente para ela. Outro estudo realizado posteriormente nesta mesma região conclui que embora a espécie participe da transmissão do parasita *L. (L.) amazonensis* entre roedores, ela não tem papel fundamental como vetor, pois não é antropofílica [84]. Ao contrário do que foi encontrado em Yucatán (México), onde Biagi, de BIAGI [85] verificaram que esta espécie, além de ser suscetível à infecção por *L. (L.) mexicana*, foi altamente antropofílica e muito abundante na região, o que a tornou um vetor importante. Todavia, tais atributos diziam respeito a *Bi. olmeca olmeca*, erroneamente identificada como *Bi. flaviscutellata* [86].

***Bichromomyia olmeca bicolor***, relatada em focos de LT produzidos por *L. (V.) panamensis* em Choco [37] e Antioquia [36], em ambos os casos não foi uma espécie dominante.



**Tabela 1. Espécies de agentes das leishmanioses e seus respectivos vetores, comprovados (C) ou suspeitos (S), na Colômbia e em outros países.**

Espécie do Parasita	Espécie flebotomíneo	Vetor Comprovado (C) ou Suspeito (S)		
		Colômbia	Outros Países	
<i>E. colombiensis</i>	<i>Lu. gomezi</i>	S	PA VE	
	<i>Lu. hartmanni</i>	S	PA VE (S)	
	<i>Ny. trapidoi</i>	S		
	<i>Ps. panamensis</i>	...	PA, VE (S)	
<i>E. equatoriensis</i>	<i>Lu. hartmanni</i>	S	EC(S)	
<i>L. (L.) amazonensis</i>	<i>Bi. flaviscutellata</i>	...	BO, BR, EC, GF, PY, VE (C)	
	<i>Bi. reducta</i>	...	BR(S)	
	<i>Mg. migonei</i>	...	VE(S)	
	<i>Pi. nuneztovari</i>	...	BO(S)	
	<i>L. (L.) infantum chagasi</i>	<i>Lu. longipalpis</i>	C	AR, BO, BR, CR, SV, GU, GY, HN, MX, NI, PY, SU (C)
		<i>Pi. evansi</i>	C	VE (S)
<i>L. (L.) mexicana</i>	<i>Ny. ylephiletor</i>	...	GU(S)	
	<i>Pi. columbiana</i>	S		
<i>L. (V.) braziliensis</i>	<i>Lu. gomezi</i>	C		
	<i>Lu. lichyi</i>	S		
	<i>Lu. longipalpis</i>	S		
	<i>Ny. trapidoi</i>	C		
	<i>Pi. columbiana</i>	S		
	<i>Pi. evansi</i>	S		
	<i>Pi. nuneztovari</i>	S		
	<i>Pi. ovallesi</i>	C	VE(S)	
	<i>Pi. pia</i>	S		
	<i>Pi. spinicrassa</i>	S		
	<i>Pi. torvida</i>	S		
	<i>Pi. townsendi</i>	S		
	<i>Pi. youngi</i>	...	VE(S)	
	<i>Ps. c. carrerai</i>	...	BR (S)	
	<i>Ps. davisii</i>	...	BR(S)	
	<i>Ps. panamensis</i>	S		
	<i>L. (V.) guyanensis</i>	<i>Ny. umbratilis</i>	S	BR (C)
<i>L. (V.) lainsoni</i>	<i>Th. ubiquitalis</i>	...	BR, PE (C)	
<i>L. (V.) lindenbergi</i>	<i>Ny. antunesi</i>	...	BR (S)	
<i>L. (V.) naiffi</i>	<i>Lu. tortura</i>	...	EC (S)	
	<i>Ps. ayrozai</i>	...	BR(S)	
<i>L. (V.) panamensis</i>	<i>Lu. gomezi</i>	C	PA (C)	
	<i>Mi. cayenennsis</i>	S		
	<i>Ny. trapidoi</i>	C	PA (C)	
	<i>Ny. yuilli yuilli</i>	S		
	<i>Ny. ylephiletor</i>	...	PA (C)	
	<i>Pi. ovallesi</i>	S		
	<i>Pi. spinicrassa</i>	S		
	<i>Ps. panamensis</i>	S	PA (C)	

*Bi*= *Bichromomyia*; *E* = *Endotrypanum*; *L.* = *Leishmania*; *Lu.* = *Lutzomyia*; *Mi.* = *Micropygomyia*; *Mg*= *Migonemyia*; *Ny*= *Nyssomyia*; *Pi*= *Pintomyia*; *Pa*= *Psathyromyia*; *Ps*= *Psychodopygus*; *V*= *Viannia*.

AR= Argentina; BO= Bolívia; BR= Brasil; CR= Costa Rica; EC= Ecuador; GF= Guiana Francesa; GU= Guatemala; GY= Guiana; HN= Honduras; ME= Mexico; NI= Nicaragua; PA= Panamá; PE= Peru; PY= Paraguai; SU= Suriname; SV= El Salvador; VE= Venezuela.

***Micropygomyia (Micropygomyia) cayennensis cayennensis*** foi encontrada em focos mistos de LV e LT na região atlântica, mas sempre em baixa frequência [43, 58, 87]. Montoya-Lerma, Cadena [31] registraram a presença de flagelados nessa espécie, e Cochero, Anaya [87] detectaram DNA de tripanossomatídeos. Por sua vez, González, León [35] identificaram DNA de *L. (V.) panamensis*, e evidências moleculares de que as fêmeas se alimentavam em humano, contudo, sem demonstrar preferência alimentar, pois o número de fêmeas foi baixo. Além de *Mi. cayennensis cayennensis* não ter sido abundante nos focos estudados, faltam estudos que demonstrem sua competência vetorial e antropofilia.

***Nyssomyia antunesi*** foi encontrada como espécie abundante em focos de LT em Meta, onde também foi detectada com DNA de *Leishmania* [38, 88]. No Brasil, foi associado como possível vetor de *L. (L.) infantum chagasi* num foco na Ilha de Marajó, Pará, pelo encontro de infecção suprapilórica [89]. Silveira, Ishikawa [90] descreveram pela primeira vez *L. (V.) lindenbergi*, em um foco de LT em soldados em Belém do Pará, propondo que seu provável vetor fosse *Ny. antunesi*, baseado em sua abundância e antropofilia neste foco. Em Rio Branco, estado de Acre *Ny. antunesi* foi detectada com DNA de *L. (V.) braziliensis* [91] e em Rondônia de *L. (V.) naiffi* [92].

***Nyssomyia umbratilis***, na Colômbia, tem distribuição restrita à Amazônia [93], porém raramente coincidindo com focos ativos de transmissão de LT.

Isolados de *L. (V.) guyanensis* foram obtidos a partir de fêmeas desta espécie no departamento de Amazonas [56]. Já no Brasil, a espécie foi mais amplamente estudada, e é reconhecida como vetor de *L. (V.) guyanensis* [94], também é reconhecida como vetor em Guiana Francesa, Suriname [95] e na Venezuela [96]. Portanto, embora *Ny. umbratilis* seja um vetor comprovado de *L. (V.) guyanensis*, em outros países, na Colômbia ainda não se tem evidência muito forte de seu papel como vetor, possivelmente em decorrência da baixa proporção de casos registrados de LT atribuídos a *L. (V.) guyanensis* [97] e à sua distribuição mais restrita às áreas amazônicas, onde a doença não é tão frequente.

***Pintomyia (Pif.) torvida*** foi encontrada em um foco de LT em Cundinamarca, e resultados positivos de infecção experimental com *L. (V.) braziliensis* foram obtidos [18].

***Pintomyia (Pif.) youngi*** é uma espécie antropofílica e dominante associada a um foco de LT no Valle del Cauca [66]. A espécie foi encontrada como permissiva ao desenvolvimento de *L. (L.) infantum chagasi* em infecções experimentais realizadas em cães diagnosticados com LV.

Na Venezuela foi apontada como um possível vetor de *L. (V.) braziliensis* [98] e Rojas and Scorza [99] conseguiram infectar fêmeas através de um xenodiagnóstico em lesões produzidas por *L. (V.) braziliensis*, demonstrando assim, sua competência.

***Pintomyia (Pif.) serrana*** é uma espécie antropofílica associada a um foco de CL no Norte de Santander, onde ocorre em baixa densidade [16, 62]. Além de sua distribuição principalmente em municípios da região andina [13], se tem pouca Informação.

***Psathyromyia (Psathyromyia) shannoni***, raramente é encontrada em focos de LV [35, 58], e mais frequentemente em focos de LT. Normalmente tem sido designada como uma espécie antropofílica, porque é facilmente capturada com armadilha Shannon, porém não há evidências adicionais de sua antropofilia, e nos estudos onde foi relatada, não foi abundante, representando menos de 10% do número total de insetos coletados [16, 62, 66, 67, 72]. Embora normalmente as espécies encontradas na armadilha Shannon tenham um comportamento bastante antropofílico, neste caso, o encontro da espécie pode estar relacionado à localização da armadilha, já que normalmente são instaladas no extra domicílio, mais longe das casas e geralmente lugares com menor intervenção.

Travi, Jaramillo [100] conseguiram uma infecção experimental com *L. (L.) infantum chagasi* no xenodiagnóstico com cães polissintomáticos, sendo o resultado negativo nos oligossintomáticos. Sugerindo a espécie como permissiva para o desenvolvimento dessa *Leishmania*.

Em estudo realizado em Arboledas, Norte de Santander, foram observados flagelados no trato digestório de algumas fêmeas, porém, não foi possível associar a nenhuma das cepas de referência de *Leishmania* do Novo Mundo, usando perfis de isoenzimas [56]. A observação de flagelados nesta espécie não

foi possível posteriormente. Embora a observação direta do parasita no intestino de flebotomíneos seja cada vez menos utilizada, o mesmo resultado negativo foi obtido com métodos moleculares atualmente mais usados.

## Discussão

O estudo permitiu reunir evidências suficientes para a classificação de 26 espécies como vetores dos agentes das leishmanioses presentes na Colômbia. As espécies que reúnem características de modo a atender aos critérios de vetor comprovado são: *Lu. (Trl.) gomezi* e a *Ny. trapidoi* tanto de *L. (V.) panamensis* quanto *L. (V.) braziliensis*. *Pi. (Pif.) ovallesi* como vetor de *L. (V.) braziliensis*, e *Lu. longipalpis* juntamente com *Pi. (Pif.) evansi* vetores de *L. (L.) infantum chagasi*.

As demais espécies foram classificadas como vetores suspeitos, com subdivisões quanto ao grau atingido nas evidências, sendo elas, robusta, forte, moderada ou fraca.

*Pi. (Pif.) spinicrassa*, *Ps. panamensis* e *Lu. (Hel.) hartmanni* são incluídas na categoria de vetores suspeitos com evidência robusta. As duas primeiras têm sido muito abundantes (acima do 80% entre os flebotomíneos coletados) em focos ativos de LT [40, 64], enquanto *Lu. (Hel.) hartmanni* apresentou abundância máxima de 26% [18], mas tem ao menos um registro nos artigos que realce seu comportamento antropofílico e também foi detectada com infecção natural por tripanossomatídeos, tanto por exame parasitológico, quanto por isolamento do parasita [15, 16, 48, 56]. Para *Pi. (Pif.) spinicrassa* e *Ps. panamensis* essa

classificação está também suportada por detecção de DNA de *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis*, *L. (L.) amazonensis* em ambas [16, 18, 35, 61], de *L. (L.) infantum chagasi* em *Pi. (Pif.) spinicrassa* [41] e de *L. (V.) guyanensis* em *Ps. panamensis* [39]. *Ps. panamensis* foi a espécie com maior número de registros (14) em focos ativos, enquanto *Pi. (Pif.) spinicrassa* e *Lu. (Hel.) hartmanni* aparecem em mais de três focos registrados.

Os vetores prováveis, com evidencia forte, foram aqueles que demonstraram competência vetorial tanto em infecções usando membrana quanto no xenodiagnóstico, com diferentes espécies de *Leishmania* (Figura 2), como *Pi. (Pif.) columbiana*, *Pi. (Pif.) townsendi*, *Lu. (Lut.) lichyi*, *Pi. (Pif.) nuneztovari* e *Pi. (Pif.) pia* [33, 63, 67, 69]. Mas a infecção natural por métodos parasitológicos tradicionais foi negativa em todos os casos, e apenas em *Pi. (Pif.) townsendi* e *Pi. (Pif.) pia* detectou-se DNA de *L. (L.) amazonensis* [76] e *L. (V.) panamensis* [61], respectivamente. Essas espécies mesmo sendo susceptíveis à infecção por *Leishmania* spp., ainda não possuem evidências de estarem envolvidas no ciclo de transmissão.

*Ny. yuilli yuilli*, *Pi. (Pif.) quasitownsendi*, *Pi. (Pif.) longiflocosa* e *Wa. rotundipennis*, foram agrupadas com evidencia moderada pois atendem apenas a três critérios, antropofilia, abundância e presença em focos ativos. A infecção natural em todos os casos foi apenas detectada por métodos moleculares [18, 71, 78, 79], e nenhuma delas teve competência vetorial demonstrada.

As espécies: *Pa. (Psa.) shannoni*, *Ny. umbratilis*, *Pi. (Pif.) torvida*, *Mi. cayennensis cayennensis*, *Ny. antunesi*, *Pi. (Pif.) youngi*, *Pi. (Pif.) serrana*, *Bi. flaviscutellata* e *Bi. olmeca bicolor*, foram classificadas como vetores com evidencia fraca pois atingem ao máximo 3 critérios. *Pa. (Psa.) shannoni* é registrada em vários focos ativos mas em baixa frequência, a informação sobre infecção natural se remete a um reporte de flagelados que não puderam ser identificados [55], embora com resultados positivos de infecção experimental por *L. (L.) infantum chagasi* [33], não há evidência que indique que a espécie participa na transmissão das leishmanias.

*Ny. umbratilis* e *Ny. antunesi* têm sido incriminadas como vetores suspeitos de *L. (V.) guyanensis* [101] e *L. (V.) lindenbergi* [90] no Brasil. Na Colômbia, talvez pela baixa frequência de casos atribuídos a essas espécies de *Leishmania* [97] [102], esses flebotomíneos encontram-se poucas vezes associados a focos ativos de LT. No entanto, *Ny. umbratilis* já foi encontrada infectada por *L. (V.) guyanensis* por métodos parasitológicos tradicionais [56] e na *Ny. antunesi* foi detectado DNA de *Leishmania* [38, 88]. Portanto, ambas com claro potencial de serem consideradas vetores, porém, a evidência no país permanece escassa.

Santamaría, Castillo [63] consideraram *Pi. (Pif.) torvida* como vetor primário, dado que encontraram formas infectivas do parasita em infecção experimental. Esses resultados são importantes, mas a espécie ficou nesse grupo por falta de mais estudos. *Pi. (Pif.) youngi* e *Pi. (Pif.) serrana* também atenderam a poucos critérios. Embora Travi, Ferro [32] tenham observado que *Pi. (Pif.) youngi* é

susceptível à infecção por *L. (L.) infantum chagasi*, são necessários mais estudos para ter evidências mais fortes do seu potencial como vetor.

*Mi. cayennensis cayennensis* é repetidamente nomeada como possível vetor de agentes de *Leishmania*, mas nos artigos analisados encontramos detecção de flagelados que não puderam ser identificados [31] e detecção de DNA de *L. (V.) panamensis* [35].

O gênero de *Bichromomyia* inclui espécies amplamente estudadas em outros países e têm sido comprovado seu potencial como vetores de diferentes espécies de *Leishmania* [103, 104], porém evidências dessa natureza são escassas na Colômbia. As espécies dos agentes das leishmanioses menos comuns no país, como esperado, têm menos estudos, e os vetores suspeitos permanecem desconhecidos (Tabela 1).

A análise prévia dos artigos identificados através das diferentes buscas permitiu detectar espécies repetidamente indicadas como vetores ou de "importância médica", no entanto, constatamos que em alguns estudos atribui-se essa capacidade a determinadas espécies com base em citações inconsistentes ou que fazem apenas um breve comentário na introdução.

Assim como a abundância de uma espécie não é em si um critério suficiente para sua incriminação como vetor [26]. A infecção natural por detecção de DNA não é critério suficiente também, e não necessariamente esteja correlacionada com o problema epidemiológico das leishmanioses. No caso dos crescentes resultados de detecção de DNA de *Leishmania* em *Trichophoromyia* spp. o que poderia



explicar apenas casos esporádicos de LT, na epidemiologia de *L. (V.) lainsoni*, seria o pouco atraente que o homem é para este gênero [105].

Os estudos mais recentes sobre caracterização vetorial têm sido baseados principalmente em métodos moleculares, em detrimento de estudos ecológicos de caráter longitudinal, que oferecem a possibilidade de evidenciar várias características das populações de vetores, como a sazonalidade, o comportamento das espécies em relação ao homem, preferências e hábitos alimentares além de detecção de fontes sanguíneas.

Nossa revisão permitiu evidenciar lacunas, principalmente nos flebotomíneos endêmicos do país. Espécies endêmicas merecem atenção especial, tais como espécies do gênero *Pintomyia*, subgênero *Pifanomyia*, que apresentam distribuição marcadamente andina e têm potencial para atuarem como vetores. Vários parâmetros foram encontrados ao longo da revisão, porém a escassez de estudos neste grupo é evidente. Particularmente as espécies: *Pi. columbiana*, *Pi. quasitownsendi*, *Pi. longiflocosa*, *Pi. torvida*, *Pi. townsendi*, que são endêmicas da Colômbia; *Pi. youngi*, também registrada na Venezuela e Costa Rica, e *Pi. spinicrassa*, registrada na Venezuela.

O estudo dos vetores no contexto regional é importante, pois as espécies podem ter diferentes dinâmicas comportamentais dependendo da particularidade do ambiente, das condições ecológicas do local e da diversidade. Uma vez que a transmissão efetiva do patógeno não depende inteiramente do flebotomíneo, mas sim de um conjunto de componentes que a desencadeiam, essas diferenças

de comportamento e do meio interferem na capacidade vetorial [24, 34]. Outro aspecto relevante também, é quando se atribui uma ampla distribuição a uma espécie, quando de fato trata-se de um táxon representado por duas ou mais espécies, como é o caso de *Pa. (Psa.) shannoni* [106], com distribuição mais restrita.

Estudos sobre vetores com um único método devem ser cuidadosamente interpretados, porém os estudos com enfoques metodológicos integrativos contribuem para entender as dinâmicas de transmissão das leishmanioses, partindo de um melhor conhecimento dos vetores.

Consideramos que um melhor conhecimento dos vetores pode ajudar para uma mais adequada compreensão das dinâmicas de transmissão das leishmanioses, para abordar melhores medidas de controle e vigilância deste grupo de doenças negligenciadas.

## Referências

1. Lainson, R. and J.J. Shaw, *New World Leishmaniasis*, in *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 2010.
2. Akhoundi, M., et al., *A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of Leishmania parasites and sandflies*. J PLoS neglected tropical diseases, 2016. **10**(3): p. e0004349.
3. OMS. *Leishmaniasis*. 2023 [cited 2023; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>].
4. Lainson, R. and J.J. Shaw, *New world leishmaniasis*. 2005.
5. Murray, H.W., et al., *Advances in leishmaniasis*. Lancet, 2005. **366**(9496): p. 1561-77.
6. Da-Cruz, A.M. and C. Pirmez, *Leishmaniose Tegumentar Americana*. In: *José Rodrigues Coura (ed)*. . Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias, 2005: p. 697-712.
7. Saúde, O.O.P.-A.d. *Sistema de informação regional de leishmaniose (SisLeish)* 2021 [cited 2023; Available from: [file:///C:/Users/Administrador/Downloads/OPASCDEVT210019\\_por.pdf](file:///C:/Users/Administrador/Downloads/OPASCDEVT210019_por.pdf)].
8. SIVIGILA-INS. *Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública*. 2022; Available from: <http://portalsivigila.ins.gov.co/>.
9. Galati, E.A.B. and B.L. Rodrigues, *A Review of Historical Phlebotominae Taxonomy (Diptera: Psychodidae)*. J Neotropical Entomology, 2023: p. 1-21.
10. Maroli, M., et al., *Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniases and other diseases of public health concern*. Med Vet Entomol, 2013. **27**(2): p. 123-47.
11. Galvis-Ovallos, F., et al., *Canine visceral leishmaniasis in the metropolitan area of São Paulo: *Pintomyia fischeri* as potential vector of *Leishmania infantum**. Parasite, 2017. **24**: p. 2.
12. Casanova, C., D. Natal, and F.A. Santos, *Survival, population size, and gonotrophic cycle duration of *Nyssomyia neivai* (Diptera: Psychodidae) at*

- an endemic area of American cutaneous leishmaniasis in southeastern Brazil.* J Med Entomol, 2009. **46**(1): p. 42-50.
13. Bejarano, E.E. and L.G. Estrada, *Family psychodidae.* J Zootaxa, 2016. **4122**(1): p. 187-238.
  14. Galati, E.A.B., *Classificação de phlebotominae, in Flebotomíneos no Brasil.* 2003. p. 23-52.
  15. Travi, B.L., et al., *Leishmaniasis in Colombia. I. Studies on the phlebotomine fauna associated with endemic foci in the Pacific Coast region.* The American journal of tropical medicine and hygiene, 1988. **39**(3): p. 261-266.
  16. Alexander, B., et al., *Ecology of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a focus of Leishmania (Viannia) braziliensis in northeastern Colombia.* Mem Inst Oswaldo Cruz, 1992. **87**(3): p. 387-95.
  17. Ferro, C., et al., *Age Structure, Blood-Feeding Behavior, and Leishmania chagasi Infection in Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae) at an Endemic Focus of Visceral Leishmaniasis in Colombia.* Journal of Medical Entomology, 1995. **32**(5): p. 618-629.
  18. Santamaría, E., et al., *Presencia en el peridomicilio de vectores infectados con Leishmania (Viannia) panamensis en dos focos endémicos en el occidente de Boyacá, piedemonte del valle del Magdalena medio, Colombia.* Biomédica, 2006. **26**(Sup1): p. 82-94.
  19. Meyer, R.P., *Estimation of vectorial capacity: pathogen extrinsic incubation and vector competence.* J Bull Soc Vector Ecol, 1989. **14**: p. 60-66.
  20. Kamhawi, S., *The Journey of Leishmania Parasites within the Digestive Tract of Phlebotomine Sand Flies,* in *Leishmania*, J.P. Farrell, Editor. 2002, Springer US: Boston, MA. p. 59-73.
  21. Kamhawi, S., *Phlebotomine sand flies and Leishmania parasites: friends or foes?* Trends Parasitol, 2006. **22**(9): p. 439-45.
  22. Dostálová, A. and P. Volf, *Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview.* Parasit Vectors, 2012. **5**: p. 276.

23. Smith, D.L., et al., *Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens*. PLoS pathogens, 2012. **8**(4): p. e1002588.
24. Reisen, W.K., *Landscape epidemiology of vector-borne diseases*. Annu Rev Entomol, 2010. **55**: p. 461-83.
25. Galvis Ovallos, F., *Leishmaniose visceral americana: avaliação dos parâmetros da capacidade vetorial de Lutzomyia longipalpis em área urbana do município de Panorama, São Paulo, Brasil*. 2016, Universidade de São Paulo.
26. Killick-Kendrick, R., *Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review*. Med Vet Entomol, 1990. **4**(1): p. 1-24.
27. Sandoval, C.M., et al., *Especies de género Lutzomyia (Psychodidae, Phlebotominae) en áreas de transmisión de leishmaniasis tegumentaria y visceral en el departamento de Santander, en la cordillera oriental de los Andes colombianos*. Biomédica, 2006. **26**(Sup1): p. 217-27.
28. Flórez, M., et al., *Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae) en un foco suburbano de leishmaniosis visceral en el Cañón del Chicamocha en Santander, Colombia*. Biomédica, 2006. **26**(Sup1): p. 109-20.
29. Ferro, C., et al., *Species composition and relative abundance of sand flies of the genus Lutzomyia (Diptera: Psychodidae) at an endemic focus of visceral leishmaniasis in Colombia*. J Med Entomol, 1995. **32**(4): p. 527-37.
30. Travi, B.L., et al., *Impact of habitat degradation on phlebotominae (Diptera: Psychodidae) of tropical dry forests in Northern Colombia*. J Med Entomol, 2002. **39**(3): p. 451-6.
31. Montoya-Lerma, J., et al., *Comparative vectorial efficiency of Lutzomyia evansi and Lu. longipalpis for transmitting Leishmania chagasi*. Acta Trop, 2003. **85**(1): p. 19-29.
32. Travi, B.L., et al., *Canine visceral leishmaniasis: dog infectivity to sand flies from non-endemic areas*. Research in Veterinary Science, 2002. **72**(1): p. 83-86.

33. Warburg, A., et al., *Leishmaniasis vector potential of Lutzomyia spp. in Colombian coffee plantations*. Med Vet Entomol, 1991. **5**(1): p. 9-16.
34. Galvis-Ovallos, F., et al., *Ecological parameters of the (S)-9-methylgermacrene-B population of the Lutzomyia longipalpis complex in a visceral leishmaniasis area in São Paulo state, Brazil*. Parasites & Vectors, 2017. **10**(1): p. 269.
35. González, C., et al., *Diversity patterns, Leishmania DNA detection, and bloodmeal identification of Phlebotominae sand flies in villages in northern Colombia*. PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0190686.
36. Posada López, L., et al., *Descripción de un foco endémico de Leishmaniasis cutánea en Puerto Valdivia, Antioquia, Colombia*. CES Salud Pública, 2014. **5**(1): p. 3-10.
37. Duque, P., et al., *Sand flies fauna involved in the transmission of cutaneous leishmaniasis in Afro-Colombian and Amerindian communities of Choco, Pacific Coast of Colombia*. Neotropical Entomology, 2004. **33**.
38. Vásquez-Trujillo, A., et al., *Seasonal variation and natural infection of *Lutzomyia antunesi* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), an endemic species in the Orinoquia region of Colombia*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2013. **108**.
39. Hoyos, J., et al., *Sequencing of hsp70 for discernment of species from the Leishmania (Viannia) guyanensis complex from endemic areas in Colombia*. Parasites & Vectors, 2022. **15**(1): p. 406.
40. Vivero, R., et al., *Composition and distribution of medically important phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in the municipalities of Tierralta and Valencia (Córdoba, Colombia)*. J Vector Borne Diseases, 2017. **54**(1): p. 87-95.
41. Sandoval-Ramírez, C.M., et al., *Complex ecological interactions across a focus of cutaneous leishmaniasis in Eastern Colombia: novel description of Leishmania species, hosts and phlebotomine fauna*. R Soc Open Sci, 2020. **7**(7): p. 200266.

42. Cortés, L.A., [*Leishmaniasis transmission focus in El Hobo, Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia*]. *Biomedica*, 2006. **26 Suppl 1**: p. 236-41.
43. Cortés, L.A. and J.J. Fernández, *Especies de Lutzomyia en un foco urbano de leishmaniasis visceral y cutánea en El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia*. *Biomédica*, 2008. **28**: p. 423-432.
44. Ardila, M.M., et al., *Vigilancia de la fauna flebotomínea e infección de Didelphis marsupialis (Didelphimorphia: Didelphidae) en un área de alta endemia de leishmaniasis visceral en Colombia*. *Biomédica*, 2019. **39**(2): p. 252-264.
45. Bejarano, E.E., et al., *Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with the appearance of urban leishmaniasis in the city of Sincelejo, Colombia*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2002. **97**.
46. Vélez, I., et al. *Community and environmental risk factors associated with cutaneous leishmaniasis in Montebello, Antioquia, Colombia*. in *Leishmaniasis Control Strategies: a Critical Evaluation of IDRC Supported Research; proceedings of a workshop held in Mérida, Mexico, Nov. 25-29, 1991... 1992*. IDRC, Ottawa, ON, CA.
47. Jaramillo, C., B.L. Travi, and J. Montoya, *Vector competence of some neotropical sandflies for the Leishmania (Viannia) braziliensis complex*. *Med Vet Entomol*, 1994. **8**(1): p. 1-7.
48. Kreutzer, R.D., et al., *Characterization of Leishmania colombiensis sp. n (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting humans, animals, and phlebotomine sand flies in Colombia and Panama*. *Am J Trop Med Hyg*, 1991. **44**(6): p. 662-75.
49. Christensen, H.A., et al., *The ecology of cutaneous leishmaniasis in the Republic of Panama*. *J Journal of Medical Entomology*, 1983. **20**(5): p. 463-484.
50. Azpurua, J., et al., *Lutzomyia Sand Fly Diversity and Rates of Infection by Wolbachia and an Exotic Leishmania Species on Barro Colorado Island, Panama*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2010. **4**(3): p. e627.

51. Christensen, H.A. and A. Herrer, *Attractiveness of sentinel animals to vectors of leishmaniasis in Panama*. J American Journal of Tropical Medicine Hygiene, 1973. **22**(5): p. 578-84.
52. Miranda, A., et al., *Molecular epidemiology of American tegumentary leishmaniasis in Panama*. Am J Trop Med Hyg, 2009. **81**(4): p. 565-71.
53. Valderrama, A., M. Tavares, and J. Filho, *Anthropogenic influence on the distribution, abundance and diversity of sandfly species (Diptera: Phlebotominae: Psychodidae), vectors of cutaneous leishmaniasis in Panama*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2011. **106**: p. 1024-31.
54. Martínez Dueñas, D.C., J.L. Ávila, and F. Molano, *Sandfly (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) present in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in West Boyacá, Colombia*. Colombia Médica, 2019. **50**(3): p. 192-200.
55. Morales, A., et al., *Aislamiento de tres cepas de Leishmania a partir de Lutzomyia Trapidoi en Colombia*. Biomédica, 1981. **1**(4): p. 198-207.
56. Young, D.G., et al., *Isolations of Leishmania braziliensis (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from Cryopreserved Colombian Sand Flies (Diptera: Psychodidae)*. Journal of Medical Entomology, 1987. **24**(5): p. 587-589.
57. Galati, E., *Morfologia e terminologia de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae). Classificação e identificação de táxons das Américas. Vol I. Apostila da Disciplina Bioecologia e Identificação de Phlebotominae do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 132p, 2021. 2021.*
58. Travi, B.L., et al., *Bionomics of Lutzomyia evansi (Diptera: Psychodidae) vector of visceral leishmaniasis in northern Columbia*. J Med Entomol, 1996. **33**(3): p. 278-85.
59. Bejarano, E.E., et al., *Natural infection of Lutzomyia evansi (Diptera: Psychodidae) with Leishmania (Viannia) spp. in northern Colombia*. Am J Trop Med Hyg., 2012. **87**.
60. Vívenes, M., M. Oviedo, and M. Marquez, *Desarrollo de Leishmania mexicana y Leishmania amazonensis en Lutzomyia evansi (Diptera:*



- Psychodidae, Phlebotomine*). Revista colombiana de entomología, 2005. **31**: p. 31.74.
61. López, M., et al., *Measuring spatial co-occurrences of species potentially involved in Leishmania transmission cycles through a predictive and fieldwork approach*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 6789.
  62. Alexander, B. and D.G. Young, *Dispersal of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a colombian focus of leishmania (Viannia) brasiliensis*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1992. **87**.
  63. Santamaría, E., et al., *Competencia vectorial de las especies de Lutzomyia del grupo verrucarum (Diptera, Psychodidae) en un foco endémico de Leishmania braziliensis en Reventones, Cundinamarca*. Biomédica, 1999. **19**(2): p. 115-26.
  64. Ovallos, F.G., et al., *The sandfly fauna, anthropophily and the seasonal activities of *Pintomyia spinicrassa* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in a focus of cutaneous leishmaniasis in northeastern Colombia*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2013. **108**.
  65. Christensen, H., *Check list of the phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) of Panama including two species not previously reported*. J Mosquito News, 1972. **32**(1): p. 88-9.
  66. Alexander, B., et al., *Phlebotomine sandflies associated with a focus of cutaneous leishmaniasis in Valle del Cauca, Colombia*. Med Vet Entomol, 1995. **9**(3): p. 273-8.
  67. Montoya, J., et al., *Report of an epidemic outbreak of tegumentary leishmaniasis in a coffee-growing area of Colombia*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1990. **85**.
  68. Cárdenas, R., et al., *Presencia de Lutzomyia longiflocosa (Diptera: Psychodidae) en el foco de leishmaniasis tegumentaria americana del municipio de Ábrego, Norte de Santander*. J Primer registro para el departamento. Clon, 2005. **3**(1): p. 7-14.
  69. Montoya-Ierma, J., et al., *Association of Lutzomyia columbiana (Diptera: Psychodidae) with a Leishmaniasis Focus in Colombia Due to Species of*

- the Leishmania mexicana Complex*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1999. **94**.
70. Pardo, R.H., et al., *Lutzomyia longiflocosa* as suspected vector of cutaneous leishmaniasis in a focus of cutaneous leishmaniasis on the sub-andean region of Tolima department, Colombia, and the knowledge on sandflies by the inhabitants. Biomedica, 2006. **26 Suppl 1**: p. 95-108.
  71. Ferro, C., et al., *Phlebotomine vector ecology in the domestic transmission of American cutaneous leishmaniasis in Chaparral, Colombia*. Am J Trop Med Hyg, 2011. **85**(5): p. 847-56.
  72. Cárdenas, R., et al., *Lutzomyia longiflocosa (Diptera: Psychodidae) posible vector en el foco de leishmaniasis cutánea del municipio de Planadas, zona cafetera del Tolima*. Biomédica, 1999. **19**(3): p. 239-44.
  73. Martínez, E., et al., *A new focus of cutaneous leishmaniasis due to Leishmania amazonensis in a Sub Andean region of Bolivia*. J Acta tropica, 1998. **71**(2): p. 97-106.
  74. Torrez, M., et al., *Lutzomyia nuneztovari anglesi (Diptera: Psychodidae) as a probable vector of Leishmania braziliensis in the Yungas, Bolivia*. Acta Trop, 1998. **71**(3): p. 311-6.
  75. Le Pont, F. and P. Desjeux, *Phlébotomes de Bolivie 1. Lutzomyia nuneztovari anglesi n. ssp.(Diptera, Psychodidae), nouveau phlébotome anthropophile du piémont andin*. Ent. Med. Parasitol. , 1984. **XXII**: p. 277-282.
  76. Hoyos, J., et al., *Ecology of Sand Flies (Psychodidae: Phlebotominae) and Natural Infection of Pintomyia townsendi With Leishmania amazonensis in a Cutaneous Leishmaniasis Focus in Colombia*. J Med Entomol, 2020. **57**(5): p. 1653-1658.
  77. López, Y., et al., *Sandfly Lutzomyia longipalpis in a Cutaneous leishmaniasis focus in central Colombia*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1996. **91**(4): p. 415-9.
  78. Moreno, M., et al., *Land use in relation to composition and abundance of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in five foci of domiciliary*

- transmission of cutaneous leishmaniasis in the Andean region of Colombia. Acta Trop*, 2020. **203**: p. 105315.
79. Moreno, M., et al., *First report of Warileya rotundipennis (Psychodidae: Phlebotominae) naturally infected with Leishmania (Viannia) in a focus of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Acta Trop*, 2015. **148**: p. 191-6.
  80. Dedet, J., et al., *Deux premiers cas de leishmaniose cutanée à Leishmania mexicana amazonensis en Guyane française. J Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1985. **78**(1): p. 64-70.
  81. Rotureau, B., *Ecology of the Leishmania species in the Guianan ecoregion complex. J The American journal of tropical medicine hygiene*, 2006. **74**(1): p. 81-96.
  82. Lainson, R., et al., *The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1994. **89**(3): p. 435-43.
  83. Lainson, R. and J.J. Shaw, *Leishmaniasis in Brazil: I. Observations on enzootic rodent leishmaniasis--incrimination of Lutzomyia flaviscutellata (Mangabeira) as the vector in the Lower Amazonian Basin. Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1968. **62**(3): p. 385-95.
  84. Arias, J.R., et al., *Observations on the parasite Leishmania mexicana amazonensis and its natural infection of the sand fly Lutzomyia olmeca nociva. Bull Pan Am Health Organ*, 1987. **21**(1): p. 48-54.
  85. Biagi, F.F., A.M.d.B. de BIAGI, and H.F. Beltrán, *Phlebotomus flaviscutellatus, transmisor natural de Leishmania mexicana. J Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 1967. **9**(1): p. 18-26.
  86. Young, D.G. and M.A. Duran, *Guide to the identification and geographic distribution of Lutzomyia sand flies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). 1994, Walter reed army inst of research washington DC.*
  87. Cochero, S., et al., *Infecção natural de Lutzomyia cayennensis cayennensis con parásitos tripanosomatídeos (Kinetoplastida:*

- Trypanosomatidae*) en Los Montes de María, Colombia. J Revista Cubana de Medicina Tropical, 2007. **59**: p. 0-0.
88. Vásquez-Trujillo, A., et al., *Lutzomyia antunesi*, probable vector de *leishmaniasis cutánea* en el área rural de Villavicencio. J Revista de Salud Pública, 2008. **10**(4): p. 625-632.
  89. Ryan, L., et al., *Leishmanial infections in Lutzomyia longipalpis and Lu. antunesi (Diptera: Psychodidae) on the island of Marajó, Pará State, Brazil*. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1984. **78**(4): p. 547-548.
  90. Silveira, F.T., et al., *An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by Leishmania (Viannia) lindenbergi n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region*. Parasite, 2002. **9**(1): p. 43-50.
  91. de Ávila, M.M., et al., *Ecology, feeding and natural infection by Leishmania spp. of phlebotomine sand flies in an area of high incidence of American tegumentary leishmaniasis in the municipality of Rio Branco, Acre, Brazil*. J Parasites vectors, 2018. **11**: p. 1-12.
  92. Silva, A.N.R., et al., *Detection of Leishmania species (Kinetoplastida, Trypanosomatidae) in phlebotomine sand flies (Diptera, Psychodidae) from Porto Velho, Northern Brazil*. J Acta Tropica, 2021. **213**: p. 105757.
  93. Wolff, M., et al., *Phlebotominae fauna (Diptera: Psychodidae) in the department of Amazonas, Colombia*. J Neotropical Entomology, 2003. **32**: p. 523-526.
  94. Ready, P.D., J.R. Arias, and R.A. Freitas, *A pilot study to control Lutzomyia umbratilis (Diptera:Psychodidae), the major vector of Leishmania braziliensis guyanensis, in a peri-urban rainforest of Manaus, Amazonas State, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1985. **80**(1): p. 27-36.
  95. Brazil, R. and A. Rodrigues Filho, *JDA (2015) Sand Fly Vectors of Leishmania in the Americas-A Mini Review*. J Entomol Ornithol Herpetol, 2015. **4**(144): p. 2161-0983.1000144.

96. Feliciangeli, M.D., J. Ramírez Pérez, and A. Ramírez, *First Venezuelan record of Lutzomyia umbratilis Ward & Fraiha, 1977 (Diptera: Psychodidae), a proven vector of Leishmania braziliensis guyanensis*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1985. **79**(6): p. 878.
97. Ramírez, J.D., et al., *Taxonomy, diversity, temporal and geographical distribution of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: A retrospective study*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 28266.
98. Maingon, R., et al., *Cutaneous leishmaniasis in Tachira State, Venezuela*. Annals of Tropical Medicine & Parasitology, 1994. **88**(1): p. 29-36.
99. Rojas, E. and J.V. Scorza, *Xenodiagnosis using Lutzomyia youngi in Venezuelan cases of cutaneous leishmaniasis due to Leishmania braziliensis*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 1989. **84**(1): p. 29-34.
100. Travi, B.L., et al., *Didelphis marsupialis, an important reservoir of Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi and Leishmania (Leishmania) chagasi in Colombia*. Am J Trop Med Hyg, 1994. **50**(5): p. 557-65.
101. de Souza, A.A.A., et al., *Natural Leishmania (Viannia) infections of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) indicate classical and alternative transmission cycles of American cutaneous leishmaniasis in the Guiana Shield, Brazil*. Parasite, 2017. **24**: p. 13.
102. Correa-Cárdenas, C.A., et al., *Distribution, treatment outcome and genetic diversity of Leishmania species in military personnel from Colombia with cutaneous leishmaniasis*. BMC Infectious Diseases, 2020. **20**(1): p. 938.
103. Killick-Kendrick, R., *The biology and control of Phlebotomine sand flies*. Clinics in Dermatology, 1999. **17**(3): p. 279-289.
104. Brilhante, A.F., et al., *Natural infection of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) by Leishmania (Leishmania) amazonensis in an area of ecotourism in Central-Western Brazil*. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 2015. **21**.
105. Santos, T.V.d. and F.T. Silveira, *Increasing putative vector importance of <i>Trichophoromyia</i> phlebotomines (Diptera: Psychodidae)*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2020. **115**.

106. Sábio, P.B., et al., *On the Synonyms of Psathyromyia ( Psathyromyia ) shannoni (Dyar, 1929) and Pa. bigeniculata (Floch & Abonnenc, 1941) and the Resuscitation of Pa. pifanoi (Ortiz, 1972) With the Description of Its Female (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae)*. Journal of Medical Entomology, 2016. **53**(5): p. 1140-1147.



## Vector/Pathogen/Host Interaction, Transmission

# Diversity and temporal distribution of sand flies in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Centre-West Colombia

Laura Posada-López<sup>1,2,\*</sup>, Fredy Galvis-Ovallos<sup>1</sup>, Andrés Vélez-Mira<sup>2</sup>, Ivan D. Vélez<sup>2</sup>, Eunice A. B. Galati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil, <sup>2</sup>PECET (Program for the Study and Control of Tropical Diseases), Faculty of Medicine, University of Antioquia, Medellín, Colombia \*Corresponding author, mail: [lcposada@usp.br](mailto:lcposada@usp.br)

Subject Editor: David Taylor

Received on 23 August 2022; revised on 14 March 2023; accepted on 27 March 2023

The community structure of sand flies indicates the level of adaptation of vector species in a region, and in the context of vector management and control, this information allows for identifying the potential risks of pathogen transmission. This study aimed to analyze sand fly diversity and spatial-temporal distribution in an endemic area of cutaneous leishmaniasis. The study was carried out in the Carrizales hamlet (Caldas), between September 2019 and October 2021. The monthly distribution of sand fly species was evaluated through collections with CDC traps. Shannon and evenness indices were calculated and used to compare species frequencies at each house. The association between climatic variables and the frequency of sand flies was evaluated using Spearman's correlation. A total of 6,265 females and 1,958 males belonging to 23 species were found. Low diversity and evenness were observed, with the dominance of *Nyssomyia yuilli yuilli* (Young & Porter). Ecological and diversity indices did not reveal differences between the houses. The sand fly community was composed of 3 dominant species, *Ny. yuilli yuilli*, *Psychodopygus ayrozai* (Barretto & Coutinho), and *Ps. panamensis* (Shannon), representing 75.8% of the total catches. No statistical association was found between the absolute frequency of sand flies, rainfall, and temperature. The results show one dominant species, this fact has epidemiological relevance since density influences parasite-vector contact. The high densities of sand flies recorded in peri- and intradomiciliary areas highlight the necessity of periodic monitoring of vector populations and control activities to reduce the risk of *Leishmania* transmission in this endemic area.

**Key words:** sand fly, ecology, diversity, Phlebotominae, *Leishmania*

## Introduction

Colombia has a great diversity of sand fly species widely distributed in the territory. A total of 163 species have been recorded (Bejarano and Estrada 2016) occupying a wide variety of ecosystems. Several of those species including *Nyssomyia umbratilis* (Ward & Fraiha, 1977) (Scarpassa et al. 2012), *Ny. trapidoi* (Fairchild & Hertig, 1952), *Lutzomyia gomezi* (Nitzulescu, 1931) (Morales et al. 1981, Kreutzer et al. 1991), *Ny. yuilli yuilli* (Young & Porter, 1972), *Lu. hartmanni* (Fairchild & Hertig, 1957) (Santamaría et al. 2006), *Lu.*

*longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (López et al. 1996), *Psychodopygus panamensis* (Shannon, 1926) (Travi et al. 1988), *Pintomyia ovallesi* (Ortiz, 1952), *Pi. spinicrassa* (Morales, Osorno- Mesa, Osorno & Hoyos, 1969) (Young et al. 1987), *Pi. evansi* (Nuñez-Tovar, 1924) (González et al. 2014), *Pi. townsendi* (Ortiz, 1959) (Hoyos et al. 2020), *Pi. longiflocosa* (Osorno-Mesa, Morales, Osorno & Hoyos, 1970) (Cárdenas et al. 1999) *Pi. nuneztovari* (Ortiz, 1954), *Pi. colombiana* (Ristorcelli & Van Ty, 1941), are suspected vectors of parasites that cause human leishmaniases.

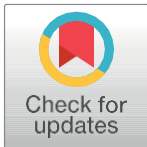
## RESEARCH ARTICLE

# Ecological interactions of sand flies, hosts, and *Leishmania panamensis* in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Colombia

Laura Posada-López<sup>1,2\*</sup>, Andrés Velez-Mira<sup>2</sup>, Omar Cantillo<sup>2,3</sup>, Adriana Castillo-Castañeda<sup>3</sup>, Juan David Ramírez<sup>3,4</sup>, Eunice A. B. Galati<sup>5</sup>, Fredy Galvis-Ovallos<sup>5</sup>

**1** Postgraduate Program in Public Health, School of Public Health, University of São Paulo–USP, São Paulo, Brazil, **2** PECET (Program for the Study and Control of Tropical Diseases) Faculty of Medicine, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, **3** Centro de Investigaciones en Microbiología y Biotecnología-UR (CIMBIUR), Facultad de Ciencias Naturales, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia, **4** Molecular Microbiology Laboratory, Department of Pathology, Molecular and Cell-based Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York City, New York, United States of America, **5** Department of Epidemiology, School of Public Health, University of São Paulo–USP, São Paulo, Brazil

\* [lcposada@usp.br](mailto:lcposada@usp.br)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Posada-López L, Velez-Mira A, Cantillo O, Castillo-Castañeda A, Ramírez JD, Galati EAB, et al. (2023) Ecological interactions of sand flies, hosts, and *Leishmania panamensis* in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Colombia. PLoS Negl Trop Dis 17(5): e0011316. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011316>

**Editor:** Claudia Ida Brodskyn, Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz-FIOCRUZ/BA, BRAZIL

**Received:** January 2, 2023

**Accepted:** April 17, 2023

**Published:** May 11, 2023

**Copyright:** © 2023 Posada-López et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** The data that support the findings of this study were deposited in GenBank database with the accession number OQ561787, OQ549920, OQ562001, OQ562002.

**Funding:** LCPL was supported by The National Program for Doctoral Formation (COLCIENCIAS, Fellowship process 860-2019). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

## Abstract

### Background

The transmission dynamics of leishmaniasis are complex. There is also a lack of information about the ecological relationships between the vector/host/parasite at a more local and specific level. The Andean region concentrates more than 50% of Colombia's cutaneous leishmaniasis (CL) cases. The study of the ecological interactions of sand flies through the identification of blood sources has provided information on the female's opportunistic behavior, feeding on various hosts. Therefore, this study aimed to determine sand flies' ecological interactions with *Leishmania* parasites and their blood sources in an endemic area of CL.

## Results

A total of 4,621 sand flies were collected, comprising 20 species, in which the most abundant were *Nyssomyia yuilli yuilli* (55.4%), *Psychodopygus ayrozai* (14.5%) and *Ps. panamensis* (13.4%). Sequences of 12S gene fragment were analyzed using the BLASTn search tool. Blood-meal source identification was successfully performed for 47 sand flies, detecting seven vertebrate species, human and armadillo being the most frequent. *Leishmania* DNA was amplified in four female pools, constituted by *Ny. yuilli yuilli* and *Ps. ayrozai*, and the identification through RFLP detected *Leishmania (Viannia) panamensis* in the positive pools.

## Conclusions

The interactions between the sand fly species, local mammalian fauna and the *Leishmania* parasite in this active focus of CL, provide evidence of the potential role of two different species in the maintenance of the parasite transmission, important information for the understanding of the ecoepidemiology and transmission dynamics of the disease in Andean



## 5. CONCLUSÕES

- A coleta de informações por meio da revisão permitiu classificar cinco espécies como vetores comprovados de agentes de *Leishmania* spp., na Colômbia: *Lu. (Trl.) gomezi* e *Ny. trapidoi*, vetores de *L. (V.) panamensis* e *L. (V.) braziliensis*; *Pi. (Pif.) ovallesi*, vetor de *L. (V.) braziliensis*; e *Lu. longipalpis*, juntamente com *Pi. (Pif.) evansi*, vetores de *L. (L.) infantum chagasi*.
- Na revisão, 21 espécies foram classificadas como vetores suspeitos, categorizadas em vetores com evidência robusta, forte, mediana e fraca. Com evidência robusta e forte, ou seja, competência vetorial comprovada ou infecção natural demonstrada por meio de métodos parasitológicos, foram incluídas as espécies: *Lu. (Hel.) hartmanni*, *Lu. (Lut.) lichyi*, *Pi. (Pif.) columbiana*, *Pi. (Pif.) nuneztovari*, *Pi. (Pif.) pia*, *Pi. (Pif.) spinicrassa*, *Pi. (Pif.) townsendi* e *Ps. panamensis*. As demais espécies: foram agrupadas por apresentam três ou menos critérios de incriminação, ou foram incriminadas em outros países.
- A compilação de estudos sobre os vetores dos agentes das leishmanioses na Colômbia revelou a existência de lacunas na incriminação dos vetores, as quais podem orientar pesquisas para esclarecimentos.
- A fauna de flebotomíneos do município de Vitória é composta por 23 espécies, distribuídas em 13 gêneros, sendo que *Evandromyia saulensis*, *Evandromyia dubitans*, *Psathyromyia barrettoii majuscula*, *Migonemyia cerqueirai*, e *Bichromomyia olmeca bicolor* são novos registros para o departamento.

- A alta predominância de poucas espécies de flebotomíneos (75%) num total de 23, e o rápido esgotamento da riqueza de espécies na área de estudo sugerem um ambiente pouco preservado e com intensa influência antropogênica, decorrente das atividades agrícolas em áreas peridomiciliares.
- A associação entre clima e dominância das espécies de flebotomíneos em países tropicais é desafiadora, devido à dificuldade em prever padrões das variáveis climáticas. No entanto, o estudo das séries temporais indicou que, mesmo diante da aleatoriedade das condições climáticas, *Ny. yuilli yuilli* predominou na área.
- Evidências como dominância, antropofilia (83%) e endofagia, juntamente com a detecção de *Leishmania (Viannia) panamensis*, sugerem que *Ny. yuilli yuilli* pode ser o seu principal vetor na área de estudo.
- A detecção de DNA de *L. (V.) panamensis* em *Ps. ayrozai*, bem como a interação desse flebotomíneo com animais silvestres, incluindo potenciais reservatórios de *Leishmania*, são indicativos que *Ps. ayrozai* desempenha um papel importante na transição entre o ciclo silvestre e o ciclo peridomiciliar do parasita.
- A complexidade do ciclo de transmissão de LC neste foco, pôde ser inferida a partir de informações sobre as interações ecológicas entre flebotomíneos, potenciais reservatórios, e parasitas de *Leishmania*.

## 6. REFERÊNCIAS

ALEXANDER, B.; FERRO, C.; YOUNG, D. G.; MORALES, A. *et al.* Ecology of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a focus of Leishmania (Viannia) braziliensis in northeastern Colombia. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 87, n. 3, p. 387-395, Jul-Sep 1992.

ALEXANDER, B.; YOUNG, D. G. Dispersal of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in a colombian focus of leishmania (Viannia) brasiliensis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 87, 1992.

ARIAS, J. R.; MILES, M. A.; NAIFF, R. D.; POVOA, M. M. *et al.* Flagellate infections of Brazilian sand flies (Diptera: Psychodidae): isolation in vitro and biochemical identification of Endotrypanum and Leishmania. **Am J Trop Med Hyg**, 34, n. 6, p. 1098-1108, Nov 1985.

AZPURUA, J.; DE LA CRUZ, D.; VALDERAMA, A.; WINDSOR, D. Lutzomyia Sand Fly Diversity and Rates of Infection by Wolbachia and an Exotic Leishmania Species on Barro Colorado Island, Panama. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, 4, n. 3, p. e627, 2010.

BARRAL, A.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; GRIMALDI JÚNIOR, G.; MOMEN, H. *et al.* Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that Leishmania amazonensis produces a wide spectrum of clinical disease. **Am J Trop Med Hyg**, 44, n. 5, p. 536-546, May 1991.

BASUALDO, C. V. Choosing the best non-parametric richness estimator for benthic macroinvertebrates databases. **J Revista de la Sociedad Entomológica Argentina**, 70, n. 1-2, p. 27-38, 2011.

BATES, P. A. Transmission of Leishmania metacyclic promastigotes by phlebotomine sand flies. **Int J Parasitol**, 37, n. 10, p. 1097-1106, Aug 2007.

BEJARANO, E. E.; ESTRADA, L. G. Family psychodidae. **J Zootaxa**, 4122, n. 1, p. 187-238, 2016.

BEJARANO, E. E.; PÉREZ-DORIA, A.; PATERNINA, L.; PATERNINA GÓMEZ, M. *et al.* Natural infection of Lutzomyia evansi (Diptera: Psychodidae) with Leishmania (Viannia) spp. in northern Colombia. **Am J Trop Med Hyg.**, 87, 01/01 2012.

BRILHANTE, A. F.; NUNES, V. L. B.; KOHATSU, K. A.; GALATI, E. A. B. *et al.* Natural infection of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) by Leishmania (Leishmania) amazonensis in an area of ecotourism in Central-Western Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, 21, 2015.

CASANOVA, C.; NATAL, D.; SANTOS, F. A. Survival, population size, and gonotrophic cycle duration of Nyssomyia neivai (Diptera: Psychodidae) at an endemic area of American cutaneous leishmaniasis in southeastern Brazil. **J Med Entomol**, 46, n. 1, p. 42-50, Jan 2009.

CHRISTENSEN, H. A.; HERRER, A.; TELFORD, J. J. J. o. P. *Leishmania braziliensis* s. lat., isolated from *Lutzomyia panamensis* in Panama. 55, n. 5, 1969.

CORREA-CÁRDENAS, C. A.; PÉREZ, J.; PATINO, L. H.; RAMÍREZ, J. D. *et al.* Distribution, treatment outcome and genetic diversity of *Leishmania* species in military personnel from Colombia with cutaneous leishmaniasis. **BMC Infectious Diseases**, 20, n. 1, p. 938, 2020/12/09 2020.

CORREDOR, A.; GALLEGO, J. F.; TESH, R. B.; MORALES, A. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia. **Am J Trop Med Hyg**, 40, n. 5, p. 480-486, May 1989.

CUPOLILLO, E.; MEDINA-ACOSTA, E.; NOYES, H.; MOMEN, H. *et al.* A revised classification for *Leishmania* and *Endotrypanum*. **Parasitol Today**, 16, n. 4, p. 142-144, Apr 2000.

DA-CRUZ, A. M.; PIRMEZ, C. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: José Rodrigues Coura (ed). **. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan p. 697-712, 2005.

DARIE, H.; DENIAU, M.; PRATLONG, F.; LANOTTE, G. *et al.* Cutaneous leishmaniasis of humans due to *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* outside Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 89, n. 5, p. 476-477, Sep-Oct 1995.

DE ALMEIDA, J. V.; DE SOUZA, C. F.; FUZARI, A. A.; JOYA, C. A. *et al.* Diagnosis and identification of *Leishmania* species in patients with cutaneous leishmaniasis in the state of Roraima, Brazil's Amazon Region. **Parasites & Vectors**, 14, n. 1, p. 32, 2021/01/07 2021.

DE SALUD PÚBLICA, S. LEY 9 DE 1979 (ENERO 24). 1979.

DE SOUZA, A. A. A.; DA ROCHA BARATA, I.; DAS GRAÇAS SOARES SILVA, M.; LIMA, J. A. N. *et al.* Natural *Leishmania* (*Viannia*) infections of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) indicate classical and alternative transmission cycles of American cutaneous leishmaniasis in the Guiana Shield, Brazil. **Parasite**, 24, p. 13, 2017.

DESBOIS, N.; PRATLONG, F.; QUIST, D.; DEDET, J. P. *Leishmania* (*Leishmania*) *martiniquensis* n. sp. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), description of the parasite responsible for cutaneous leishmaniasis in Martinique Island (French West Indies). **Parasite**, 21, p. 12, 2014.

DESJEUX, P. Leishmaniasis. Public health aspects and control. **Clin Dermatol**, 14, n. 5, p. 417-423, Sep-Oct 1996.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases**, 27, n. 5, p. 305-318, Sep 2004.

DORVAL, M. E. M. C.; OSHIRO, E. T.; CUPOLLILLO, E.; CASTRO, A. C. C. d. *et al.* Ocorrência de leishmaniose tegumentar americana no Estado do Mato Grosso do Sul associada à infecção por

Leishmania (Leishmania) amazonensis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 39, 2006.

DOSTÁLOVÁ, A.; VOLF, P. Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview. **Parasit Vectors**, 5, p. 276, Dec 3 2012.

ENDRIS, R.; YOUNG, D.; BUTLER, J. The laboratory biology of the sand fly *Lutzomyia anthophora* (Diptera: Psychodidae). **J Journal of medical entomology**, 21, n. 6, p. 656-664, 1984.

ESPINOSA, O. A.; SERRANO, M. G.; CAMARGO, E. P.; TEIXEIRA, M. M. G. *et al.* An appraisal of the taxonomy and nomenclature of trypanosomatids presently classified as *Leishmania* and *Endotrypanum*. **Parasitology**, 145, n. 4, p. 430-442, Apr 2016.

FONTELES, R. S.; FILHO, A. A. P.; MORAES, J. L.; KUPPINGER, O. *et al.* Experimental infection of *Lutzomyia* (*Nyssomyia*) *whitmani* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) with *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *Leishmania* (*L.*) *amazonensis*, etiological agents of American Tugumentary Leishmaniasis. **J Journal of medical entomology**, 53, n. 1, p. 206-209, 2016.

FORATTINI, O. P. Entomologia médica: 4º volume: psychodidae. phlebotominae. leishmanioses. bartonelose. *In: Entomologia médica: 4º volume: psychodidae. phlebotominae. leishmanioses. bartonelose*, 1973. p. 658-658.

FOUQUE, F.; GABORIT, P.; ISSALY, J.; CARINCI, R. *et al.* Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with changing patterns in the transmission of the human cutaneous leishmaniasis in French Guiana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 102, 2007.

GALATI, E. Morfologia e terminologia de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae). Classificação e identificação de táxons das Américas. Vol I. Apostila da Disciplina Bioecologia e Identificação de Phlebotominae do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 132p, 2021. 2021.

GALATI, E. A. B. Classificação de phlebotominae. *In: Flebotomíneos no Brasil*, 2003. p. 23-52.

GALATI, E. A. B.; RODRIGUES, B. L. A Review of Historical Phlebotominae Taxonomy (Diptera: Psychodidae). **J Neotropical Entomology**, p. 1-21, 2023.

GALVIS-OVALLOS, F.; CASANOVA, C.; PIMENTEL BERGAMASCHI, D.; GALATI, E. A. B. A field study of the survival and dispersal pattern of *Lutzomyia longipalpis* in an endemic area of visceral leishmaniasis in Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, 12, n. 4, p. e0006333, 2018.

GALVIS-OVALLOS, F.; CASANOVA, C.; SEVÁ, A. D. P.; GALATI, E. A. B. Ecological parameters of the (S)-9-methylgermacrene-B population of the *Lutzomyia longipalpis* complex in a visceral leishmaniasis area in São Paulo state, Brazil. **Parasites & Vectors**, 10, n. 1, p. 269, May 30 2017.

GALVIS OVALLOS, F. **Estudo da capacidade vetorial de *Migonemya migonei* (França) e de *Pintomya fischeri* (Pinto)(Diptera: Psychodidae) para *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* Cunha & Chagas.** 2011. -, Universidade de São Paulo.

GALVIS OVALLOS, F. **Leishmaniose visceral americana: avaliação dos parâmetros da capacidade vetorial de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana do município de Panorama, São Paulo, Brasil.** 2016. -, Universidade de São Paulo.

GENTILE, B.; LE PONT, F.; PAJOT, F.; BESNARD, R. J. T. o. t. R. S. o. T. M. *et al.* Dermal leishmaniasis in French Guiana: the sloth (*Choloepus didactylus* as a reservoir host. 75, n. 4, p. 612-613, 1981.

GIL, L. H. S.; BASANO, S. A.; SOUZA, A. A.; SILVA, M. G. S. *et al.* Recent observations on the sand fly (Diptera: Psychodidae) fauna of the State of Rondônia, Western Amazônia, Brazil: the importance of *Psychodopygus davisii* as a vector of zoonotic cutaneous leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 98, 2003.

GONZÁLEZ, C.; LEÓN, C.; PAZ, A.; LÓPEZ, M. *et al.* Diversity patterns, *Leishmania* DNA detection, and bloodmeal identification of Phlebotominae sand flies in villages in northern Colombia. **PLoS One**, 13, n. 1, p. e0190686, 2018.

GRIMALDI, G., Jr.; MOMEN, H.; NAIFF, R. D.; MCMAHON-PRATT, D. *et al.* Characterization and classification of leishmanial parasites from humans, wild mammals, and sand flies in the Amazon region of Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, 44, n. 6, p. 645-661, Jun 1991.

HASHIGUCHI, Y.; HASHIGUCHI, K.; ZAMBRANO, F. C.; PARRAGA, F. D. *et al.* Natural *Leishmania (Leishmania) mexicana* infection and biting activity of anthropophilic sand fly *Lutzomyia ayacuchensis* in the Ecuadorian Andes. **Acta Tropica**, 203, p. 105321, 2020/03/01/ 2020.

HOYOS, J.; GONZÁLEZ, R.; CUELLAR, M. E.; LEÓN, C. Ecology of Sand Flies (Psychodidae: Phlebotominae) and Natural Infection of *Pintomyia townsendi* With *Leishmania amazonensis* in a Cutaneous Leishmaniasis Focus in Colombia. **J Med Entomol**, 57, n. 5, p. 1653-1658, Sep 7 2020.

HOYOS, J.; ROSALES-CHILAMA, M.; LEÓN, C.; GONZÁLEZ, C. *et al.* Sequencing of hsp70 for discernment of species from the *Leishmania (Viannia) guyanensis* complex from endemic areas in Colombia. **Parasites & Vectors**, 15, n. 1, p. 406, 2022/11/03 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, I.-B. Boletín Epidemiológico Semanal: Leishmaniasis. Instituto Nacional de Salud. Minsalud. Colombia 2022.

JARAMILLO, C.; TRAVI, B. L.; MONTOYA, J. Vector competence of some neotropical sandflies for the *Leishmania (Viannia) braziliensis* complex. **Med Vet Entomol**, 8, n. 1, p. 1-7, Jan 1994.

JOHNSON, P. T.; MCCONNELL, E.; HERTIG, M. Natural infections of leptomonad flagellates in Panamanian *Phlebotomus* sandflies. **Experimental Parasitology**, 14, n. 1, p. 107-122, 1963/08/01/ 1963.

KAMHAWI, S. The Journey of *Leishmania* Parasites within the Digestive Tract of Phlebotomine Sand Flies. *In*: FARRELL, J. P. (Ed.). **Leishmania**. Boston, MA: Springer US, 2002. p. 59-73.

KAMHAWI, S. Phlebotomine sand flies and *Leishmania* parasites: friends or foes? **Trends Parasitol**, 22, n. 9, p. 439-445, Sep 2006.

KATO, H.; CALVOPIÑA, M.; CRIOLLO, H.; HASHIGUCHI, Y. First human cases of *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* infection in Ecuador and identification of its suspected vector species. **Acta Trop**, 128, n. 3, p. 710-713, Dec 2013.

KATO, H.; GOMEZ, E. A.; YAMAMOTO, Y.; CALVOPIÑA, M. *et al.* Natural infection of *Lutzomyia* *tortura* with *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* in an Amazonian area of Ecuador. **Am J Trop Med Hyg**, 79, n. 3, p. 438-440, Sep 2008.

KERR, S. F.; EMMONS, L. H.; MELBY, P. C.; LIU, C. *et al.* *Leishmania amazonensis* infections in *Oryzomys acritus* and *Oryzomys nitidus* from Bolivia. **Am J Trop Med Hyg**, 75, n. 6, p. 1069-1073, Dec 2006.

KILLICK-KENDRICK, R. Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. **Med Vet Entomol**, 4, n. 1, p. 1-24, Jan 1990.

KILLICK-KENDRICK, R. The biology and control of Phlebotomine sand flies. **Clinics in Dermatology**, 17, n. 3, p. 279-289, 1999/05/01/ 1999.

KILLICK-KENDRICK, R.; RIOUX, J.-A.; RATIFY, M.; GUY, M. *et al.* Ecology of leishmaniasis in the south of France-20. Dispersal of *Phlebotomus ariasi* Tonnoir, 1921 as a factor in the spread of visceral leishmaniasis in the Cévennes. **J Annales de parasitologie humaine et comparée**, 59, n. 6, p. 555-572, 1984.

KITANO, T.; UMETSU, K.; TIAN, W.; OSAWA, M. Two universal primer sets for species identification among vertebrates. **International Journal of Legal Medicine**, 121, n. 5, p. 423-427, 2007/09/01 2007.

KREUTZER, R. D.; CORREDOR, A.; GRIMALDI, G., Jr.; GROGL, M. *et al.* Characterization of *Leishmania colombiensis* sp. n (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting humans, animals, and phlebotomine sand flies in Colombia and Panama. **Am J Trop Med Hyg**, 44, n. 6, p. 662-675, Jun 1991.

LAINSON, R. The Neotropical *Leishmania* species: A brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, 1, 06/01 2010.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Leishmaniasis in Brazil: I. Observations on enzootic rodent leishmaniasis-incrimination of *Lutzomyia flaviscutellata* (Mangabeira) as the vector in the Lower Amazonian Basin. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 62, n. 3, p. 385-395, 1968.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* sp. n., a parasite of the armadillo, *Dasypos novemcinctus* (L.) in Amazonian Brazil. **Ann Parasitol Hum Comp**, 64, n. 1, p. 3-9, 1989.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. New World Leishmaniasis. *In*: **Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections**, 2010.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; PÓVOA, M. M. The importance of edentates (sloths and anteaters) as primary reservoirs of *Leishmania braziliensis guyanensis*, causative agent of pianbois in north Brazil. 1981.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T.; BRAGA, R. R. *et al.* Cutaneous leishmaniasis of man due to *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* Lainson and Shaw, 1989. **Ann Parasitol Hum Comp**, 65, n. 5-6, p. 282-284, 1990.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T.; DE SOUZA, A. A. *et al.* The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 89, n. 3, p. 435-443, Jul-Sep 1994.

LÓPEZ, M.; ERAZO, D.; HOYOS, J.; LEÓN, C. *et al.* Measuring spatial co-occurrences of species potentially involved in *Leishmania* transmission cycles through a predictive and fieldwork approach. **Sci Rep**, 11, n. 1, p. 6789, Mar 24 2021.

MACHADO-COELHO, G. L.; CAIAFFA, W. T.; GENARO, O.; MAGALHÃES, P. A. *et al.* Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, 99, n. 1, p. 55-61, Jan 2005.

MARCO, J. D.; BARROSO, P. A.; LOCATELLI, F. M.; CAJAL, S. P. *et al.* Multilocus sequence typing approach for a broader range of species of *Leishmania* genus: Describing parasite diversity in Argentina. **Infection, Genetics and Evolution**, 30, p. 308-317, 2015/03/01/ 2015.

MAROLI, M.; FELICIANGELI, M. D.; BICHAUD, L.; CHARREL, R. N. *et al.* Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. **Med Vet Entomol**, 27, n. 2, p. 123-147, Jun 2013.

MARTINEZ, E.; MOLLINEDO, S.; TORREZ, M.; MUÑOZ, M. *et al.* Co-infection by *Leishmania amazonensis* and *L. infantum*/*L. chagasi* in a case of diffuse cutaneous leishmaniasis in Bolivia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 96, n. 5, p. 529-532, 2002/09/01/ 2002.



MARTÍNEZ, M. F.; KOWALEWSKI, M. M.; GIULIANI, M. G.; ACARDI, S. A. *et al.* Molecular identification of Leishmania in free-ranging black and gold howler monkeys (*Alouatta caraya*) in northeastern Argentina. **Acta Tropica**, 210, p. 105534, 2020/10/01/ 2020.

MEYER, R. P. Estimation of vectorial capacity: pathogen extrinsic incubation and vector competence. **J Bull Soc Vector Ecol**, 14, p. 60-66, 1989.

MONTALVO, A. M.; FRAGA, J.; MAES, I.; DUJARDIN, J. C. *et al.* Three new sensitive and specific heat-shock protein 70 PCRs for global Leishmania species identification. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, 31, n. 7, p. 1453-1461, 2012/07/01 2012.

MONTOYA-LERMA, J.; CADENA, H.; SEGURA, I.; TRAVI, B. L. Association of *Lutzomyia columbiana* (Diptera: Psychodidae) with a Leishmaniasis Focus in Colombia Due to Species of the *Leishmania mexicana* Complex. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 94, 1999.

MORALES, A.; CORREDOR, A.; CÁCERES, E.; IBAGOS, A. L. *et al.* Aislamiento de tres cepas de Leishmania a partir de *Lutzomyia Trapidoi* en Colombia. **Biomédica**, 1, n. 4, p. 198-207, 12/01 1981.

MURRAY, H. W.; BERMAN, J. D.; DAVIES, C. R.; SARAVIA, N. G. Advances in leishmaniasis. **Lancet**, 366, n. 9496, p. 1561-1577, Oct 29-Nov 4 2005.

NARVÁEZ MEDINA, D. A. El conflicto armado como factor de transformación territorial del Oriente de Caldas, Colombia. **J Civilizar Ciencias Sociales y Humanas**, 18, p. 13-24, 2018.

NIEVES, E.; PIMENTA, P. F. Influence of vertebrate blood meals on the development of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in the sand fly *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae). **J The American journal of tropical medicine hygiene**, 67, n. 6, p. 640-647, 2002.

OMS. **Leishmaniasis**. Geneva, 2023. Disponible em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD, O. **Manual de procedimientos para la vigilancia y el control de las leishmaniasis en la región de las americas**. 2023. 205 p. 978-92-75-32734-0

OVALLE, C. E.; PORRAS, L.; REY, M.; RÍOS, M. *et al.* Geographic distribution of *Leishmania* species isolated from patients at the National Institute of Dermatology Federico Lleras Acosta E.S.E., 1995-2005. **Biomedica**, 26 Suppl 1, p. 145-151, Oct 2006.

PABÓN CAICEDO, J. D.; MONTEALEGRE BOCANEGRA, J. E. **Los fenómenos de El Niño y de La Niña, su efecto climático e impactos socioeconómicos**. Bogota (Colombia): Editorial Gente Nueva, 2017. 978-958-9205-19-8.

PAHO, P. A. H. O. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud. Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las Leishmaniasis en las Américas 2017-2022. . 2016.

PAIVA, B. R. d.; SECUNDINO, N. F. C.; NASCIMENTO, J. C. d.; PIMENTA, P. F. P. *et al.* Detection and identification of Leishmania species in field-captured phlebotomine sandflies based on mini-exon gene PCR. **J Acta Tropica**, 99, n. 2-3, p. 252-259, 2006.

PATINO, L. H.; MENDEZ, C.; RODRIGUEZ, O.; ROMERO, Y. *et al.* Spatial distribution, Leishmania species and clinical traits of Cutaneous Leishmaniasis cases in the Colombian army. **PLoS Negl Trop Dis**, 11, n. 8, p. e0005876, Aug 2017.

PND, G. d. C.-. **Plan de desarrollo de Caldas** Colombia, 2022. Disponível em: <https://site.caldas.gov.co/plan-de-desarrollo>. Acesso em: 02/03/2023.

PRATLONG, F.; DENIAU, M.; DARIE, H.; EICHENLAUB, S. *et al.* Human cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania naiffi is wide-spread in South America. **Ann Trop Med Parasitol**, 96, n. 8, p. 781-785, Dec 2002.

RAMÍREZ JARAMILLO, J. C.; DE AGUAS, J. Escalafón de la competitividad de los departamentos de Colombia, 2019. *In: Estudios y Perspectivas*. Naciones Unidas, Santiago: Naciones Unidas, 2021.

RAMÍREZ, J. D.; HERNÁNDEZ, C.; LEÓN, C. M.; AYALA, M. S. *et al.* Taxonomy, diversity, temporal and geographical distribution of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: A retrospective study. **Sci Rep**, 6, p. 28266, Jun 22 2016.

RANGEL, E. F.; SOUZA, N. A. d.; WERMELINGER, E. D.; BARBOSA, A. F. Estabelecimento de colônia, em laboratório, de Lutzomyia intermedia Lutz & Neiva, 1912 (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae). **J Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 80, p. 219-226, 1985.

REISEN, W. K. Landscape epidemiology of vector-borne diseases. **Annu Rev Entomol**, 55, p. 461-483, 2010.

ROBERTS, D.; HSI, B. An index of species abundance for use with mosquito surveillance data. **J Environmental Entomology**, 8, n. 6, p. 1007-1013, 1979.

RODRÍGUEZ RUEDA, Y. N.; UBAQUE RUEDA, J. P. **Estudio epidemiológico retrospectivo de leishmaniasis desde el 2007 al 2013 en Colombia**. Orientador: LUIS CARLOS VILLAMIL J. DMV, M., PhD 2016. 147 f. - Facultad de Ciencias Aropecuarias, Universidad de la Salle.

ROMERO, M.; SÁNCHEZ, J. A. Una mirada a la epidemiología y al control de la leishmaniasis zoonótica en Colombia. **J Biosalud**, 6, p. 99-111, 2007.

ROSYPAL, A. C.; TROY, G. C.; ZAJAC, A. M.; DUNCAN, R. B., Jr. *et al.* Emergence of zoonotic canine leishmaniasis in the United States: isolation and immunohistochemical detection of *Leishmania infantum* from foxhounds from Virginia. **J Eukaryot Microbiol**, 50 Suppl, p. 691-693, 2003.

SANDOVAL-RAMÍREZ, C. M.; HERNÁNDEZ, C.; TEHERÁN, A. A.; GUTIERREZ-MARIN, R. *et al.* Complex ecological interactions across a focus of cutaneous leishmaniasis in Eastern Colombia: novel description of *Leishmania* species, hosts and phlebotomine fauna. **R Soc Open Sci**, 7, n. 7, p. 200266, Jul 2020.

SANTAMARÍA, E.; CASTILLO, M.; CÁRDENAS, R.; BELLO, F. *et al.* Competencia vectorial de las especies de *Lutzomyia* del grupo verrucarum (Diptera, Psychodidae) en un foco endémico de *Leishmania braziliensis* en Reventones, Cundinamarca. **Biomédica**, 19, n. 2, p. 115-126, 06/01 1999.

SANTAMARÍA, E.; PONCE, N.; ZIPA, Y.; FERRO, C. Presencia en el peridomicilio de vectores infectados con *Leishmania* (*Viannia*) panamensis en dos focos endémicos en el occidente de Boyacá, piedemonte del valle del Magdalena medio, Colombia. **Biomédica**, 26, n. Sup1, p. 82-94, 10/01 2006.

SARAVIA, N. G.; HOLGUÍN, A. F.; MCMAHON-PRATT, D.; D'ALESSANDRO, A. Mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: *Leishmania braziliensis* subspecies diversity. **Am J Trop Med Hyg**, 34, n. 4, p. 714-720, Jul 1985.

SARAVIA, N. G.; SEGURA, I.; HOLGUIN, A. F.; SANTRICH, C. *et al.* Epidemiologic, genetic, and clinical associations among phenotypically distinct populations of *Leishmania* (*Viannia*) in Colombia. **J The American journal of tropical medicine hygiene**, 59, n. 1, p. 86-94, 1998.

SAVANI, E. S. M. M.; NUNES, V. L. B.; GALATI, E. A. B.; CASTILHO, T. M. *et al.* The finding of *Lutzomyia almerioi* and *Lutzomyia longipalpis* naturally infected by *Leishmania* spp. in a cutaneous and canine visceral leishmaniasis focus in Serra da Bodoquena, Brazil. **Veterinary Parasitology**, 160, n. 1, p. 18-24, 2009/03/09/ 2009.

SCAYOLA, M.; SUPPARO, E.; CEDANO, J.; HERNÁNDEZ, Z. Leishmaniosis visceral: presentación en perros de la ciudad de Salto, Uruguay. **J Veterinaria**, 55, n. 211, p. 37-46, 2019.

SHAW, J.; PRATLONG, F.; FLOETER-WINTER, L.; ISHIKAWA, E. *et al.* Characterization of *Leishmania* (*Leishmania*) *waltoni* n.sp. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), the Parasite Responsible for Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in the Dominican Republic. **Am J Trop Med Hyg**, 93, n. 3, p. 552-558, Sep 2015.

SILVEIRA, F. T.; ISHIKAWA, E. A.; DE SOUZA, A. A.; LAINSON, R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania* (*Viannia*) *lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. **Parasite**, 9, n. 1, p. 43-50, Mar 2002.

SILVEIRA, F. T.; SOUZA, A. A.; LAINSON, R.; SHAW, J. J. *et al.* Cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: natural infection of the sandfly *Lutzomyia ubiquitalis* (Psychodidae: Phlebotominae) by *Leishmania* (*Viannia*) *Lainsoni* in Pará State, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 86, n. 1, p. 127-130, Jan-Mar 1991.

SILVEIRA NETO, S.; MONTEIRO, R.; ZUCCHI, R.; DE MORAES, R. Uso da análise faunística de insetos na avaliação do impacto ambiental. **J Scientia agrícola**, 52, p. 9-15, 1995.

SIVIGILA-INS. **Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública**. 2022. Disponível em: <http://portalsivigila.ins.gov.co/>.

SMITH, D. L.; BATTLE, K. E.; HAY, S. I.; BARKER, C. M. *et al.* Ross, Macdonald, and a theory for the dynamics and control of mosquito-transmitted pathogens. **PLoS pathogens**, 8, n. 4, p. e1002588, 2012.

TRAVI, B. L.; ADLER, G. H.; LOZANO, M.; CADENA, H. *et al.* Impact of habitat degradation on phlebotominae (Diptera: Psychodidae) of tropical dry forests in Northern Colombia. **J Med Entomol**, 39, n. 3, p. 451-456, May 2002.

TRAVI, B. L.; MONTOYA, J.; GALLEGU, J.; JARAMILLO, C. *et al.* Bionomics of *Lutzomyia evansi* (Diptera: Psychodidae) vector of visceral leishmaniasis in northern Columbia. **J Med Entomol**, 33, n. 3, p. 278-285, May 1996.

TRAVI, B. L.; MONTOYA, J.; SOLARTE, Y.; LOZANO, L. *et al.* Leishmaniasis in Colombia. I. Studies on the phlebotomine fauna associated with endemic foci in the Pacific Coast region. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 39, n. 3, p. 261-266, 1988/09// 1988.

VALDIVIA, H. O.; MAXY, B.; FERNANDEZ, R.; BALDEVIANO, G. C. *et al.* Natural leishmania infection of *Lutzomyia auraensis* in Madre de Dios, Peru, detected by a fluorescence resonance energy transfer-based real-time polymerase chain reaction. **J The American journal of tropical medicine hygiene**, 87, n. 3, p. 511, 2012.

VAN THIEL, P. P.; GOOL, T.; KAGER, P. A.; BART, A. First cases of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *naiffi* infection in Surinam. **Am J Trop Med Hyg**, 82, n. 4, p. 588-590, Apr 2010.

VÉLEZ, I. D., 1998, **Leishmaniosis en Colombia: Concepciones, Actitudes y Prácticas en Comunidades Indígenas y Campesinas**. Colegio de Antropólogos de Chile AG.

VELEZ, I. D.; HENDRICKX, E.; ROBLEDO, S. M.; AGUDELO, S. d. P. Leishmaniosis cutánea en Colombia y género. **Cadernos de Saúde Pública**, 17, 2001.

VÉLEZ, I. D.; ZULETA, M. Geografía de la expansión de la Leishmaniosis en el conflicto armado en Colombia (Antioquia). **J EU-topías. Revista de interculturalidad, comunicación y estudios europeos**, p. 99-111, 2020.

WARBURG, A.; MONTOYA-LERMA, J.; JARAMILLO, C.; CRUZ-RUIZ, A. L. *et al.* Leishmaniasis vector potential of *Lutzomyia* spp. in Colombian coffee plantations. **Med Vet Entomol**, 5, n. 1, p. 9-16, Jan 1991.

WEIGLE, K.; SARAIVIA, N. G. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous Leishmaniasis. **Clin Dermatol**, 14, n. 5, p. 433-450, Sep-Oct 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Ginebra 2020.

YOUNG, D. G.; MORALES, A.; KREUTZER, R. D.; ALEXANDER, J. B. *et al.* Isolations of *Leishmania braziliensis* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) from Cryopreserved Colombian Sand Flies (Diptera: Psychodidae). **Journal of Medical Entomology**, 24, n. 5, p. 587-589, 1987.

ZAMBRANO-HERNANDEZ, P.; AYALA-SOTELO, M. S.; FUYA-OVIEDO, P.; MONTENEGRO-PUENTES, C. A. *et al.* Brote urbano de leishmaniasis visceral en Neiva, Colombia. **J Revista de Salud Pública**, 17, p. 514-527, 2015.