



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
FARMÁCIA

Bárbara Breger Alves

**Prevalência da leishmaniose tegumentar canina por métodos de diagnóstico
laboratorial e fatores de risco associados à doença no Brasil: uma revisão
sistemática**

Florianópolis

2022

Bárbara Breger Alves

**Prevalência da leishmaniose tegumentar canina por métodos de diagnóstico
laboratorial e fatores de risco associados à doença no Brasil: uma revisão
sistemática**

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em
Farmácia do Centro de Ciências de Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito para a obtenção do título de Bacharel em
Farmácia

Orientadora: Prof. Izabel Galhardo Demarchi

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Alves, Bárbara Breger

Prevalência da leishmaniose tegumentar canina por métodos de diagnóstico laboratorial e fatores de risco associados à doença no Brasil: uma revisão sistemática / Bárbara Breger Alves ; orientadora, Izabel Galhardo Demarchi, 2022.

45 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Leishmaniose tegumentar canina. 3. Leishmaniose cutânea. 4. Cães. I. Demarchi, Izabel Galhardo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Bárbara Breger Alves

Prevalência da leishmaniose tegumentar canina por métodos de diagnóstico laboratorial e fatores de risco associados à doença no Brasil: uma revisão sistemática

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso Farmácia

Florianópolis, 29 de julho de 2022

Prof. Liliete Canes Souza Cordeiro, Dra.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.(a) Izabel Galhardo Demarchi, Dra.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Ziliani da Silva Buss, Dra
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Farmacêutica e Doutoranda Tainá Larissa Lubschinski, Me
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2022

Este trabalho é dedicado a minha família, Alaides Breger Alves, Adalto de Moraes Alves e Bianca Breger Alves.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por guiar essa caminhada, sem deixar faltar saúde. Por permitir que apenas boas lembranças sejam levadas desse ciclo, com muitas amizades e aprendizado sem tamanho.

A minha família, Alaides, Adalto e Bianca, a base de tudo, os quais sempre estiveram ao meu lado, sem medir esforços. Eles que compreenderam minhas dúvidas, sem julgamentos, e que me ajudaram a superar qualquer dificuldade que apareceu pelo caminho. Agradeço por todo suporte em casa, por todas as conversas e pelo zelo de todos os dias.

Agradeço ao Daniel, meu namorado, o qual sempre foi um grande apoiador dos meus estudos, sempre pronto pra me ajudar e tirar qualquer dúvida. É também quem me acolheu e me ouviu em momentos de incertezas.

As amizades que levo pra minha vida, tenho imensa gratidão. Carolina, Angélica, Cintia e Luana, me ajudaram do começo ao fim e fizeram parte de muitas lembranças boas que contaremos muito ainda em nossos encontros. A Nádia, pessoa que compartilhou incertezas e vitórias comigo. E a minha grata surpresa, Graciela, pessoa que o final da faculdade me presenteou e que quero levar pra sempre na minha vida.

A professora Izabel Galhardo Demarchi, minha orientadora, pessoa que me guiou desde o início, que estava disposta a ajudar em todos os momentos. Obrigada por aceitar o meu tempo, por ser generosa em todas as etapas desse processo. Grata também por todo conhecimento que me foi compartilhado, sua orientação foi o que tornou esse trabalho possível.

A cada um que colaborou para o aperfeiçoamento deste trabalho de pesquisa, contribuindo com sua percepção e seu conhecimento. Principalmente ao mestrando Kleyton Vinícius Rodrigues Freire.

Ninguém é tão grande que não possa aprender, nem tão pequeno que não possa ensinar.

(Esopo)

RESUMO

No Brasil, a leishmaniose tegumentar canina (LTCan) é um problema de saúde pública. Nesta revisão sistemática, avaliou-se a prevalência da doença no Brasil a partir do diagnóstico laboratorial. O protocolo deste estudo foi registrado na PROSPERO (CRD42021262437) e seguindo a recomendação PRISMA, foi construída a questão PICOS: Qual o perfil epidemiológico da LTCan no Brasil? A busca por artigos originais publicados até o ano de 2019 foi realizada em cinco bases de dados e também em uma literatura cinzenta. A seleção do estudo foi conduzida por dois revisores cegos seguindo critérios de inclusão e exclusão e um revisor especialista resolveu as discrepâncias. Os dados foram extraídos em pares e validados por expertises. O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta SYRCLE. Foram recuperados 656 estudos, 189 duplicatas foram removidas, sobrando 467 estudos, esses tiveram seus títulos e resumos lidos e com base nos critérios de elegibilidade, apenas 124 estudos foram selecionados. Após a leitura completa dos textos restaram apenas os 34 artigos complacentes com a atual revisão. Todas as regiões do Brasil, exceto centro-oeste, relataram casos de LTC, principalmente em cães peridomiciliares e domésticos. A sorologia por imunofluorescência indireta (IFI) e a reação em cadeia da polimerase (alvo kDNA) foram os métodos mais utilizados para o diagnóstico. A espécie relacionada mais prevalente foi a *L. braziliensis*, sendo que a maioria dos estudos relatou a possibilidade de um papel importante na cadeia de transmissão dessa espécie, de cães para humanos. Considerando a alta prevalência da doença em cães e o risco de transmissão humana, sugerimos que sejam adotadas medidas de controle e manejo da leishmaniose canina em todo o território nacional.

Palavras-chave: *Leishmania*. Leishmaniose cutânea. Animais. Cães. Revisão sistemática.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram apenas buscas em bancos de dados.....	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. PICOS, critérios de inclusão e exclusão.....	21
Tabela 2. Resumo das características descritivas dos artigos incluídos (n=34).....	22

APRESENTAÇÃO

Este Trabalho de Conclusão de Curso faz parte da dissertação de mestrado do pós-graduando Kleyton Vinícius Rodrigues Freire (Título: Surto Epidemiológico de Leishmaniose Tegumentar Canina no Brasil: Revisão Sistemática e Metanálise) foi redigido na forma de artigo científico e em inglês para atender às normas de publicação da revista Acta Tropica (<https://www.journals.elsevier.com/acta-tropica>) uma revista internacional sobre doenças infecciosas de interesse para a saúde pública e pesquisa biomédica com ênfase na saúde humana e animal nos trópicos e subtropicais. As instruções da revista para a produção do artigo podem ser encontradas no seguinte link:

<https://www.elsevier.com/journals/acta-tropica/0001-706X/guide-for-authors>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	3
2 MÉTODOS	5
2.1 DESENHO DO ESTUDO	5
2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E BUSCA NA LITERATURA	5
2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	7
2.3.1 Critérios de inclusão	7
2.3.2 Critérios de exclusão	8
2.4 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS	8
2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	9
3 RESULTADOS	10
4 DISCUSSÃO	12
5 CONCLUSÃO	19
Figura 1	20
Tabela 1	21
Tabela 2	22
REFERÊNCIAS	25
APÊNDICE S1	41
APÊNDICE S2	42
APÊNDICE S3 - S6	43
APÊNDICE S7	43
APÊNDICE S8	43

Prevalência da leishmaniose tegumentar canina por métodos de diagnóstico laboratorial e fatores de risco associados à doença no Brasil: uma revisão sistemática

Bárbara Breger Alves, Kleyton Vinícius Rodrigues Freire^a, Jéssica Pereira Florindo^b, Maria Valdrinez Campana Lonardoni^c, Jorge Juarez Vieira Teixeira^c, Iara Fabrícia Kretzer^d, Eduardo Monguilhott Dalmarco^d, Izabel Galhardo Demarchia^d.

a Programa de Pós-Graduação em Farmácia (PPGFar), Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

b Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

c Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Estadual de Maringá, PR, Brasil.

d Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Conflitos de interesse. Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Autor da correspondência: Profa. Dra. Izabel Galhardo Demarchi. Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Análises Clínicas. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, s/nº, Bairro Trindade – Florianópolis – SC, Brazil. CEP: 88040-900. E-mail: i.g.demarchi@ufsc.com.br

RESUMO: No Brasil, a leishmaniose tegumentar canina (LTC) é um problema de saúde pública. Nesta revisão sistemática avaliou-se a prevalência a partir do diagnóstico, assim como os fatores de risco e a transmissão da LTC no Brasil. O protocolo deste estudo foi registrado na PROSPERO (CRD42021262437) e seguindo a recomendação PRISMA, foi construída a questão PICOS: Qual o perfil epidemiológico da LTC no Brasil? A busca por artigos originais publicados até o ano de 2019 foi realizada em cinco bases de dados e também em uma literatura cinzenta. A seleção do estudo foi conduzida por dois revisores cegos, seguindo critérios de inclusão e exclusão e um revisor especialista resolveu as discrepâncias. O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta SYRCLE. Uma tabela com a extração dos dados foi produzida. Foram recuperados 656 estudos, 189 duplicatas foram removidas, sobrando 467 estudos, esses tiveram seus títulos e resumos lidos e com base nos critérios de elegibilidade, apenas 124 estudos foram selecionados. Após a leitura completa dos textos restaram apenas os 34 artigos complacentes com a atual revisão. Todas as regiões do Brasil, exceto centro-oeste, relataram casos de LTC, sendo cães peridomiciliares e domésticos. A sorologia por imunofluorescência indireta (IFI) e a reação em cadeia da polimerase (alvo kDNA) foram os métodos mais utilizados para o diagnóstico. A espécie relacionada mais prevalente foi a *L. braziliensis*, sendo que a maioria dos estudos relatou a possibilidade de um papel importante na cadeia de transmissão dessa espécie, de cães para humanos. Considerando a alta prevalência da doença em cães e o risco de transmissão humana, sugerimos que sejam adotadas medidas de controle e manejo da leishmaniose canina em todo o território nacional.

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por parasitos do gênero *Leishmania*. Essa forma clínica é a mais comum da doença, e caracteriza-se por lesões na pele, principalmente úlceras, em partes expostas do corpo, deixando cicatrizes ao longo da vida e deficiência ou estigma grave. (BURZA, CROFT e BOELAERT, 2018; WHO, 2022). Sua incidência é estimada em um milhão de novos casos em todo o mundo, distribuídos em 106 países nos cinco continentes (OMS, 2019). No Brasil, a LT é causada por três espécies principais de parasitos: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (BRASIL, 2020). Em 2020, segundo a OMS, o Brasil registrou 16056 casos de LT, sendo o quarto país com o maior número de casos no mundo (WHO, 2022).

Os parasitos *Leishmania* são transmitidos pela picada de um pequeno inseto vetor fêmea de 2 a 3mm de comprimento, o flebotomíneo. Para que seus óvulos se desenvolvam e sejam infectados com *Leishmania*, os flebotomíneos fêmeas sugam sangue de uma pessoa ou animal infectado. Durante um período de 4 a 25 dias, os parasitos se desenvolvem no flebotomíneo. Quando a fêmea infectada se alimenta de uma nova fonte de sangue, inocula a pessoa ou animal com o parasito e o ciclo de transmissão se completa (WHO, 2022). A maioria das pessoas que se infectam com o parasito *Leishmania* não desenvolve nenhum sintoma durante a vida. Portanto, o termo leishmaniose refere-se à condição de adoecer por uma infecção por *Leishmania*, e não por estar infectado com o parasito (WHO, 2022).

Além do ser humano, os animais domésticos (como cães e gatos) e silvestres (ratos e gambás) são importantes na cadeia de transmissão da LT. Esses animais possuem o papel de hospedeiro e “reservatório”. Os animais registrados como hospedeiros e possíveis reservatórios naturais são roedores, marsupiais, edentados, quirópteros, e canídeos silvestres. Também há um número expressivo de casos de LT em animais domésticos (cães e gatos) os quais são considerados hospedeiros acidentais, já que esses não têm um papel comprovado na cadeia de transmissão da LT (BRASIL, 2017). Apesar disso, esses animais são indicadores epidemiológicos críticos desde o período em que o desmatamento se intensificou. O padrão epidemiológico da LT tem mudado à medida que avança para áreas urbanas, sendo observado a partir do aumento do número de casos dessa zoonose em seres humanos (BRASIL, 2017).

O diagnóstico da LT em humanos e animais é baseado em critérios epidemiológicos, laboratoriais e clínicos (BRASIL, 2017). No caso animal, o tratamento não é recomendado, pois existe o risco de seleção do parasito, promoção da resistência aos medicamentos e manutenção do ciclo de *Leishmania*, resultando em novos casos humanos. Com o objetivo de reduzir o tormento do animal, já que isso poderia causar uma intensificação da gravidade das lesões cutâneas e mucosas ou mesmo uma infecção secundária, somada ao risco para humanos, a eutanásia é recomendada para esta circunstância (BRASIL, 2017).

Considerando o impacto da leishmaniose na saúde humana e animal, e os inúmeros estudos originais sobre o assunto, torna-se imprescindível sintetizar o perfil epidemiológico da LT em cães naturalmente infectados no Brasil. Nesta revisão sistemática, sintetizamos as evidências sobre o tema com alto rigor e qualidade

científica de acordo com as recomendações PRISMA (PAGE et al., 2021) e Cochrane (HIGGINS et al., 2009 and 2011). Portanto, nesta revisão sistemática, o objetivo principal foi reunir estudos sobre prevalência da leishmaniose tegumentar canina no Brasil utilizando métodos de diagnóstico laboratorial.

2. MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, utilizando as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis checklist* (PRISMA) (MOHER et al., 2009, PAGE et al., 2021) e Cochrane (HIGGINS et al., 2009 e 2011). Esse trabalho de conclusão de curso é parte integrante do Mestrado do acadêmico Kleyton Vinicius R. Freire do Programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (título: “Diagnosis and risk factors associated with canine leishmaniasis in Brazil: a Systematic Review and Meta Analysis”, 2021 a 2022). O protocolo desta revisão sistemática foi registrado na PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews (número CRD42021262437) (PHILLIPS et al., 2015).

2.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA E BUSCA NA LITERATURA

Nesta revisão, foram considerados os artigos originais que analisaram o perfil epidemiológico da LT em cães envolvidos na transmissão da doença no Brasil. A pergunta científica foi construída de acordo com o acrônimo PICOS (População/*Population*, Intervenção/*Intervention*, Controle/*Comparator*,

Resultados/*Outcomes* e tipos de estudo/*Study design*) (HIGGINS et al., 2011) (Apêndice S1).

A partir de artigos de referência indicados pelo especialista, os pesquisadores (KVRF, BBA, JPF, IGD) fizeram as buscas por meio de descritores, termos e operadores para tentar recuperar todos os possíveis artigos publicados até o ano de 2019. Os artigos foram recuperados no PubMed (US National Library of Medicine), Web of Science (Clarivate Analytics, EUA), EMBASE, Scopus e LILACS (Centro Latino-Americano e Caribenho de Informação em Ciências da Saúde), também literatura cinzenta (Google Scholar), de junho a setembro de 2021. Os descritores (MeSH Terms, Medical Subject Headings / PubMed) e os termos foram separados em quatro blocos de pesquisa (Tegumentary leishmaniasis, Host, Brazil e Visceral leishmaniasis) e combinados com operadores booleanos. Um piloto de pesquisas no PubMed foi conduzido. A busca no PubMed foi baseada nas seguintes combinações: “Leishmaniasis, Cutaneous / epidemiology”; OR “Leishmaniasis, Cutaneous / transmission”; OR “*Leishmania* / epidemiology OR “*leishmania* / physiology ” OR “Canine leishmaniasis”; AND “Disease reservoirs”; OR “Animals Disease”; OR “Animals”; AND “Brazil”; AND NOT “Leishmaniasis, visceral” (APÊNDICE S2). A partir da busca no PubMed, adequamos os termos e estratégias para as outras bases de dados. Após pesquisar estudos potenciais nas bases de dados, as referências foram gerenciadas no EndNote Manager para remover duplicatas. O aplicativo Rayyan QCRI (OUZZANI et al., 2016) foi utilizado para a elegibilidade dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (Tabela 1).

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois pesquisadores (BBA e KVRF) fizeram a leitura de forma independente e cega dos títulos e resumos na primeira fase de elegibilidade. Os revisores excluíram estudos que não atendiam aos critérios de inclusão de acordo com a hierarquia do acrônimo PICOS (Tabela 1). Posteriormente, leram o texto completo e o excluíram de acordo com os critérios. Os casos discordantes foram resolvidos por outros dois revisores especialistas (IGD e EMD).

2.3.1 Critérios de inclusão:

1. População: Cão (*Canis lupus familiaris*) (selvagem, doméstico, de vizinhança ou outro), qualquer sexo, idade e peso. Animais residentes no Brasil.

2. Intervenção: Infecção natural por espécies de *Leishmania* causadoras de leishmaniose tegumentar. Estudos com diagnóstico definido de leishmaniose (infecção por *Leishmania*, desde que seja clara, clínica e laboratorialmente).

3. Comparador: Não aplicado.

4. Resultados: Prevalência ou incidência (n,%) de cães infectados por *Leishmania*: método de diagnóstico, parasita encontrado, método de captura, tipo de amostra, número de casos positivos e presença de outros patógenos), características da região de estudo (ambiente, temperatura média local, precipitação anual, altitude média e coordenadas geográficas), fluxo e tempo.

5. Tipo de estudo: Estudos em animais não experimentais (artigos originais: estudos retrospectivos e prospectivos).

6. Outro: Qualquer idioma (Tabela 1).

2.3.2 Critérios de exclusão:

1. População: Animais que não sejam cães, animais não vertebrados, humanos, estudos experimentais (animais infectados experimentalmente em laboratório), modelo de leishmaniose visceral, estudos *in vitro*. Os animais não residentes ou localizados no Brasil.

2. Intervenção: Leishmaniose visceral; estudos que não esclareceram a forma da leishmaniose. Estudos que não relataram a técnica usada para detectar *Leishmania*; ou nenhum outro critério diagnóstico de leishmaniose tegumentar (clínico ou laboratorial).

3. Comparador: Não aplicado.

4. Resultado: os estudos não relataram o método de diagnóstico da leishmaniose (laboratorial) ou as espécies animais estudadas.

5. Tipo de estudo: estudos *in vitro*, estudos experimentais *in vivo*, estudos com seres humanos, resenhas, comentários, cartas, editoriais, teses, dissertações, publicações de erratas, entrevistas e diretrizes, resumos de eventos, documentos de conferências (Tabela 1).

2.4 EXTRAÇÃO E SÍNTESE DOS DADOS

A extração de dados foi realizada por meio da estruturação das informações relevantes obtidas dos artigos em uma tabela padrão. Os estudos foram distribuídos aleatoriamente (Research Randomizer®, www.randomizer.org) pelo especialista da revisão para três pesquisadores do grupo I (JPF, BBA e KVRFB) que extraíram os dados independentemente. Foram extraídas as variáveis: características gerais dos estudos (autores, ano de publicação, coordenada geográfica, objetivo, conclusão,

existência de análise estatística e limitações do autor ou pesquisa), informações sobre cães (espécie, número, gênero, idade, tipo de lesão e habitat), detecção de infecção por *Leishmania* (método diagnóstico, parasita encontrado, método de captura, tipo de amostra, número de casos positivos e presença de outros patógenos), características da região de estudo (ambiente, temperatura local média, precipitação anual, média altitude e coordenadas geográficas). Os estudos foram distribuídos aleatoriamente (conforme mencionado acima) aos revisores especialistas do grupo II (IGD e EMD) para validação dos dados extraídos. Estes fizeram as correções dos dados tabulados, e foi feito um consenso entre pares de revisores. Os resultados dos estudos incluídos foram sintetizados qualitativamente. No caso de dúvida ou dados ausentes, os autores correspondentes dos estudos originais foram contatados por e-mail (3 tentativas).

2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Para a avaliação da qualidade, o risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com base na lista de verificação de itens (*checklist*) do SYRCLE *SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation* (NC3RS, Reino Unido) (HOOIJMANS et al., 2014). Dois revisores (BBA e KVRFF; TLL e ETMB) avaliaram de forma independente e cega dez critérios estabelecidos e revisados pelo especialista (IGD). As perguntas foram respondidas com ‘Sim’ (S), ‘Não’ (N), ‘Não está claro’ (NC) ou ‘Não aplicável’ (NA). As discrepâncias foram resolvidas pela expertise (IGD). O risco de viés dos estudos incluídos foi qualitativamente sintetizado individualmente e entre os estudos (APÊNDICE S7).

3. RESULTADOS

Cinco bases de dados foram exploradas e delas foram recuperados 656 estudos. Um total de 189 duplicatas foram removidas, sobrando 467 estudos, esses tiveram seus títulos e resumos lidos por dois autores de forma cega. A partir da inclusão e exclusão com base nos critérios de elegibilidade, apenas 124 estudos foram selecionados. Após a leitura completa dos textos, 90 estudos foram excluídos, restando 34 artigos complacentes com a atual revisão (Figura 1).

Casos de LTC foram reportados em quase todas as regiões do Brasil (Tabela 2). A região que mais tem registro de estudos é a região sudeste, com 16/34 artigos originais (BARBOSA, et al 1999; FALQUETO, et al 1986; FERREIRA, et al., 2015; FIGUEIREDO, et al., 2009; GOMES, et al., 1990; MADEIRA, et al., 2006; MENEZES, et al., 2015; OLIVEIRA, et al., 2015; PAZ, et al., 2018; QUARESMA, et al., 2011; SANTOS, et al., 1998; SANTOS, et al., 2005/RJ; SANTOS, et al., 2007; SAVANI, et al., 1999; SERRA, et al., 2003; UCHÔA et al., 2001). Seguido pela região sul que contribuiu com 11/34 artigos (CASTRO, et al., 2005; CASTRO, et al., 2007; CERINO, et al., 2010; HEUSSER, et al., 2010; LONARDONI, et al., 2006; MARQUEZ, et al., 2017; MASSUNARI, et al., 2009; MEMBRIVE, et al., 2012; MEMBRIVE, et al., 2017; SOCCOL, et al., 2009; ZANZARINI, et al., 2005). No nordeste um total de 6/34 artigos (BARRETTO, et al., 1984; BRANDÃO-FILHO, et al., 1994; BRANDÃO-FILHO, et al., 2003; CUBA C, et al., 1985; LAGO, et al., 2019; OLIVEIRA, et al., 2016) foram encontrados, e a região norte, a maior do país, documentou apenas 1/34 estudos (BRILHANTE, et al., 2019), a região centro-oeste, por sua vez, não teve nenhum artigo publicado (Tabela 2). Isso pode ter ocorrido por conta do período de publicação, já que apenas estudos até 2019 estão incluídos nesta revisão sistemática.

Foi possível observar que a quantidade de casos por região não é correlacionada com a quantidade de estudos por região, regiões que possuem o maior número de estudos não são as mesmas que possuem o maior número de casos de LTC. A região sul, por exemplo, possui a menor quantidade de casos de leishmaniose humana, mas abrange uma quantidade significativa de estudos de LTC. Os estados que possuem a maior quantidade de estudos, muito provavelmente contam com um maior número de laboratórios de referência para diagnóstico de LT.

O artigo mais antigo dessa revisão é de 1984 e o mais atual de 2019, sendo os dois relatando casos de LTC na Bahia, esses 35 anos que se passaram entre os artigos modificaram alguns padrões epidemiológicos. Observou-se uma aproximação da doença dos centros urbanos, caracterizada pelo intenso processo migratório de humanos e conseqüentemente de animais, permitindo com que doença e humano estejam mais próximos. Para o diagnóstico de LTC, os exames imunológicos foram maioria. A sorologia por imunofluorescência indireta (IFI) foi escolhida por 64,7% (22/34) dos estudos como método de diagnóstico e a reação em cadeia da polimerase (PCR) foi utilizada por 44,1% (15/34) das publicações, sendo esses os métodos mais escolhidos para o diagnóstico da LTC. Além disso, *L. braziliensis* foi a espécie mais prevalente, reportada por 73,5% (25/34) dos estudos. A maioria dos estudos destacou a possibilidade de um papel importante da cadeia de transmissão de *L. braziliensis* por cães para humanos, uma vez que os cães albergam o parasito e mantêm o ciclo entre os hospedeiros vertebrados e invertebrados (APÊNDICE S3-S6).

Risco de viés

Dois/34 estudos mostraram alto risco de viés (Ferreira et al., 2015; Oliveira et al., 2015); 15/34 moderado (Castro et al., 2005; Cerino, et al. 2010; Gomes et al., 1990; Lonardoni et al., 2006; Madeira et al., 2006; Marquez et al., 2017; Massunari et al., 2009; Membrive et al., 2017; Santos et al., 2005; Santos et al., 2007; Santos et al., 1998; Savani et al., 1999; Serra et al., 2003; Soccol et al., 2009; Uchôa et al., 2001) e 17/34 apresentaram baixo risco de viés (Apêndice S7).

O alto risco de viés foi identificado nas questões: (3) O processo de amostragem foi aleatório?". "(4) Todos os animais do grupo foram submetidos aos mesmos exames (considerando as condições clínicas, amostra disponível, perda)?" (7) "A reação cruzada com outros patógenos não-*Leishmania* foi considerada no teste aplicado?". "(8) No caso de dados de desfecho incompletos. Eles foram abordados adequadamente?; e (10) "O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés?". Alguns estudos não realizaram análise estatística e não relataram conflito de interesse.

4. DISCUSSÃO

Cães naturalmente infectados por *Leishmania* foram identificados por 34 artigos em nove estados do Brasil, Paraná (10) foi o estado que mais registrou estudos originais, seguido do Rio de Janeiro (9), Bahia (4), São Paulo (3), Minas Gerais (3), Pernambuco (2), Acre (1), Espírito Santo (1) e Santa Catarina (1). Em nosso estudo, foram considerados os artigos publicados até 2019. O primeiro caso de leishmaniose reportado no Brasil ocorreu em 1913, em Boa Esperança, Mato Grosso (ALENCAR et al., 1991), e desde então, a doença passou a ser notificada em todo país. Segundo o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de

Notificação), a região com maior número de notificações de casos confirmados de LT em humanos é a Região Norte, que detém 43,37% dos casos confirmados em humanos, por ser a mais quente e úmida região do país (MS, 2019). O Nordeste registrou 29,89% dos casos, o Centro-Oeste 15,01% e as regiões Sudeste e Sul, respectivamente, com 9,70% e 1,97% (DATASUS, 2019). No Brasil, tanto a leishmaniose tegumentar humana, quanto a canina, é uma doença de notificação compulsória, todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde (MAIA-ELKHOURY et al., 2007). A quantidade de casos reportados no Brasil não apresentam fidedignidade, há uma grande subnotificação e provavelmente os dados encontrados estão muito longe do real (MEDONHO; et al., 2009). Hoje a prevalência da doença é em áreas urbanas e peri-urbanas, sendo a expansão agrícola, a urbanização e a exploração substancial das floresta para fins humanos, os criadores de uma nova tendência epidemiológica, já que o vetor responsável pela transmissão tende a se adaptar ao ambiente e desse modo se aproximar de seu hospedeiro (ANDRADE et al., 2005; BRANDÃO-FILHO et al., 1998; BRASIL, 2017). Sendo assim, nessa revisão destacou-se a crescente periurbanização e urbanização da leishmaniose. Nas regiões Norte e Nordeste, a leishmaniose era encontrada originalmente nas matas participando do ciclo primário de transmissão da doença. O perfil periurbano em que a doença tem se enquadrado, está diretamente relacionada com a migração da população para as periferias das cidades, a falta de saneamento básico, a situação econômica precária e o convívio com animais ermos ou mesmo domesticados que servem de novos reservatórios da doença (SILVA, 2021).

Foi observado que as regiões que possuem o maior número de casos de leishmaniose tegumentar humana, são as mesmas que possuem a menor

quantidade de estudos de LTC publicados, sendo essas as regiões mais vulneráveis do país, as quais têm pouco acesso à informação.

Somado a isso, notou-se que a maioria dos estudos dessa revisão são realizados por instituições governamentais públicas de ensino, afirmando a necessidade dessas organizações no manejo e informação das doenças negligenciadas. A falta de informação para a população, junto com a vulnerabilidade das áreas que abrange o maior número de casos e a escassez de estudos, levam a certeza da necessidade de ações de prevenção, proteção e recuperação à saúde, fortalecidas pelas instituições públicas e privadas.

Segundo a recomendação do Ministério da Saúde (2017) do Brasil, as técnicas de diagnóstico em cães são semelhantes às realizadas em doentes humanos. O diagnóstico laboratorial da LTC pode ser classificado em métodos imunológicos, parasitológicos e/ou moleculares.

Os métodos imunológicos foram os mais empregados nos estudos selecionados para essa revisão, 28 dos 34 artigos utilizaram um desses métodos para o diagnóstico de LT em cães. O mais aplicado foi a sorologia por imunofluorescência indireta (IFI), 22/28 artigos (BARBOSA et al., 1999; BRANDÃO-FILHO et al., 1994; CASTRO, et al., 2005; CERINO et al., 2010; GOMES et al. 1990; HEUSSER-JUNIOR et al., 2010; LONARDONI et al., 2006; MADEIRA, et al., 2006; MASSUNARI et al., 2009; MEMBRIVE et al., 2012; MEMBRIVE et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2016; FIGUEIREDO et al., 2009; PAZ et al., 2018; QUARESMA et al., 2011; SANTOS et al., 1998; SANTOS et al., 2005; SANTOS et al., 2007; SAVANI et al., 1999; SERRA et al., 2003; UCHOA et al., 2001; ZANZARINI et al., 2005) utilizaram esse método, o qual expressa os níveis de anticorpos circulantes no soro dos cães, geralmente considerando-se positiva a reação a partir da diluição 1:40

(FUNASA, 2000). Embora IFI seja considerado um dos métodos padrão ouro para o diagnóstico de anticorpos anti-Leishmania em humanos, ele pode não ser expanscapaz de detectar os níveis de anticorpos em cães. Segundo RIBEIRO et al., 2007, animais com LT apresentam uma redução da resposta humoral resultando em testes falso-negativos, já que pode haver reatividade cruzada com outras doenças, competição dos anticorpos heterólogos na reação e também baixos níveis de anticorpos em resposta a infecções por *L. braziliensis*. A pesquisa de anticorpos por meio da IFI não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de LT (DINIZ et al., 2011). Outro exame imunológico que foi muito aplicado pelos artigos incluídos nessa revisão foi o ensaio imunoenzimático (ELISA), 14/28 artigos (BARBOSA et al., 1999; CASTRO et al., 2005; CASTRO et al., 2007; FIGUEIREDO et al., 2009; HEUSSER-JUNIOR et al., 2010; LAGO et al., 2019; MADEIRA et al., 2005; MENEZES et al., 2015; QUARESMA et al., 2011; SANTOS et al., 2005; SERRA et al., 2003; SOCCOLI et al., 2009; UCHOA et al., 2001) utilizaram esse método. PAZ, et al., 2018 também realizou ELISA, só que para espécies de *Leishmania* visceral. ELISA assim como IFI deve ser realizado em centros de referência e são mais úteis quando o cão apresenta lesões extensas e múltiplas e também lesões mucosas, por apresentarem títulos mais altos (FUNASA). A intradermorreação também foi um método imunológico aplicado por alguns autores em seus estudos.

Os métodos parasitológicos foram escolhidos por 26/34 artigos dessa revisão. O isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo) foi o método parasitológico mais aplicado, 13/26 artigos (BRILHANTE, et al., 20119; BARRETTO et al., 1984; BRANDÃO-FILHO, et al., 2003; CASTRO, et al., 2007; GOMES, et al., 1990; MADEIRA, et al., 2006; MASSUNARI, et al., 2009; OLIVEIRA, et al., 2015;

QUARESMA, et al., 2011; SANTOS, et al., 2005; SANTOS, et al., 2007; SERRA, et al., 2003; UCHOA et al. 2001) optaram por esse exame, o qual, quando positivo, encontram-se as formas promastigotas do parasito *Leishmania*. O segundo método parasitológico mais utilizado foi a pesquisa direta do parasito, 12/26 artigos (BARBOSA et al., 1999; BARRETTO et al., 1984; BRANDÃO-FILHO et al., 2003; BRILHANTE et al., 2019; FALQUETO et al., 1986; FIGUEIREDO et al., 2009; GOMES et al., 1990; MASSUNARI et al. ., 2009; MEMBRIVE et al., 2012; MEMBRIVE et al., 2017; SANTOS et al., 2007; ZANZARINI et al., 2005) optaram por esse exame. A pesquisa direta do parasito é o exame de primeira escolha por ser o mais rápido, de menor custo e também de fácil execução, nesse método quanto mais antiga for a lesão cutânea menor a chance de achar o parasito. A forma do parasito *Leishmania* que será pesquisada é amastigota, sua visualização é que dará a certeza do diagnóstico de LTC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Isolamento *in vivo* também foi um dos métodos parasitológicos utilizado pelos artigos.

A reação em cadeia da polimerase (PCR), exame diagnóstico por método molecular, foi utilizado por 15/34 artigos (BRANDÃO-FILHO et al., 2003; BRILHANTE et al., 2019; CASTRO, et al., 2007; CERINO et al., 2010; FERREIRA, et al., 2015; LAGO et al., 2019; MARQUEZ et al., 2017; MASSUNARI et al., 2009; MEMBRIVE et al., 2012; MENEZES et al., 2015; OLIVEIRA, et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2016; QUARESMA et al., 2011; SOCCOL et al., 2009) dessa revisão. Paz, et al., 2018 também realizou PCR para espécies causadoras de *Leishmania* visceral. PCR é uma técnica de alta sensibilidade e especificidade, a qual utiliza diversos alvos moleculares, e também tem sido aplicada para identificar as espécies do parasita circulante (MURBACK et al., 2011). Devido à sua alta sensibilidade em amostras variadas, o principal alvo de LT PCR estudado tem sido o minicírculo kDNA

(CONTER et al., 2019). Isso é explicado pelas muitas cópias dos minicírculos de cinetoplasto (REALE et al., 1999; LACHAUD et al., 2002). Em contrapartida, esse alvo pode não permitir a identificação em nível de espécie, dependendo dos pares de primers desenhados, das condições e da variação da PCR (GRAÇA et al., 2012). Com isso, diversos estudos se concentraram em encontrar um alvo que promovesse a diferenciação das espécies de *Leishmania*. Portanto, a proteína de choque térmico hsp70 foi uma das proteínas mais promissoras, o que corrobora com estudos em humanos (GARCIA et al., 2004) e em reservatórios (CÁSSIA-PIRES et al., 2014).

O PCR apresenta resultados promissores, sendo muito vantajoso do ponto de vista clínico, já que consegue detectar o DNA do parasito mesmo quando há baixa carga parasitária. A técnica é amplamente utilizada para fins de pesquisa, já na rotina é pouco utilizada por ter alto custo, necessitar de infraestrutura laboratorial especializada e também pelo elevado risco de contaminação durante a realização dos exames (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Resumidamente, IFI (22/34) foi o método diagnóstico mais utilizado pelos estudos, seguido por PCR (15/34) e ELISA (14/34). É importante ressaltar que apenas 4 estudos optaram por utilizar apenas uma categoria (parasitológico, imunológico ou molecular) de método laboratorial para o diagnóstico de LTC. A grande maioria dos artigos dessa revisão, 23/34 estudos, optaram por aplicar duas categorias de métodos diagnósticos. E 7/34 artigos utilizaram no mínimo três exames diferentes para diagnosticar LTC, sendo pelo menos um de cada categoria, um parasitológico, um imunológico e um molecular.

O diagnóstico laboratorial, além de confirmar os achados clínicos, também é capaz de oferecer uma série de informações epidemiológicas, tais como, espécie de *Leishmania* circulante. A partir da identificação do parasito, a *L. braziliensis* foi a

espécie responsável pela LTC na grande maioria dos estudos, detectada em cães de 25/34 artigos revisados. Constatou-se nessa revisão que a infecção natural em cães tem um padrão de prevalência semelhante ao de humanos, uma vez que a maioria dos casos de LT em humanos também ocorre pelo parasito *L. braziliensis* seguido dos demais (BRITO et al., 1993; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Além disso, 12/34 estudos não identificaram a espécie de *Leishmania* que os cães estavam infectados. Ainda foram encontrados parasitos da espécie *L. guyanensis* e *L. amazonensis*.

A alta endemicidade de LTC, incluindo em cães domésticos, deve-se a vários fatores, mas principalmente devido à exposição do animal a áreas de risco, assim como a destruição do habitat natural dos flebotomíneos, que hoje são facilmente encontrados na região urbana e domiciliar (GONTIJO, B.B. et al., 2011). Outros fatores associados são relatados, como a demora no diagnóstico, muitas vezes influenciada pelo medo dos donos de sacrificar o animal, já que o tratamento de animais doentes não é uma medida aceita para o controle da LT, pois poderá conduzir ao risco de selecionar parasitos resistentes às drogas utilizadas para o tratamento de casos humanos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Segundo Zanzarini et al., 2005, existe uma possível relação entre o aumento de casos domiciliares em humanos e infecções em cães, sendo os cães ativos no ciclo da *Leishmania* neste ambiente.

A adoção, principalmente em regiões endêmicas, de medidas de controle de doenças é crítica. O investimento em saneamento básico é uma das principais medidas para o controle dos flebotomíneos, bem como o correto direcionamento do lixo e programas de combate ao foco vetorial para evitar a proximidade destes com os cães e o homem (BRASIL, 2017). A obrigatoriedade do uso de telas de malha fina em residências, canis, hospitais e clínicas veterinárias, e a recomendação do

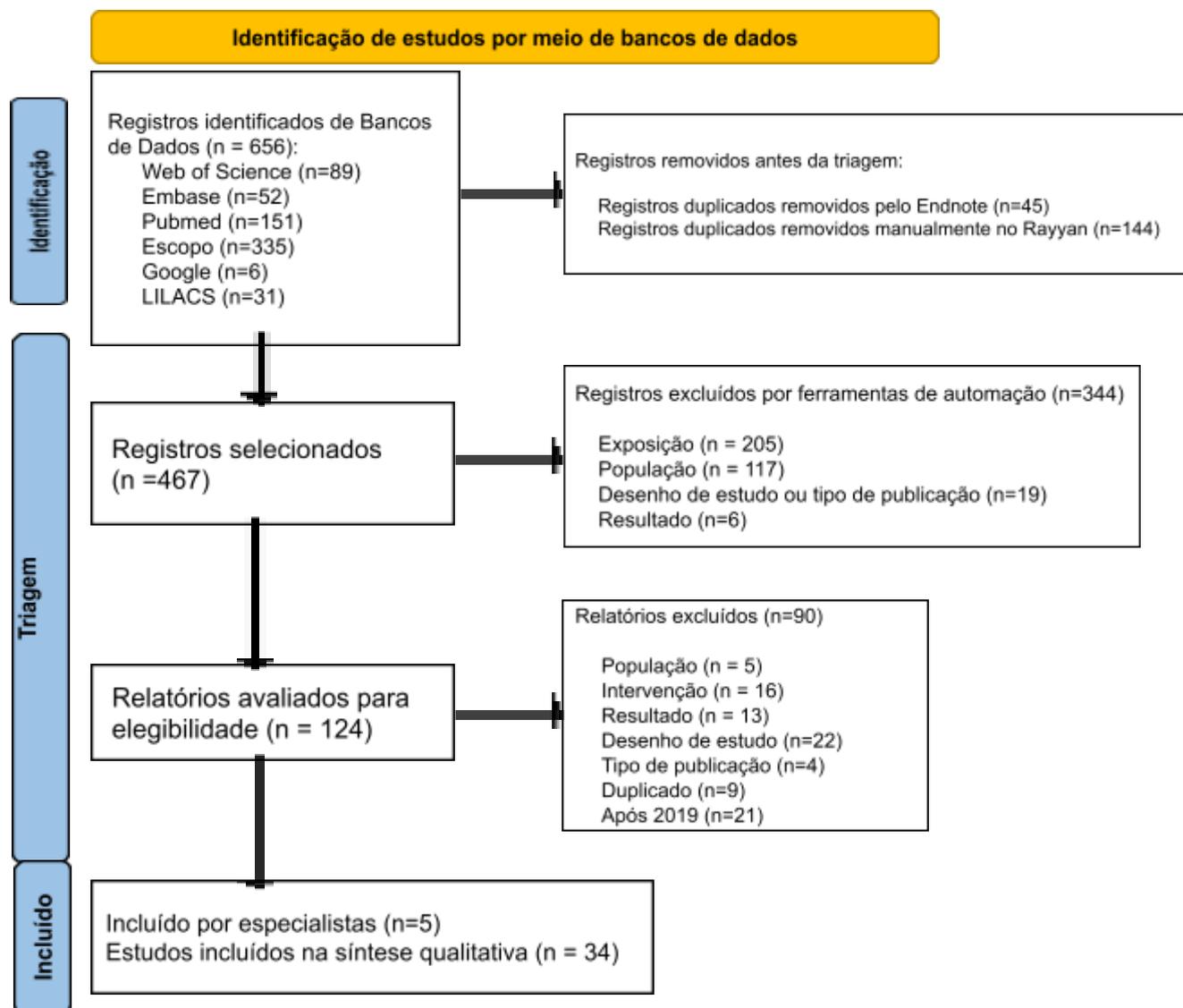
uso regular de inseticidas, é outra boa medida a ser aplicada em áreas de intensa atividade da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Em vários estudos (KILLICK-KENDRICK et al., 1997; GAVGANI et al., 2002; DAVID et al., 2001; HALBIG et al., 2000) o uso de coleiras impregnadas com 4% de Deltametrina interrompe de maneira efetiva o contato dos cães com vetores, sendo considerada uma alternativa para o controle da infecção em cães, juntamente com a vacinação, e também evitando caminhadas em matas e plantações, principalmente nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite), quando os vetores estão mais ativos.

5. CONCLUSÃO

Nesta revisão sistemática, a prevalência de LTC foi considerada significativa no Brasil. Os cães infectados foram, na maioria, residentes de áreas urbanas. Os métodos laboratoriais mais empregados foram IFI, PCR e ELISA, respectivamente. A espécie de LTC mais prevalente, corrobora com a espécie mais encontrada em humanos, sendo a *L. braziliensis*. Com todos os resultados observados foi possível constatar que o Brasil é área de risco para a LTC, sendo de extrema importância a intensificação de medidas profiláticas, como o encoleiramento de cães e a imunização, assim como, a formulação de políticas públicas de saúde e ações estratégicas que assegurem o acesso e qualidade do diagnóstico laboratorial em todo território nacional.

Financiamento: Este estudo não foi financiado.

Figura 1 - Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram apenas buscas em bancos de dados.



*Considere, se possível, relatar o número de registros identificados em cada banco de dados ou registro pesquisado (em vez do número total em todos os bancos de dados/registros).

**Se foram usadas ferramentas de automação, indique quantos registros foram excluídos por um humano e quantos foram excluídos por ferramentas de automação.

De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Para mais informações visite: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabela 1 - PICOS, critérios de inclusão e exclusão.

PICOS	CRITÉRIO DE INCLUSÃO	CRITÉRIO DE EXCLUSÃO
População (P)	Cão (<i>Canis lupus familiaris</i>) (selvagem, doméstico, de vizinhança ou outro), de qualquer sexo, idade e peso. Animais residentes no Brasil.	Não cães, Animais não vertebrados, Humanos, Estudos experimentais (animais infectados experimentalmente em laboratório), modelo de leishmaniose visceral, estudos in vitro. Os animais não foram localizados no Brasil.
Intervenção (I)	Infecção natural por espécies de <i>Leishmania</i> causadoras de leishmaniose tegumentar, a qualquer momento. Estudos com diagnóstico definido de leishmaniose (infecção por <i>Leishmania</i> desde que seja clara, clínica e laboratorialmente).	Leishmaniose visceral; estudos que não esclareceram a forma da leishmaniose. Estudos que não relataram a técnica utilizada para detectar a <i>Leishmania</i> causadora da leishmaniose tegumentar; ou nenhum outro critério diagnóstico de leishmaniose (clínico ou laboratorial).
Comparador (C)	Não aplicável	Não aplicável
Resultado (O)	Prevalência ou incidência (n,%) de cães infectados por <i>Leishmania</i> : método de diagnóstico, parasita encontrado, método de captura, tipo de amostra, número de casos positivos e presença de outros patógenos), características da região de estudo (ambiente, temperatura média local, precipitação anual, altitude média e coordenadas geográficas), fluxo e tempo.	Os estudos não relataram o método de diagnóstico da leishmaniose (laboratorial) ou as espécies animais estudadas.
Estudo (S)	Estudos em animais (artigos originais: estudos retrospectivos e prospectivos).	Estudos <i>in vitro</i> , estudos experimentais <i>in vivo</i> , estudos com seres humanos, resenhas, comentários, cartas, editoriais, teses, dissertações, publicações de erratas, entrevistas e orientações, resumos de eventos, documentos de conferências. 5. Outro: indisponível
Questão científica: Quais são os diagnósticos laboratoriais e os fatores de risco relacionados à leishmaniose tegumentar em animais naturalmente infectados por <i>Leishmania</i> no Brasil?		

Fonte: elaborado pelos autores

Tabela 2 - Resumo das características descritivas dos artigos incluídos (n=34)

Autor, ano	Estado	Número	Parasito identificado	Amostra	Métodos laboratoriais
NORTE					
Brilhante et al., 2019	AC	40	<i>L. sp.</i> , <i>L. braziliensis</i> type 2, <i>Leishmania</i> variants	Sangue e biópsia de lesões	Exame direto; Cultivo em NNN; Nested-PCR; PCR-RFLP; PCR; PCR (HRM)
NORDESTE					
Barretto et al., 1984	BA	98	<i>L. braziliensis</i>	Fragmento da ponta da orelha ou da borda da lesão e sangue	Esfregaços (inoculados no focinho e patas de um hamster), estudo histopatológico, Hamsters inoculados, isolamento em meio de cultura (NNN, LIT, Difco Blood Agar), IFI, isoenzimático
Brandão-Filho et al., 1994	PE	139	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue e tecido (fragmentos do baço e do fígado)	IFI
Brandão-Filho et al., 2003	PE	61	<i>L. braziliensis</i>	Filmes de tecido de qualquer lesão cutânea, filmes de baço de animais selvagens e filmes de tecido auricular normal de cães e cavalos	PCR; Exame direto de Giemsa- corado; Cultivo em ágar sangue difásico; MLEE
Cuba Cuba et al., 1985	BA	3	<i>L. braziliensis</i>	Pouco claro (promastigota recuperado de tecido de hamster)	Bioquímica (análise de DNA de isoenzimas e cinetoplastos).
Lago et al., 2019	BA	61	<i>L. braziliensis</i>	Sangue; fragmentos de biópsia da borda das lesões	ELISA; Histopatologia; PCR; Teste cutâneo de <i>Leishmania</i> (teste intradérmico)
Oliveira et al., 2016	BA	399	<i>L. braziliensis</i>	Sangue; fragmentos de tecido das lesões	Parasitológico (busca direta, lesões cutâneas); IFI e PCR
SUDESTE					
Barbosa et al., 1999	RJ	215	<i>L. braziliensis</i>	Sangue e biópsia de lesões	IFI, ELISA, MST, Exames parasitológicos diretos (impressão de aposição, histopatologia e aspiração a vácuo)
Falqueto et al., 1986	ES	186	<i>L. braziliensis</i>	Biópsia de lesões	Exame direto de Giemsa e suspensão inoculada no focinho de hamsters
Ferreira et al., 2015	SP	8	<i>L. guyanensis</i> ; <i>L. braziliensis</i>	Biópsia de lesão cutânea	Pesquisa parasitológica (observação microscópica); PCR; RFLP-PCR
Figueiredo et al., 2009	RJ	177	<i>Leishmania</i> spp.; <i>L. braziliensis</i>	Sangue; biópsia da lesão C.	IFI; ELISA, positivo ou indeterminado (valores até 20% do ponto de corte); Pesquisa parasitológica (cultura seguida de identificação por eletroforese de isoenzimas)

Gomes et al., 1990	SP	125	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue e fragmento mucocutâneo; Fragmento de pele, baço e fígado.	IFI; Pesquisa parasitológica (microscópica e cultura).
Madeira et al., 2006	RJ	66	<i>L. braziliensis</i>	Sangue; cicatrizes ou lesões cutâneas (quando presentes); pele intacta (região escapular ou abdômen); linfonodos cervicais, poplíteos e mesentéricos; baço; fígado e aspirado de medula óssea.	IFI; Cultura de lesões (com caracterização isoenzimática por eletroforese).
Menezes et al., 2015	MG	570	<i>L. braziliensis</i>	Sangue	InPCR; PCR-RFLP; DPP e ELISA.
Oliveira et al., 2015	RJ	9	<i>L. braziliensis</i>	Lesões cutâneas e tecido de pele saudável foram obtidos por biópsia.	Cultura dos fragmentos das lesões; PCR (em sequência, hibridização molecular com o uso do kDNA radioativo de <i>L. braziliensis</i>)
Paz et al., 2018	MG	96	<i>L. amazonensis</i> ; <i>L. braziliensis</i>	Soro sanguíneo. De cães com diagnóstico positivo na IFI: linfonodos mesentéricos, borda do baço, medula óssea e pele da orelha.	IFI, ELISA, DPP, rK39 RDT, PCR-RFLP. As sequências foram identificadas no software Genious 6.0 (Biomatters Ltd.) e o amorfo BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST) foi utilizado para as sequências depositadas no GenBank.
Quaresma et al., 2011	MG	98	<i>L. braziliensis</i>	Sangue (para todos os animais); fragmentos das lesões (para animais com lesões); medula óssea, pele da cauda, pele da orelha, baço e fígado (para animais positivos).	IFI; ELISA; Isolamento do parasita no meio de cultura; PCR-RFLP.
Santos et al., 1998	RJ	270	<i>L. braziliensis</i>	Amostras de sangue venoso e biópsias de lesões suspeitas.	Isolamento do parasita (eletroforese de isoenzimas e restrição de kDNA), DHS, reação cutânea e IFI.
Santos et al., 2005	RJ	138	<i>Leishmania</i> spp.; <i>L. braziliensis</i>	Lesões de pele e/ou mucosas e cicatrizes suspeitas; Sangue.	Pesquisa parasitológica (cultura in vivo e in vitro); MST; ELISA; IFI
Santos et al., 2007	RJ	74	<i>L. braziliensis</i>	Lesão na pele; sangue	Exame citopatológico; cultura parasitológica; MST; IFI
Savani et al., 1999	SP	973	<i>Leishmania</i> spp.	Soro sanguíneo	IFI
Serra et al., 2003	RJ	83	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue; fragmentos de biópsia da borda das lesões.	IIF; ELISA; Isolamento do parasita no meio de cultura.
Uchôa et al., 2001	RJ	261	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue e biópsia de lesões	IFI e ELISA, com ou sem isolamento.
SUL					
Castro et al., 2005	PR	159	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue; aspiração de linfonodo (para casos positivos)	ELISA e IFI

Castro et al., 2007	PR	410	<i>L. braziliensis</i>	Sangue, conteúdo de linfonodos periféricos, biópsia de lesões e biópsia de focinho de animais sem lesões, fígado, rins, baço, medula óssea e coração (cães com exames parasitológicos positivos).	Cultura (NNN); PCR RAPD; ELISA
Cerino et al., 2010	PR	169	<i>L. braziliensis</i>	Sangue (camada de soro e leucócitos).	IFI e PCR
Heusser et al., 2010	SC	265	<i>L. braziliensis</i>	Sangue; lesões cicatríciais, pápulas arredondadas ou úlceras bem definidas; parte interna da coxa do membro posterior direito.	IFI; ELISA; MST; Parasitológica (busca direta)
Lonardoní et al., 2006	PR	126	<i>L. braziliensis</i>	Sangue	Isolamento em hamster; IFI
Marquez et al., 2017	PR	8	<i>L. braziliensis</i>	Pele intacta, pele lesionada, fígado, baço, linfonodo, medula óssea e sangue periférico.	Isolamento; PCR; sequenciamento e processamento RAPD
Massunari et al., 2009	PR	149	<i>L. braziliensis</i>	Borda interna da lesão, medula óssea, sangue.	Pesquisa direta; cultura; IFI; PCR
Membrive et al., 2017	PR	10	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue, fragmentos de tecidos dos cães com lesões cutâneas sugestivas de LC	Pesquisa direta de parasitas, IFI e isolamento de parasitas em hamster dourado
Membrive et al., 2012	PR	1103	<i>Leishmania</i> spp.	Foram realizadas biópsias dos animais com lesões cutâneas ulceradas sugestivas de LCA para coleta de material biológico das lesões; Sangue	Estudo direto; IFI, isolamento do parasita e PCR.
Soccol et al., 2009	PR	31	<i>L. braziliensis</i>	Sangue e material de biópsia	ELISA; PCR-RAPD
Zanzarini et al., 2005	PR	67	<i>Leishmania</i> spp.	Sangue e biópsia de lesões	Teste parasitológico direto; IFI.

Fonte: elaborado pelos autores

Legenda: LTA: Leishmaniose tegumentar americana; LCA: leishmaniose cutânea americana; NR: Não informado; N / A; Não aplicado; C: Cutânea; D: Difuso; M: mucosa; IFI: imunofluorescência indireta; ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; RFLP: Polimorfismos de Comprimento de Fragmento Amplificado; DHS: Hipersensibilidade tardia; DAT: Teste direto de antiglobulina; DDP: Plataforma de Caminho Duplo; ITS: Espaçador interno transcrito; kDNA: DNA de cinetoplasto; LST: teste cutâneo de *Leishmania*; InPCR: Reação em cadeia da polimerase aninhada específica de *Leishmania*; MST: teste cutâneo de Montenegro; MLEE: Eletroforese enzimática multilocus; RAPD: DNA polimórfico amplificado aleatoriamente; SSU rRNA: ácido ribonucleico ribossômico de subunidade pequena; HRA: Fusão de alta resolução.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. S., et al. Sandfly fauna in a military training area endemic for American tegumentary leishmaniasis in the Atlantic Rain Forest region of Pernambuco, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.21(6), p.1761-1767, Nov-Dec., 2005.

Barbosa GMS, Marzochi MCA, Massard CL, Lima GPS, Confort EM. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em cães, no Município de Paraty, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 1999; 15(3): 641-6

BARBOSA SANTOS, Elizabeth Gloria O. et al . EPIDEMIOLOGICAL SURVEY ON CANINE POPULATION WITH THE USE OF IMMUNOLEISH SKIN TEST IN ENDEMIC AREAS OF HUMAN AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO, BRAZIL. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo*, v. 40, n. 1, p. 41-48, Jan. 1998. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646651998000100009&lng=en&nrm=iso> Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651998000100009>.

BARBOSA, Gilda Maria Sales et al. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em cães, no Município de Paraty, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 641-646, Sept. 1999. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X1999000300022&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1999000300022>.

Barreto AC, Cuba CC, VexenatJA, Rosa AC, Marsden PD, Magalhães AV. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do estado da Bahia. II Leishmaniose canina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 17: 59-65, Abr-Jun, 1984. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821984000200003>.

BRANDÃO-FILHO et al. Leishmaniose tegumentar americana em centro de treinamento militar localizado na Zona da Mata de Pernambuco, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v.31, p. 575-578, 1998.

BRANDÃO-FILHO, Sinval P. et al. American cutaneous leishmaniasis in Pernambuco, Brazil: eco-epidemiological aspects in "Zona da Mata" region. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 445-449, Sept. 1994. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402761994000300028&lg=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S007402761994000300028>.

BRASIL. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. rev. Brasília: Ministério da Saúde. [S.l.: s.n.], 2010 BRASIL. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Conitec, Acesso em: 12 fev 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar.pdf>.

Brilhante AF, Lima L, Zampieri RA, et al. *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* type 2 as probable etiological agent of canine cutaneous leishmaniasis in Brazilian Amazon. *PLoS One*. 2019;14(4):e0216291. Published 2019 Apr 30. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216291>

Brito ME, Andrade MS, Mendonça MG, et al. Species diversity of *Leishmania* (*Viannia*) parasites circulating in an endemic area for cutaneous leishmaniasis located in the Atlantic rainforest region of northeastern Brazil. *Trop Med Int Health*. 2009;14(10):1278-1286. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02361.x>

BRITO, M.E.F., et al. Domesticity of *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae) populations: field experiments indicate behavioural differences. *Bulletin of Entomological Research*, Cambridge, v. 90, p. 41-48, 1993.

BRITO, M.E.F., et al. Identification of potentially diagnostic *Leishmania braziliensis* antigens in human cutaneous leishmaniasis by immunoblot analysis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Washington, v. 7, p. 318-321, Mar, 2000.

CALDART, Eloiza Teles et al. *Leishmania* in synanthropic rodents (*Rattus rattus*): new evidence for the urbanization of *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, Jaboticabal, v. 26, n. 1, p. 17-27, mar. 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198429612017000100017&lng=pt&nrm=iso>. Accessed in 26 jun. 2020. Epub 06-Fev 2017. <https://doi.org/10.1590/s1984-29612017001>.

Cássia-Pires R, Boité MC, D'Andrea PS, et al. Distinct *Leishmania* species infecting wild caviomorph rodents (Rodentia: Hystricognathi) from Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):e3389. Published 2014 Dec 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003389>.

CÁSSIA-PIRES, R.; BOITÉ, MC.; D'ANDREA, OS.; HERRERA, HM.; CUPOLILLO, E, et al. Distinct *Leishmania* Species Infecting Wild Caviomorph Rodents (Rodentia: Hystricognathi) from Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014. 8(12): 3389.

Castro EA, Thomaz-Soccol V, Augur C, Luz E. *Leishmania (Viannia) braziliensis*: epidemiology of canine cutaneous leishmaniasis in the State of Paraná (Brazil). *Exp Parasitol*. 2007;117(1):13-21. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2007.03.003>.

CERINO, DA et al. American cutaneous leishmaniasis in dogs from an endemic urban area in Cianorte municipality, Paraná State, Brazil. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis*, Botucatu, v. 16, n. 2, p. 241-252, 2010. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167891992010000200007&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S1678-91992010000200007>.

Chaves LF, Cohen JM, Pascual M, Wilson ML. Social exclusion modifies climate and deforestation impacts on a vector-borne disease. *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2:e176. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000176>

Diniz J; Costa M; Gonçalves D. Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical markers in presumptive diagnosis Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 77, núm. 3, mayo-junio, 2011, pp. 380-384 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial São Paulo, Brasil

Conter, C.C., Mota, C.A., dos Santos, B.A., de Souza Braga, Laí., de Souza Terron, M., Navasconi, Taí.Rocha., Fernandes, A.C.B.S., Demarchi, I.G., de Castro, Ká.Rosi.Reinhold., Aristides, S.M.A., Lonardoní, M.V.C., Teixeira, J.J.V., Silveira, Thaí.Gomes.Verzegnassi., PCR primers designed for new world Leishmania: A systematic review, Experimental Parasitology (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107773>.

Cuba Cuba CA, Miles MA, Vexenat A, et al. A focus of mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia, Brazil: characterization and identification of Leishmania stocks isolated from man and dogs. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1985;79(4):500-507. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(85\)90077-x](https://doi.org/10.1016/0035-9203(85)90077-x)

Dantas-torres, F. The role of dogs as reservoirs of Leishmania parasites, with emphasis on Leishmania (Leishmania) infantum and Leishmania (Viannia) braziliensis. Veterinary Parasitology, v.149, p. 139-146, 2007.

DATASUS. Informações de Saúde, LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - CASOS CONFIRMADOS NOTIFICADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO - BRASIL: Casos confirmados por Região de notificação segundo Ano Diagnóstico (2007/2019).Disponível em:<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>> Accessed in: 20 April 2021.

de Castro EA, Luz E, Telles FQ, et al. Eco-epidemiological survey of Leishmania (Viannia) braziliensis American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Ribeira Valley River, Paraná State, Brazil. Acta Trop. 2005;93(2):141-149.<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2004.10.004>.

de Castro Ferreira E, Pereira AAS, Silveira M, et al. Leishmania (V.) braziliensis infecting bats from Pantanal wetland, Brazil: First records for *Platyrrhinus lineatus* and *Artibeus planirostris*. *Acta Trop.* 2017;172:217-222. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.05.012>

de Fátima Madeira M, de O Schubach A, Schubach TM, et al. Post mortem parasitological evaluation of dogs seroreactive for Leishmania from Rio de Janeiro, Brazil. *Vet Parasitol.* 2006;138(3-4):366-370. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.01.059>.

de Freitas TP, D'Andrea PS, de Paula DA, et al. Natural infection of Leishmania (*Viannia*) *braziliensis* in *Mus musculus* captured in Mato Grosso, Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(1):81-83. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0268>.

de Melo, M.G.N., de Moraes, R.C.S., de Goes, T.C., E Silva, R.P., de Moraes, R.F., Guerra, J.A.O., de Brito, M.E.F., Brandão Filho, S.P., Cavalcanti, M.P. Clinical and epidemiological profiles of patients with american cutaneous leishmaniasis from the States of Pernambuco and Amazonas, Brazil (2020). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Volume 53, 2020, Article number e20200083, Pages 1-8. DOI: 10.1590/0037-8682-0083-2020. Available in : <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85097211443&doi=10.1590%2f0037-8682-0083-2020&origin=inward&txGid=0a2329b864370da80d6de5b08e1d4c04>

de Oliveira GM, de Fatima Madeira M, Oliveira FS, Pacheco RS. PCR associated with molecular hybridization detects Leishmania (*Viannia*) *braziliensis* in healthy skin in canine tegumentary leishmaniasis. *J Parasitol.* 2015;101(1):91-93. <https://doi.org/10.1645/14-567.1>.

DEKKERS, Olaf M. e colab. COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLOS Medicine*, v. 16, n. 2, p. e1002742, 21 Feb 2019. Available in: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002742>>.

dos Santos IB, Schubach TM, Leme LR, et al. Sporotrichosis: the main differential diagnosis with tegumentary leishmaniosis in dogs from Rio de Janeiro, Brazil. *Vet Parasitol.* 2007;143(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.08.002>.

EDRISSIAN, G. H. et al. Evaluation of rapid Dipstick rK39 test in diagnosis and serological survey of visceral leishmaniasis in humans and dogs in Iran. *Archives of Iranian Medicine, Theran*, v. 6(1), p. 29-31, 2003.

Falqueto A, Coura JR, Barros GC, Grimaldi G, Sessa PA, Daher Carias VR, et al. Participação do cão no ciclo de transmissão da leishmaniose tegumentar no Município de Viana, Estado do Espírito Santo, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1986; 81:155-63.

Falqueto, Aloísio & Coura, José & Barros, Gelcílio & Filho, Gabriel & Sessa, Paulo & Carias, Valquíria & Jesus, Antônio & Alencar, José. (1986). Participação do cão no ciclo de transmissão da Leishmaniose tegumentar no município de Viana, Estado do Espírito Santo, Brasil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz - MEM INST OSWALDO CRUZ.* 81. 10.1590/S0074-02761986000200004.

FERREIRA, Lasaro Teixeira; GOMES, Aparecida Helena de Souza; PEREIRA-CHIOCCOLA, Vera Lucia. GENOTYPE CHARACTERIZATION OF *Leishmania (Viannia) braziliensis* ISOLATED FROM HUMAN AND CANINE BIOPSIES WITH AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo* , v. 57, n. 3, p.257-262, Junez 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652015000300257&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000300013>.

FIGUEIREDO, Fabiano Borges et al . Avaliação sorológica para detecção de anticorpos anti-*Leishmania* em cães e gatos no bairro de Santa Rita de Cássia, Município de Barra Mansa, Estado do Rio de Janeiro. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba* , v. 42, n. 2, p. 141-145, Apr. 2009. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822009000200009&

Ing=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020.
<https://doi.org/10.1590/S0037-86822009000200009>.

FUNASA, 2000. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana / Organização: Gerência Técnica de Doenças Transmitidas por Vetores e Antropozoonoses. - Coordenação de Vigilância Epidemiológica - Centro Nacional de Epidemiologia - Fundação Nacional de Saúde - Ministério da Saúde Brasília - 2000

GARCIA, L.; KINDT, A.; BERMUDEZ, H; LLANOS-CUENTAS, A.; De DONCKER, S.; AREVALO, J.; TINTAYA, KWQ.; DUJARDIN, JC. Culture-independent species typing of neotropical *Leishmania* for clinical validation of a PCR-based assay targeting heat shock protein 70 genes. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004. 42: 2294-2297.

Gavvani ASM, Hodjati MH, Mohite H, Davies CR. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched cluster randomised trial. *The Lancet*. 2002; 360 (3):374-379. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12241778>. Accessed in 21/02/2021.

GOMES, Almério de Castro et al . Aspectos ecológicos da leishmaniose tegumentar americana: 9. Prevalência/incidência da infecção humana nos municípios de Pedro de Toledo e Miracatu, São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo* , v. 34, n. 2, p. 149-158, Apr. 1992. Available in <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646651992000200011&lg=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0036-46651992000200011>.

Gómez-Hernández C, Bento EC, Rezende-Oliveira K, Nascentes GAN, Barbosa CG, Batista LR, Tiburcio MGS, Pedrosa AL, et al. *Leishmania* infection in bats from a non-endemic region of Leishmaniasis in Brazil. *Parasitology*. 2017; 144(14):1980–1986. <https://doi.org/10.1017/S0031182017001500>

GONTIJO, Bernardo e DE CARVALHO, Maria de Lourdes Ribeiro. [American cutaneous leishmaniasis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Acesso em: 04 out. 2020, v. 36, n. 1, p. 71–80, 2006. Available in :

<<https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3323.pdf>. >.

GONTIJO, B.B. et al. Esporotricose e Leishmaniose Tegumentar em cães e gatos: semelhanças e diferenças. PUBVET, Londrina, V. 5, N. 38, Ed. 185, Art. 1250, 2011.

Guerra JAO, Barbosa MGV, Oureiro ACSP, Coelho CP, Rosa GG, Coelho LIACR. Leishmaniose Tegumentar Americana em Crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. Cad. Saúde Pública 2007; 23(9): 2215-23.

GUERRA, Jorge Augusto de Oliveira et al . Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 22, n. 11, p. 2319-2327, Nov. 2006. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2006001100006&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001100006>.

Halbig P, Hodjati MH, Mazloumi-Gavvani AS, Mohite H, Davies CR. Further evidence that deltamethrin-impregnated collars protect domestic dogs from sandfly bites. Medical and Veterinary Entomology.2000;14:223-226. Available in :<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2915.2000.00229.x/pdf>. Accessed in 21 february 2021.

HEUSSER JUNIOR, Afonso et al . Leishmaniose tegumentar canina no município de Balneário Camboriú, Estado de Santa Catarina. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba , v. 43, n. 6, p. 713-718, Dec. 2010. Available in <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822010000600023&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600023>.

HIGGINS JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available in: <www.handbook.cochrane.org>.

HIGGINS, Julian PT e GREEN, Sally. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Available in: <<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470712184>>.

HOOIJMANS, Carlijn R. e colab. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Medical Research Methodology, Acesso em: 18 março 2020., v. 14, n. 1, p.43, 26 Dez 2014. Available in: <<https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-43>>. Accessed in : 26 September 2020.

Killick-Kendrick R, Killick-Kendrick M, Focheux C, Dereure J, Puech Mp, Cadiergues Mc. Protection of dogs from bites of phlebotomine sandflies by deltamethrin collars for control of canine leishmaniasis. Medical and Veterinary Entomology .1997;11: 105-111.

LACHAUD, L.; MARGCHERGUI-HAMMAMI, S.; CHABBERT, E.; DREREURE, J.; DEDET, JP.; BASTIEN, P. Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral Leishmaniasis. Journal of Clinical Microbiology. 2002. 40(11): 210-215.

Lago J, Silva JA, Borja L, et al. Clinical and histopathologic features of canine tegumentary leishmaniasis and the molecular characterization of *Leishmania braziliensis* in dogs. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(7):e0007532. Published 2019 Jul 16. doi:10.1371/journal.pntd.0007532. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007532>

LONARDONI, Maria Valdrinez Campana et al. Leishmaniose tegumentar americana humana e canina no Município de Mariluz, Estado do Paraná, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 22, n. 12, p. 2713-2716, dez. 2006. Available in <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2006001200020&lng=pt&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2006001200020>.

Marcelino, Andreza & Ferreira, Eduardo & Avendanha, Jerônimo & Costa, Cristiano & Chiarelli, Denise & Almeida, Gregório & Moreira, Elvio & Leite, Rômulo & Reis,

Jenner & Gontijo, Célia. (2011). Molecular detection of *Leishmania braziliensis* in *Rattus norvegicus* in an area endemic for cutaneous Leishmaniasis in Brazil. *Veterinary parasitology*. 183. 54-8. 10.1016/j.vetpar.2011.06.019. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.06.019>.

Marquez ES, de Castro EA, Nabut LB, et al. Cutaneous leishmaniasis in naturally infected dogs in Paraná, Brazil, and the epidemiological implications of *Leishmania (Viannia) braziliensis* detection in internal organs and intact skin. *Vet Parasitol*. 2017;243:219-225. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.07.003>

MASSUNARI, Gustavo Kiyoshi et al . A serological and molecular investigation of American cutaneous leishmaniasis in dogs, three years after an outbreak in the Northwest of Paraná State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 25, n. 1, p.97-104, Jan. 2009. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2009000100010&lng=en&nrm=iso Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102311X2009000100010>.

MATOS, Andressa Maria Rorato Nascimento de et al . Antibodies anti-trypanosomatides in domestic cats in Paraná: who is at highest risk of infection?. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, Jaboticabal, v. 27, n. 2, p. 232-236, June 2018. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198429612018000200232&lng=en&nrm=iso. Access on 26 June 2020. Epub May 24, 2018. <https://doi.org/10.1590/s1984-296120180033>.

Membrive NA, Rodrigues G, Gualda KP, et al. Environmental and animal characteristics as factors associated with American cutaneous leishmaniasis in rural locations with presence of dogs, Brazil. *PLoS One*. 2012;7(11):e47050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047050>.

MEMBRIVE, Norberto Assis et al . Considerations of potential vectors and animal reservoirs in an emerging cutaneous leishmaniasis area in São Domingos ranch, Paraná State in Southern Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, São Paulo , v. 59,

e64, 2017. Available in
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000236
&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000236&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 June 2020. Epub Sep 04, 2017.
<https://doi.org/10.1590/s1678-9946201759064>.

Menezes, Júlia & Ferreira, Eduardo & Filho, José & Sousa, Alessandra & Morais, Mayron & Rocha, Ana & Machado-Coelho, George Luiz & Lima, Fernanda & Madureira, Ana & Garcia, Tânia & Freitas, Christian & Soares, Rodrigo & Margonari, Carina. (2015). An Integrated Approach Using Spatial Analysis to Study the Risk Factors for Leishmaniasis in Area of Recent Transmission. *BioMed Research International*. 2015. 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/621854>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar.[S.l:s.n.],2017. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmanios_tegumentar>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE– MS. Organização Pan- Americana de Saúde. Mudança climática e Saúde um perfil do Brasil. Brasília: editora do Ministério da Saúde, 2009. Available in
:https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=431-mudanca-climatica-e-saude-um-perfil-do-brasil-1&category_slug=mudancas-climaticas-711&Itemid=965

MOHER, David e colab. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, v. 6, n. 7, p. e1000097, 21 Jul 2009. Available in: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>>.

MORGAN, Rebecca L. e colab. Identifying the PECO: A framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environment International*, v. 121, p. 1027–1031, Dez 2018. Available in: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412018302046>>. Accessed in: 28 June 2020.

Murback NDN, Filho GH, Nascimento RAF, Nakazato KRO, Dorval MEMC
Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial
realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.
An Bras Dermatol. 2011;86(1):55-63. Available in: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100007&lng=en

NAIFF, R. D. et al . Epidemiological and nosological aspects of *Leishmania naiffi*
Lainson & Shaw, 1989. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p.
317-321, Sept. 1991. Available in
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007402761991000300006&lng=en&nrm=iso>. Accessed in: 26 June 2020.
<https://doi.org/10.1590/S007402761991000300006>.

Oliveira FS, Pirmez C, Pires MQ, Brazil RP, Pacheco RS. PCR-based diagnosis for
detection of *Leishmania* in skin and blood of rodents from an endemic area of
cutaneous and visceral leishmaniasis in Brazil. Vet Parasitol. 2005;129(3-4):219-227.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.01.005>.

Oliveira TN, Guedes PE, Souza GB, et al. Diagnosis and epidemiology of canine
leishmaniasis in southeastern Bahia, Brazil. Genet Mol Res. 2016;15(3):10.4238/gmr.15038684. Published 2016 Sep
2. <https://doi.org/10.4238/gmr.15038684>.

OLIVEIRA, Walker Nonato e colab. The role of inflammatory and anti-inflammatory
cytokines in the pathogenesis of human tegumentary leishmaniasis. Cytokine,
2014.19

OUZZANI, Mourad e colab. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews.
Systematic reviews, v. 5, n. 1, p. 210, 5 Dez 2016. Available in:
<<http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>>.

PAN-AMERICANA DA SAÚDE, Organização. Leishmanioses. Informe
Epidemiológico das Américas, dezembro de 2019. 8,. Available:

<<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/50505>>. Accessed in: 18 março 2020, 2019

Paz GF, Rugani JMN, Marcelino AP, Gontijo CMF. Implications of the use of serological and molecular methods to detect infection by *Leishmania* spp. in urban pet dogs. *Acta Trop.* 2018;182:198-201. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.03.018>.

Pereira AAS, Ferreira EC, Lima ACVMDR, et al. Detection of *Leishmania* spp in silvatic mammals and isolation of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* from *Rattus rattus* in an endemic area for leishmaniasis in Minas Gerais State, Brazil. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187704. Published 2017 Nov 27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187704>.

Quaresma PF, Rêgo FD, Botelho HA, et al. Wild, synanthropic and domestic hosts of *Leishmania* in an endemic area of cutaneous leishmaniasis in Minas Gerais State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(10):579-585. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.07.005>.

Rangel EF & Lainson R. *Ecologia das Leishmanioses: transmissores de Leishmaniose Tegumentar Americana* In: Rangel EF & Lainson R, editores. *Flebotomíneos do Brasil*. 20 ed. Rio de Janeiro: Editora Fliocruz; 2003. p. 291-309.

R. Lainson, J.J. Shaw, P.D. Ready, M.A. Miles, M. Póvoa, *Leishmaniasis in Brazil: XVI. Isolation and identification of, Leishmania species from sandflies, wild mammals and man in north Pará State, with particular reference to L. braziliensis guyanensis causative agent of "pian-bois"*, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 75, Issue 4, 1981, Pages 530–536, [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(81\)90192-9](https://doi.org/10.1016/0035-9203(81)90192-9)

REALE, S.; MAXIA, L.; VITALE, F.; GLOSRIOSOS, NS.; CARACAPPA, S.; VESCO, G. Detection of *Leishmania infantum* in dogs by PCR with lymph node aspirates and blood. *Journal of Clinical Microbiology.* 1999. 37(9): 2931-2935.

RIBEIRO, F.C.; SCHUBACH, A.O.; MOUTA-CONFORT, E.; SCHUBACH, T.M.P.; MADEIRA, M.F.; MARZOCHI, M.C.A. Use of ELISA employing Leishmania (Viannia) braziliensis and Leishmania (Leishmania) chagasi antigens for the detection of IgG and IgG1 and IgG2 subclasses in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in dogs. *Veterinary Parasitology*.148, n. 3-4, p 200-206, 2007.

Rodríguez EM, Díaz F, Pérez MV. Spatio-temporal clustering of American cutaneous leishmaniasis in a rural municipality of Venezuela. *Epidemics* 2013; 5:11-9. DOI: 10.1016/j.epidem.2012.10.002

SANTOS, Ginelza Peres Lima dos et al. Prevalência da infecção canina em áreas endêmicas de leishmaniose tegumentar americana, do município de Paracambi, Estado do Rio de Janeiro, no período entre 1992 e 1993. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba* , v.38,n.2,p.161-166, Apr. 2005. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822005000200007&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000200007>.

SAVANI, Elisa San Martin M et al . Inquérito sorológico sobre leishmaniose tegumentar americana em cães errantes no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 33, n. 6, p. 629-631, Dec. 1999. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489101999000600017&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101999000600017>.

SERRA, Cathia M. B. et al . Leishmaniose tegumentar canina em Morada das Águas (Serra da Tiririca), Maricá, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro* , v. 19, n. 6, p. 1877-1880, Dec. 2003. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2003000600032&lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0102311X2003000600032>.

Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Casos confirmados de Leishmaniose Tegumentar Americana por Unidade Federada de 1975 a 2019. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>

Sinval P. Brandão-Filho, Maria E. Brito, Francisco G. Carvalho, Edna A. Ishikaw, Elisa Cupolillo, Lucile Floeter-Winter, Jeffrey J. Shaw, Wild and synanthropic hosts of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil, Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 97, Issue 3, May-June 2003, Pages 291–296, [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(03\)90146-5](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(03)90146-5)

Soares VB, Almeida AS, Sabroza PC, Vargas WP. Vigilância epidemiológica da Leishmaniose tegumentar: análise territorial local. Rev Saude Publica 2017; 51:51. <https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006614>

Soccol VT, de Castro EA, Schnell e Schühli G, et al. A new focus of cutaneous leishmaniasis in the central area of Paraná State, southern Brazil. Acta Trop. 2009;111(3):308-315. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.05.013>.

Teodoro U, La Salvia Filho V, Lima EM, Misuta NM, Verginassi TG, Ferreira MEMC. Leishmaniose tegumentar americana: Flebótomos de área de transmissão no Norte do Paraná, Brasil. Rev Saúde Pública. 1991; 25: 129-133. <https://doi.org/10.1590/S0034-89101991000200007>.

Truppel JH, Otomura F, Teodoro U, et al. Can equids be a reservoir of *Leishmania braziliensis* in endemic areas?. PLoS One. 2014;9(4):e93731. Published 2014 Apr 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093731>.

UCHOA, Claudia Maria Antunes et al . Aspectos sorológicos e epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana canina em Maricá, Rio de Janeiro, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba , v. 34, n. 6, p. 563-568, Dec. 2001. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822001000600011 &lng=en&nrm=iso>. Accessed in 26 June 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000600011>.

Vedovello Filho D, Jorge FA, Lonardoni MV, Teodoro U, Silveira TG. American cutaneous leishmaniasis in horses from endemic areas in the north-central mesoregion of Paraná state, Brazil. *Zoonoses Public Health*. 2008;55(3):149-155.<https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01106.x>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis, 2022. Acesso em: 21 de junho de 2022. <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. World Health Organization Technical Report Series, Acesso em: 18 março 2020, 2010. Available in: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>>.

YOONG, Sze Lin e CLINTON-MCHARG, Tara e WOLFENDEN, Luke. Systematic reviews examining implementation of research into practice and impact on population health are needed. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 68, n.7,p.788–791,Jul2015.Disponível em:<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089543561400540X>>Accessed in 26 June 2020.

Zanzarini PD, Santos DR, Santos AR, Oliveira O, Poiani LP, Lonardoni MVC, Teodoro U, Silveira TGV. Leishmaniose tegumentar americana canina em municípios do norte do Estado do Paraná, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21(6):1957-61

ZANZARINI, Paulo Donizeti et al . Leishmaniose tegumentar americana canina em municípios do norte do Estado do Paraná, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21,n.6,p.1957-1961, Dec. 2005.Available in<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2005000600047&lng=en&nrm=iso>.Accessed in 26 June 2020.<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000600047>

APÊNDICE

APÊNDICE S1 – Estratégia PICOS e questão científica.

PICOS

População (P) Cães residentes no Brasil

Intervenção (I) Infecção natural por parasitas do gênero *Leishmania*

Comparador (C) Não aplicável

Resultado (O) Prevalência ou incidência de leishmaniose cutânea, diagnóstico de leishmaniose; fatores preditivos do ambiente, agente e hospedeiro

Estudo (S) Estudos *in vivo*, mas animais não experimentais

Questão científica: Quais são os diagnósticos laboratoriais e os fatores de risco relacionados à leishmaniose tegumentar em animais naturalmente infectados por *Leishmania* no Brasil?

APÊNDICE S2 – Estratégia de busca (n=656).

Blocos de pesquisa	<i>Pubmed</i> (Termos e descritores)	<i>Web of Science</i> (Termos no título)	<i>Lilacs</i> (Descritor de assunto)	EMBASE (Termo Emtree)	Scopus TITLE-ABS-KEY	Google TODOS NO TÍTULO
Bloco 1 Leishmaniose Tegumentar	Leishmania OR Leishmaniasis cutaneous	TS=(<i>Leishmania braziliensis</i> OR " <i>Leishmania</i> <i>guyanensis</i> " OR " <i>Leishmania amazonensis</i> ")	(Leishmaniose cutânea OR <i>Leishmania</i>)	'cutaneous leishmaniasis'/exp OR 'leishmaniasis'/exp	(<i>leishmania</i> OR "Leishmaniasis cutaneous")	<i>Leishmania</i> OR Leishmaniasis cutaneous
E Bloco 2 Hospedeiro	Disease reservoir OR Dogs OR Dog Disease	TS=(“Disease reservoirs” OR “Dog Disease OR Dogs”)	Cães OR Dogs		("Disease reservoir" OR dogs OR "Dog Disease")	Disease reservoir OR Dogs OR Dog Disease
E Bloco 3 Brasil	Brasil	CU="Brazil"	“Brasil” OR “Brazil”	Brazil	Brazil	Brazil
NÃO Bloco 4 Leishmaniose Visceral	Leishmaniasis, visceral	TS=(“Visceral, leishmaniasis”)	“Leishmaniose visceral”	' <i>Leishmania</i> <i>infantum</i> visceral leishmaniasis'/exp	("Leishmaniasis visceral")	Leishmaniasis, visceral
TOTAL	151	89	31	52	335	6

APÊNDICE – S3-S6. Extração completa dos dados dos estudos incluídos. Acesso no Link: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1PrNgX-yCSC2sYP7zxlCOHys1FwgGR7Kl/edit?usp=sharing&oid=103319075067396386872&rtpof=true&sd=true>

APÊNDICE – S7. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática. Acesso no Link: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1VQ02H1u-PeKVjdYTWGkZeQ2SXS6q8SAqph6k7Kb8xl/edit?usp=sharing>

APÊNDICE – S8. Checklist PRISMA 2020.

Seção e tópico	Item #	Item da lista de verificação	Local onde o item é relatado
TÍTULO			
Título	1	Identifique o relatório como uma revisão sistemática.	Página de título 1
RESUMO			
Resumo	2	Consulte a lista de verificação PRISMA 2020 for Abstracts.	2
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do conhecimento existente.	3
Objetivos	4	Forneça uma declaração explícita do(s) objetivo(s) ou pergunta(s) que a revisão aborda.	5
MÉTODOS			
CrITÉrios de elegibilidade	5	Especifique os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e como os estudos foram agrupados para as sínteses.	6; tabela 1
Fontes de informação	6	Especifique todas as bases de dados, registros, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos. Especifique a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.	5
Procurar estratégia	7	Apresente as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, cadastros e sites, incluindo quaisquer filtros e limites utilizados.	7; Apêndice S2

Processo de seleção	8	Especifique os métodos usados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores examinaram cada registro e cada relatório recuperado, se eles trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes das ferramentas de automação usadas no processo.	6-7; Figura 1
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados dos relatórios, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada relatório, se eles trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados dos pesquisadores do estudo e, se aplicável, detalhes das ferramentas de automação usadas no processo.	6-7
Itens de dados	10a	Liste e defina todos os resultados para os quais os dados foram buscados. Especifique se todos os resultados compatíveis com cada domínio de resultado em cada estudo foram procurados (por exemplo, para todas as medidas, pontos de tempo, análises) e, se não, os métodos usados para decidir quais resultados coletar.	Apêndice S3-S6
	10b	Liste e defina todas as outras variáveis para as quais os dados foram solicitados (por exemplo, características do participante e da intervenção, fontes de financiamento). Descreva quaisquer suposições feitas sobre qualquer informação faltante ou pouco clara.	Apêndice S3-S6
Estudo de risco de avaliação de viés	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) usada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se eles trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes das ferramentas de automação usadas no processo.	8
Medidas de efeito	12	Especifique para cada resultado a(s) medida(s) de efeito (por exemplo, razão de risco, diferença média) usada na síntese ou apresentação dos resultados.	NA
Métodos de síntese	13a	Descreva os processos usados para decidir quais estudos são elegíveis para cada síntese (por exemplo, tabular as características da intervenção do estudo e comparar com os grupos planejados para cada síntese (item 5)).	NA
	13b	Descreva quaisquer métodos necessários para preparar os dados para apresentação ou síntese, como tratamento de estatísticas de resumo ausentes ou conversões de dados.	NA
	13c	Descreva quaisquer métodos usados para tabular ou exibir visualmente os resultados de estudos e sínteses individuais.	NA
	13d	Descreva quaisquer métodos usados para sintetizar os resultados e forneça uma justificativa para a(s) escolha(s). Se a meta-análise foi realizada, descreva o(s) modelo(s), método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e o(s) pacote(s) de software utilizado(s).	NA
	13e	Descreva quaisquer métodos usados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (por exemplo, análise de subgrupo, meta-regressão).	NA
	13f	Descreva quaisquer análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	NA
Avaliação de viés de relatório	14	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados em uma síntese (decorrente de vieses de relatório).	10

Avaliação de certeza	15	Descreva quaisquer métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências para um resultado.	NA
RESULTADOS			
Seleção de estudos	16a	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente utilizando um fluxograma.	8. Figura1
	16b	Cite estudos que parecem atender aos critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explique por que foram excluídos.	NA
Características do estudo	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.	Apêndice S3-S6
Risco de viés nos estudos	18	Apresentar avaliações de risco de viés para cada estudo incluído.	10. Apêndice S7
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os resultados, apresente, para cada estudo: (a) estatísticas resumidas para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa de efeito e sua precisão (por exemplo, confiança/intervalo de credibilidade), de preferência usando tabelas ou gráficos estruturados.	NA
Resultados de sínteses	20a	Para cada síntese, resuma brevemente as características e o risco de viés entre os estudos contribuintes.	NA
	20b	Apresentar resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Se a meta-análise foi feita, apresente para cada uma a estimativa resumida e sua precisão (por exemplo, confiança/intervalo de credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se comparar grupos, descreva a direção do efeito.	NA
	20c	Apresentar resultados de todas as investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	NA
	20d	Apresentar resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	NA
Preconceitos de relatórios	21	Apresentar avaliações de risco de viés devido a resultados ausentes (decorrente de vieses de relatórios) para cada síntese avaliada.	Apêndice S7
Certeza de provas	22	Apresentar avaliações de certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada resultado avaliado.	NA

DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	12
	23b	Discuta quaisquer limitações das evidências incluídas na revisão.	11
	23c	Discuta quaisquer limitações dos processos de revisão usados.	NA
	23d	Discutir as implicações dos resultados para a prática, política e pesquisas futuras.	16, 17, 18
OUTRA INFORMAÇÃO			
Cadastro e protocolo	24a	Forneça informações de registro para a revisão, incluindo nome de registro e número de registro, ou declare que a revisão não foi registrada.	2
	24b	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indique que um protocolo não foi preparado.	2
	24c	Descrever e explicar quaisquer alterações às informações fornecidas no registro ou no protocolo.	NA
Apoiar	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	18
Interesses competitivos	26	Declare quaisquer interesses conflitantes dos autores da revisão.	1
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relate quais dos seguintes estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos de formulários de coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; código analítico; quaisquer outros materiais usados na revisão.	Apêndices