

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRO-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL

MARIA NEUSA SOUSA CAVALCANTE

**FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *LEISHMANIA CHAGASI* EM
INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS NO MUNICÍPIO DE RAPOSA - MA**

São Luís
2009

MARIA NEUSA SOUSA CAVALCANTE

**FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *LEISHMANIA CHAGASI* EM
INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS NO MUNICÍPIO DE RAPOSA - MA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós Graduação em Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão, como exigência para obtenção do grau de mestre em Saúde Materno-Infantil.

Orientadora: Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes
Caldas

São Luís
2009

Cavalcante, Maria Neusa Sousa

Fatores associados à infecção por *Leishmania chagasi* em indivíduos assintomáticos no município de Raposa - MA/ Maria Neusa Sousa Cavalcante.-- São Luís, 2009.

68 f.

Orientadora: Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas

Dissertação (Mestrado em Saúde Materno – Infantil)- Universidade Federal do Maranhão, 2009.

1. Leishmaniose visceral 2. Infecção assintomática 3. Prevalência

CDU 616.993.161(812.1)

MARIA NEUSA SOUSA CAVALCANTE

**FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR *LEISHMANIA CHAGASI* EM
INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS NO MUNICÍPIO DE RAPOSA - MA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós Graduação em Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão, como exigência para obtenção do grau de mestre em Saúde Materno-Infantil.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas (Orientadora)
Doutora em Patologia Humana
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Jackson Maurício Lopes Costa
Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – FIOCRUZ - BA

Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento
Doutora em Medicina
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Dorlene Maria Cardoso de Aquino
Doutora em Patologia Humana
Universidade Federal do Maranhão

Ao meu irmão Francisco de Assis Sousa
Cavalcante (*in memoriam*), um grande
amigo que deixou muitas saudades.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me mostrado o caminho da superação das dificuldades encontradas.

Aos moradores das Vilas Maresia, Marisol e Pantoja no município de Raposa, pela oportunidade que me concederam de ampliar o meu aprendizado.

A meus pais, exemplos de amor e dedicação à família. Obrigada pelo contínuo apoio em toda a minha vida.

A meus irmãos Antonio Fernando, Raimundo Nonato e Isaura, José Ribamar, Maria dos Anjos e Fernando Antonio, Aristóteles e Vânia, Célia Regina e Hugo, Márcio Sidney, Fábio e Cidenir, meus melhores amigos.

A meus filhos Giuliana, Leonardo e Lorena, motivos de alegria e felicidade. Nossos momentos compartilhados são os melhores da minha vida.

À minha orientadora Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas pela confiança, dedicação, paciência e pela oportunidade do convívio enriquecedor.

À Dra. Dorlene Aquino Cardoso que me ensinou sobre a importância do ser humano como indivíduo estudado e a trabalhar na pesquisa de campo.

Ao Dr. Jackson Maurício Lopes Costa, o primeiro mestre a me incentivar a descobrir o mundo maravilhoso e contagioso da pesquisa.

A todos os profissionais e amigos do Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CREDIP), pelo incentivo e amizade, em especial ao Dr. Antonio Rafael da Silva e Dra. Eloísa da Graça do Rosário Gonçalves.

Aos amigos, outrora estudantes de Enfermagem da UFMA, Germano Moura, Monna Veloso, Ana Tereza Joaquim e Jedaías Sousa, pela colaboração e amizade.

À Secretaria de Saúde de Raposa, na gestão 20004/2008, na pessoa de sua secretária a Sra. Arlete Pontes, pela disponibilidade e colaboração.

Aos Agentes de Saúde do Município de Raposa, em especial Antonia Melo, Lídia de Sousa e Meirilene Tavares pela colaboração, dedicação e amizade.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Materno-Infantil, na pessoa de Dra. Luciane Brito, pela oportunidade concedida de ampliação dos meus conhecimentos.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil, Sra. Helena Ribeiro Sousa, pelo carinho e disponibilidade sempre.

Ao Dr. Antonio Augusto Moura da Silva pela disponibilização e orientação na análise estatística dos dados.

A todos os meus colegas pediatras, pela torcida e incentivo à realização deste projeto.

À Dra. Maria de Lourdes Amate, Chefe Geral da Unidade de Pediatria do Hospital Universitário - Unidade Materno Infantil, pela compreensão e incentivo.

À Secretaria Municipal de Saúde de São Luís (SEMUS) que disponibilizou condições para o meu crescimento profissional.

À agência financiadora do projeto (CNPq), pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.

Aos mais recentes amigos conquistados durante esta jornada que reuniu profissionais de várias profissões e que por esta razão o convívio foi tão enriquecedor, em especial Verônica Guimarães de Souza e Nelbe Maria Ferreira Amorim.

A todos os colaboradores que possibilitaram o desenvolvimento do projeto e a realização do meu sonho.

“Mesmo que já tenhamos feito uma longa caminhada, há sempre um novo caminho a fazer”.

Santo Agostinho

RESUMO

A leishmaniose visceral é uma zoonose que acomete o homem de forma acidental e apresenta-se em franca expansão geográfica com o acometimento de espaços urbanos e periurbanos de grandes cidades brasileiras. As precárias condições socioeconômicas, ambientais e hábitos de vida são relevantes na epidemiologia da doença e parecem favorecer a manutenção do ciclo de transmissão. Realizou-se um estudo de coorte, no período de agosto de 2006 a janeiro de 2008, com objetivo de investigar a ocorrência de infecção assintomática por *Leishmania chagasi* em humanos nas Vilas Maresia, Pantoja e Marisol no município de Raposa-MA. O estudo foi delineado em três fases: na primeira fase, realizado o censo populacional; na segunda fase, coleta dos dados demográficos, socioeconômicos, epidemiológicos utilizando um questionário, como também a realização do exame físico e de testes para detecção da infecção por *Leishmania chagasi* em 1371 indivíduos pelo método de Ensaio imunoenzimático (ELISA) e, em 1356 indivíduos pela Intradermorreação de Montenegro (IDRM); na terceira fase, realização em 958 indivíduos o exame físico bem como o teste de ELISA. Na análise estatística dos fatores de risco, utilizou-se a regressão logística e o teste Poisson no programa Stata 9.0, e, com nível de significância $p < 0,05$ (95%). A prevalência inicial e final, e a incidência da infecção por *L.chagasi* por meio do teste ELISA foram de 19,8%, 16,6% e 8,4% respectivamente, e a prevalência por meio do teste IDRM de 82%. Encontrou-se associação com a incidência da infecção por *L.chagasi* pelo teste ELISA as seguintes variáveis: idade acima de 15 anos ($p < 0,001$) e a presença de mais de 4 moradores na residência ($p = 0,039$); e associação com a prevalência de infecção por *L.chagasi* pelo teste IDRM foram: idade maior que 15 anos ($p = 0,003$), parede de palha/taipa ou adobe ($p = 0,0014$), presença de galinheiro ($p = 0,004$) e referência a criadouros do mosquito no peridomicílio ($p = 0,026$). A alta prevalência detectada pelo IDRM nas localidades estudadas indica a grande exposição dos moradores ao vetor da LV, e a incidência detectada pelo ELISA demonstra a vulnerabilidade dos indivíduos ao risco de contrair a doença.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Infecção assintomática. Prevalência. Incidência

ABSTRACT

Visceral Leishmaniasis is a zoonosis that attacks man in an accidental way and in the present decade presents itself in a wide geographic expansion, attacking urban and peri-urban spaces of large Brazilian cities. The precarious social/economic and environmental conditions, as well as life habits are relevant to the epidemiology of the disease and seem to favor the maintaining of the transmission cycle. A Cohort study was accomplished during the period of August 2006 to January 2008, with the objective of investigating the occurrence of non-symptomatic infection by *Leishmania chagasi* in humans in the villages of Maresia, Pantoja and Marisol in the municipal area of Raposa, MA. The study was delineated in three phases: in the first phase, a population census was taken; in the second phase, demographic, social/economic and epidemiologic data was collected using a questionnaire, as well as a physical examination and tests to detect the infection by *Leishmania chagasi* in 1371 individuals by the immune enzymatic test (ELISA), and in 1356 individuals by the Montenegro skin test (IDRM); and in the third phase, the physical exam as well as the ELISA test was performed on 958 individuals. In the statistical analysis of the risk factors, a logistic regression and Poisson test in the Stata 9.0 program was used, having a significant level $p < 0,05$ (95%). The initial and final prevalence and the incidence of infection by *Leishmania chagasi* by means of the ELISA test was 19,8%, 16,6% and 8,4% respectively, and the prevalence by means of the IDRM test was 82%. The following variables were found to be associated with the incidence of infection by *Leishmania chagasi* by the ELISA test: over 15 years of age ($p < 0,001$) and the presence of more than 4 dwellers in a residence ($p = 0,039$); and association with the prevalence of infection by *Leishmania chagasi* by the IDRM test were: over 15 years of age ($p = 0,003$), straw or adobe walls ($p = 0,0014$), a poultry-gard present ($p = 0,004$) and reference to mosquito-breeders in the peridomiciliar ($p = 0,026$). The high prevalence detected by the IDRM in the localities studied indicates a large exposure of the dwellers to the vector of LV, and the incidence detected by the ELISA demonstrates the vulnerability of the individuals to the risk of contracting the disease.

Key words: Visceral Leishmaniasis. Non-symptomatic infection. Prevalence. Incidence

LISTA DE FIGURAS

	p.
Figura 1- Imagem da Raposa via satélite.....	26
Figura 2- Vista panorâmica da Vila Marisol.....	27
Figura 3- Residência da Vila Marisol.....	27
Figura 4- Prevalência da infecção assintomática <i>por L. chagasi</i> detectada pela Intradermorreação de Montenegro em 1356 habitantes. Raposa/MA, 2008.....	37

LISTA DE TABELAS

	p.
Tabela 1- Características demográficas e sócio-econômicas da população estudada. Raposa, MA, 2008.....	33
Tabela 2 - Características do domicílio da população em estudo. Raposa, MA, 2008.....	34
Tabela 3- Características epidemiológicas do domicílio e peridomicílio. Raposa, MA, 2008.....	35
Tabela 4- Prevalência inicial e final, e incidência da infecção assintomática Por <i>L. chagasi</i> detectada pelo ELISA na população estudada, Raposa, MA, 2008.....	36
Tabela 5- Prevalência inicial e prevalência final e incidência da infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> detectada pelo ELISA na população estudada. Raposa, MA, 2008.....	36
Tabela 6- Prevalência da infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> detectada pelo teste Intradermorreação de Montenegro (IDRM), de acordo com a faixa etária. Raposa, MA, 2008.....	37
Tabela 7- Análise não-ajustada das variáveis demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas e a incidência de infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> detectada pelo teste ELISA. Raposa, MA, 2008.....	39
Tabela 8- Análise não-ajustada das variáveis demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas e a incidência de infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> detectada pelo teste IDRM. Raposa, MA, 2008.....	41
Tabela 9- Análise ajustada da idade, número de moradores na residência e destino dos dejetos e a prevalência de infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> detectada através do teste ELISA. Raposa, MA, 2008.....	42
Tabela 10- Análise ajustada da idade, parede da casa, destino dos dejetos, presença de galinheiro, presença de criadouros do mosquito e a prevalência da infecção assintomática por <i>L. chagasi</i> detectada através do teste IDRM. Raposa, MA, 2008.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ALUMAR- Consórcio de Alumínio do Maranhão
CVRD- Companhia Vala do Rio Doce
EDTA- Ácido Etilenodiaminotetracético
ELISA- Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FUNASA- Fundação Nacional de Saúde
H₂O₂- Peróxido de hidrogênio
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDRM- Itradermorreação de Montenegro
IL- Interleucina
IFN- γ - Interferon gamma
Ig G- Imunoglobulina G
Ig M- Imunoglobulina M
LV- Leishmaniose Visceral
MgCl₂- Cloreto de magnésio
NaOH- Hidróxido de sódio
NO- Óxido nítrico
PBS - Tampão fosfato salina
RIFI- Reação de Imunofluorescência Indireta
TCD4- Marcador de superfície celular da subpopulação de linfócitos T citotóxico
SMF- Sistema Fagocítico Mononuclear
Th1- Linfócitos T auxiliares tipo 1
Th2- Linfócitos T auxiliares tipo 2
TNf- α - Fator de necrose tumoral alfa
OD - Densidade ótica
UFMA - Universidade Federal do Maranhão

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 TIPO DE ESTUDO	25
4.2 DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO	25
4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO	27
4.4 LOGÍSTICA DO ESTUDO	27
4.5 DEFINIÇÕES NO ESTUDO	28
4.6 DESCRIÇÃO DOS EXAMES	29
4.6.1 Intradermorreação de Montenegro (IDRM):	29
4.6.2 ELISA para detectar IgG total anti- <i>Leishmania</i>	29
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	31
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
5 RESULTADOS	32
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E SOCIOECONÔMICAS	32
5.2 CARACTERÍSTICAS AMBIENTAIS	34
5.3 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	35
5.4 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO POR <i>L. CHAGASI</i> POR MEIO DO <i>ELISA</i>	36
5.5 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA POR <i>L. CHAGASI</i> POR MEIO DO IDRM	37
5.6 FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO	38
5.6.1 ANÁLISE NÃO AJUSTADA	38
5.6.2 ANÁLISE AJUSTADA	42
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÕES	50

REFERÊNCIAS	51
APÊNDICES	58
ANEXO	67

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses referem-se a um conjunto de doenças parasitárias causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidas ao homem por insetos vetores. São classificadas clinicamente em visceral e tegumentar e estão entre as seis endemias mundiais de prioridade para a Organização Mundial de Saúde (OMS) devido a seu caráter endêmico em 88 países de quatro dos cinco continentes. A estimativa é que aproximadamente 12 milhões de pessoas residentes nas áreas endêmicas estejam infectadas e que também aproximadamente 360 milhões de habitantes estejam expostos ao risco de contrair a infecção leishmaniótica no planeta Terra (WHO, 2002).

A Leishmaniose Visceral (LV) foi descrita na Grécia em 1835, com o nome “ponos” ou “hapoplínakon”. Recebeu o nome “kala-jwar” na Índia, em 1869, cujo significado quer dizer febre negra em decorrência da pele negra causada por discreto aumento da pigmentação da pele ocorrido durante a doença (KEAN; MOTT; RUSSEL, 1978). William Leishman (1900), na Índia, identificou a presença de um protozoário no baço de um soldado quando realizava sua autópsia. Charles Donovan (1903), encontrou o mesmo parasito em outro paciente. No mesmo ano, Bruce e colaboradores descreveram o protozoário com o nome de *Piroplasma donovani*, que depois passou a ser conhecido como *Leishmania donovani*, em homenagem a William Leishman e Charles Donovan (PASCOAL, 2005).

Sua distribuição é ampla, atingindo áreas tropicais e subtropicais das Américas, África, Ásia e Europa e estima-se que ocorram 500.000 casos novos por ano nas áreas endêmicas. Dos casos notificados nas Américas, 90% são originadas no Brasil (DESJEUX, 1992; WHO, 2002).

O primeiro caso autóctone da doença descrito na América foi diagnosticado no Paraguai por Migone, em 1913, contudo era um imigrante italiano com história de deslocamento para a região de Porto Esperança, Mato Grosso (hoje, Mato Grosso do Sul), cidade onde adquiriu a doença. No Brasil, o primeiro caso diagnosticado foi relatado em 1936, por Evandro Chagas, e em 1937 o parasito foi denominado de *L. donovani chagasi* (MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2005).

A LV é uma zoonose que pode acometer o homem de forma acidental quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se assim em uma antropozoonose (BRASIL, 2006). É uma doença crônica com a capacidade de tornar-se grave e fatal para o homem, chegando ao alto índice de letalidade de 10%, quando não tratada

adequadamente (GONTIJO; MELO, 2004). Em grandes centros, os fatores predisponentes para a LV estão associados à cadeia epidemiológica em um sinergismo urbano complexo, entretanto, a existência de determinantes locais permitem não apenas o aumento dos coeficientes de incidência, morbidade e letalidade, mas a geração de diversos perfis de acometimento da doença (BORGES, 2006).

No Brasil, 20 (74,1%) dos 27 Estados da federação, e o Distrito Federal já notificaram casos de LV, principalmente na periferia de grandes cidades (BRASIL, 2009). No período de 1990 a 2008 o coeficiente de incidência variou entre 1 a 3 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2009).

Na década de 90 a região Nordeste concentrou a maioria dos casos notificados no país (92,0%), mas na década atual tem-se observado uma mudança neste panorama com a redução da ocorrência de casos. No último ano esta região foi responsável por 39,8% dos casos notificados no país, em função da descentralização e expansão geográfica da doença, principalmente para áreas urbanas e periurbanas; porém, nesta região o coeficiente de incidência de casos no ano de 2008 variou entre 0,4-7 casos por 100 mil habitantes (BORGES, 2006; BRASIL, 2009).

A maioria desses casos notificados se concentra nos Estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí (33,5%), e, embora essa situação seja preocupante para esses Estados, é uma questão inquietante em todo o país, principalmente onde a doença foi recentemente registrada, pela possibilidade de expansão da mesma (BRASIL, 2009). A maior ocorrência de notificações de LV em centros urbanos, quando comparada a outras parasitoses, pode ser explicada por sua capacidade de expansão de forma muito rápida quando introduzida em área não endêmica (WIJEYARATNE; ARSENAULT; MURPHY, 1994).

No Estado do Maranhão, a epidemia teve início na década de 80, com posterior aumento do número de casos a cada ano, contabilizando até 2008 um total de 9.623 ocorrências. Nos anos de 2007 e 2008, o Estado foi responsável, respectivamente, por 10,3% e 13,3% dos casos notificados no Brasil, e 21,6% e 33,4% quando se refere à região Nordeste (BRASIL, 2009).

Na década de 80 a maioria dos casos notificados era proveniente dos municípios que compõem a Ilha de São Luís, a saber, São Luís, São José de Ribamar, Paço do Lumiar e Raposa (ALVIM; ALVIM; VALE, 1986). Na década atual, 67,7% dos 217 municípios maranhenses já registraram ocorrência de LV, contudo a Ilha de São Luís é responsável por 15,9% das notificações no Estado (BRASIL, 2009).

A maior concentração de casos na Ilha de São Luís que ocorreu nos anos 80 pode ser explicada pelas grandes transformações sofridas na época, com a implantação do Consórcio Alumínio do Maranhão (ALUMAR) e o Programa Grande Carajás controlado pela Companhia Vale do Rio Doce (CVRD). Isto determinou grande movimentação de famílias de lavradores que viviam na área de instalação do Distrito Industrial que se deslocaram para outros bairros periféricos com condições precárias para moradia. Houve também um aumento do fluxo de imigrantes provenientes de outros Estados nordestinos, assim como o êxodo de famílias que viviam na zona rural do Estado. Segundo dados do IBGE sobre a evolução censitária de São Luís a população da cidade cresceu 162% entre 1970 e 1991 (SILVA *et al.*, 1997).

Em relação aos aspectos epidemiológicos, a LV pode apresentar-se em dois ciclos de transmissão: o silvestre e o domiciliar ou peridomiciliar. No ciclo silvestre estão envolvidos o vetor *Lutzomyia longipalpis* e os reservatórios, as raposas (*Dusicyon vetulus* – no Nordeste e Sudeste brasileiro e *Cerdocyon thous* na Amazônia) e os marsupiais (*Didelphis albiventris* – Brasil). No ciclo domiciliar ou peridomiciliar, o cão infectado passa a ser a principal fonte de infecção para o *Lutzomyia longipalpis*, que a transmite ao homem (REBÊLO, 1999; BRASIL, 2006).

Os parasitas responsáveis pela LV são protozoários da família *Trypanosomatidae* do gênero *Leishmania*, sendo conhecidas três espécies que causam a doença: *Leishmania (L.) donovani*, *Leishmania (L.) infantum* responsáveis pela doença na Europa e a *Leishmania (L.) chagasi* que é a espécie mais isolada em pacientes com LV nas Américas (WHO, 2002; BRASIL, 2006).

A *Leishmania* é um parasita intracelular obrigatório de células do sistema fagocitário mononuclear com conhecida capacidade de infectar, multiplicar-se e persistir dentro destas células, sobrevivendo aos seus potentes mecanismos oxidativos (MEDEIROS; NASCIMENTO, 2004), determinando supressão reversível e específica da imunidade mediada por células, o que permite a disseminação incontrolada do parasito (WHO, 2002).

A *Leishmania* é transmitida pela picada de insetos fêmeas da família *Psychodidae*, subfamília *Phebotaminae*, e gênero *Lutzomyia* nas Américas. A espécie *Lutzomyia longipalpis* é o mais importante transmissor da LV em nosso continente e constitui o elo entre reservatórios e o homem, o hospedeiro acidental da *L. chagasi* (WHO, 2002; REBÊLO, 1999; BRASIL, 2006). No Brasil, o *Lutzomyia longipalpis* era a única espécie relacionada à transmissão da LV, mas outra espécie, o *Lutzomyia cruzi*, tem sido apontado como

responsável pela veiculação da doença em Corumbá-MS (GALATI *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*, 1998).

Os flebotomíneos encontram-se adaptados ao ambiente urbano, no domicílio e peridomicílio humano, onde se alimentam de sangue do cão, do homem, de outros mamíferos e aves. Os abrigos de animais domésticos são considerados os locais mais importantes de criação e repouso desses insetos (BRUSTOLONI, 2006). Em áreas endêmicas as capturas de flebotomíneos em residências que não possuem animais domésticos, não têm bom resultado. A criação de animais nos terrenos próximos à residência possibilita fonte abundante de alimentação para o inseto e pode favorecer a aproximação e manutenção da população de vetores no peridomicílio (ARIAS; MONTEIRO; ZICKER, 1996; DIAS; LAROSA; REBÊLO, 2003).

O *Lutzomyia longipalpis* possui hábitos crepusculares e noturnos. Sua atividade começa no final da tarde e alcança o máximo entre 21 e 23 horas, desaparecendo ao amanhecer. Somente as fêmeas têm hábitos antropofílicos, pois necessitam de sangue para desenvolvimento dos ovos e estes são depositados em locais úmidos e escuros, com pouca luz. Dentro das residências, fêmeas podem ser encontradas nas paredes sombrias dos quartos ou sobre quadros e frestas (DEANE; DEANE, 1962; SHERLOCK; GUITTON, 1969).

Durante o repasto sanguíneo sobre o hospedeiro infectado, as fêmeas do flebotomíneo ingerem as formas amastigotas da *Leishmania* (WALTERS, 1993; WALTERS *et al.*, 1995; PIMENTA *et al.*, 1997), evoluem para as formas promastigotas e localizam-se no segmento anterior do tubo digestivo onde sofrem novas divisões e diferenciam-se tornando-se infectantes. Localizadas na região anterior do trato digestivo, a cada novo repasto sanguíneo, o relaxamento dos músculos responsáveis pela sucção provoca o refluxo dos parasitas, infectando um novo hospedeiro (LAINSON; SHAW, 1978; MARZOCHI *et al.*, 1981).

Quando o flebotomíneo infectado pica outro hospedeiro animal ou o homem, libera as formas promastigotas infectantes, que são fagocitadas por células do Sistema Fagocítico Mononuclear (SMF) e transformam-se rapidamente em amastigotas. Caso estas células não consigam destruir o parasito, este inicia sua multiplicação intracelular, lisa as células infectadas e libera novos parasitos que serão novamente fagocitados por outros macrófagos. Esse processo contínuo resulta em disseminação hematogênica para os tecidos ricos em células do SMF, tais como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (CARVALHO; ALMEIDA; JESUS, 1995; BRASIL, 2006).

A doença interfere na resposta imunológica do indivíduo e por esta razão apresenta manifestações clínicas variáveis, compreendendo desde formas assintomáticas ou sinais e

sintomas discretos e moderados ou formas mais graves (BRASIL, 2006). Esta variedade de formas clínicas reflete o equilíbrio entre a multiplicação dos parasitos, a resposta imune dos indivíduos e as alterações degenerativas resultantes desse processo (PASCOAL, 2005).

A infecção assintomática por *Leishmania chagasi* e LV subclínica foi sugerida pela primeira vez por Leishman em 1906. Posteriormente, sua descrição foi feita na Índia, Itália e no Quênia (NAPIER *et al.*, 1924; PAMPIGLIONE *et al.*, 1974; HO *et al.*, 1982). No Brasil, Badaró *et al.* (1986) realizaram um estudo clínico e epidemiológico com crianças sorologicamente positivas na cidade de Jacobina-BA, onde as formas clínicas da LV foram classificadas em: a) Assintomática, b) Subclínica ou Oligossintomática com progressão para a cura, c) Subclínica ou Oligossintomática com progressão para a forma Clássica e d) Forma Clássica.

Baseado nos sinais e sintomas apresentados, o Ministério da Saúde classifica a LV em: a) Infecção Assintomática; b) Infecção Oligossintomática; c) Infecção Sintomática. A infecção sintomática apresenta três fases: período inicial, período de estado e período final (BRASIL, 2006).

As infecções assintomáticas ou inaparentes são aquelas em que o indivíduo não apresenta sinais clínicos da doença. Ocorrem em pessoas provenientes de áreas endêmicas onde há evidência epidemiológica e imunológica da infecção. O seu diagnóstico é realizado por meio de exames sorológicos (imunofluorescência indireta/IFI ou enzyme linked immunosorbent assay/ELISA), ou pela Intradermorreação de Montenegro (IDRM). Os títulos de anticorpos geralmente são baixos e podem permanecer positivos por período indeterminado (BRASIL, 2006).

As formas oligossintomáticas são caracterizadas pela presença de sintomas inespecíficos, de curta duração e que frequentemente evoluem para a cura espontânea. Os indivíduos residentes em área endêmica também são mais susceptíveis a esta forma clínica (BRASIL, 2006).

A forma sintomática é de instalação insidiosa com quadro clínico arrastado e sinais e sintomas mais pronunciados (BRASIL, 2006). A evolução da doença é influenciada por vários fatores, entre eles a idade e o estado nutricional do indivíduo susceptível (PASCOAL, 2005).

O período inicial é caracterizado por febre com duração inferior a quatro semanas, palidez e hepatoesplenomegalia discreta. No período de estado o paciente apresenta febre irregular associada a perda de peso, palidez e aumento da hepatoesplenomegalia. Caso haja demora no diagnóstico e instituição do tratamento adequado, a doença evolui

progressivamente para o período final com comprometimento acentuado do estado geral do paciente e risco de infecções associadas (BRASIL, 2006).

Em áreas endêmicas de LV, a forma sintomática acomete predominantemente as crianças, principalmente as menores de 10 anos, correspondendo a 80% dos casos, dos quais 60% têm até quatro anos de idade. Acredita-se que a maior suscetibilidade dessa faixa etária esteja associada ao estado de relativa imaturidade imunológica, o que seria agravado pela desnutrição, situação frequente nestas áreas (MARZOCHI; MARZOCHI; SCHUBACH, 2005).

A LV é reconhecida como uma condição na qual ocorrem significativas mudanças no padrão da resposta imunológica do hospedeiro, alterações estas que representam importante depressão da resposta mediada por linfócitos T e macrófagos, além da ativação policlonal de linfócitos B (MEDEIROS; NASCIMENTO, 2004).

As leishmanias fagocitadas pelos neutrófilos podem ser destruídas através da ação de produtos do metabolismo oxidativo, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), atividade enzimática e produção de óxido nítrico (NO). Os neutrófilos infectados começam a secretar as citocinas que são substâncias que têm o poder de atrair mais neutrófilos e macrófagos para o sítio da infecção (BACELLAR; CARVALHO, 2005). Havendo o parasitismo dos macrófagos pela *Leishmania* e o conseqüente comprometimento de sua função, não ocorre a ativação dos mecanismos oxidativos que têm como resultado a destruição dos microrganismos (FREIRE *et al.*, 2005).

A participação das citocinas na resposta do hospedeiro à infecção por *Leishmania* é destacada por inúmeras evidências clínicas e experimentais. O modelo murino revelou duas subpopulações de linfócitos TCD4+ com habilidades funcionais distintas e reconhecidas pelo perfil de citocinas produzido, quais sejam: o subtipo Th1 capaz de produzir interleucina 2 (IL-2), interferon γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral- β (TNF- β); e o subtipo Th2 que está associado à produção de IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13. A citotoxicidade é função de células Th1, enquanto a produção de imunoglobulinas, como IgM e IgG, são funções de células Th2 (MEDEIROS; NASCIMENTO, 2004).

As disfunções envolvendo as células TCD4+ são determinantes no estabelecimento de uma resposta protetora ou não na LV. No hospedeiro humano uma resposta imune final com predomínio do perfil Th1 levaria a maior resistência frente à *Leishmania*, enquanto que o predomínio na estimulação Th2, com baixa ativação dos macrófagos e maior produção de anticorpos, facilitaria a manutenção das leishmanias presentes no interior dos macrófagos (FREIRE *et al.*, 2005).

Nas formas assintomáticas, observa-se a produção de IFN- γ e IL-2 pelos linfócitos TCD4+ que expressam o fenótipo Th1. Em indivíduos infectados por *L. chagasi* que desenvolvem a forma clássica da LV, observa-se a supressão de células Th1 e ativação de células Th2 e outras citocinas capazes de provocar a supressão da resposta imune na LV (MEDEIROS; NASCIMENTO, 2004).

Estudo experimental com diferentes linhagens de camundongos com *L. major* demonstrou que a linhagem suscetível à doença progressiva e fatal está associada à expansão de linfócitos TCD4+ que expressam o fenótipo Th2, enquanto na linhagem resistente ocorre auto-resolução e cura da infecção, caracterizando o perfil Th1, a infecção assintomática (MEDEIROS; NASCIMENTO, 2004).

Na cadeia de transmissão da LV há componentes epidemiológicos ainda não esclarecidos completamente, como os fatores que determinam se o indivíduo vai resolver espontaneamente a infecção ou progredir para doença sintomática e potencialmente fatal. Diferentes genes podem controlar essa resposta imunológica e determinar a propensão ao desenvolvimento de sintomas versus infecção assintomática (JERÔNIMO *et al.*, 2004).

Estudos prospectivos realizados na Bahia e no Ceará demonstraram uma taxa de indivíduos assintomáticos/sintomáticos de 6:1 a 18:1, respectivamente, dependendo da idade e da localidade estudada (BADARÓ *et al.*, 1986; EVANS *et al.*, 1992). Considerando que uma parcela de indivíduos assintomáticos evolui para doença, a elucidação dos fatores que contribuem para esta progressão é imperativa para o planejamento de estratégias que visem à redução de sua incidência.

2 JUSTIFICATIVA

Em muitas regiões do mundo, é preocupante o aumento do número de casos de LV. Sua expansão no Brasil é um problema que vem ocorrendo nos últimos 25 anos e é acentuado pelo fenômeno da urbanização, colocando em pauta a discussão das estratégias de controle empregadas (GONTIJO; MELO, 2004).

Fatores sócio-ambientais, como o desmatamento que diminui a oferta de animais como fonte de alimentação para o vetor e predispõe o cão e o homem como novas alternativas alimentares, e o processo migratório que trouxe para a periferia das cidades a população humana e seus animais domésticos originários de áreas rurais onde a doença era endêmica, tudo isto contribui para o aumento do número de casos e para a expansão geográfica da doença (JERÔNIMO *et al.*, 1994; MONTEIRO; LACERDA; ARIAS, 1994; SIMPLÍCIO *et al.*, 2002).

Acresce-se a esses, fatores de risco individual como a desnutrição e outros relacionados com a imunidade. As medidas que visam o controle da doença ainda não foram capazes de eliminar a transmissão e impedir a ocorrência de novas epidemias (GONTIJO; MELO, 2004).

No Maranhão, os focos da doença localizam-se em regiões periurbanas que resultaram de áreas invadidas e ocupadas à custa de transformações ambientais cuja principal característica é o desmatamento, o que contribui para uma maior exposição de indivíduos ao vetor da doença (COSTA *et al.*, 1995; NASCIMENTO *et al.*, 2006; GAMA *et al.*, 1998; CALDAS *et al.*, 2001). A LV tornou-se um problema para o Estado, especialmente para a capital, São Luís. O Estado é um dos mais pobres da região Nordeste onde a maioria da população economicamente ativa recebe menos de um salário mínimo. Isto se reflete diretamente nas condições de saúde e saneamento em que vivem (CALDAS *et al.*, 2001).

O povoamento recente de áreas como a Raposa, por exemplo, é reflexo dessa situação. Neste município o ambiente é apropriado para a proliferação do vetor transmissor da *Leishmania*, pois tem clima quente e úmido, muitas habitações possuem abrigos de animais, como galinheiro, chiqueiro, além da criação de cães e outros animais que constituem fontes alimentares para o *L. longipalpis* (CALDAS *et al.*, 2001).

A notificação crescente de casos na Ilha de São Luís no período de 2002 a 2008, totalizou 499 registros, dos quais 67 (13,4%) foram oriundos do município de Raposa, com uma taxa de mortalidade de 8,6%. Configura-se, então, uma demonstração da gravidade da situação (BRASIL, 2009).

Várias pesquisas foram realizadas sobre a epidemiologia da infecção por *L. chagasi*, mas envolveram grupos específicos que incluíram populações menores de 10 e de 15 anos ou familiares e vizinhos de casos de LV (GAMA *et al.*, 1998; NASCIMENTO *et al.*, 2006; D'OLIVEIRA JÚNIOR *et al.*, 1997; JERÔNIMO *et al.*, 1994; CALDAS *et al.*, 2001). Quando se trata de toda uma população residente em área de transmissão da doença, existem poucos dados sobre as características da infecção (MORENO *et al.*, 2005).

A necessidade de obtenção de evidências sobre esse contingente de portadores assintomáticos da infecção por *L. chagasi* em regiões endêmicas é de fundamental importância, pois esta é a forma clínica predominante nos adultos e há estudos que sugerem sua participação na epidemiologia da cadeia de transmissão (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990).

As medidas adotadas para o controle da LV não têm sido eficazes, pois os índices de morbimortalidade no Maranhão ainda são altos (BRASIL, 2009). Estudo realizado por Silva *et al* (2008) demonstrou uma letalidade de 11,7% e 12,5% na Ilha de São Luís nos anos de 2002 e 2003, respectivamente. Conhecer os fatores de risco para infecção assintomática por *L. chagasi* é fundamental para o planejamento de estratégias de controle.

Borges (2006, p. 10) afirma que “estudos que visam a identificação de forma detalhada dos fatores de risco são de extremo valor devido a necessidade de busca de estratégias mais eficientes e específicas de controle da LV”.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a ocorrência de infecção assintomática por *Leishmania chagasi* em população de área endêmica de Leishmaniose Visceral no município de Raposa-MA.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar a população quanto aos aspectos demográficos, socioeconômicos e ambientais;
- b) Estimar a prevalência e a incidência da infecção por *L. chagasi* na população estudada;
- c) Identificar os fatores associados à infecção por *L. chagasi*.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo de coorte prospectivo, no período de agosto de 2006 a janeiro de 2008, no município de Raposa, no Estado do Maranhão, Brasil.

4.2 DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

A Ilha de São Luís situa-se no litoral setentrional brasileiro a 2°32'S e 44'' e 43'W, sendo separada do continente pelo Estreito dos Mosquitos. É constituída por terras baixas (exceto à leste), elevando-se a uma altitude média de 4m acima do nível do mar onde está localizado São Luís, a capital. O litoral é recortado com largos estuários e relevos residuais de pequena altitude. Limita-se ao norte com o Oceano Atlântico, a oeste com a Baía de São José de Ribamar e do Arraial, ao sul com Estreito dos Mosquitos e a leste com a Baía de São Marcos. (IBGE, 2004).

A Ilha possui uma área territorial de 905 km², compreendendo politicamente os municípios de São Luís, São José de Ribamar, Paço do Lumiar e Raposa. O clima é tropical quente e úmido, com duas estações bem definidas. A chuvosa, de janeiro a junho, onde os meses de março e abril são os mais importantes, concentrando, em média, cerca de 94% do total anual das chuvas; a estação seca, de julho a dezembro, sendo os meses de setembro e outubro, os mais secos, concentrando apenas 6% das chuvas anuais. O índice pluviômetro é elevado e a umidade relativa do ar é de $\pm 77\%$. A temperatura é elevada durante todos os meses do ano, sendo a mínima de 23°C e a máxima de 33,3°C (média de 26°C) (IBGE, 2004).

A área selecionada como objeto do estudo é o município de Raposa (Figura 1), que se localiza na Ilha de São Luís, ao norte do Estado do Maranhão a uma distância de 28 km da cidade de São Luís. Apresenta uma área territorial de 65,12 Km² limitando-se ao norte e a oeste com o Oceano Atlântico, e ao sul e a leste, com o município de Paço do Lumiar. O clima é quente e úmido, com temperatura média anual em torno de 28°C, apresentando duas estações bem definidas, uma de estiagem (julho a novembro) e outra chuvosa (dezembro a junho) (IBGE, 2004).

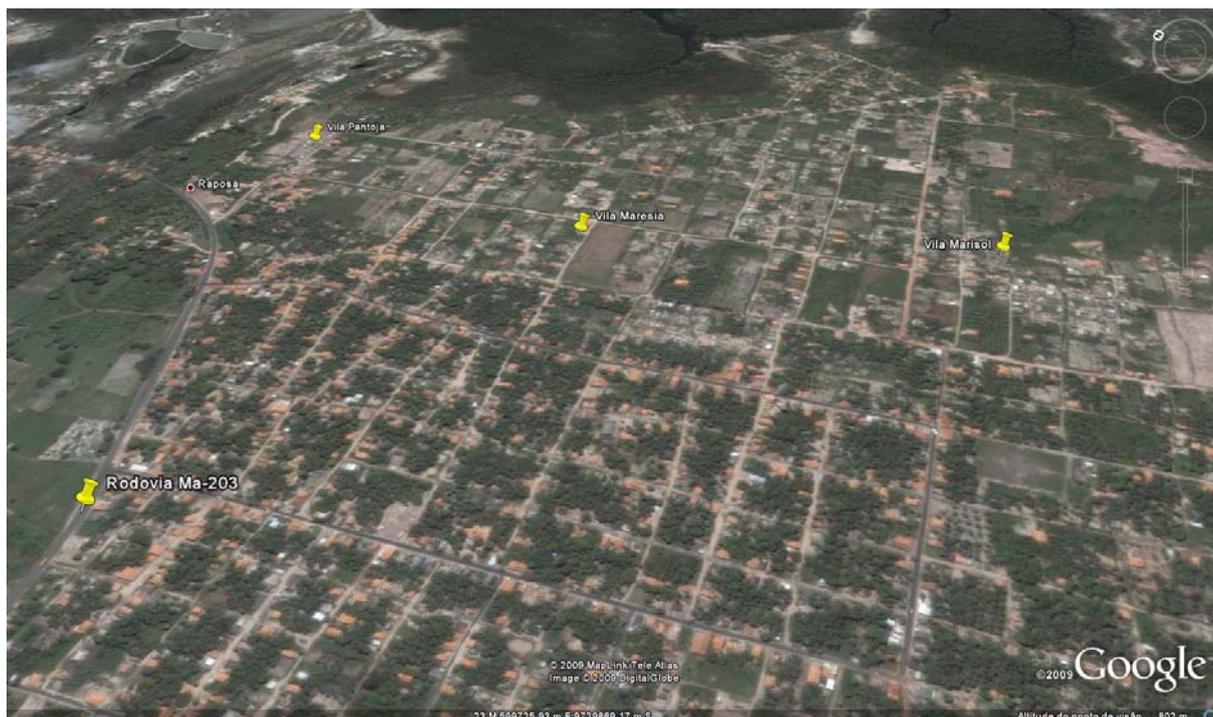


Figura 1- Imagem da Raposa via satélite

O município possui uma população de 24.201 habitantes distribuídos em 42 localidades, urbanas e rurais. A organização política do município é representada por várias vilas e povoados, dentre os quais se destacam Alto do Farol, Araçaji, Curupu, Vila Pirâmide, Vila Nova, Vila Bom Viver e Maresia (FUNASA, 2005; IBGE, 2007a).

A Vila Maresia é uma localidade resultante de invasão, com aproximadamente seis anos de instalação. As Vilas Marisol e Pantoja surgiram posteriormente como uma extensão da primeira, mas nelas se observa desmatamento desordenado e indivíduos vivendo em precárias condições sanitária, ambiental e de moradia (Figura 2) (Figura 3). A participação dessas localidades na epidemiologia da LV tem sido crescente. Em 2007 e 2008, foram responsáveis, respectivamente, por 60% e 30% dos casos de LV registrados no Município (BRASIL, 2009).



Figura 2- Vista panorâmica da Vila Marisol.



Figura 3- Residência da Vila Marisol.

As vilas estudadas são cobertas pelo Programa Saúde da Família (PSF), mas não possuem Unidade de Saúde na própria localidade para atendimento da população. O atendimento é realizado na Vila Bom Viver, bairro mais próximo, que dispõe de um Posto de Saúde em convênio com a Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e a Secretaria Municipal de Saúde de Raposa. De acordo com os dados da Fundação Nacional de Saúde – FUNASA (2005), as vilas em estudo possuem 1.137 imóveis e uma população residente de 2.240 habitantes. O critério de escolha das localidades para a realização desta pesquisa ocorreu por serem áreas endêmicas de LV.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo envolveu todos os moradores residentes na Vila Maresia, Vila Pantoja e Vila Marisol que atenderam aos critérios de inclusão, a saber: ser residente da área endêmica e não ter história atual ou pregressa de Leishmaniose Visceral. Os participantes foram divididos em dois grupos distintos de acordo com a faixa etária: menores ou igual a 15 anos e maiores de 15 anos. Esta divisão foi realizada porque há vários trabalhos na região com a faixa etária abaixo dos 15 anos.

4.4 LOGÍSTICA DO ESTUDO

O estudo foi planejado e delineado em três fases: a primeira em agosto de 2006 com a realização do Censo Populacional (Apêndice A), quando os moradores foram convidados a participar do estudo e tiveram o dia e o horário do atendimento agendado, utilizando-se a ficha de aprazamento (Apêndice B).

A segunda fase, de maio a junho de 2007, os moradores que aceitaram participar do estudo e atenderam aos critérios de inclusão. Foi preenchido um questionário (Apêndice C), por meio de entrevista, sobre os dados de identificação, condições socioeconômicas, epidemiológicas e ambientais da família. O instrumento foi testado em um estudo anterior, fazendo-se pequenas reformulações. Realizou-se também o exame físico, coleta de sangue periférico para pesquisa de anticorpos IgG anti-*Leishmania* pelo método ELISA e aplicação do teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM). A terceira fase foi realizada no período de novembro de 2007 a janeiro de 2008, com a realização do exame físico e a coleta de sangue periférico para pesquisa de anticorpos IgG anti-*Leishmania*.

Durante todo o período do estudo os indivíduos que apresentaram ELISA positivo eram clinicamente avaliados e os que apresentaram evidência de LV foram investigados e referenciados para a Unidade de Saúde do Município. Quando indicado, foram encaminhados, de acordo com a complexidade da situação clínica, para o Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Unidade Materno Infantil ou Hospital Dr. Odorico Amaral de Matos, no caso das crianças e para a Unidade Presidente Dutra, quando se tratava de adultos. Para o Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias foram encaminhados os pacientes que necessitavam apenas de acompanhamento ambulatorial. Todos esses estabelecimentos de saúde estão localizados na cidade de São Luís-MA.

4.5 DEFINIÇÕES NO ESTUDO

Para o estudo foram usadas as seguintes definições:

Infecção Assintomática por *L. chagasi*: indivíduo residente nas áreas de transmissão de LV, sem manifestações clínicas, que apresentou positividade aos testes de IDRM e/ou ELISA (BRASIL, 2006).

Doença: indivíduo residente nas áreas de transmissão de LV, que apresentou história de febre prolongada, anemia, hepatoesplenomegalia, sorologia positiva para *Leishmania*, com ou sem exame parasitológico positivo, mas com resposta terapêutica (BRASIL, 2006).

Caso Humano Suspeito: todo indivíduo procedente de áreas com ocorrência de transmissão de LV, com febre e esplenomegalia (BRASIL, 2006).

Prevalência inicial: calculada a partir do número de indivíduos com o primeiro teste ELISA positivo, dividido pela população total e multiplicado por cem.

Prevalência final: calculada a partir do número de indivíduos com o segundo teste ELISA positivo, dividido pela população total e multiplicado por cem.

Incidência: calculada considerando-se os indivíduos que apresentaram o primeiro teste negativo e que ficaram positivos no segundo teste, ou seja, o número de indivíduos recentemente infectados divididos pela população no período e multiplicado por cem.

4.6 DESCRIÇÃO DOS EXAMES

4.6.1 Intradermorreação de Montenegro (IDRM):

Para a realização da IDRM, foi utilizado antígeno fornecido pelo Laboratório de Imunoparasitologia do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz da Fundação Osvaldo Cruz, Bahia (LIP-CPQGM/FIOCRUZ). O antígeno solúvel de *Leishmania* foi preparado a partir de uma cepa previamente caracterizada por anticorpos monoclonais e isoenzimas com *L. amazonensis* (MHOMBr-83-BA-3). As formas promastigotas em cultura foram lavadas duas vezes com PBS (pH 7,2) e rompidas pelo choque térmico, sonicadas (cinco períodos de um minuto a 20KHz a 4°C), centrifugadas a 10.000g por 30 minutos e do sobrenadante obtido foi determinado o conteúdo protéico pelo método de Lowry (1951). A solução foi ajustada à concentração de 250µg/ml (REED et al., 1986).

Para a realização do teste foi administrado 0,1ml do antígeno de *Leishmania* na face anterior do antebraço direito a 3 cm da dobra cubital direita, e a verificação do resultado foi avaliado após 48 a 72 horas. A leitura foi realizada pela técnica de Sokal et al. (1975), e o teste considerado positivo quando a endureção foi igual ou maior a 5mm.

4.6.2 ELISA para detectar IgG total anti-*Leishmania*

O ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) surgiu na década de 70, contudo o teste-padrão foi evolutivamente aprimorado, assim como suas diversas variações. É um teste útil e sensível, que permite a análise rápida de um grande número de amostras e vários antígenos podem ser empregados na reação. Sua sensibilidade e especificidade são influenciadas pelo antígeno utilizado (BRUSTOLONI, 2006).

Para a realização do exame ELISA para detectar IgG anti-*Leishmania* em soro humano, foram coletados 3 a 5 ml de sangue de cada participante, por meio de punção venosa periférica utilizando-se seringa descartável de 5ml e scalp nº 23 ou agulha 25x7. O sangue foi

colocado em tubo sem anticoagulante, mantido sob refrigeração e transportado para o Núcleo de Patologia da Universidade Federal do Maranhão, onde foram centrifugados e processados.

O soro foi alíquotado em tubos de endoff devidamente identificados, datados e posteriormente enviados ao Laboratório de Imunoparasitologia do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz da Fundação Osvaldo Cruz, Bahia (LIP-CPQGM/FIOCRUZ) onde os exames foram realizados. Para o transporte, o material foi acondicionado em isopor com gelo seco e mantido hermeticamente fechado.

Preparo do antígeno - A cepa (MHOMBr-83-BA-3) de *L. chagasi* foi cultivada em meio LIT (infusão de fígado e triptose) com 10% de soro bovino fetal. Após atingirem a fase logarítmica, as *leishmanias* foram lavadas com PBS (pH 7.2) e centrifugadas (20.000g) a 4^oC por dez minutos. Os parasitas lavados foram ajustados para a concentração de 5x10⁶ parasitas/ml para o preparo do antígeno. Os parasitas foram lisados através de congelamento (nitrogênio líquido) e descongelamento rápido. O material foi centrifugado a 600g por 20 minutos a 4^oC. O sobrenadante (solução antigênica) foi estocado em pequenas alíquotas (100µg/ml) e, a sua concentração protéica verificada através do método de LOWRY *et AL.* (1951).

Reação - As placas (microtitulação Limbro/Titertek – ICN BIOMEDICALS INC. Cat. Nº 76-381-4) foram sensibilizadas com antígeno de *L. chagasi* na concentração de 10µg/ml (100µl/poço), diluído em tampão carbonato-bicarbonato 0,06M (pH 9,6) e incubadas durante a noite a 4^oC. As placas foram lavadas 3 vezes com PBS Tween a 0,05% e incubadas em soros diluídos 1:100 durante uma hora à temperatura ambiente. Após lavagem com PBS/Tween - 0,05% foi adicionado o IgG anti-humano (cadeia gama específico) conjugada a fosfatase alcalina (Sigma Chemical Company) diluída em 1/1000. A placa foi incubada a 37^oC durante 1 hora.

Após 3 lavagens, adicionou-se o substrato (p-nitrofenilfosfato, Sigma), diluído em tampão carbonato-bicarbonato/ MgCl₂, pH 9,6. Após 20 minutos à temperatura ambiente, a reação foi interrompida com adição de NaOH a 3M (BADARÓ *et al.*, 1986). A leitura foi realizada em um espectrofotômetro multifocal para leitura de placas de microtitulação com filtro 405nm e o resultado expresso em densidade ótica (OD). A reação sorológica foi considerada positiva quando o nível de absorbância (cut-off) era igual ou superior a 0,056, representando a média mais dois desvios padrões das absorbâncias de 20 soros de indivíduos sadios não exposto a *Leishmania*.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e aprovado conforme protocolo 33104-444/2006 (Anexo A).

Após os esclarecimentos sobre a natureza do estudo e seus objetivos, em linguagem clara e acessível, o morador (maior de idade) ou pais/responsáveis (menores de idade), que concordaram em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e esclarecido - TCLE (Apêndice D) onde constam os objetivos e condutas a ser adotadas com os participantes (seja criança ou adulto), sendo novamente fornecidas todas as informações necessárias a maiores esclarecimentos. Foi esclarecido, ainda, que a participação seria livre e que poderiam sair ou retirar a(s) criança(s) sob sua responsabilidade a qualquer momento do estudo, sem consequências para a mesma. As normas da Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde foram rigorosamente observadas.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados no Programa EPI-INFO, versão 6.04b (CDC-Atlanta-EUA) e transportados para o programa STATA *statistic software* version 9.0 (Stata corporatin, 2003) para análise.

Para verificar se houve associação entre as variáveis estudadas e a incidência de infecção assintomática por *L. chagasi* por meio do teste ELISA, foi utilizada a regressão logística simples para todas as variáveis e regressão logística multivariada para as variáveis que apresentaram o valor de $p < 0,20$. Para a verificação de associação entre as variáveis e a prevalência de infecção assintomática por *L. chagasi* por meio do teste Intradermorreação de Montenegro (IDRM) foi utilizado o modelo Poisson simples e multivariado, por apresentar o índice de prevalência alto.

Associação estatisticamente significativa foi considerada quando o valor de p foi menor ou igual a 0,05 e/ou intervalo de confiança que não incluiu o 1.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E SOCIOECONÔMICAS

O censo populacional realizado na localidade pesquisada evidenciou uma população constituída de 1715 habitantes; destes, somente 1371 (80,0%) participaram da segunda fase e 958 (65,9%) da terceira fase do estudo. Atribui-se estas perdas a diversos fatores, dentre os quais: grande número de imóveis abandonados e outros fechados porque seus moradores estavam no trabalho e, ainda, recusa em participar da pesquisa. Foi observada grande instabilidade na manutenção da população nas vilas, com frequentes mudanças de um bairro para outro dentro do próprio município ou para outros municípios.

Os resultados apontaram maior freqüência de indivíduos abaixo dos 15 anos de idade (54,1%), o sexo feminino (62,0%) prevaleceu sobre o masculino (38,0%), e a cor parda foi a mais referida (76,4%).

No que se refere à situação conjugal, a variável não foi aplicável a 43,6% dos participantes porque eram crianças e 31,8% tinham companheiro. Mais da metade da população (61,2%) sabia ler e escrever. As atividades predominantes foram de estudante, dona de casa e aposentado totalizando 64,8% e a variável não foi aplicável para 15,0% dos entrevistados porque eram crianças abaixo da idade escolar.

Aproximadamente metade das famílias (47,6%) vivia com menos de um salário mínimo vigente da época (R\$ 380,00), e apenas 8,8% tinham renda mensal acima de três salários mínimos. De acordo com o local de residência, 84,2% residem na Vila Maresia; 9,5%, na Vila Marisol e 6,3%, na Vila Pantoja. Quando perguntados sobre o tempo de residência atual, 38,1% responderam que residem na localidade há menos de vinte e quatro meses e 61,9% residem há mais de 24 meses (Tabela 1).

Tabela 1 Características demográficas e socioeconômicas da população estudada.
Raposa, MA, 2008

Características	<i>f</i>	%
Idade		
< 15 anos	741	54,1
≥ 15 anos	630	45,9
Sexo		
Masculino	521	38,0
Feminino	850	62,0
Cor		
Branca	251	18,3
Preta	72	5,3
Parda	1048	7,4
Situação Conjugal		
Com companheiro	436	31,8
Sem companheiro	337	24,6
Não se aplica	598	43,6
Ler e escrever		
Não	196	14,3
Sim	839	61,2
Não se aplica	336	24,5
Atividade Principal		
Estudante/Dona de Casa/Aposentado	886	64,8
Pescador	44	3,2
Autônomo	233	17,0
Não se aplica	204	15,0
Renda Familiar (Salário Mínimo: R\$ 380,00)		
< 1 salário	653	47,6
1 a 2 salários	598	43,6
>3 salários	120	8,8
Local de residência		
Maresia	1156	84,2
Marisol	130	9,5
Pantoja	85	6,3
Tempo de residência		
Até 5 meses	118	8,6
> 5 < 24 meses	404	29,5
≥ 24 meses	849	61,9
Número de Moradores		
≤ 5	623	45,4
> 5	748	54,6
Brincar/ficar no peridomicílio		
Não	411	30,0
Sim	960	70,0
TOTAL	1371	100,0

5.2 CARACTERÍSTICAS AMBIENTAIS

Segundo os entrevistados, as paredes de sua casa eram de alvenaria (45,4%), o piso predominante foi de chão batido (48,4%), seguido de cimento (42,9%) e a cobertura da casa de 76,5% dos participantes era de telha. Quando inquiridos sobre a procedência da água, 93,5% responderam que a utilizavam fornecida pela rede pública. Quanto ao destino do lixo, em 35,2% das residências eram realizados pela coleta pública e 48,6% eram queimados e/ou enterrados. Sobre o destino dos dejetos, 45,5% responderam que faziam uso da fossa séptica e 36,4% utilizavam a fossa negra ou outro destino. Quando questionados sobre borrifação na residência, 78,4% responderam que não houve borrifação no domicílio no último ano. No que diz respeito ao local do banho, 78,5% tomavam banho fora de casa e 21,5% o faziam dentro de casa (Tabela 2).

Tabela 2 - Características do domicílio da população em estudo. Raposa, MA, 2008

Características	<i>f</i>	%
Parede da casa		
Alvenaria	622	45,4
Palha/Taipa	680	49,6
Adobe	69	5,0
Piso da casa		
Cerâmica	119	8,7
Cimento	589	42,9
Chão batido	663	48,4
Cobertura da casa		
Telha	1049	76,5
Palha	307	22,4
Outros	15	1,1
Procedência da água		
Rede pública	1282	93,5
Poço	89	6,5
Destino do lixo		
Coleta pública	483	35,2
Queimado/Enterrado	666	48,6
A céu aberto	222	16,2
Destino dos dejetos		
Rede de esgoto	248	18,1
Fossa séptica	624	45,51
Fossa negra/Outros	499	36,4
Local do banho		
Dentro de casa	295	21,5
Fora de casa	821	59,9
Quintal	255	18,6
Borrifação		
Sim	296	21,6
Não	1075	78,4
TOTAL	1371	100,0

5.3 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Segundo informações dos entrevistados, 40,3% negaram a criação de animais domésticos, porém o cão estava presente em 32,0% dos domicílios e 27,6% possuíam outros tipos de animais. No peridomicílio, 90,8% dos participantes informaram a presença de animais, e destes, o cão representou 73,5%. Mais da metade dos moradores (52,8%) referiram presença de galinheiro e 19,6% tinham chiqueiro. Questionados sobre a presença de criadouros do flebótomo (mata, lixeiro, terrenos alagados, esgoto a céu aberto, etc), 79,1% responderam afirmativamente e 49,0% referiram a presença do mosquito flebótomo. Houve relatos de calazar na família por 22,0% dos entrevistados (Tabela 3).

Tabela 3 - Características epidemiológicas do domicílio e peridomicílio. Raposa, MA, 2008.

Características	<i>f</i>	%
Animais no domicílio		
Nenhum	553	40,3
Cão	208	15,2
Outros	378	27,6
Cão e outros	232	16,9
Animais no peridomicílio		
Nenhum	126	9,2
Cão	243	17,7
Outros	237	17,3
Cão e outros	765	55,8
Galinhheiro		
Não	646	47,2
Sim	724	52,8
Chiqueiro		
Não	1101	80,4
Sim	269	19,6
Referência à presença de criadouros do flebótomo		
Não	205	15,0
Sim	1085	79,1
Ignorado	81	5,9
Referência à presença do flebótomo		
Não	699	51,0
Sim	672	49,0
Calazar na família		
Não	1066	78,0
Sim	301	22,0
TOTAL	1371	100,0

5.4 PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO POR *L. CHAGASI* DETECTADA POR MEIO DO *ELISA*

Na segunda fase da pesquisa foi coletado material biológico (sangue) de 1371 indivíduos, mas somente 1367 amostras foram submetidas ao teste *ELISA*, devido à hemólise das mesmas. Dos 1367, 271 (19,8%) apresentaram resultado positivo. Na terceira fase, dos 958 indivíduos submetidos ao teste, somente 948 amostras foram aptas à realização do mesmo, sendo 157 (16,6%) soropositivos. A taxa de incidência de infecção assintomática por *L. chagasi* na população em estudo foi igual a 8,4% (Tabela 4).

Tabela 4- Prevalência inicial e final, e incidência da infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo *ELISA** na população estudada. Raposa/MA, 2008.

ELISA	Prevalência inicial		Prevalência final		Incidência	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Positivo	271	19,8	157	16,6	65	8,4
Negativo	1096	80,2	791	83,4	708	91,6
Total	1367	100,0	948	100,0	773	100,0

* *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

Analisando-se a prevalência inicial e final e a incidência da infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo teste *ELISA* por faixa etária, observou-se que a maior taxa de positivos ocorreu na faixa etária acima de 15 anos de idade, correspondendo a 22,8%, 22,8% e 12,8% respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5- Prevalência inicial e final e incidência da infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo *ELISA** na população estudada. Raposa/MA, 2008.

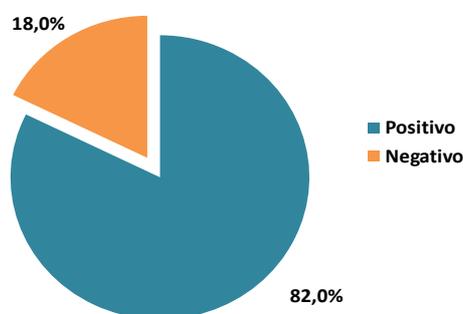
ELISA Faixa etária	Prevalência inicial		Prevalência final		Incidência	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
< de 5 anos	51	15,9	16	7,1	7	3,6
5 – 10 anos	42	16,7	22	11,5	6	3,7
10 – 15 anos	35	21,1	28	21,5	12	11,5
> 15 anos	143	22,8	91	22,8	40	12,8

* *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

5.5 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA POR *L. CHAGASI* DETECTADA POR MEIO DO IDRМ

O teste de IDRМ foi realizado somente na segunda etapa, em 1371 indivíduos, sendo a leitura do mesmo realizada em apenas 1356 participantes porque os demais não retornaram e/ou não foram encontrados em tempo hábil para a leitura. Destes, o índice de positividade foi elevado, correspondendo a 82,3% (Figura 4)

Figura 4- Prevalência da infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pela Intradermorreação de Montenegro em 1356 habitantes. Raposa/MA, 2008.



A prevalência de infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo teste IDRМ, de acordo com a faixa etária, apresentou maior frequência de positivos nos indivíduos entre 10 e 15 anos (87,9%) e maior que 15 anos (86,0%) (Tabela 6).

Tabela 6- Prevalência da infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo teste Intradermorreação de Montenegro, de acordo com a faixa etária. Raposa/MA, 2008.

IDRM Faixa etária	positivo		negativo	
	f	%	f	%
< 5 anos	244	75,8	78	24,2
5 – 10 anos	194	77,9	55	22,1
10 – 15 anos	145	87,9	20	12,1
> 15 anos	533	86,0	87	14,1
Total	1116		240	

5.6 FATORES ASSOCIADOS À INFECÇÃO

5.6.1 ANÁLISE NÃO AJUSTADA

As variáveis que apresentaram o p-valor menor ou igual a 0,20 na análise não ajustada tendo como variável resposta a incidência de infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo teste ELISA foram idade ($p < 0,001$), local de residência ($p = 0,166$), número de moradores da residência ($p = 0,087$), tempo de moradia na localidade ($p = 0,090$), destino dos dejetos ($p = 0,157$), presença de animais no peridomicílio ($p = 0,122$), presença de galinheiro ($p = 0,144$), referência à presença do flebótomo no peridomicílio ($p = 0,064$) e uso de repelente ($p = 0,168$) (Tabela 7).

Tabela 7- Análise não-ajustada das variáveis demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas e a incidência de infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo teste ELISA*. Raposa/MA, 2008.

Características	f	%	RR	IC 95%	p-valor
Idade (anos)					<0,001
≤ 15 anos	460	5,4	1		
> 15 anos	313	12,8	2,55	1,51 - 4,30	
Sexo					0,737
Masculino	259	8,9	1		
Feminino	514	8,2	0,91	0,54 - 1,55	
Local de residência					0,166
Maresia	665	8,7	1		
Marisol	56	8,9	1,03	0,40 – 2,70	
Pantoja	48	2,9	0,22	0,30 – 1,60	
Número de moradores na casa					0,087
≤ 4 moradores	328	6,4	1		
>4 moradores	445	9,9	1,60	0,90 – 2,75	
Tempo de moradia					0,090
1 – 5 meses	46	2,2	1		
6 - 24 meses	217	6,9	3,34	0,43–25,95	
> 24 meses	510	9,6	4,78	0,64–35,46	
Parede da casa					0,827
Alvenaria	356	9,3	1		
Palha/taipa	351	8,0	0,84	0,50 – 1,43	
Outros	45	8,9	0,95	0,32 – 2,83	
Destino dos dejetos					0,157
Rede Pública	156	12,2	1		
Fossa séptica	349	8,0	0,63	0,34 – 1,16	
Fossa negra/outros	268	6,7	0,52	0,26 – 1,00	
Animais domésticos					0,588
Nenhum	322	8,1	1		
Cão	129	6,2	0,75	0,33 – 1,70	
Outros	191	10,5	1,33	0,72 – 2,45	
Cão e outros	131	8,4	1,04	0,50 – 2,20	
Animais próximos					0,122
Nenhum	73	6,9	1		
Cão	138	5,1	0,72	0,22 – 2,37	
Outros	139	13,0	2,02	0,70 – 5,70	
Cão e outros	423	8,3	1,22	0,46 – 3,24	
Galinheiro					0,144
Não	361	10,0	1		
Sim	412	7,0	0,70	0,40 – 1,13	
Presença do flebótomo					0,064
Não	371	6,5	1		
Sim	402	10,2	1,64	1,00 – 2,80	
Uso de Repelente					0,168
Não	693	7,90	1		
Sim	80	12,5	1,65	0,80 – 3,40	

*Enzyme Linked Immunosorbent Assay

As variáveis que apresentaram o p-valor menor ou igual a 0,20 por meio da análise não ajustada, tendo como variável resposta a prevalência de infecção assintomática por *L. chagasi*, detectada pelo teste Intradermorreação de Montenegro, foram idade ($p < 0,001$), renda ($p = 0,092$), cobertura da casa ($p = 0,162$), parede da casa ($p = 0,003$), piso da casa ($p = 0,016$), destino do lixo ($p = 0,177$), destino dos dejetos ($p = 0,034$), presença de animais domésticos ($p = 0,1061$), presença de chiqueiro ($p = 0,092$), presença de galinheiro ($p = 0,001$), presença de criadouros do flebótomo ($p = 0,019$) e uso do mosquiteiro ($p = 0,032$) (Tabela 8).

Tabela 8- Análise não-ajustada das variáveis demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas e a prevalência de infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo teste IDR^M*. Raposa/MA, 2008.

Características	f	%	RR	IC 95%	p
Idade					0,001
≤ 15 anos	736	79,2	1		
> 15 anos	620	86,0	1,08	1,00– 1,06	
Renda					0,092
<1 SM	642	83,6	1		
1-2 SM	593	82,6	0,99	0,97 – 1,01	
>3 SM	120	74,2	0,95	0,90 – 1,00	
Cobertura					0,162
Telha	1042	81,3	1		
Palha	299	85,6	1,02	0,99 – 1,04	
Outros	15	86,7	1,03	0,94 – 1,13	
Parede					0,003
Alvenaria	614	78,8	1		
Palha/taipa	644	84,6	1,03	1,00 – 1,05	
Outros	70	90,0	1,10	1,00 – 1,10	
Piso					0,016
Cerâmica	114	81,6	1		
Cimento	570	78,9	0,98	0,94 – 1,03	
Chão batido	664	85,2	1,02	0,98 – 1,06	
Lixo					0,177
Coleta pública	478	80,3	1		
Céu aberto	219	85,8	1,03	0,99 – 1,06	
Queimado/enterrado	658	82,7	1,01	1,00 – 1,03	
Destino dos dejetos					0,034
Rede de esgoto	248	75,9	1		
Fossa séptica	624	83,7	1,04	1,01 – 1,10	
Fossa negra/outros	499	83,7	1,04	1,01 – 1,10	
Animais domésticos					0,106
Nenhum	548	83,4	1		
Cão	207	85,5	0,97	0,92 – 1,03	
Outros	372	81,5	1,02	0,97 – 1,07	
Cão e outros	229	78,2	1,04	0,99 – 1,11	
Chiqueiro					0,092
Não	1089	83,3	1		
Sim	266	78,6	0,97	0,94 – 1,00	
Galinheiro					0,001
Não	638	86,0	1		
Sim	717	79,1	0,96	0,94 – 0,98	
Presença de criadouros					0,019
Não	204	87,2	1		
Sim	1073	81,2	0,97	0,94 – 1,00	
Uso de mosquiteiro					0,032
Não	902	84,0	1		
Sim	453	79,0	0,97	0,95 – 0,99	

* Intradermorreação de Montenegro

5.6.2 ANÁLISE AJUSTADA

As variáveis que se mostraram associadas à incidência de infecção por *L. chagasi* detectada pelo exame ELISA foram idade acima de 15 anos ($p < 0,001$) e a presença de mais de 4 moradores na residência ($p = 0,039$) (Tabela 9).

Tabela 9- Análise ajustada da idade, número de moradores na residência e destino dos dejetos e a incidência de infecção assintomática por *L. chagasi* detectada através do teste ELISA*. Raposa/MA, 2008.

Características	RR	IC 95%	p
Idade			< 0,001
≤ 15 anos	1		
> 15 anos	2,8	1,65 – 4,85	
Número de moradores			0,039
≤ 4 moradores	1		
> 4 moradores	1,8	1,03 – 3,04	
Destino dos dejetos			0,080
Rede de esgoto	1		
Fossa séptica	0,6	0,32– 1,12	
Fossa negra/outros	0,46	0,23 – 0,92	

* *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

As variáveis que se mostraram associadas à prevalência de infecção assintomática por *L. chagasi* detectada pelo exame de Intradermorreação de Montenegro (IDRM) foram a idade maior que 15 anos ($p = 0,003$), parede da residência de palha/taipa e adobe ($p = 0,001$), a presença de galinheiro ($p = 0,004$) e a referência a criadouros do mosquito no peridomicílio ($p = 0,026$) (Tabela 10).

Tabela 10- Análise ajustada da idade, parede da casa, destino dos dejetos, presença de galinheiro, presença de criadouros do mosquito e a prevalência da infecção assintomática por *L. chagasi* detectada através do teste IDRМ*. Raposa/MA, 2008.

Características	RR	IC 95%	p
Idade			0,003
≤ 15 anos	1		
> 15 anos	1,04	1,01 – 1,06	
Parede da casa			0,001
Alvenaria	1		
Palha/taipa	1,04	1,01 - 1,06	
Adobe	1,07	1,02 – 1,11	
Galinheiro			0,004
Não	1		
Sim	0,97	0,94 - 0,99	
Criadouros do flebótomo			0,026
Não	1		
Sim	0,99	0,94 – 1,00	

* Intradermorreação de Montenegro

6 DISCUSSÃO

As doenças transmissíveis têm sido um dos focos de grave preocupação para a Organização Mundial de Saúde (OMS) nos últimos anos, pois o grande número de indivíduos, dividindo espaços cada vez menores, resulta em alto grau de adensamento populacional e, conseqüentemente, o aumento de casos de doenças infecciosas (GONTIJO; MELO, 2004).

A importância da LV reside não só no fato de sua ampla distribuição e alta incidência, mas também pelo risco de ocorrência de formas graves e letais. A hipótese de que o homem portador da infecção assintomática seja fonte de infecção conduz a uma maior complexidade na rede de transmissão da mesma. Para que a doença se instale basta apenas a presença do vetor e um hospedeiro/reservatório susceptível (GONTIJO; MELO, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2006) os dados relativos às condições socioeconômicas, ambientais e de vida são relevantes na epidemiologia da LV, pois estas características tornam-se um agravante para que a doença seja mais frequente nas zonas rurais e perirurbanas, muito embora a expansão e a urbanização sejam um fenômeno crescente nas últimas décadas.

As Vilas Maresia, Pantoja e Marisol se encaixam na descrição de ambientes propícios à ocorrência de LV, pois seus habitantes possuem baixos índices socioeconômicos e a convivência destes com animais domésticos é elevada, o que resulta em acúmulo de matéria orgânica no peridomicílio, favorecendo a permanência do vetor nas proximidades e conseqüentemente o risco de transmissão da doença.

Na presente pesquisa a população foi constituída, em sua maioria, pelo sexo feminino, o que está de acordo com dados do IBGE (2007b) que afirma que no Brasil a população feminina supera a masculina, em 5,2%. A faixa etária predominante foi a de indivíduos menores de 15 anos, entretanto é importante salientar que o município estudado está situado no litoral e tem como uma de suas principais fontes de renda a atividade pesqueira. No período da pesquisa os homens adultos estavam em alto-mar e não puderam participar do estudo, o que pode estar relacionado à predominância de menores de 15 anos e de mulheres.

O maior índice de pessoas que se autodeclararam de cor parda está em conformidade com os dados do IBGE (2007c). Para este 63,1% da população nordestina se identificam sendo de cor parda devido à grande miscigenação das raças nessa região.

As atividades profissionais mais encontradas foram as de estudante, donas-de-casa e aposentados, seguidas de atividades pouco remuneradas tais como pescador e autônomos

que vivem de “bicos”, profissões caracterizadas por um baixo índice de escolaridade justificada por quase um quinto da população local que referiram não saber ler e/ou escrever. Esse fato refletiu na renda salarial mensal das famílias que apresentaram grande percentual sobrevivendo com menos de um salário mínimo, quadro semelhante ao encontrado por Oliveira e Maciel (2003) em João Pessoa-PB onde a renda familiar de 47,8% dos entrevistados foi de um salário mínimo. Segundo Borges (2006), uma pessoa que nunca freqüentou a escola ou se classifica como analfabeta tem oito vezes mais chance de ser acometida pela LV do que um indivíduo alfabetizado.

Estudo realizado por Caldas *et al.* (2001) com a população das Vilas Nova e Bom Viver, localizadas no mesmo município, evidenciaram que 89% dos chefes de família recebiam renda inferior a dois salários mínimos. Este fato deve-se provavelmente a que muitos dos entrevistados daquela pesquisa informaram o recebimento de benefícios fornecidos pelo governo, contribuindo para o aumento da renda da família. Segundo o IBGE (2006), a extrema pobreza na região Nordeste foi reduzida em 61,4% por conta dos benefícios da Assistência e Previdência Social.

Neste estudo foram encontrados 2,17% de infectados que residiam há menos de 5 meses nas vilas, e não houve associação estatisticamente significativa entre tempo de moradia e infecção, em concordância com o estudo de Moreno *et al.* (2005), que não observaram associação entre tempo de residência e doença. Entretanto, Rebello (1999) afirma que indivíduos residentes há menos de 5 meses em área endêmica têm 1,91 vezes mais chances de se infectar com a *L. chagasi* e Teodoro *et al.* (1999) ratificam o fato, observando que a taxa de incidência de infecção aumenta em bairros de urbanização recente.

As famílias residentes nas vilas foram constituídas em sua maioria por mais de 5 moradores (54,6%), o que, segundo Gontijo e Melo (2004), juntamente com a maior proximidade entre as habitações, contribui para a rápida expansão da LV no ambiente urbano.

No presente estudo, observou-se que as residências apresentavam condições físicas regulares, havendo pouca diferença entre o número de casas de parede de alvenaria e palha/taipa, o piso de cimento e chão batido. A cobertura da casa que predominou foi de telha. O estudo de Caldas *et al.* (2001) verificaram a predominância de casas com cobertura de palha, paredes de taipa e o piso de chão batido, o que leva a crer que, nos últimos anos, houve melhora nas condições físicas das moradias das famílias. Ressaltamos que são áreas diferentes, mas as vilas constituem o mesmo tipo de população do segundo estudo.

Para Gama *et al.* (1998), a casa de parede de taipa e cobertura de palha é mais susceptível à entrada e permanência do flebótomo no domicílio. Deane & Deane (1962),

relacionam a presença de frestas e ranhuras das paredes como locais de repouso do flebótomo. Moreno *et al.* (2005) relatam que, em casa de alvenaria, há a possibilidade de redução do risco de infecção por *L. chagasi* em 30%.

A maioria dos domicílios possui água encanada, concordando o achado com o IBGE (2006), segundo o qual 83,3% dos domicílios são atendidos por rede geral de abastecimento de água, porém a coleta pública de lixo e a rede de esgoto ainda se encontram em um nível baixo. Para Pessoa (1972) o lixo não coletado pode se transformar em um foco potencial do vetor em períodos de chuva, pois o acúmulo de água possibilita a postura dos ovos de flebotomíneos. Moreno *et al.* (2005) encontraram um aumento de quatro vezes maior o risco de infecção em ambientes com matéria orgânica.

O lixo queimado/enterrado e o destino final dos dejetos em fossa negra estão abaixo dos valores encontrados por Caldas *et al.* (2001), onde 71% do lixo era queimado e 93% do destino final dos dejetos eram a fossa negra, demonstrando-se também pequena melhora nas condições sanitárias da população local. Borges (2006) observou, em Belo Horizonte, que o uso da rede de esgoto pública reduz em 13,4% a chance do risco de desenvolver-se LV. Convém ressaltar que seu estudo foi realizado em área urbana e este estudo contempla área com características rurais.

Nas vilas Maresia, Marisol e Pantoja mais da metade da população informou que não houve borrifação nos domicílios nos últimos 12 meses. Uma das medidas preventivas estabelecidas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2006) para o controle de transmissão da LV é a aplicação de inseticidas de ação residual destinada à proteção coletiva, visando evitar e/ou reduzir o contato entre o inseto transmissor e a população humana. Isto sugere que esta medida de controle de transmissão da doença não está sendo realizada regularmente nas localidades; portanto, não é efetiva.

Características do ambiente são de grande importância na epidemiologia da LV, entre elas a presença de animais no intra e peridomicílio, favorecendo a permanência do vetor nas proximidades. Nessas vilas foi grande o número de moradores que referiram presença de animais domésticos em casa ou na vizinhança, sendo que alguns tinham apenas o cão, cão e outros tipos de animais, e ainda chiqueiro e/ou galinheiro.

Os animais são atrativos como fonte de alimento, e o chiqueiro e o galinheiro podem servir de abrigo para o vetor. Neste panorama, o cão tem maior importância epidemiológica porque é reconhecidamente um reservatório. Segundo Souza (2005) a Leishmaniose Visceral Canina coexiste com a doença humana em todos os focos conhecidos, porém é mais prevalente. Wijeyaratne, Arsenault e Murphy (1994) afirmam que não só a criação de cães

mas também a permanência de quaisquer animais em casa no período noturno mantêm o vetor no peridomicílio, aumentando sua densidade populacional, além de favorecer o ciclo de transmissão. Moreno *et al.* (2005) encontraram 2,9 vezes mais risco de contrair LV em indivíduos que residem em casas com galinheiro.

Neste estudo quase a metade dos participantes referiu a presença do flebótomo e muitos afirmaram a existência de seus criadouros no peridomicílio, situações estas que favorecem a manutenção do vetor nos arredores das residências e que estão em conformidade com os dados encontrados por Caldas *et al.* (2001), quando 63,8% e 67,4% dos moradores das Vilas Nova e Bom Viver, respectivamente, relataram a presença do mosquito e 29,7% e 42,0% afirmaram a existência de criadouros do vetor. A diferença existente sobre criadouros entre os dois estudos realizados no mesmo município, mas em locais diferentes, deve-se provavelmente ao fato de as vilas Maresia, Marisol e Pantoja possuírem características mais rurais que as estudadas por Caldas *et al.* (2001).

A prevalência inicial (19,8%), a prevalência final (16,5%) e a incidência (8,4%) encontradas por meio do teste ELISA foram diferentes dos achados de Caldas *et al.* (2001), que apresentaram a prevalência inicial de 13,5%, a final de 34,4% e a incidência de 28,0%, onde apenas a prevalência inicial foi menor que a encontrada no primeiro estudo. O presente estudo incluiu toda a população da área e o de Caldas *et al.* (2001) envolveu apenas crianças de zero a cinco anos de idade.

Quando estratificados estes resultados por faixa etária, os maiores índices ocorreram nos indivíduos acima de 10 anos, semelhantemente ao encontrado por Nascimento *et al.* (2006) no município de São José de Ribamar/MA com menores de 16 anos, que demonstrou uma prevalência de 17,1% com anticorpos anti-*Leishmania* IgG, com predomínio na faixa etária de 10 a 15 anos (46,6%). Ryan *et al.* (2006), estudando duas aldeias no Quênia, encontrou associação linear entre aumento de soroprevalência de LV e aumento da faixa etária.

A prevalência de infecção detectada pelo IDRM foi de 82,0%, taxa elevada quando comparada a outros estudos realizados com o mesmo teste. Caldas *et al.* (2001) encontrou 18,6% e Nascimento *et al.* (2006) estudando área endêmica na Ilha de São Luís/MA, com crianças menores de 15 anos, demonstraram uma prevalência de 61,7%.

Estudos epidemiológicos realizados por Badaró *et al.* (1986) no município de Jacobina/ BA, observaram a prevalência pelo IDRM de 34,1%, Rosas Filho e Silveira (2007) estudando área endêmica de Bacarena/PA encontraram 11,2% e Werneck *et al.* (2008) na cidade de Teresina/PI, 36,7%.

A diferença entre os valores encontrados nestas taxas de prevalência pode ser explicada pela participação em nosso estudo de todos os indivíduos moradores da localidade e o elevado número de maiores de 15 anos infectados. Gontijo e Melo (2004) observaram que a ocorrência de infecções assintomáticas é decorrente da permanente exposição do homem às picadas infectantes e o número de pessoas expostas ou infectadas sem sintomas é em algumas áreas muito maior do que o número de casos detectados.

Esta disparidade também pode estar associada aos diferentes tipos de antígenos utilizados no teste, provocando uma variabilidade na especificidade e, conseqüentemente, a ocorrência de reações cruzadas com outras patologias.

Ressaltamos que a alta prevalência de infecção pelo IDRM demonstra maior contingente de indivíduos com caráter de resistência imunológica, ou seja, proteção na evolução clínica para doença, contrastando com o teste ELISA que, estando positivo, significa anticorpopênese e maior susceptibilidade à doença (ROSAS FILHO; SILVEIRA, 2007). O ELISA é capaz de detectar baixos títulos de anticorpos, mas é pouco preciso na detecção de casos subclínicos ou assintomáticos (GONTIJO; MELO, 2004).

Quando foi estratificada por faixa etária a prevalência da infecção pelo IDRM foi elevada nos indivíduos acima dos 10 anos de idade, semelhantemente aos achados de Nascimento *et al.* (2006), que observou que a positividade ao teste tende a aumentar com a idade devido ao tempo de exposição do indivíduo ao vetor. D'Oliveira Júnior *et al.* (1997), utilizando o IDRM, demonstraram em seu estudo a prevalência de 39,7% em indivíduos maiores de 13 anos e 22,8 % com idade igual ou menor de 13 anos e sugeriram que a infecção assintomática acomete mais frequentemente os adultos.

Nesta pesquisa observou-se que o aumento da faixa etária mostrou-se associada à infecção pelos dois testes, semelhante à de Borges (2006) que observou o aumento de 0,95 vezes o risco de ocorrência de leishmaniose visceral quando aumentava a idade.

As casas de parede de palha/taipa e adobe também se mostraram significantes durante a análise confirmando o que fora dito nos estudos de Deane & Deane (1962) sobre a possibilidade de manutenção do vetor dentro do domicílio. Como Caldas *et al.* (2001), foi verificada a associação entre a presença de flebotomíneos na localidade e infecção por *L. chagasi*. O *L. longipalpis* é uma espécie que está bem adaptada ao espaço humano e ao convívio com animais domésticos porque necessita deles para o seu repasto sanguíneo.

A presença de galinheiro no peridomicílio, outra variável que se apresentou estatisticamente significativa em nosso estudo, não representou fator de risco à infecção, mas, sim, de proteção, fato constatado no Quênia por Ryan *et al.* (2006), onde as aves

representaram fator de proteção em uma das aldeias estudadas. Moreno *et al.* (2005) afirmam que frangos e aves são refratárias à infecção por *Leishmania*, mas podem manter o vetor próximo às residências.

No presente estudo não foi observada associação entre a presença do cão no intra e peridomicílio com a infecção, embora se saiba que, nas Américas, a transmissão da *L. chagasi* é predominantemente peridomiciliar (WHO, 2002) e o cão é o reservatório mais frequente (ALENCAR, 1961). No entanto, vários estudos falharam ao determinar que o extermínio de cães diminui a soroconversão e a incidência de LV, indicando que outros reservatórios podem estar envolvidos na transmissão de *L. chagasi* (DEANE & DEANE, 1962; LAINSON; SHAW, 1978; EVANS *et al.*, 1985).

7 CONCLUSÕES

A população convive com vários aspectos relevantes que contribuem para aumentar o risco de adquirir LV, pois todos os elementos da cadeia epidemiológica estão presentes nas localidades estudadas, sendo necessário a implantação de ações que possam romper esta cadeia, bem como um processo de educação em saúde para que a transmissão do agente etiológico seja controlada;

O elevado índice de infecção por *L. chagasi* detectada pela IDRMM demonstra um caráter de resistência temporária dos moradores em desenvolver a doença clinicamente manifesta. Por outro lado, as taxas de prevalência e incidência detectadas pelo ELISA expressam a vulnerabilidade dos indivíduos ao risco de evoluir para doença; neste caso, sugere-se acompanhamento clínico para um diagnóstico precoce e tratamento adequado;

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J. E. Profilaxia do calazar no Ceará, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 3, p. 175-180, 1961.

ALVIM, M.C.; ALVIM, M.A.C.; VALE, J.J.F. Situação atual de calazar na ilha de São Luís, Estado do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.19, n. 73, 1986. Suplemento.

ARIAS, J.R.; MONTEIRO, P.S.; ZICKER, F. The re-emergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 2, p. 145-6, 1996.

BADARÓ, R. et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **J. infect. Dis.**, n. 154, p. 639-649, 1986.

BACELLAR, O.; CARVALHO, E.M. **Immunopathogenesis of Visceral Leishmaniasis**. Salvador, BA: Universidade Federal da Bahia, Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, 2005.

BORGES, B.K. A. **Fatores de risco para leishmaniose visceral em Belo Horizonte 1980**. Belo Horizonte: UFMG, 2006. 65 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância de controle da leishmaniose visceral**. Brasília, 2006.120 p.

_____. **Série histórica de casos e óbitos de doenças de notificação compulsória - Brasil, 1980-2003**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/planilhas_dnc_casos%20obitos%20obitos_18_08_04.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2009.

_____. **Leishmaniose Visceral (Calazar): distribuição de casos confirmados, por Unidade Federal. Brasil, 1990-2008**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/leish_visceral.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2009.

_____. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2007**. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>>. Acesso em: 22 mar. 2009.

_____. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)**, 2009. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>>. Acesso em: 15 mar. 2009.

BRUSTOLONI, Y.M. **Leishmaniose visceral em crianças no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil**: contribuição ao diagnóstico e ao tratamento. 2006. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Mato Grosso, Campo Grande, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>>. Acesso em: 13 jan. 2009.

CALDAS, A. J.M. et al. Infecção por *Leishmania chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na ilha de São Luis-MA, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, p. 445-51, 2001.

CARVALHO, E.M.; ALMEIDA, R.P.; JESUS, A.R. Imunidade e infecção. **Med. Ribeirão Preto**, v.28, p. 253-283, 1995.

COSTA, C.H.N.; PEREIRA, H.F.; ARAÚJO, M.V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev. Saúde Pub.**, São Paulo, v. 24, n. 5, 1990.

COSTA, J.M.L. et al. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cad. Saúde Pub.**, v.11, p. 321-324, 1995.

DEANE, L.M.; DEANE, M.P. Visceral Leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 4, p.198-212, 1962.

DESJEUX, P. Human Leishmaniasis: epidemiology and public health aspects. **World. Health. Stat. Quart.** v. 45, p. 267-272, 1992.

DIAS, F.O.P.; LAROSA, E.S.; REBÊLO, J.M.M. Fonte alimentar sangüínea e a peridomiciliação de *Lutzomya longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Plhebotominae). **Cad. Saude Pub.**, v. 19, p.1373-1380, 2003.

D'OLIVEIRA JR, A. et al. Asyntomatic *Leishmania chagasi* infection in relatives and neighbors of patients with visceral leishmaniasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 92, p.15-20, 1997.

EVANS, T.G. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **J. Infect. Dis.** n. 1661, p.1124-1132, 1992.

FREIRE, H.B.M. et al. **Leishmaniose visceral: conceitos atuais**. Belo Horizonte: Sociedade Mineira de Pediatria, 2005. Disponível em: <[http:// www.smp.org.br](http://www.smp.org.br)>. Acesso em: 13abr. 2009.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA). **Resumo do Sistema de Reconhecimento Geográfico do Município da Raposa-MA**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

GALATI, E.A.B. et al. Estudo de flebotomíneos (Díptera: *Psychodidae*) em foco de leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rev. Saúde Pub.**, v.31, p. 378-390, 1997.

GAMA, M.E.A. et al. Avaliação do nível de conhecimento que populações residentes em áreas endêmicas têm sobre leishmaniose visceral, Estado do Maranhão, Brasil. **Cad. Saude Pub.**, v. 14, p. 381-90, 1998.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.7, n.3, p. 338-349, 2004.

HO, M. et al. Prevalence and disease spectrum in a new focus of visceral leishmaniasis in Kenya. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.** v.76, p. 741- 746, 1982.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE. **Município de São Luís: informações básicas.**, 2004. 9 p.

_____. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD)**. Rio de Janeiro, v. 27, p.1-125, 2006.

_____. **Censo demográfico e contagem populacional, 2007a**. Disponível em:< <http://www.Datasus.gov.br>> Acesso em: 23 de jan. de 2009.

_____. **População residente por sexo e população cedida, segundo o código e o município-Maranhão, 2007b**. Disponível em [http: <///www.ibge.gov.br>](http://www.ibge.gov.br). Acesso em: 24 jan. 2009.

_____. Tendências Demográficas: uma análise da população com base nos resultados dos censos demográficos de 1940 e 2000. **Comunicação Social**, 25 maio 2007c. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=892&id_pagina=1>. Acesso em: 15 jan 2009.

JERÔNIMO, S.M. et al. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, n. 88, p. 386-388, 1994.

KEAN, B.H; MOTT, K.E, RUSSEL, A. Kala-azar. **Tropical medicine an parasitology: Classic investigacions**, Cornel University Press, New York, 1978. p. 254-270.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. Review articles: parasitology supplement. **Nature**, v. 237, p.595-600, 1978.

LOWRY, O.H. et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. **Journ. Biol. Chem.**, v. 193, p. 265-275, 1951.

MARZOCHI, M.C.A. et al. Leishmaniose visceral – Calazar. **J. Bras. Med.**, v. 41, p. 69, 1981.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F.; SCHUBACH, A. O. Leishmaniose tegumentar americana. In: CIMERMAN, B.;CIMERMAN, S. **Parasitologia humana e seus fundamentos gerais**. São Paulo: Atheneu, 2005.

MEDEIROS, I. M.; NASCIMENTO, E.L.T. do. Leishmaniose visceral. In: SALOMÃO, R.; PIGNATARI, A.C. **Infectologia**. São Paulo: Manole, 2004. p.301-313.

MONTEIRO, O.; LACERDA, M.M.; ARIAS, J. Controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 27, p. 67-72, 1994.

MORENO, E.C. et al. Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in na urban área of Minas Gerais State. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 38, p. 460-463, 2005.

NAPIER, L. E. Cure in Kala-azar. **Indian Med. Gazette**, v. 59, p. 492-504, 1924.

NASCIMENTO, M.D.S.B. et al. Aspectos epidemiológicos determinantes na manutenção da leishmaniose visceral no Estado do Maranhão - Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.29, p. 219-228, 2006.

OLIVEIRA, M. R. de; MACIEL, J. N. Aspectos Socioeconômicos da Leishmaniose Visceral em João Pessoa - Paraíba. **R. bras. Ciênc. Saúde**, v.7, n.1, p.63-70, jan./abr., 2003. Disponível em: <<http://www.bireme.br/>>. Acesso em: 26 abr. 2009.

PAMPIGLIONE, S. et al. Studies on Mediterranean Leishmaniasis, asymptomatic cases of visceral Leishmaniasis. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 68, p. 447-453, 1974.

PASCOAL, V. P. M. **Estudo da influência da infecção por *Leishmania Chagasi* e do impacto da terapêutica específica eficaz no perfil da resposta imune celular de indivíduos portadores de leishmaniose visceral**. 2005, 212 f. Tese (Doutorado em Ciências, área de Biologia Celular e Molecular)- Instituto Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2005.

PÊSSOA, S. B. **Parasitologia Médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan, 1972.

PIMENTA, P.F.P. et al. A novel role for the peritrophic matrix in protection *Leishmania* from the hydrolytic activities of the sand fly midgut. **Parasitology**. v.115, p. 359-369, 1997.

REBÊLO, J.M.M. **Flebótomos vetores das leishmanioses**. São Luis: Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Biologia, 1999. 32 p.

REED, S.G. et al. Selection of a skin test antigen for American visceral leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.35, n. 91, p. 79-85, 1986.

RIBEIRO, J.M. Blood-feeding arthropods: live syringes or invertebrate pharmacologists? **Infect Agents Dis.**, 4: 143-152, 1995.

ROSAS FILHO, M. S. SILVEIRA, F. T. Epidemiologia, clínica e imunologia da infecção humana por *Leishmania (Leishmania) infantum* chagasi em área endêmica de leishmaniose visceral no Pará. **Rev. Paraense Med.** Belém, v.3, n.2, set. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo>>. Acesso em: 15 fev. 2009.

RYAN, J. R. et al. Spatial clustering and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in two endemic villages, Baringo district, Kenya. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 74, n. 2, p. 308-317, 2006.

SANTOS, S.O. et al. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American Visceral Leishmaniasis. **Med. Vet. Entomol.**, v.12, p. 315-7, 1998.

SHERLOCK, I.A.; GUITTON, N. Observações sobre o calazar em Jacobina, Bahia IV Variação horária e estacional do *Phlebotomus longipalpis*. **Rev. Bras. Mal. Doenças Trop.** v. 21, p. 715-728, 1969.

SILVA, A.R et al. Leishmaniose Visceral (calazar) na Ilha de São Luis, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.30, p.359-368, 1997.

_____. Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral na Ilha de São Luis, estado do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Med. trop.**, Uberaba, v. 41, n. 4, jul./ago., 2008.

SIMPLÍCIO, A. et al. Leishmaniose Visceral no Brasil: análise epidemiológica nos últimos 16 anos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, p. 298 , 2002.

SOKAL, J.E. et al. Measurement of delayed sign test responses. **New England J. Med.**, n. 293, p. 501-2, 1975.

SOUZA, C. M. **As leishmanioses no município de Belo Horizonte:** estudos entomológicos e iogeográficos visando à vigilância epidemiológica, 2005. 158 f. Tese (Doutorado) - Instituto Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2005.

TEODORO, U. et al. Impacto de alterações ambientais na ecologia de flebotomíneos no sul do Brasil. **Cad. Saúde Publ.** Rio de Janeiro, v.15, n. 4, 1999.

WALTERS, L.L. Leishmania differentiation in natural and unnatural sand fly hosts. **J. Eukaryot Microbiol.** n. 40, p.196-206, 1993.

WALTERS, L.L. et al. Peritrophic envelopes of *Lutzomyia spinicrassa* (Diptera: *Psycodidea*). **J. Med. Entomol.**, n. 32, p.711-725, 1995.

WERNECK, G. L. et al. Assessment of the Effectiveness of Control Strategies for Visceral Leishmaniasis in the City of Teresina, State of Piauí, Brazil: Baseline Survey Results – 2004. **Epidemiol. serv. Saúde**, Brasília, v.17, n. 2, p.87-96, abr./jun., 2008.

WIJEYARATNE, P. M; ARSENAULT J.; MURPHY, C.J. Endemic disease and development: the leishmaniasis. **Acta Trop.** v. 56, p. 349- 64, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Control of leishmaniasis.** Geneva: WHO, 1990. 158 p. (Technical Report Serie, 793).

_____. **Manual of Visceral Leishmaniasis Control.** Division of Control of Tropical Diseases, Geneva, 1996.

_____. **Leishmaniasis.** Geographical distribution, 2000.

_____. Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. **Weekly epidemiol. record.** n.77, p. 365-372, 2002.

APÊNDICES

APÊNDICE A

FICHA PARA CENSO

Infecção por *Leishmania (L.) chagasi* em área de ocupação recente num município endêmico de Leishmaniose Visceral, no Estado do Maranhão, Brasil.

Coordenadora: Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas. UFMA

Nº da ficha: _____ Data do preenchimento: ____/____/____

Localidade: _____ Agente de Saúde da família _____

Chefe da família _____ Apelido: _____

Endereço (rua, nº, quadra, nº da FNS, etc) _____

Ponto de referência _____

Total de moradores da casa: _____

DADOS DOS MORADORES:

01 – Nome _____ D.N. ____/____/____

02 – Nome _____ D.N. ____/____/____

03 – Nome _____ D.N. ____/____/____

04 – Nome _____ D.N. ____/____/____

05 – Nome _____ D.N. ____/____/____

06 – Nome _____ D.N. ____/____/____

07 – Nome _____ D.N. ____/____/____

08 – Nome _____ D.N. ____/____/____

09 – Nome _____ D.N. ____/____/____

10 – Nome _____ D.N. ____/____/____

11 – Nome _____ D.N. ____/____/____

12 – Nome _____ D.N. ____/____/____

EXISTEM CÃES NA CASA? SIM (1) NÃO (2) QUANTOS? _____

RESPONSÁVEL PELO CENSO: _____

APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO

Infecção por *Leishmania (L.) chagasi* em área de ocupação recente num município endêmico de Leishmaniose Visceral, no Estado do Maranhão, Brasil.

Coordenadora: Profa. Dra. Arlene de Jesus Mendes Caldas. UFMA

Ficha n.º _____

Data do preenchimento ___/___/___

I. IDENTIFICAÇÃO DO CHEFE DA FAMÍLIA

1. Nome: _____	Apelido _____	
2. Data de nascimento ___/___/___	Idade (0) Não registrada	Idadechefe _____
3. Sexo (1) Masculino (2) Feminino		Sexochefe _____
4. Grau de instrução (1) Analfabeto (2) 1º Grau incompleto (3) 1º Grau completo (4) 2º Grau incompleto (5) 2º Grau completo (6) 3º Grau incompleto (7) 3º Grau completo (9*) Não se aplica (10) Não registrado		Gichefefam _____
5. Residência atual (1) Maresia (2) Marisol (3) Pantoja (4) Não registrado		Residual _____
6. Ponto de referência _____		Pref _____
7. Tempo de residência na localidade (1) < de 1 mês (2) 1-5 meses (3) 6-24 meses (4) 25-70 meses (5) 71- 180 meses (6) 181 meses ou mais		Tempatual _____
8. Última procedência (1) Capital (2) Municípios da Ilha de São Luís (3) Outros municípios do estado (4) Outros estados (5) Outros bairros da Raposa (6) Não registrado (7) Não se aplica		Últiproced _____
9. Há quanto tempo (1) < de 1 mês (2) 1-5 meses (3) 6-24 meses (4) 25-70 meses (5) 71- 180 meses (6) 181 meses ou mais		Tempproced _____

II. DADOS SOCIOECONÔMICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E AMBIENTAIS DA FAMÍLIA

10. Número de pessoas residentes na casa _____		Nº pessoas _____
11. Quantas pessoas trabalham na casa (1) uma (2) duas (3) três (4) quatro ou mais (5) não se aplica (nenhuma) (6) não registrado		Pessoatrab _____
12. Renda familiar mensal em salário mínimo (SM): (1) < 1 SM (2) um a dois SM (3) três a quatro SM (4) > 4 SM (5) Não registrado		Rendafam _____
13. Número de cômodos da residência (1) Um (2) Dois (3) Três (4) Quatro (5) Cinco (6) Mais de cinco (7) não registrado		Cômodos _____
14. Cobertura da residência (1) Telha (2) Palha (3) Laje (4) Outro (5) Telha e palha (6) Telha e laje (7) Não registrado		Cobertura _____
15. Tipo de parede da residência (1) Alvenaria (2) Palha (3) Taipa (4) Adobe (5) outro (6) Alvenaria e taipa (7) Alvenaria e adobe (8) Palha e taipa (9) Não registrado		Parede _____
16. Tipo de piso da residência (1) Cerâmica (2) Cimento (3) Chão batido (4) Outro (5) Cimento e chão batido (6) Cerâmica e chão batido (7) Não registrado		Piso _____
17. Luz elétrica na residência (1) Sim (2) Não (3) Não registrado		Luz _____
18. Procedência da água usada para beber (1) Rede pública (2) Poço (3) Rio, riacho (4) Outros (5) Não registrado		Água _____
19. Destino do lixo (1) Coleta pública (2) À céu aberto (3) Queimado (4) Enterrado (5) Queimado e enterrado (6) À céu aberto e queimado (7) À céu aberto e enterrado (8) Não registrado		Lixo _____
20. Destino dos dejetos (1) Rede de esgoto (2) Fossa séptica (3) Fossa negra (4) Vala (5) Mato (6) Outro (7) Não registrado		Dejetos _____
21. Borrifação do domicílio (1) Sim (2) Não Quando (1) < de 1 mês (2) 2-15 meses (3) 16 meses ou mais (4) Não se aplica (5) Não registrado		Borri ___ Qdo _____
22. Criação de animais domésticos na casa (1) Sim (2) Não (3) Não registrado		Anidom _____
23. Tipo de animal criado (1) Cão (2) Gato (3) Cão e gato (4) Cão e		Tipanimal _____

outros ¹ (5) Gato e outros ² (6) Outros (7) Não registrado (8) Nenhum (9) Cão, gato e outros Obs: 1-exceto o gato; 2- exceto o cão	
24. Presença de animais próximo de sua casa (1)Sim (2)Não (3) Não registrado	Aniprox_____
25. Tipo animais próximo à casa (1)Cão (2)Gato (3) Cão e gato (4) Cão e outros ¹ (5) Gato e outros ² (6) Cão, gato e outros (7) Outros (8) Não registrado (9) Não se aplica Obs: 1-exceto o gato; 2- exceto o cão	Tipaniprox_____
26. Presença de chiqueiro próximo a casa (1)Sim (2)Não (3) Não registrado	Chiqueiro_____
27. Presença de galinheiro próximo a casa (1)Sim (2)Não (3) Não registrado	Galinheiro_____
28. Arrupiado (flebotomíneo) dentro/fora da casa (1)Sim (2)Não (3) Não registrado	Arrupiado_____
29. Presença de criadouros de mosquito (1)Sim (2)Não (3)Ignorado (4) Não registrado	Criamosq_____
30. A residência próximo a (1)Terrenos alagados (2)Esgoto a céu aberto (3)Rio, lago (4)Lixeiro (5)Mata (6)Criação galinhas (7) Citou mais de uma opção (8) Não registrado (9) Criação de porcos	Locresid_____
31. Casos de Calazar na família (1)Sim (2)Não (3)Ignorado (4) Não registrado	Calazarfam_____
32. Casos de calazar na vizinhança no último ano (1)Sim (2) Não (3) Não registrado	Calazarvizin_____

III. DADOS DO PARTICIPANTE

33. Nome _____ Apelido _____	
34. Última procedência (1) Capital (2) Municípios da Ilha de São Luís (3) Outros municípios do estado (4)Outros estados (5) Outros bairros da Raposa (6) Não registrado (7) Não se aplica	Proced_____
35. Local de residência (1) Maresia (2) Marisol (3) Pantoja (4) Não registrado	Locre _____
36. Tempo de residência na área (1) < de 1mês (2) 1-5 meses (3) 6-24 meses (4) 25-70 meses (5) 71- 180 meses (6) 181 meses ou mais	Temporesid_____
37. Sexo () 1.Masculino 2.Feminino	Sexo
38. Cor () 1.Branca 2.Preta 3.Parda 4. Não registrada	Cor
39. Data do nascimento ____ / ____ / ____ Idade (0) Não registrada	Idade
40. Costuma brincar/ficar ao redor da casa no final da tarde (1)Sim (2)Não (3) Não registrada	Brincar/ficar_____
41. Usa mosquiteiro para dormir (1)Sim (2)Não (3) Não registrada	Mosquiteiro
42. Utilização de produtos tradicionais como repelentes: (1)Sim (2)Não (3) Não registrada	Repelentes_____
43. Lugar do banho (1) Banheiro dentro de casa (2)Banheiro fora de casa (3)Quintal (4)Outro	Banho
44. Horário do banho (1) 6 – 12 hs (2) 13 – 18 hs (3) 19 -24 hs. (4) Todos os horários (5) Manhã e tarde (6) Manhã e Noite (7) Tarde e noite (8) Não registrado	Horabanho
45. Atividade principal (1) Estudante (2) Dona de casa (3) Pescador (4) Autônomo (5) Aposentado (6) Desempregado (7) Outros (8) Não se aplica (9) Não registrado	Ativprinc_____
46. Situação conjugal (1)Solteiro (2)casado (3)Mora junto (4)Separado (5)Viúvo (6)Não se aplica (7) Não registrado	Situconj_____

47. Sabe ler e escrever (1)Sim (2)Não (3) Não se aplica (4) Não registrado	Leresc
--	--------

IV. PRIMEIRO EXAME FÍSICO

48. Data / /	
49. Peso (0) Não registrado	Peso1
50. Altura (0) Não registrado	Altura1
51. Linfonodos palpáveis () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Linfonodos1
52. Localização linfonodos (1) Cervical (2) Axilar (3) Inguinal (4) Cervical e axilar (5) Cervical e inguinal (6) Axilar e inguinal (7) Não se aplica (8) Cervical, axilar e inguinal (9) Não registrado	Loclinfo1
53. Hepatomegalia () 1.Sim 2.Não (3) Não registrado	Hepato1
54. Tamanho da Hepatomegalia RCD AX (1) 1 a 2 cm (2) 3 a 4 cm (3) 5 a 6 cm (4) 7 cm ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	Thepa1
55. Esplenomegalia () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Espleno1
56. Tamanho da esplenomegalia RCE (1) 1 a 2 cm (2) 3 a 4 cm (3) 5 a 6 cm (4) 7 cm ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	TesplenoRCE1
57. Febre () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Febre1
58. Duração da febre (1) 1 dia (2) 2 a 3 dias (3) 4 a 10 dias (4) 11 dias ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	Durafebre1
59. Perdeu de peso () 1.Sim 2.Não 3. Ignorado 4. Não registrado	Ppeso1
60. Peso perdido (1) 1 a 3 kg (2) 4 a 7kg (3) 8 a 10 kg (4) 11kg ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	Pesoperd1
61. IDRM 1 () 1. Positivo 2. Negativo 3. Não registrado	IDRM1
62. ELISA anti-leish 1 () 1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizou	ELISA α -leish 1
63. ELISA anti-saliva 1 () 1. Positivo 2. Negativo	ELISA α -saliva 1
64. LVA () 1. Sim 2. Não 3. Não registrado	LVA1
65. Quando LVA?	QdoLVA1
66. Outras alterações	
67. Conduta	

V - EXAMES REALIZADOS

Exames	Data realização	Data do resultado	Resultado
ELISA (anti- <i>Leishmania</i>) 1			
IDRM 1			
ELISA (anti -Saliva) 1			
OBS:			

VI. SEGUNDO EXAME FÍSICO

68. Data / /	
69. Peso (0) Não registrado	Peso2
70. Altura (0) Não registrado	Altura2
71. Linfonodos palpáveis () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Linfonodos2
72. Localização linfonodos (1) Cervical (2) Axilar (3) Inguinal (4) Cervical e axilar (5) Cervical e inguinal (6) Axilar e inguinal (7) Não se aplica (8) Cervical, axilar e inguinal (9) Não registrado	Loclinfo2_____
73. Hepatomegalia () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Hepato2
74. Tamanho da Hepatomegalia RCD AX (1) 1 a 2 cm (2) 3 a 4 cm (3) 5 a 6 cm (4) 7 cm ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	Thepa2
75. Esplenomegalia () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Espleno2
76. Tamanho da esplenomegalia RCE (1) 1 a 2 cm (2) 3 a 4 cm (3) 5 a 6 cm (4) 7 cm ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	TesplenoRCE2_____
77 Febre () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	Febre2
78. Duração da febre (1) 1 dia (2) 2 a 3 dias (3) 4 a 10 dias (4) 11 dias ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	Durafbre2_____
79. Perdeu de peso () 1.Sim 2.Não 3. Ignorado (4) Não registrado	Ppeso2
80. Peso perdido (1) 1 a 3 kg (2) 4 a 7kg (3) 8 a 10 kg (4) 11kg ou mais (5) Não se aplica (6) Não registrado	Pesoperd2_____
81. IDR2 () 1. Positivo 2. Negativo	IDRM2
82. ELISA anti-leish 2 () 1. Positivo 2. Negativo (3) Não realizou	ELISA α -leish 2
83. ELISA anti-saliva 2 () 1. Positivo 2. Negativo	ELISA α -saliva 2
84. LVA () 1.Sim 2.Não 3. Não registrado	LVA2
85. Quando LVA?	QdoLVA2
86. Outras alterações _____ _____	
87. Conduta _____ _____	

VII - EXAMES REALIZADOS

Exames	Data realização	Data do resultado	Resultado
ELISA (anti- <i>Leishmania</i>) 2			
IDRM 2			
ELISA (anti-Saliva) 2			
OBS.:			

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Infecção por *Leishmania (L.) chagasi* em área de ocupação recente num município endêmico de Leishmaniose Visceral, no Estado do Maranhão, Brasil.

Coordenadora: Prof^a Ms. Dorlene Maria Cardoso de Aquino. UFMA

O objetivo desta pesquisa é estudar, em adultos e crianças a infecção por *Leishmania (L.) chagasi*. A infecção pode evoluir para o calazar, doença comum onde você reside e que pode ser fatal se não tratada. Nós estamos convidando você e a sua família para participarem deste estudo, porque vocês residem em uma região onde o calazar é comum. Nós acompanharemos sua família com visitas domiciliares, com objetivo de identificar se alguém da família foi infectada pelo parasita que causa calazar. Para isto, solicitamos que você doe um pouco de sangue (aproximadamente uma colher de sobremesa = 5cc) que será usado para avaliar a resposta imune ao parasita que causa o calazar. Nós também realizaremos o teste intradérmico para determinar exposição ao parasita que causa a doença. Se alguém apresentar algum sinal de doença será encaminhado a um centro de saúde ou hospital para realização de exames laboratoriais específicos e tratamento, caso seja necessário.

PROCEDIMENTOS

Abaixo estão descritos os procedimentos a serem seguidos para aqueles que concordarem em participar do estudo:

1. Responder um questionário referente às condições de sua moradia e de sua saúde;
2. Realização de exame físico;
3. Doação de sangue. Nós faremos a limpeza do seu braço com álcool e em seguida usaremos o torniquete. Nós coletaremos sangue do seu braço utilizando técnica estéril.
4. O teste intradérmico será realizado através da colocação dos antígenos de leishmania (teste de Montenegro) na face anterior do antebraço, utilizando seringas de 1cc. Você deverá retornar após 48 horas para avaliar a resposta. Nesse mesmo dia lhe entregaremos o resultado do teste. Os demais exames serão entregues após quatro semanas pelo agente de saúde que visita a sua casa.

RISCOS

Os riscos possíveis associados à participação neste estudo:

- relacionados à coleta de sangue são sangramentos ou equimoses, infecção e desmaio que são extremamente raros;
- relacionados ao teste cutâneo são infecção e uma área grande de endurecimento cujo tratamento será feito utilizando medicação em creme.

BENEFÍCIOS

Os benefícios em participar deste estudo são que você e os membros de sua família serão monitorizados para avaliar se apresentam algum sinal de infecção ou de calazar. Infecção significa que você entrou em contato com o parasita (identificado pelo exame de sangue e/ou teste intradérmico positivos), mas não apresenta sinais ou sintomas da doença. No Calazar, o teste intradérmico está negativo, o exame de sangue positivo e a pessoa apresenta sinais e sintomas da doença.

Para os doadores de sangue, não há benefício aparente. No entanto, espera-se que o resultado desde estudo ajude a planejar medidas mais efetivas para o controle do calazar.

Se você apresentar algum problema simples de saúde, será tratado pelos médicos do projeto ou encaminhado a um serviço de saúde, se o problema for mais grave. Não haverá ônus para você em decorrência dos testes que realizaremos. Este estudo não o reembolsará por sua participação.

TEMPO DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO.

A sua participação no estudo será de 18 meses a contar do primeiro dia dos exames. Você será examinado a cada seis meses e na ocasião, coletaremos nova amostra de sangue e realizaremos o teste intradérmico. Se você apresentar sinais e/ou sintomas de calazar, faremos outros exames para saber se você desenvolveu a doença. Se o diagnóstico for positivo, você será encaminhado a um serviço de referência para tratamento e acompanhamento. Toda medicação para o tratamento do calazar será fornecida gratuitamente.

CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO

O registro da participação neste estudo será mantido confidencial. Nós guardaremos os registros de cada indivíduo, em sala trancada, e somente os profissionais trabalhando na equipe terão acesso a estas

informações. Cada indivíduo receberá um número para ser utilizado no laboratório. Se qualquer relatório ou publicação resultar deste trabalho, a identificação do paciente não será revelada. Resultados serão relatados de forma sumarizada e o indivíduo não será identificado.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Toda participação é voluntária. Não há penalidade para alguém que decida não participar neste estudo. Ninguém também será penalizado se decidir desistir de participar do estudo, em qualquer época. O tratamento para calazar não será diferente caso você decida participar ou não desta pesquisa.

ESCLARECIMENTOS

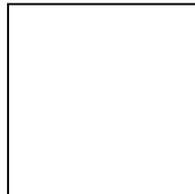
Estimulamos que você faça perguntas a respeito da pesquisa, sempre que você achar necessário. Se você quiser mais esclarecimentos a respeito da pesquisa ou se surgir alguma dúvida, entre em contato com as Prof^{as} Doralene Aquino ou Arlene Caldas, no Depto. De Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão- UFMA, pelo telefone (3231-5789).

Nome da pessoa (*letra de forma*): _____

Responsável

Testemunha

Impressão digital para aqueles que não sabem escrever.



COMPROMISSO DO INVESTIGADOR

Eu discuti as questões acima apresentadas com os indivíduos participantes no estudo ou com o seu representante legalmente autorizado. É minha opinião que o indivíduo entende os riscos, benefícios e obrigações relacionadas a este projeto.

São Luis-MA, ____ de _____ de 2006.

Assinatura do Pesquisador

ANEXO

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº. 249/06

Pesquisador (a) Responsável: Arlene de Jesus Mendes Caldas

Equipe executora: Arlene de Jesus Mendes Caldas

Tipo de Pesquisa: Projeto de Pesquisa

Registro do CEP: 192/06 Processo Nº. 33104-444/2006

Instituição onde será desenvolvido: Município de Raposa

Grupo: III

Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia 21.08.2006 o processo Nº. 33104-444/2006, referente ao projeto de pesquisa: “**Infecção por L. chagasi em área de ocupação recente num município endêmico de Leishmaniose Visceral no Estado do Maranhão, Brasil**”, tendo como pesquisadora responsável Arlene de Jesus Mendes Caldas, cujo objetivo geral é “**Avaliar se aspectos relacionados com exposição humana aos flebótomos, variabilidade genética de moléculas chave e a resposta imune da população humana interferem na progressão infecção para doença na leishmaniose visceral humana.** Na metodologia: Trata-se de um estudo prospectivo do tipo coorte. Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Lembramos a V.Sª que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalidade alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, e deve receber uma cópia do TCLE, na íntegra, por ele assinado. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à ANVISA, quando for o caso, junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 21/08/2007 e ao término do estudo, gravado em CD ROM.

São Luis, 21 de agosto de 2006.

Wildoberto Patista Gurgel
Ética humana habita est

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1223

E-mail huufma@huufma.br