

## Presença de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em Cuité, Paraíba, Brasil

## Presence of phlebotomines (Diptera: Psychodidae) in Cuité, Paraíba, Brazil

Thiago Willame Barbosa Alves<sup>1</sup> , Francisco Patricio de Andrade Júnior<sup>2</sup> , Vanessa Santos de Arruda Barbosa<sup>3</sup> 

O objetivo do trabalho foi avaliar a diversidade de espécies de flebotomíneos encontrados no município de Cuité-PB. Para tanto, foi realizada uma pesquisa documental retrospectiva, com uso de dados secundários registrados no setor de endemias da Secretaria Municipal de Cuité, entre os anos de 2013-2015. Foram analisadas as fichas de identificação e coleta de flebotomíneos, realizadas nos trabalhos de campo, do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral pela equipe de agentes de endemias do município. Os flebotomíneos triados foram identificados no Laboratório de Entomologia de Cuité da Universidade Federal de Campina Grande. No período de 2013-2015 foram capturados 60 exemplares de flebotomíneos pertencentes a três espécies, sendo elas: *Lutzomyia longipalpis* (78,3%), *L. lenti* (20%) e *L. goiana* (1,7%). Com relação à área de coleta, apenas a espécie *L. longipalpis* foi encontrada em área urbana (17%). Já a *L. goiana* e a *L. lenti* foram coletadas apenas na área rural. 38,3% dos *L. longipalpis* estavam no intradomicílio e desses 34,6% eram fêmeas. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o sexo e o ecótopo encontrado ( $p=0,56$ ). A presença de *L. longipalpis* em área urbana, seu encontro no intradomicílio, aliado ao fato de o município já ter registro de casos de leishmaniose canina, pressupõe o aumento do risco de transmissão de *Leishmania* aos humanos.

**Palavras-chave:** Phlebotominae. *Lutzomyia*. Leishmaniose. Protozoários. Doenças Negligenciadas.

The objective of this work was to evaluate the diversity of sandfly species found in the municipality of Cuité-PB. Methodology: For this, a retrospective documentary research was carried out, using secondary data recorded in the endemic sector of the Municipal Secretariat of Cuité between 2013-2015. Phlebotomine identification and collection forms, carried out in the field work of the Visceral Leishmaniosis Surveillance and Control Program by the municipality's team of endemic agents, were analyzed. The screened sand flies were identified at the Cuité Entomology Laboratory of Universidade Federal de Campina Grande. During the 2013-2015 period, 60 specimens of sandflies belonging to three species were captured: *Lutzomyia longipalpis* (78.3%), *L. lenti* (20%) and *L. goiana* (1.7%). Regarding the collection area, only *L. longipalpis* was found in urban areas (17%). *L. goiana* and *L. lenti* were collected only in the rural area. 38.3% of *L. longipalpis* were in the home and 34.6% of these were female. No statistically significant association was found between sex and the ecotope found ( $p = 0.56$ ). The presence of *L. longipalpis* in urban areas, its meeting in the home, combined with the fact that the municipality already has cases of Canine Leishmaniasis, presupposes an increased risk of transmission of *Leishmania* to humans.

**Keywords:** Phlebotominae. *Lutzomyia*. Leishmaniasis. Protozoa. Neglected Diseases.

### Autor Correspondente:

Vanessa Santos de Arruda  
Barbosa

### E-mail:

vanessa.santos@professor.ufcg.edu.br

**Endereço:** Sítio Olho D'água da Bica - Zona Rural, Cuité, PB – CEP 58175-000.

**Declaração de Interesses:** Os autores certificam que não possuem implicação comercial ou associativa que represente conflito de interesses em relação ao manuscrito.

<sup>1</sup> Farmacêutico, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité, Paraíba, Brasil

<sup>2</sup> Graduando em Medicina, Universidade Estadual do Piauí, Faculdade de Ciências Médicas.

<sup>3</sup> Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité, Paraíba, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Os flebotomíneos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) são insetos de importância médica e veterinária, por serem vetores naturais de protozoários do gênero *Leishmania*, causadores das leishmanioses (1). Atualmente, existem mais de 900 espécies de flebotomíneos descritas no mundo, estando amplamente distribuídas em diversos ecossistemas (2). No Brasil são conhecidas 267 espécies, sendo 19 delas de importância vetorial (3,4).

São insetos holometábolos, cujas formas imaturas se desenvolvem em ambiente úmido e rico em matéria orgânica. Têm preferência por viver em locais com muita umidade e são vistos geralmente nas horas sem luminosidade e pouca movimentação de ar. Normalmente são encontrados em ambientes protegidos, como buracos no solo, fendas de pedra, ocos de árvores e grutas de animais, assim como em ambientes modificados por ação antrópica, tais como: abrigos de animais domésticos como galinheiros, chiqueiros e currais (5). A hematofagia está restrita às fêmeas, sendo o alimento importante para a maturação dos ovos. Algumas espécies possuem elevada antropofilia, o que traz importância na veiculação de *Leishmania* ao homem (6).

Os protozoários do gênero *Leishmania* são os causadores das leishmanioses, que são transmitidas ao homem e demais mamíferos pela picada das fêmeas de flebotomíneos. No Brasil apresentam características clínicas e epidemiológicas diversas ocorrendo endemicamente a Leishmaniose Visceral Americana (LVA) e a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) apresentando as formas clínicas: cutânea, cutâneo-mucosa e cutâneo-difusa (7).

No Brasil as leishmanioses têm caráter zoonótico, sendo o cão considerado o principal reservatório doméstico da LVA e os flebotomíneos da espécie *Lutzomyia longipalpis* os principais transmissores do parasito no Brasil (7).

O padrão de transmissão das leishmanioses pode se modificar devido às alterações ambientais, adaptação dos vetores e migrações da população. A expansão das cidades em regiões originalmente endêmicas de LVA contribuiu para a disseminação da doença no Nordeste. Paralelamente, observou-se a adaptação ao ambiente periurbano de *Lutzomyia longipalpis* Lutz & Neiva (Diptera: Psychodidae), principal vetor de *Leishmania* (L.) *infantum* Nicolle (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) nas Américas (8). Nos anos 60 e 70 cresceu o número de casos de LVA na Paraíba, ocorrendo uma expansão da doença de áreas do sertão para o litoral paraibano. No início da década de 70 ocorreu uma adaptação de *L. longipalpis* às condições climáticas do litoral (9). O estado da Paraíba apresentou entre 1990 a 2014, 1.300 casos da doença (10) e coeficiente de incidência por 100.000 habitantes de 1,2% em 2014 (11). São considerados fatores de risco para a doença: baixas condições socioeconômicas, desnutrição, migrações populacionais, mudanças ambientais e climáticas (12).

Considerando a leishmaniose como um problema real de saúde pública, estando ambas as formas, cutânea e visceral, em amplo processo de expansão e urbanização (13) levando em consideração ainda a ocorrência de casos caninos tanto na área urbana como rural de Cuité (dados não publicados) e o escasso registro da diversidade faunística de flebotomíneos na região, o presente estudo se justifica.

Nesse contexto, o objetivo do trabalho foi avaliar a diversidade de espécies de flebotomíneos encontrados no município e verificar a associação das espécies com os ecótopos intradomiciliar e peridomiciliar.

## METODOLOGIA

### Tipo de estudo e coleta de dados

Foi realizada uma pesquisa documental retrospectiva, com uso de dados secundários registrados no setor de endemias da Secretaria Municipal de Cuité entre os anos de 2013-2015. Foram analisadas as fichas de identificação e coleta de flebotomíneos, realizadas nos trabalhos de campo, do Programa de Vigilância e Controle da LVA pela equipe de agentes de endemias do município através de capturador de Castro. Os flebotomíneos triados foram identificados no Laboratório de Entomologia da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité, por meio de critérios morfológicos.

### Caracterização da Área

O município de Cuité (6028'53,94" S e 36008'58,87" W) está localizado na mesorregião do Agreste Paraibano e na microrregião do Curimataú Ocidental. De acordo com o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2016, sua população era estimada em 20.337 habitantes, com área territorial de 758 km<sup>2</sup> e densidade populacional de 26,93 hab./km<sup>2</sup>. A altitude em relação ao nível do mar é de 667m, e se localiza a 235 Km de distância da capital do estado, João Pessoa. Os municípios limítrofes são Cacimba de Dentro, Barra de Santa Rosa, Nova Floresta, Picuí, Pedra Lavrada, Cubatí e Sossego. É uma área tipicamente semiárida com temperatura média anual de 23 °C (14,15) e precipitação variando de 216,9 a 521,3 mm/ano (16). No território do Curimataú, descendo pela encosta ocidental, predomina flora característica de áreas secas. Os tipos de vegetação variam de caatinga arbustiva aberta à arbórea, matas secas e matas úmidas (17).

### Análise dos dados

Os dados foram armazenados e analisados no software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22. As variáveis foram apresentadas sob a forma de número absoluto e a frequência relativa. Foi utilizado o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para se verificar associação entre as variáveis. Foi aceito  $p < 0,05$ , estatisticamente significativo, como critério para rejeição das hipóteses de nulidade.

## RESULTADOS

Foram realizadas 30 pesquisas de campo por ano em área rural e urbana de Cuité. No período de 2013-2015 foram capturados 60 exemplares de flebotomíneos pertencentes a três espécies, sendo elas: *Lutzomyia longipalpis* (78,3%), *L. Lenti* (20%) e *L. goiana* (1,7%).

Acerca do ano, em 2013, foram detectados 45 exemplares, 32 *L. longipalpis* (44% macho; 56% fêmea), 12 *L. lenti* (17% machos; 83% fêmeas) e um *L. goiana* (100% macho). Em 2014 se obteve cinco *L. longipalpis* (40% machos; 60% fêmeas), enquanto que em 2015 se evidenciou 10 *L. longipalpis* (50% machos; 50% fêmeas).

Com relação à área de coleta, apenas a espécie *L. longipalpis* foi encontrada em área urbana, o que correspondeu a 17% dos flebotomíneos identificados. Já a *L. goiana* e a *L. lenti* foram coletadas apenas na área rural.

A frequência de espécies de flebotomíneos detectadas em intradomicílio foram de *L. longipalpis* (n=18), *L. lenti* (n=6) e *L. goiana* (n=1), enquanto que no peridomicílio se evidenciou *L. longipalpis* (n=29) e *L. lenti* (n=6).

Ao associar o sexo de *L. longipalpis* e o ecótopo, observou-se a presença de 21 machos, com 57,1% em peridomicílio e 42,9% em intradomicílio, e 26 fêmeas, com 65,4% em peridomicílio e 34,6% em intradomicílio. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o sexo e o ecótopo encontrado ( $p=0,56$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi a primeira descrição da fauna flebotomínica de Cuité na qual foram identificadas três espécies, prevalecendo a presença de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva). Esta é considerada a mais importante espécie transmissora da *Leishmania (Leishmania) infantum* causadora da Leishmaniose Visceral (LV) no Novo Mundo (19). É uma espécie eclética em relação aos hábitos alimentares, com alta valência ecológica e, portanto, capacidade de adaptar-se aos ambientes com características diversas, habitando desde ecossistemas hostis até áreas modificadas pela ação humana (20). Esses resultados são semelhantes aos registrados em outras regiões onde *L. longipalpis* também foi a espécie mais prevalente, como na reserva indígena Xakriabá e Porteirinha - MG (21,22) em São José do Ribamar - MA (23), em Várzea Grande - MT (20) em Campo Grande e Três Lagoas - MS (24,25) e região metropolitana de Natal e em Nísia Floresta - RN (13).

*Lutzomyia lenti* (Mangabeira) é a segunda mais encontrada em Cuité. Ademais, a mesma também foi registrada em Natal (13), PiauÍ (26), Carmo - RJ (27), Campo Grande - MS (28) e Brasília - DF (29). Essa espécie encontra-se em todo território brasileiro e está em processo de domiciliação (30). Embora esteja amplamente distribuída não é apontada como vetora de *Leishmania* no Brasil (26).

No presente trabalho foi encontrado apenas um espécime de *L. goiana* que foi identificada por critérios morfológicos. Essa espécie também foi observada no PiauÍ (26) e Maranhão (31). De acordo com Andrade *et al.* (32), *L. goiana* é endêmica do Brasil e não está envolvida na transmissão de agentes patogênicos para animais domésticos ou para o homem, não estando envolvida na transmissão de *Leishmania* (30).

A presença maior de flebotomíneos no peridomicílio também foi observada em muitos municípios do estado do Rio Grande do Norte (13) e em Montes Claros - MG, onde foram capturados próximos de abrigos de animais domésticos (33). Também é importante observar o elevado número de *L. longipalpis* capturado no interior das casas. Estes dados mostram o comportamento endofílico do vetor e enfatizam a possibilidade de transmissão da LV intradomicílio (20).

A presença de *L. longipalpis* em área urbana de Cuité mostra a alta capacidade de adaptação da espécie. Seu encontro no intradomicílio aliado ao fato de o município já ter registro de casos caninos na zona urbana (dados não publicados) pressupõe o aumento do risco de transmissão de *Leishmania* aos humanos. Embora as estratégias de controle da LVA estejam voltadas a eliminação do reservatório (cão sororreagente), o manejo ambiental para a redução da proliferação de flebotomíneos e atividades de educação em saúde são importantes ferramentas de controle (5). O conhecimento sobre a diversidade dos flebotomíneos, sua sazonalidade e distribuição geográfica podem contribuir para o controle integrado de vetores e direcionamento das ações de vigilância epidemiológica no município (5).

## CONCLUSÃO

No município de Cuité foi registrada entre os anos de 2013-2015 a presença de três espécies de flebotomíneos: *Lutzomyia lenti*, *L. goiana* e *L. longipalpis*, sendo as duas primeiras encontradas apenas nas áreas rurais. A presença de *L. longipalpis* em área urbana, seu encontro no intradomicílio, aliado ao fato de o município já ter registro de casos de leishmaniose canina pressupõe o aumento do risco de transmissão de *Leishmania* aos humanos.

## REFERÊNCIAS

- (1) WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). **Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/wer>>. Acesso em: 18 out. 2019.
- (2) SHIMABUKURO, P. H. F.; TOLEZANO, J.E.; GALATI, E.A.B. Chave de identificação ilustrada dos Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) do estado de São Paulo, Brasil. **Papéis Avulsos de Zoologia**, São Paulo, v.51, n.27, p.399-441, 2011.
- (3) SHIMABUKURO, P. H. F.; GALATI, E.A.B. Checklist dos Phlebotominae (Diptera, Psychodidae) do Estado de São Paulo, Brasil, com comentários sobre sua distribuição geográfica. **Biota Neotropica**, Campinas, v.11, n.1, p.1-20, 2010.
- (4) FERREIRA, J. B. C. et al. Ocorrência de flebotomíneos (Diptera:Psychodidae) em matas de galeria no Distrito Federal, Brasil. **Entomo Brasilis**, Rio de Janeiro, v.7, n.3, p.216-221, 2014.
- (5) CRESPO, G. C. et al. **Manejo ambiental para controle de leishmaniose visceral Americana (LVA)**. 2012. Disponível em:< [https://www.ribeirao-preto.sp.gov.br/ssauade/pdf/cart-manejo\\_amb-lva.pdf](https://www.ribeirao-preto.sp.gov.br/ssauade/pdf/cart-manejo_amb-lva.pdf)>. Acesso em: 15 fev. 2020.
- (6) REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- (7) RANGEL, E. F. et al.. Biologia de *Lutzomyia intermedia* (Lutz & Neiva, 1912) e *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera, Psychodidae) em condições experimentais: II. Influência de fatores ambientais no comportamento das formas imaturas e adultas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82, n. 3, p. 385–394, jul. 1987.
- (8) CAVALCANTE, I. J.M.; VALE, M.R. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.17, n.4, p. 911-924, 2014.

- (9) GUEDES, G. E. et al. Calazar no litoral do estado da Paraíba, Brasil. Encontro de 70 casos humanos e 16 caninos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, São Paulo, v.16, n.5, p. 265-269, 1974.
- (10) BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas**. 1990 a 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.
- (11) BRASIL. Ministério da saúde. **Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas**. 1990 a 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.
- (12) WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). **Leishmaniasis**. 2019. Disponível em: <[https://www.who.int/csr/resources/publications/CSR\\_ISR\\_2000\\_1leish/en/](https://www.who.int/csr/resources/publications/CSR_ISR_2000_1leish/en/)>. Acesso em: 18 out. 2019.
- (13) XIMENES, M.F. et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) e leishmanioses no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil: reflexos do ambiente antrópico. **Neotropical Entomology**, Londrina, v.36, n.1, p.128-137, 2007.
- (14) INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Paraíba, Cuité**. 2016. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=250510>>. Acesso em: 09 out. 2016.
- (15) INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS (INPE). **Centro de Previsão e Estudos Climáticos**. 2013. Disponível em: <<http://www.cptec.inpe.br/>>. Acesso em: 14 mar. 2014.
- (16) 16.AESA. **AGENCIA EXECUTIVA DE GESTÃO DAS ÁGUAS DO ESTADO DA PARAÍBA**. 2013. Disponível em: <<http://site2.aesa.pb.gov.br>>. Acesso em: 23 fev. 2014.
- (17) PTDRS. **PLANO TERRITORIAL DE DESENVOLVIMENTO RURAL SUSTENTÁVEL DO ESTADO DA PARAÍBA**. 2010. Disponível em: <http://www.saude.pb.gov.br/site/PDR08.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2014.
- (18) EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA (EMBRAPA). **Levantamento exploratório - reconhecimento de solos do estado da Paraíba, Embrapa**. 1972. Disponível em: <<http://www.uep.cnps.embrapa.br/solos/index.php?link=pb>>. Acesso em: 13 set. 2014.
- (19) FORATTINI, O. **Entomologia médica. Psychodidae. Phlebotominae. Leishmanioses. Bartonelose**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1973.
- (20) MISSAWA, N.A.; DIAS, E.S. Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in the municipality of Várzea Grande: an area of transmission of visceral leishmaniasis in the State of Mato Grosso, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.102, n.8, p.913-8, 2007.
- (21) BARATA, R. A. et al. Phlebotomine sand flies in Porteirinha, an area of American Visceral Leishmaniasis transmission in the State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.99, n.5, p.481-487, 2004.
- (22) RÊGO, F.D. et al. Ecological aspects of the Phlebotominae fauna (Diptera: Psychodidae) in the Xakriabá Indigenous Reserve, Brazil. **Parasites & Vectors**, London, v.7, n.1, p.1-12, 2014.
- (23) SILVA, C. M. L. et al. Ecology of phlebotomines (Diptera, Psychodidae) in rural foci of leishmaniasis in tropical Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v.45, n.6, p.696-700, 2012.
- (24) OLIVEIRA, A. G. et al. Abundance of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and urban transmission of visceral leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.101, n.8, p.869-874, 2006.
- (25) OLIVEIRA, G. M. G. et al. Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) no Município de Três Lagoas, área de transmissão intensa de leishmaniose visceral,

Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Pará, v.1, n.3, p.83-94, 2010.

- (26) ANDRADE-FILHO, J.D.; SILVA, A.C.L.; FALCÃO, A.L. Phlebotomine Sand Flies in the State of Piauí, Brazil (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.96, n.8, p.1085-1087, 2001.
- (27) ALVES, J. R. C. Espécies de *Lutzomyia* França (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) em área de leishmaniose tegumentar no município de Carmo, RJ. **Neotropical Entomology**, Londrina, v. 36, n.4, p.593-596, 2007.
- (28) OLIVEIRA, A. G. *et al.* Estudo de flebotomíneos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) na zona urbana da cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, 1999-2000. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n.4, p.933-944, 2003.
- (29) CARVALHO M. S. L. *et al.* Flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em áreas de ocorrência de leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal, Brasil, 2006 a 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.19, n.3, p. 227-237, 2010.
- (30) AGUIAR, G.M.; MEDEIROS, W. M. **Distribuição regional e habitats das espécies de flebotomíneos do Brasil**. In: RANGEL, E.F.; LAINSON, R. (Org.) Flebotomíneos do Brasil. Rio de Janeiro: FioCruz, 2003.
- (31) REBÊLO, J. M. M. *et al.* Flebotomíneos (Diptera, Psychodidae) de área endêmica de leishmanioses na região dos cerrados, estado do Maranhão, Brasil. **Cadernos Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.32, p.247-253, 1999.
- (32) ANDRADE, A. J. *et al.* Quatro Novos Registros da Fauna Flebotomínica do Gênero *Lutzomyia* França (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) do Distrito Rural de Brejo do Mutambal, Varzelândia, MG. **Neotropical Entomology**, Londrina, v.36, n.6, p.980-983, 2007.
- (33) MONTEIRO, E. M. *et al.* Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v.38, n.2, p.147-152, 2005.

Recebido: 15 de fevereiro de 2020

Aprovado: 10 de setembro de 2024



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.