

AIDALUCY DO SOCORRO COSTA DE ATHAYDE

FORMA OLIGOSSINTOMÁTICA DA LEISHMANIOSE
VICERAL AMERICANA: ASPECTOS CLÍNICO E
SOROEPIDEMIOLÓGICO.

BELEM-PARA
2003

AIDALUCY DO SOCORRO COSTA DE ATHAYDE

**FORMA OLIGOSSINTOMÁTICA DA LEISHMANIOSE
VISCERAL AMERICANA: ASPECTOS CLÍNICO E
SOROEPIDEMIOLÓGICO.**

**BELÉM - PARÁ
2003**

616.9364
A865 f
DIS

AIDALUCY DO SOCORRO COSTA DE ATHAYDE

**FORMA OLIGOSSINTOMÁTICA DA LEISHMANIOSE
VISCERAL AMERICANA: ASPECTOS CLÍNICO E
SOROEPIDEMIOLÓGICO.**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado
do Núcleo de Medicina Tropical – Universidade
Federal do Pará, como requisito parcial para
a obtenção do grau de Mestre em clínica das
Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Tobias Silveira.

BELÉM – PARÁ
2003

616.9364
A 865 X
DIS

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Athayde, Aidalucy do Socorro Costa de

Forma oligossintomática da leishmaniose visceral americana : aspectos clínico e soroepidemiológico / Aidalucy do Socorro Costa de Athayde; orientador, Fernando Tobias Silveira. – Belém : [s.n.], 2003.

94f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, 2003.

1. Leishmaniose visceral. 2. Universidade Federal do Pará. I. Título.

CDD: 21. ed.: 616.9364

Aidalucy do Socorro Costa de Athayde

“Forma oligossintomática da leishmaniose visceral americana: aspectos clínico e soroepidemiológico.”

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Clínica das Doenças Tropicais.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Arival Cardoso de Brito (NMT/UFPA)

Prof. Dr. Cláudio Sérgio Carvalho de Amorim (NMT/UFPA)

Prof. Dr. Manoel Barbosa Rezende (NMT/UFPA)

Prof. Dr. Cláudio Salgado Guedes - Suplente (UEPA)

Julgado em:-----/ -----/ -----

Conceito: -----

Ao Dr. Fernando Tobias Silveira, pela valiosa
contribuição científica a este trabalho e dedicação incansável à
pesquisa em nosso estado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, “maestro” da minha vida.

Ao meu esposo Guilherme e filho Eduardo Henrique, pelo carinho e compreensão a mim dedicados, nas ocasiões em que houve necessidade de privá-los da minha companhia para realização deste trabalho.

Ao Dr. Fernando Tobias Silveira, meu orientador, pelas críticas e ensinamentos de ciência e de vida, sempre pertinentes, e principalmente, pelo exemplo de um verdadeiro homem de bem.

Aos meus pais Arnaldo e Leonor, pelos valores pessoais compartilhados, fundamentais na realização das várias etapas deste trabalho; e aos meus irmãos Arnaldo e Leonardo, pelo apoio e incentivo.

Ao Dr. Cláudio Sérgio Amorim, coordenador do Mestrado em Medicina Tropical pelo empenho no fortalecimento do curso em nossa região, e ao sensato auxílio e aconselhamento na fase inicial desta pesquisa.

Ao Dr. Habib Fraiah Neto, pela luta para uma melhor qualidade do Mestrado em Medicina Tropical, e atenção dispensada a cada mestrando.

Ao Instituto Evandro Chagas, na pessoa dos estagiários e dedicados funcionários do serviço de parasitologia, em especial a Sra. Zuíla Côrrea responsável pelos procedimentos laboratoriais.

À enfermeira Viviana Cláudia Conceição, parceira na fase exaustiva de coleta de dados no campo.

À Secretaria de Saúde de Barcarena e a todos os seus funcionários, que contribuíram para realização deste trabalho, direta ou indiretamente.

À generosidade e compreensão da minha chefe direta Marta Giane Machado Torres, quanto à flexibilidade nos horários de trabalho.

À amiga e grande incentivadora Miriam Castelo Branco.

À amiga Elisabeth Vasconcelos Andrade, pelo fundamental auxílio na revisão do texto.

Aos colegas Joaquim Neves, Maria do Socorro Azevedo e Kléber (esposos), Yara Lins e Valéria Azevedo pela amizade necessária para o cumprimento de mais esta etapa em minha vida profissional.

A Maria Tereza (Tetê), bibliotecária da UEPA, pela valiosa orientação quanto à formatação das referências bibliográficas.

A Mariseth Coelho pela relevante ajuda, quanto à orientação no tratamento estatístico dos dados.

Às sobrinhas do coração: Raphaella e Daiene, pelo auxílio na fase de formatação do trabalho.

Aos moradores da localidade Cabresto, que colaboraram com esta pesquisa, no intuito de melhorar a saúde coletiva.

“Bem–aventurado o homem que acha
sabedoria, e que adquire conhecimento”.

(Rei Salomão)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	12
1.2	CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS.....	20
1.2.1	DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	20
1.2.2	AUXÍLIO LABORATORIAL.....	22
1.2.3	PECULIARIDADES DA LVA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA.....	25
1.2.4	SITUAÇÃO DA LVA NO MUNICÍPIO DE BARCARENA.....	26
1.3	JUSTIFICATIVA.....	28
2	OBJETIVOS.....	29
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	30
3.1	DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO.....	30
3.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	31
3.3	OPERACIONALIZAÇÃO.....	32
3.4	PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS.....	33
3.5	ANÁLISE DE DADOS.....	35
4	RESULTADOS	36
5	DISCUSSÃO.....	64
6	CONCLUSÃO.....	73
	ANEXOS.....	74
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

LISTA DE TABELAS

TABELA 01	Distribuição da população da localidade Cabresto por faixa etária, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.....	37
TABELA 02	Distribuição dos indivíduos da comunidade Cabresto segundo a localidade em que nasceram.....	39
TABELA 03	Distribuição dos indivíduos da população de Cabresto segundo o tempo (anos) de moradia na localidade.....	41
TABELA 04	Distribuição da população da localidade Cabresto por atividade produtiva, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.....	43
TABELA 05	Frequência dos tipos de moradia dos habitantes da localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.....	47
TABELA 06	Distribuição do número de habitantes da população estudada por residência, na localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.....	49
TABELA 07	Prevalência da infecção por <i>L. (L.) chagasi</i> em humanos, na localidade Cabresto, no início (janeiro/2001 e no final do estudo (janeiro/2002..	53
TABELA 08	Distribuição da população de infectados por faixa etária e sexo, na localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.	55
TABELA 09	Comparação de sinais e sintomas entre os indivíduos infectados e não infectados por <i>L. (L.) chagasi</i> , na localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.....	58
TABELA 10	Comparação da frequência de sinais e sintomas clínicos entre os indivíduos infectados desde o início do estudo e dos infectados, na localidade Cabresto.....	60
TABELA 11	Comparação de sinais e sintomas clínicos ocorridos entre os indivíduos recentemente infectados pela <i>L. (L.) chagasi</i> e os não infectados, na localidade Cabresto.....	61
TABELA 12	Comparação de sinais e sintomas clínicos ocorridos entre os indivíduos soropositivos desde o momento inicial do estudo e naqueles com infecção mais recente.....	62

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01	Mapa do município de Barcarena-PA.....	30
FIGURA 02	Distribuição da população da localidade Cabresto, pelo sexo.....	36
FIGURA 03	Distribuição da população da localidade Cabresto, por faixa etária.....	38
FIGURA 04	Local de nascimento dos indivíduos residentes na localidade Cabresto.	40
FIGURA 05	Tempo de moradia (em anos) dos indivíduos da localidade Cabresto...	42
FIGURA 06	Atividades produtiva desenvolvida pela população de Cabresto.....	44
FIGURA 07	Nível de conhecimento da população da localidade Cabresto sobre a doença (LVA).....	45
FIGURA 08	Frequência de indivíduos que conheciam e não conheciam o inseto vetor da LVA ("tatuquira").....	46
FIGURA 09	Tipos de moradia mais encontrados na localidade Cabresto.....	48
FIGURA 10	Distribuição dos indivíduos da localidade Cabresto por residência.....	50
FIGURA 11	Frequência de indivíduos que têm familiar doente (LVA clássica).....	51
FIGURA 12	Frequência de residências com cães, na localidade Cabresto.....	52
FIGURA 13	Taxa de prevalência da infecção por <i>L. (L.) chagasi</i> em humanos, no início e no final do estudo, na localidade Cabresto.....	54
FIGURA 14	Frequência de indivíduos infectados na localidade Cabresto, distribuídos segundo o sexo e a faixa etária.....	56
FIGURA 15	Área de maior concentração de residências, na localidade Cabresto. (Anexo 04).....	79
FIGURA 16	Local utilizado para o exame clínico e coleta de material (sangue) da população, na localidade Cabresto. (Anexo 05).....	80
FIGURA 17	Exame clínico de criança pertencente à localidade Cabresto. (Anexo 06).....	81
FIGURA 18	Coleta de sangue para o exame de Imunofluorescência Indireta. (Anexo 07).....	82
FIGURA 19	Uma das famílias da localidade Cabresto aguardando atendimento. (Anexo 08).....	83
FIGURA 20	Morador da localidade Cabresto e seus meios de transporte (bicicleta e búfalo).(Anexo 09).....	84
FIGURA 21	Igarapé Cabresto (braço do rio Acará), fonte de água doce para a comunidade Cabresto. (Anexo 10).....	85
QUADRO 01	Frequência de LVA/ município de Barcarena, período de jan.2002 a set.2002.....	27
QUADRO 02	Análise discriminante das variáveis (sexo, idade e tipo de moradia) nos indivíduos oligossintomáticos da localidade Cabresto, no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2001.....	57
QUADRO 03	Caracteres pessoais, tempo de moradia, presença de doença (LVA) na família e títulos sorológicos dos infectados da forma oligossintomática, na localidade Cabresto.....	63

RESUMO

A leishmaniose visceral americana (LVA) é doença infecciosa, não contagiosa de evolução crônica, com altos índices de morbi-mortalidade, sendo o Brasil detentor de 90% dos casos notificados no continente Americano. No entanto, ainda não estão esclarecidos de forma objetiva os sinais e sintomas da forma subclínica da doença, ocasionando retardo ou confusão no diagnóstico da infecção. Neste sentido, o presente trabalho propôs-se a acompanhar clínica e sorologicamente a população previamente definida, a fim de caracterizar a forma oligossintomática da LVA e estudar a prevalência e incidência da infecção. Foram acompanhados 307 indivíduos infectados ou não pela *Leishmania chagasi*, crianças e adultos, pertencentes a 61 famílias, moradores da localidade Cabresto, Barcarena-Pará, triados através de exame clínico e laboratorial, com base na sorologia para LVA por técnica de imunofluorescência indireta, no período de janeiro/2000 a janeiro/2001. Para o cálculo da incidência da infecção e determinantes clínicos foram excluídos da amostra 06 pacientes que já haviam desenvolvido a forma clássica da doença em período anterior. A análise estatística foi realizada com auxílio do programa EPIINFO 6.04 e BioEstat 2.0 e os testes aplicados foram o Qui-quadrado, Teste Exato de Fisher e Teste G. No momento do primeiro exame (triagem sorológica), 34 (11%) pacientes tiveram sorologia positiva para a infecção, entretanto 06 desses pacientes já haviam desenvolvido as manifestações clássicas da LVA, transcorridos os 12 meses da pesquisa surgiram mais 09 indivíduos com sorologia positiva de títulos maiores ou iguais a 1/320, perfazendo um total de 43 (14%) pacientes infectados pelo parasito. Entre os pacientes infectados: as faixas etárias de maior concentração foram as de indivíduos jovens, até 24 anos de idade (44%); o sexo de maior predominância foi o sexo masculino com 28 (65,1%); os sinais e sintomas manifestos ou percebidos pelos indivíduos oligossintomáticos (5,5%), foram: palidez cutâneo-mucosa, adenite, sopro cardíaco, perda de peso, hepatomegalia, distensão abdominal e tosse. A taxa de incidência da infecção foi de 2,9%. Nenhum dos pacientes infectados apresentou exacerbação dos sintomas ou manifestou semelhança com a forma aguda da doença, durante os doze meses de estudo, mesmo quando apresentavam títulos mais elevados da sorologia, compatíveis com aqueles de pacientes da forma clássica da LVA.

ABSTRACT

The american visceral leishmaniasis (LVA) is a infectious disease, no contagious of chronic evolution and high mortality rate, being Brazil holder of 90% of the cases notified in the American continent. However, they still are not explained in an objective way the signs and symptoms of the subclinical infection, causing retard or confusion in the diagnosis of the disease. In this sense, the present work intended to previously accompany clinic and serologically the defined population, in order to characterize the subclinical form of LVA, and to study the prevalence and incidence of the infection. 307 individuals were accompanied, infected or not for the *Leishmania chagasi*, children and adults from 61 households, residents of the place Cabresto, Barcarena-Pará, selected through clinical exam and the specific antibodies was detected by immunofluorescence reaction, between january 2000 and january 2001. For the calculation of the incidence of the infection and clinical determinant were excluded of the sample 06 patients that had already developed the classic form of the disease, in previous period. The statistical analysis was accomplished with aid of aid of the program EPINFO 0.04 and BioEstat 2.0, and the applied tests were the Qui-square, Exact Test of Fisher and G Test. In the moment of the first exam (serologically selection), 34 (11%) patients had positive serologically for the infection, however 06 of those patient ones, they had already developed the classic manifestations of LVA, elapsed the 12 months of the research appeared more 09 individuals with positive serologically of larger titles or same to 1/320, making an full of 43 (14%) infected patients by the parasite. Among the infected patients: the age groups of larger concentration were the one of young individuals, up to 24 years of age (44%); the sex of larger predominance was the male with 28 (65,1%); the signs and obvious symptoms or noticed by the subclinical individuals (5,5%), they were: paleness cutaneous-mucous membrane, lymphadenopathy, heart alteration, hepatomegaly, abdominal larging and cough. The tax of incidence of the infection was of 2,9%. None of the infected patients presented exacerbation of the symptoms or similarity manifested with the sharp form of the disease, during the twelve months of study, same when they presented higher titles of the serologically compatible with to those of patients in the classic way of LVA.

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A leishmaniose visceral americana (LVA) ou “calazar americano” é uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica e arrastada por vários meses, podendo ultrapassar até um ano. O agente causal é um protozoário do gênero *Leishmania*, nas Américas, *Leishmania (Leishmania) chagasi*, transmitido através da picada de um inseto flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* (REY, 1997). A denominação “leishmaniose visceral” diz respeito ao viscerotropismo da *L.(L.) chagasi*, especialmente pelo fígado e baço, durante a evolução da infecção nos seus hospedeiros vertebrados susceptíveis, inclusive no homem (BADARÓ & DUARTE, 1997).

Na América, o primeiro registro de calazar data de 1913, no Paraguai, quando ainda só havia a suspeita da existência da doença naquele país. Naquela ocasião, foram achados por Mignome corpúsculos semelhantes a leishmanias em peça anatômica de um paciente procedente do Mato Grosso, no Brasil. Mas em 1926, Mazza & Cornejo confirmaram dois casos autóctones de LVA em crianças no Norte da Argentina (COSTA *et al*, 1995).

No Brasil, a LVA foi confirmada por Henrique Penna em 1934, quando realizou exame histopatológico em amostras de fígado de doentes que ele julgava serem portadores de febre amarela. Desta forma, surgiram os primeiros registros da doença no Brasil: 41 casos de LVA, sendo a maioria procedente do Nordeste. Entretanto, três desses casos eram do estado do Pará, ocorridos nos municípios de Abaetetuba e Moju (SILVEIRA *et al*, 1997).

Em 1936, o médico Evandro Chagas descreveu o 1º caso de LVA *in vivo*. Naquele mesmo ano ele presidiu a 1ª comissão nacional de investigação sobre leishmaniose visceral no Brasil. No ano seguinte, o agente infeccioso da LVA foi denominado de *L. (L.) chagasi* em sua homenagem (CHAGAS *et al*, 1937).

Quanto à taxonomia, o protozoário foi classificado como família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania*, complexo *donovani* que tem 3 espécies causadoras de doença no homem: *Leishmania (Leishmania) donovani*, *Leishmania (Leishmania) infantum* e *L. (L.) chagasi* (WHO, 1990).

O protozoário responsável pela infecção é um parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), que se apresenta de duas formas: uma flagelada ou promastigota e outra aflagelada ou amastigota (ARRUDA NETO, 1994).

A forma promastigota tem um formato fusiforme e apresenta duas extremidades afiladas, com um flagelo na porção anterior. Mede em torno de 10µm de comprimento, por 2,5µm de largura; é encontrada no tubo digestivo dos vetores flebotomíneos e em meio artificial de cultura. Também é esta forma que é inoculada na pele do hospedeiro vertebrado e que chega aos macrófagos. As formas promastigotas internalizam-se nos macrófagos, mais especificamente no interior do vacúolo parasitóforo, e transformam-se em amastigotas, que têm aspecto ovóide ou arredondado, desprovidas de flagelo; podem ser encontradas no interior das células do SFM dos vertebrados; medem cerca de 3 a 5 µm de comprimento por 2 a 3 µm de largura. Estas formas multiplicam-se por divisão binária (BADARÓ & DUARTE, 1997; LAINSON & SHAW, 1987).

O vetor responsável pelo elo entre o parasito e o hospedeiro é o inseto flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, que mede 3mm de comprimento, é sensível à luz solar direta e ao calor, e é conhecido na região Amazônica como “tatuquira”. A fêmea desse inseto tem preferência evidente por uma determinada fonte alimentar. E sua atividade se dá uma hora após o crepúsculo, esgotando-se aproximadamente, às 23:00h. Após o repasto sanguíneo, verifica-se um período de cerca de oito dias, desde o desenvolvimento dos ovários das fêmeas até a ovoposição; estando a longevidade desses insetos em torno de 45 a 60 dias (LAINSON *et al*, 1987; REY, 2000).

Nota-se que, após o período de maior umidade por maior precipitação de chuvas, que na Amazônia é mais comum nos primeiros meses do ano até o mês de junho, ocorre um incremento na população de flebótomos, que, segundo estudos de laboratório, levam aproximadamente 30 dias para evoluírem de ovo a inseto adulto. Cada fêmea tem capacidade aproximada de 4 repastos (DEANE & DEANE, 1955; LAINSON *et al*, 1985).

A LVA é uma zoonose primária de canídeos. O cão e a raposa participam do ciclo biológico da doença e contribuem para o desenvolvimento das formas evolutivas do parasito e surgimento da sintomatologia. Na Amazônia, é a raposa *Cerdocyon thous* o principal reservatório do parasito no ciclo silvestre da doença, e, no ciclo doméstico e peridoméstico, o cão (LAINSON *et al*, 1990; SILVEIRA, 1982).

No continente americano, a LVA ocorre desde o México até a Argentina, estando a maior concentração (98%) dos casos registrados no Brasil dos quais 90% ocorrem no Nordeste, com grande concentração nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí (BADARÓ, 1997; GERIN *et al* 2002). No período compreendido entre 1984 a 1994, foram notificados 14.964 casos de LVA no Brasil, que podem não corresponder à realidade, quando consideramos o grande absenteísmo de notificação em nosso país (ARRUDA NETO & FARHAT, 1994; FUNASA, 1999).

A LVA no Brasil assume caráter endemoepidêmico e, dependendo da região de ocorrência, recebe denominações como: “barriga d’água” e “birigui”. É mais freqüente em crianças com idade compreendida entre 0 – 9 anos, com maiores registros nos menores de 4 anos de idade. Quanto ao sexo, o masculino é o mais afetado (REY, 2000).

A doença tem apresentado uma crescente urbanização no Brasil, e sua ocorrência tem sido cada vez mais freqüente na periferia das grandes cidades, onde existem condições de pobreza e promiscuidade, face ao baixo nível sócio-econômico das populações, a exemplo do que ocorre nas cidades brasileiras de São Paulo, Rio de Janeiro, São Luís e Fortaleza (COSTA, 1995; MARZOCHI, 1994).

Com respeito à patogenia da LVA, há uma hiperativação policlonal dos linfócitos B, causando hipergamaglobulinemia e formação de imunocomplexos circulantes, que se depositam nos tecidos. Nos glomérulos causam glomerulonefrite leve ou nefrite intersticial de pouca importância clínica. Já as alterações ocorridas no fígado são conseqüentes a agregados de células inflamatórias, hipertrofia das células de Kupffer - sem formas amastigotas no citoplasma - e proliferação de feixes colágenos (ARRUDA NETO, 1994; WITTNER, 1992).

Sabe-se, portanto, que nos casos de LVA de longa duração, os pacientes podem desenvolver fibrose intralobular difusa. No pulmão, é comum ocorrer pneumonite intersticial. No baço, a congestão dos sinusóides e a reatividade do sistema fagocítico mononuclear são responsáveis pela esplenomegalia. Nos linfonodos ocorre hipertrofia dos seios marginais com parasitismo no interior dos macrófagos. Na medula óssea, os macrófagos são aumentados em número e volume e muito parasitados por formas amastigotas de *Leishmania*, mas os eosinófilos são escassos ou ausentes (CONOR & GIBSON, 1990; WHO, 1990).

No tocante à imunidade da LVA, há alteração tanto na imunidade celular quanto na humoral, mas a proteção é determinada pela resposta do tipo celular que favorece ou não a evolução da infecção. Há também grande quantidade de anticorpos das classes IgG e IgM no soro dos indivíduos doentes, resultando na elevação da fração γ -globulina, do padrão eletroforético de proteínas plasmáticas (ARRUDA NETO & FARHAT, 1994).

A LVA, como a maioria das infecções crônicas, caracteriza-se imunologicamente pela produção de subtipos de linfócitos TCD4+, que se polarizam em padrões Th1 ou Th2, em resposta aos antígenos específicos. As células T envolvidas na proteção à infecção são as do padrão Th1 que são capazes de secretar IL-2 e IFN- γ . Enquanto que as células do padrão Th2 que estão envolvidas na exacerbação da doença produzem predominantemente IL4 e IL10 em grande quantidade, sendo reversível sua produção após a cura do paciente (BADARÓ *et al*, 1994; CARVALHO *et al*, 1992; JONES *et al*, 1998; LANG *et al* 1994).

A literatura pertinente tem documentado uma acentuada redução no número de células T e linfócitos CD4+ na LVA clássica. Entretanto, o número de células CD4+ encontra-se normal em infecções recentes (PEARSON & SOUZA, 1995). Como anteriormente referido, ocorre também uma ativação de linfócitos B, o que resulta em produção excessiva de anticorpos específicos e inespecíficos a vários tipos de epítomos diferentes (CONTRAN *et al*, 1996; JONES *et al*, 1998).

Alguns estudos descrevem a possibilidade de ocorrer imunossupressão específica, que seria induzida pelo parasito durante a infecção ativa, e podem ser comparados aos resultados obtidos com o teste cutâneo de Montenegro, que também se apresenta negativo durante a infecção ativa. Já a positividade do teste de Montenegro se dá após a cura, quando são usados antígenos solúveis de *Leishmania donovani*. A imunidade é conferida ao paciente após a recuperação da doença, e é duradoura e efetiva (ARRUDA & NETO, 1994; PEARSON & SOUZA, 1995; WITTNER, 1992).

Quanto à evolução da doença no homem, cerca de 75% dos doentes são crianças. Em áreas endêmicas, não é raro que a doença alcance seus estágios mais avançados, sem o devido diagnóstico e tratamento, e nestas circunstâncias o paciente pode evoluir a óbito em 95% dos casos. Por outro lado, o tratamento pode ser eficaz em cerca de 98% dos casos que recebem atendimento adequado e precoce (MARZOCHI *et al*, 1994).

Na maioria dos casos, a doença tem evolução lenta, iniciando geralmente com febre de caráter irregular, moderada, que pode ser acompanhada de perda do apetite, emagrecimento, distensão abdominal (por aumento das vísceras), anemia, palidez cutânea, e linfadenopatia. Além desses sintomas, os doentes com LVA desenvolvem com frequência infecções oportunistas, principalmente as gastrointestinais e pulmonares, ocasionadas pelo comportamento deficiente da medula óssea e órgãos linfóides. Assim como complicações hemorrágicas, conseqüentes diminuição no número de plaquetas (WHO,1990).

O diagnóstico, além de clínico, pode ser realizado laboratorialmente, através de provas sorológicas: imunofluorescência indireta, e ELISA; e parasitológicas: esfregaço em lâmina com coloração pelo Giemsa, cultura, e inoculação em animais susceptíveis (SCOTT *et al*, 1991).

O diagnóstico diferencial pode ser feito com outras doenças que cursam de forma subaguda ou crônica, principalmente aquelas que evoluem com febre, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Nestes casos, a epidemiologia pode ser o diferencial. Mas, devido à imunossupressão, pode haver superposição de patologias. Portanto, as enfermidades que mais se assemelham com a LVA são: a esquistossomose mansônica, as leucoses, a febre tifóide, a malária, a enterobacteriose septicêmica prolongada, a tuberculose miliar, a doença de Chagas aguda, a brucelose, a histoplasmose e a esferocitose hereditária (REY, 2000).

A terapêutica é eficaz na maioria dos casos, desde que o diagnóstico seja o mais breve possível. A droga mais utilizada no Brasil é o antimoníato de meglumina (Glucantime®), com apresentação comercial em ampolas de 5 ml de solução, para o uso parenteral - intravenoso ou intramuscular; e contém 85mg do sal puro (antimoníato pentavalente - Sb^{V}) por ml (FUNASA, 1999; SILVEIRA *et al*, 1993).

Outras alternativas podem ser utilizadas no tratamento das formas instaladas da doença, como a Anfotericina B (Fungison®) que atua inibindo a síntese de membrana lipídica da parede celular de fungos e protozoários. Também são utilizados a Pentamidina, o Alopurinol, o Gama-Interferon e outras drogas com menor nível de prioridade, quando considerados seus efeitos deletérios em seres humanos (REY, 2000; THAKUR, 2001).

Os critérios utilizados para o controle de cura são basicamente clínicos, visto que os altos títulos de anticorpos no soro do paciente podem durar meses ou anos; em geral, o sintoma que primeiro desaparece é a febre, por volta do 5º dia de tratamento. Também há redução das visceromegalias e melhora visível do estado geral do doente. O seguimento dos pacientes tratados deve ser feito após 3, 6 e 12 meses, para, só então, ser anunciada a cura (BADARÓ & DUARTE, 1997).

Como medidas de controle da leishmaniose visceral americana, as equipes de trabalho atuam basicamente sobre os 3 pontos do ciclo biológico, quais são: medidas de controle ao vetor, medidas relacionadas ao reservatório e medidas relacionadas ao homem (ALENCAR & CUNHA, 1963).

As medidas de controle ao vetor têm o objetivo de manter os insetos longe dos domicílios e abrigos de animais domésticos. Para isso são desenvolvidas medidas educativas junto à população de susceptíveis, divulgando a importância de evitar o desmatamento desordenado e a utilização de inseticidas. Outra estratégia muito utilizada na região Amazônica é o uso de repelentes naturais, como as velas de óleo de andiroba e, ainda, a queima de sementes secas de açaí, nas proximidades ao domicílio (ALENCAR & CUNHA, 1963; NASCIMENTO *et al*, 1996; REITHINGER, 2002).

As medidas relacionadas ao reservatório só são factíveis quando o reservatório em questão é o cão doméstico que, se identificado doente, através de inquérito soropidemiológico, pode ser eliminado. Já as medidas relacionadas ao homem, visam não

à quebra do ciclo biológico, mas principalmente à saúde da coletividade, através de informação a respeito desse agravo e suporte terapêutico aos indivíduos já doentes (ALENCAR & CUNHA, 1963; PEARSON & SOUZA, 1995).

Para a prevenção de infecções oportunistas em pacientes sabidamente neutropênicos (com menos de 1500 neutrófilos/mm³), utilizam-se fatores estimuladores de colônias de granulócitos e monócitos recombinantes: GM – CSF (molgramostigma) e G – CSF (filgrastina) em tratamento adjuvante ao Sb^v. Esta associação tem se mostrado eficaz no tratamento deste grupo de pacientes, inclusive pacientes HIV positivos, pois reduz os efeitos colaterais dos antimoniais pentavalentes, diminuindo também o tempo de hospitalização dos doentes (ARIAS *et al*, 1996; LAGUNA, 1999; REY, 2000).

O emprego de vacinas eficazes contra a leishmaniose visceral americana vem sendo objeto de estudo e um alvo em comum de muitos países empenhados na “guerra” contra esta moléstia. As técnicas de hibridoma e engenharia genética vêm sendo aperfeiçoadas para que se isolem os antígenos comuns às diversas cepas de *Leishmania* (ARRUDA & NETO, 1994; CROFT & YARDLEY, 2002; GRADONI, 2001; JENSEN *et al*, 2001).

Pesquisadores da Universidade de San Antonio no Texas (USA) têm testado a eficácia, no homem, de um modelo de vacina contra a LVA, desenvolvido a partir de formas promastigotas de *L. donovani* denominada p 36 (LACK) DNA que, em testes de laboratório, induz à polarização de linfócitos CD4⁺ e a um satisfatório fator de proteção (GHOSH *et al*, 2002; MELBY *et al*, 2001; REQUENA *et al*, 2001).

1.2 CONSIDERAÇÕES ESPECÍFICAS

1.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A LVA é uma síndrome clínica que pode apresentar algumas variantes, quando manifesta no hospedeiro humano. Desde suas formas mais discretamente identificáveis até a doença clássica, com quadro clínico bem significativo (BADARÓ & DUARTE, 1997).

O período de incubação da LVA é muito variável e depende de condições de susceptibilidade e resistência do hospedeiro. Mas sua durabilidade, desde a infecção pelo parasito até os primeiros sintomas manifestos, que leva em média de 3 a 8 meses. Embora existam relatos de 10 a 14 dias (WITTNER, 1992; REY, 2000).

As infecções por *Leishmania chagasi* podem apresentar-se de forma sintomática ou aparente e assintomática ou inaparente. Segundo a literatura específica, as infecções inaparentes são aquelas observadas em pacientes procedentes, principalmente, de áreas endêmicas sem nenhum sinal clínico clássico da doença, ou são apenas manifestações subclínicas atribuídas a outros estados mórbidos, mas com evidências epidemiológicas e imunológicas de infecção. As formas assintomáticas são mais comuns nos adolescentes e adultos jovens, podendo evoluir para a resolução espontânea da infecção (PEARSON & SOUZA, 1995).

As infecções aparentes são classificadas como:

a) Forma oligossintomática – é assim denominada porque apresenta sintomatologia leve ou sintomas inespecíficos como febre baixa ou ausente, pouco comprometimento do estado geral, linfadenomegalia, adinamia, tosse, diarreia, dor abdominal, emagrecimento e hepatomegalia. A esplenomegalia, quando ocorre, é discreta (FUNASA, 1999; REY, 1997).

b) Forma (fase) Aguda – geralmente, instala-se em um período de até 2 meses, com sintomas mais expressivos, guardando semelhança com os quadros sépticos de patologias de etiologia bacteriana, em que estão presentes: febre elevada, acompanhada de intensa sudorese, tosse, diarreia abundante. Também podem ocorrer alterações hematológicas discretas como epistaxe. O fígado, geralmente, apresenta-se normal e o baço não costuma ultrapassar 5 cm. Neste caso, é a esplenomegalia quem primeiro se manifesta (BADARÓ & DUARTE, 1997).

c) Forma (fase) crônica ou clássica – é marcada pela sintomatologia arrastada, de evolução crônica, que pode durar de semanas a anos, ao longo dos quais o doente apresenta comprometimento do estado geral de forma progressiva. À medida que o organismo infectado sofre adaptações à infecção, surgem sintomas e sinais de intensidade variável, como febre, geralmente diária, em 1 ou 2 picos, intermitente, remitante ou contínua – que tende a aumentar em graus, até chegar a ser elevada, quando costuma estar acompanhada de sudorese intensa. Também estão presentes sintomas como: anorexia, adinamia, perda de peso, podendo chegar à caquexia, fenômenos hemorrágicos (que agravam o prognóstico), tosse, diarreia, linfadenopatia sistêmica, pele seca e áspera, queda de cabelos e cílios, estomatite, distensão abdominal com hepatoesplenomegalia gigante; e sintomas secundários como: edema de membros inferiores e circulação colateral abdominal, além de icterícia eventual (ARRUDA NETO & FARHAT, 1994; SILVEIRA *et al*, 1997). No Brasil, é raro o acometimento cutâneo tal como ocorre, principalmente, nos países do Velho Mundo onde ocorrem manchas hipocrômicas, que podem ser confundidas com a lepra ou, ainda, com o “rush” macular ou máculo-papular, estes últimos ocorrem durante ou após o tratamento (WHO, 1990).

d) Forma (fase) refratária – tende a ser mais grave, pois os sintomas e sinais são os mesmos da forma clássica, mas não respondem ao tratamento padrão com os antimoniais. As complicações mais graves costumam requerer tratamento hospitalar e, geralmente, são secundárias às hematológicas. Neste caso, deve-se empregar o uso de drogas alternativas (FUNASA, 1999; BADARÓ & DUARTE, 1997).

Quando há associação de LVA com infecção pelo HIV, os sintomas clínicos mais comuns em pacientes co-infectados são: febre, hepatoesplenomegalia ou esplenomegalia isolada e linfadenomegalia – que pode ser exuberante. Nestes casos, o protozoário apresenta um comportamento oportunista, como em outras patologias que induzem à imunossupressão (ARIAS *et al*, 1996).

Em nosso meio, a LVA tem sido considerada, pelos médicos em geral, inclusive pelos infectologistas, como uma doença de evolução crônica, possibilitando, com isso, que muitos casos agudos e subagudos passem despercebidos, quando poderiam ser diagnosticados precocemente.

1.2.2 AUXÍLIO LABORATORIAL

Em algumas formas de calazar, o emprego de provas laboratoriais é mais útil em detrimento de outras. Isto se deve ao tempo de infecção e de resposta imunológica do hospedeiro aos antígenos do parasito; sendo assim, em algumas formas da doença, os testes laboratoriais podem se mostrar inalterados ou pouco alterados (CARVALHO *et al*, 1992).

a) Provas específicas parasitológicas:

a.1) Esfregaço em lâmina com coloração pelo Giemsa ou Wright: identifica a presença de leishmanias agrupadas ou isoladas, intra e extracelular, a partir de material colhido através da punção medular (na crista ilíaca em crianças, e no esterno em adolescentes e adultos). O método de aspirado esplênico requer profissionais experientes pelo risco potencial de hemorragias. Pode-se obter material também de gânglios linfáticos volumosos. A positividade deste método fica em torno de 60 a 95% (REY, 2000; SILVEIRA *et al*, 1997).

a.2) Cultura em meio NNN/LIT: a cultura de *L. chagasi* pode ser obtida a partir do material de aspirado medular ou esplênico. Observa-se positividade entre 10 dias a 4 semanas, após a incubação em estufa a 24 – 26°C. A sensibilidade pode chegar a 95%. A

difículdade do uso rotineiro deste método inclui o preparo do meio, que deve ser feito de forma estéril, e o tempo necessário para obter o diagnóstico (WITTNER, 1992).

a.3) Inoculação em animais: o isolamento do parasito (in vivo) é obtido a partir de material inoculado preferencialmente em hamsters, através de injeções intraperitoneais. Após 3 a 6 meses observa-se o adoecimento do animal (JONES *et al*, 1998).

b) Provas específicas imunológicas:

b.1) Teste de Montenegro: teste intradérmico, que utiliza antígeno de leishmanina. Pode ser empregado em inquéritos populacionais; utilizado também para reconhecer as formas assintomáticas da doença, em áreas endêmicas. É negativo durante a fase aguda da doença e pode ocorrer reação cruzada com leishmaniose cutânea e mucocutânea (BADARÓ *et al*, 1986; FUNASA, 1999).

b.2) Reação de Fixação do Complemento: foi o primeiro teste sorológico no diagnóstico do calazar (Itália, 1910), mas hoje é considerado ultrapassado por outras provas mais sensíveis e específicas (FUNASA, 1999). Sua positividade alcança apenas 65 – 70%. É freqüente o encontro de resultado falso positivo, quando o paciente em estudo já apresenta anticorpos para o *Tripanosoma cruzi* (WITTNER, 1992).

b.3) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay): teste bastante sensível (100%) e específico (chega a 95%), dependendo do antígeno empregado. O tempo de realização é curto (até 2 h), mas deve ser efetuado em laboratório equipado para sua realização, e não se aplica ao trabalho de campo (PEARSON & SOUZA, 1995; SCALONE *et al*, 2002). Estudos mais recentes demonstram uma simplificação do ELISA usando uma proteína (antígeno) recombinante e purificada (rK39) com uma sequência de 298 aminoácidos, que é específica para leishmaniose visceral. Assim, os antígenos reagem com a rK39, em indivíduos recentemente infectados pela *Leishmania* (SCALONE *et al*, 2002).

b.4) Imunofluorescência Indireta: método sensível (90%) e rápido, com elevada especificidade (superior a 90%). É um método de fácil execução, mas requer microscópio apropriado. Pode ser associado à técnica Avidina-Biotina, que é um sistema que amplifica a fluorescência do teste e diminui a inespecificidade de ligação do conjugado a outros substratos. O reagente mais utilizado nos laboratórios do Ministério da Saúde é o conjugado anti-humano marcado com fluoresceína, conhecido como “conjugado de Manguinhos”, empregado para detectar de forma específica as imunoglobulinas humanas. Pode reagir positivamente com os soros de indivíduos infectados, mas não doentes (assintomáticos), sendo considerados positivos títulos acima de 1:40 e níveis muito elevados são observados na forma clássica da LVA (REY, 1997; SCOTT *et al*, 1991).

b.5) Teste de Aglutinação Direta (DAT): teste rápido, que utiliza células inteiras de *Leishmania* em cultura ou extrato de glicoproteína de membrana de promastigotas, que reagem com anticorpos séricos do indivíduo parasitado (REY, 2000). O DAT é altamente sugestivo, quando os títulos são iguais ou superiores a 1/3200 (BADARÓ & DUARTE, 1997; HAILU, 2002; HAILU *et al*, 2002; REED, 1990).

c) Prova específica de biologia molecular:

Reação da Polimerase em Cadeia (PCR): através da biologia molecular pode-se detectar o DNA do parasito, através de sondas específicas, a partir de PCR em tecidos de biópsia ou em leucócitos de sangue periférico de pacientes com infecção pela *Leishmania sp.* (ANDRADE *et al*, 2002; WITTNER, 1992).

d) Provas Inespecíficas:

d.1) Hemograma: revela pancitopenia (anemia, granulopenia e plaquetopenia), com diminuição ou ausência de eosinófilos (ARRUDA NETO & FARHAT, 1997).

d.2) Velocidade de hemossedimentação (VHS) : demonstra valores elevados, como o que ocorre com outras patologias crônicas (REY, 1997).

d.3) Eletroforese de proteínas: ocorre inversão na curva eletroforética, com aumento de frações de globulina, como a beta-2 microglobulina e diminuição da fração de albumina. Pode orientar quanto ao controle de cura do paciente, quando há tendência a normalização da curva (PEARSON & SOUZA, 1995).

d.4) Exame de urina I (EAS): como parte do processo inflamatório crônico, surgem elementos anormais no sedimento urinário, tais como: piócitos, cilindros, proteínas e hemoglobina (REY, 2000).

d.5) Teletórax : pode revelar pneumonite intersticial ou, dependendo do germe oportunista, outros padrões de pneumonia e até derrame pleural e pericárdico (SILVEIRA *et al*, 1997).

Dentre os métodos acima apresentados, os testes sorológicos de Imunofluorescência Indireta e ELISA são os mais rotineiramente utilizados, face à praticidade e rapidez de execução.

1.2.3 PECULIARIDADES DA LVA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA

Segundo Lainson *et al* (1982), a raposa do campo *Cerdocyon thous* é o animal de maior importância como reservatório primário para a *Leishmania chagasi* porque que as comunidades rurais edificam suas residências junto às matas densas, ocupando o mesmo “habitat” que as raposas e os flebótomos – apelidados de “tatuquira” pelos índios porque eram encontrados com facilidade nas tocas de tatus (LAINSON *et al*, 1985).

Na região Amazônica do Brasil, a leishmaniose visceral só é encontrada em dois estados: Pará e Roraima. No estado de Roraima, os focos da doença estão localizados na região de fronteira com a Venezuela, acometendo, principalmente, as populações indígenas

Yanomais. No estado do Pará, os principais focos da doença são encontrados nas regiões Norte, Nordeste, Noroeste e Oeste do Estado (SILVEIRA *et al*, 1997).

Os municípios paraenses com registros de LVA são: Soure, Cachoeira do Arari, Ponta de Pedras, Salvaterra, Abaetetuba, Igarapé-Miri, Moju, Acará, Tomé-Açu, Tailândia, Baião, Mocajuba, Cametá, Barcarena, Ourém, Capitão-Poço, Garrafão do Norte, Irituia, Mãe do Rio, Aurora do Pará, Ipixuna, Tucuruí, Breu Branco, Bujaru, Santarém, Alenquer, Concórdia do Pará, Monte Alegre, Óbidos, e Itaituba (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2000). Destes, os 5 municípios com maior número de casos em 2001, por ordem de frequência, são: Cametá (42 casos), Barcarena (27 casos), Igarapé-Miri (18 casos), Santarém (16 casos), e Concórdia do Pará (10 casos) (SINAN/IEC – Pará).

1.2.4 SITUAÇÃO DA LVA NO MUNICÍPIO DE BARCARENA

Barcarena está situada na zona Guajarina; região de grande incidência de focos de LVA no Estado do Pará. É limitada pelos municípios de Abaetetuba, Moju e Acará, que são outros municípios de grande incidência de focos de LVA, segundo os registros do SINAN e Programa de Leishmanioses do Instituto Evandro Chagas em Belém – Pará.

Inquéritos epidemiológicos realizados pela Secretaria de Saúde de Barcarena (SEMUSB), no ano de 2000, demonstraram o surgimento de 32 casos novos de leishmaniose visceral humana. Destes, três evoluíram a óbito. A faixa etária de maior acometimento da doença nesse período foi de 0 – 4 anos de idade (50%). No primeiro bimestre do ano de 2001, foi possível a captura do flebótomo (*L. longipalpis*), no ramal do Ama, na localidade de Araticu, onde surgiram 2 casos de LVA em 2000. No fim de 2001, encontraram-se 28 casos novos que, somados aos casos do ano anterior, perfizeram um total de 60 pacientes que receberam o diagnóstico da doença. Nos primeiros nove meses de 2002 foram notificados, através da secretaria de saúde do município, sete novos casos autóctones de LVA (VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA - SEMUSB).

As localidades responsáveis pelo maior número de casos (mais de 2 casos), no município de Barcarena, no período de janeiro de 2000 a setembro de 2002, estão relacionadas no QUADRO 01. As demais localidades, aqui citadas, apresentaram 01 caso, cada uma; e são elas: Castanhalzinho, comunidade São Luiz, Curuperê, Guariju, Igarapé-Açu, Pedral, sítio Aipi, sítio Bem-querer, sítio Monte Santo, sítio São Felipe, Vila do Conde.

QUADRO 01: Frequência de LVA/ município de Barcarena, período de jan.2000 a set.2002.

LOCALIDADE	Nº DE CASOS
AICARAU	02
ARATICU	03
ARIENGA	02
BARCARENA VELHA	05
CABRESTO	08
CAETÉ	02
CAFEZAL	09
CARNAPIJÓ	02
C.D.I	06
LARANJAL	02
LIMEIRA	02
PORTO DA Balsa	04
SÍTIO SÃO SEBASTIÃO	02
SÍTIO TERRA FIRME	02
RAMAL SANTA ROSA	02
TURUÍ	03

1.3 JUSTIFICATIVA

Na Amazônia, um dos fatores que têm contribuído para o retardamento do diagnóstico e tratamento dos casos de Leishmaniose Visceral é a falta de definição clínica das formas mais recentes da doença. A este respeito, o próprio documento oficial do Ministério da Saúde (Manual de Normas Técnicas sobre Controle, Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Visceral) informa, de maneira pouco objetiva, que a forma oligossintomática da doença é pouco identificável, face aos discretos sintomas apresentados pelos doentes, facilmente confundidos com sintomas comuns a outros estados mórbidos. Além disso, quando o profissional de saúde suspeita da doença, geralmente baseado em dados epidemiológicos, nem sempre pode contar com exames laboratoriais para auxílio diagnóstico, visto que são exames que exigem material e pessoal técnico especializado. Considerando esses fatos e, ainda, a abordagem deficiente a respeito da forma oligossintomática deste agravo na literatura específica, idealizamos o presente estudo, a fim de melhor caracterizar essa forma clínica de LVA, estabelecendo parâmetros mais específicos, para auxiliar a prática diária dos profissionais de saúde, principalmente das áreas endêmicas, quanto ao diagnóstico mais precoce, seguimento do doente e tratamento, se for o caso, deste grave problema de saúde pública.

2 OBJETIVOS

GERAL :

Analisar o desenvolvimento da infecção nos indivíduos estudados, do ponto de vista clínico e soroepidemiológico.

ESPECÍFICOS :

Definir a incidência da infecção por *Leishmania chagasi* na população.

Caracterizar a forma oligossintomática da LVA.

Comparar a prevalência da infecção entre a primeira coleta de dados e após os 12 meses de acompanhamento da população de susceptíveis, tendo como base os títulos da imunofluorescência indireta.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

A escolha da área para realização do presente estudo foi feita levando-se em consideração, principalmente, a forma progressiva de aparecimento dos casos de leishmaniose visceral dentro da comunidade Cabresto, município de Barcarena, estado do Pará, onde, somente no primeiro semestre de 2000, foram registrados 7 casos da doença instalada, em uma população de 307 pessoas.

A comunidade Cabresto situa-se na zona rural de Barcarena, a 32 km da sede administrativa do município. É uma área de difícil acesso, e as principais formas de transporte são carros de boi e bicicletas, além de um transporte coletivo que faz o trajeto até Barcarena em estrada de chão batido em cerca de 2h, apenas uma vez ao dia. A maioria da população reside em casas de madeira, sem saneamento básico, junto a áreas de mata. A principal atividade de subsistência desenvolvida pela população é a produção de farinha de mandioca nas casas de forno e o extrativismo de açaí. A localidade situa-se na fronteira com os municípios de Moju e Abaetetuba (FIGURA 01).



FIGURA 01- Mapa do município de Barcarena-PA.

→ Cabresto

O município de Barcarena pertence a Mesorregião Metropolitana de Belém. Sua sede municipal tem como coordenadas geográficas: 01° 30' 24" de latitude Sul e 48° 37' 12" de longitude a Oeste de Greenwich. Está situada a 23 Km de Belém, em linha reta, em uma área composta de uma rica hidrografia, que compõe o "Golfão Marajoara". A sede do município apresenta níveis topográficos pouco mais elevados que o restante, tendo a altitude de 14 metros. Tem uma área de 1.316,2 Km²; com índice de desmatamento de 63,72% (imagens capturadas por satélite, até 1986).

Apresenta os seguintes limites: ao Norte, Baía de Marajó e Baía de Guajará; ao Sul, municípios de Moju e Abaetetuba; ao Leste, Baía de Guajará e município de Acará; a Oeste, Baía de Marajó. O clima de Barcarena é equatorial super-úmido, com temperatura anual média de 27° C e precipitações de chuva abundantes, acima de 2.500 mm/ano, com maior ocorrência nos seis primeiros meses. O município alberga 63.259 habitantes (Fonte: IBGE – Censo 2000). Em relação à sua economia, as principais atividades estão ligadas aos setores primários (agricultura de subsistência e monoculturas: abacaxi, mamão e mandioca); secundários (casas comerciais e agências bancárias); e terciários, com quinze indústrias ligadas à exploração de bauxita e fabricação de alumínio.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Participaram do estudo, os 307 moradores da localidade Cabresto (Barcarena), pertencentes a 61 famílias cadastradas no município entre adultos e crianças, de ambos os sexos, portadores ou não de infecção por *Leishmania (L.) chagasi*, sintomáticos ou não, selecionados através de testes de imunofluorescência indireta e rastreamento clínico quanto aos possíveis achados de leishmaniose visceral.

Os indivíduos foram incluídos no estudo, com prévia autorização dos mesmos, sob assinatura ou impressão digital, quando não alfabetizados, de um termo de consentimento livre e esclarecido, nos casos de pacientes adultos (ANEXO 01) e de autorização dos responsáveis, quando menores de idade. A faixa etária de zero a 4 anos apresenta a maior concentração de indivíduos.

A comunidade não conta com atendimento médico; apenas recebe visitas domiciliares mensais de um agente comunitário de saúde.

Para efeito de análise dos sintomas e sinais clínicos observados nos indivíduos da população do Cabresto, sem história prévia de LVA, consideramos três grupos distintos: 1º- são os indivíduos não infectados (n=264), 2º- são os indivíduos que apresentaram seus soros positivos ao antígeno de *L. (L.) chagasi*, já no momento da triagem qualitativa (n=28), e o 3º- aqueles que soroconverteram após esse momento inicial (n=9).

3.3 OPERACIONALIZAÇÃO

O período da coleta de dados foi de doze meses, compreendidos de janeiro de 2001 a janeiro de 2002. Nesse período, foram efetuados 3 ciclos de coleta de sangue e exame físico dos 307 moradores da localidade Cabresto. Cada etapa de exame físico teve duração de 2 meses, dada a quantidade de pessoas que foram submetidas ao estudo, com intervalo de 2 meses para a reavaliação de cada paciente.

A primeira etapa do trabalho correspondeu a um inquérito soro-imunológico, realizado por imunofluorescência indireta para detecção de anticorpos específicos anti-*Leishmania(L.) chagasi*, visando identificar na população os indivíduos infectados e os não infectados. Ao mesmo tempo, procedeu-se ao exame clínico dos indivíduos da área de estudo, direcionado através de anamnese, objetivando determinar se existiam sintomáticos ou não. Foi preenchida uma ficha protocolo (ANEXO 02) para todos os indivíduos da localidade, constando dados de identificação, história clínico-epidemiológica, exame físico completo e resultados dos exames laboratoriais realizados no período do estudo.

Para suspeitar da forma oligossintomática elaboramos um inquérito-protocolo onde foram registrados os sintomas e sinais clínicos que os pacientes tinham como queixa,

em especial os seguintes casos: doentes com sintomatologia superior a uma semana, apresentando febre, diarreia e/ou tosse, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, adinamia, perda do apetite e peso, e palidez cutâneo-mucosa.

A etapa seguinte do trabalho correspondeu ao acompanhamento da população em estudo, repetindo-se os exames prévios, com a finalidade de observar o comportamento da infecção na população. Os casos suspeitos receberam atenção especial, sendo examinados quinzenalmente, a fim de caracterizar a evolução da doença.

3.4 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

Os procedimentos laboratoriais foram realizados no Departamento de Parasitologia (Programa de Leishmanioses) do Instituto Evandro Chagas/FNS, em Belém-PA, através de sorologia específica para LVA em todos os indivíduos do estudo e hemograma nos infectados.

O método sorológico utilizado foi o de imunofluorescência indireta (RIFI), que consta das seguintes etapas:

- 1) Separar o soro do sangue coletado.
- 2) Deixar à temperatura ambiente por 30' a 60'.
- 3) Centrifugar durante 15' (3000 RPM).
- 4) Acrescentar 25µl de solução ácida sódica a cada ml de soro.
- 5) À parte, misturar soro + glicerina pró-análise + glicerina neutra.
- 6) Conservar no congelador (- 20° C).

- 7) Retirar do congelador as lâminas a serem utilizadas na reação, e deixar secar durante 30' na estufa a 37°C.
- 8) Fazer diluição dos soros na microplaca. Os soros são diluídos em solução salina tamponada (PBS), com pH de 7,2; a partir de 1/10, e a seguir em valores correspondentes a múltiplos de dois, ou seja: 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280... . Em câmara de acrílico, forrada com papel absorvente e umedecida com água destilada (câmara úmida), com as lâminas dispostas lado a lado, previamente marcadas com os números de registro dos respectivos soros, distribuir 10 µl de PBS em todos os círculos das lâminas, incubar em câmara úmida à temperatura ambiente, durante 5'.
- 9) Decorrido o tempo de 5' de incubação das lâminas em câmara úmida à temperatura ambiente, distribuir os soros já diluídos, partindo sempre da maior para a menor diluição.
- 10) Em seguida incubar de 30 a 45 minutos em câmara úmida, à temperatura de 37°C.
- 11) Retirar as lâminas da estufa (37°C), remover o soro de cada lâmina e imergi-las em um recipiente contendo PBS, durante 10'. Depois lavar cada lâmina com água destilada por jato e imersão durante 5'. Em seguida secar as lâminas com lenço de papel.
- 12) Depositar 10µl do conjugado anti-IgG ou anti-IgM (conjugado anti-humano marcado com fluoresceína –“Manguinhos”) em cada círculo da lâmina. Incubar de 30 a 45 minutos em câmara úmida à temperatura de 37°C.
- 13) Lavar as lâminas com PBS conforme o descrito no item 11.
- 14) Distribuir uma gota de glicerina alcalina em cada círculo da lâmina, em seguida cobri-las com lamínula. E realizar leitura em microscópio específico para imunofluorescência (objetiva 40x e ocular 10x).

Os indivíduos são considerados soropositivos a partir da diluição 80, a qual é “cut off” (diluição limitante) da reação.

3.5 ANÁLISE DOS DADOS

Realizamos um estudo prospectivo em população previamente definida, ao longo do tempo já pré-estabelecido, em que os cálculos e tabulação das variáveis foram baseados no programa Epi info 6.04 e Bioestat 2.0. Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram mensurados estatisticamente através do teste Qui-quadrado, teste Exato de Fisher e teste G de Incidência aplicados às diversas amostras do estudo conforme sua adequação aos eventos observados.

A taxa de incidência da infecção, em humanos, por *Leishmania chagasi* na comunidade Cabresto foi calculada segundo a fórmula:

$$\frac{\text{Nº de casos de novos infectados} \times 100}{\text{População}}$$

A prevalência da infecção, em humanos, por *Leishmania chagasi* na população estudada, por período de um ano, foi calculada através da fórmula:

$$\frac{\text{Nº total de indivíduos infectados} \times 100}{\text{População}}$$

4 RESULTADOS

período de jan.

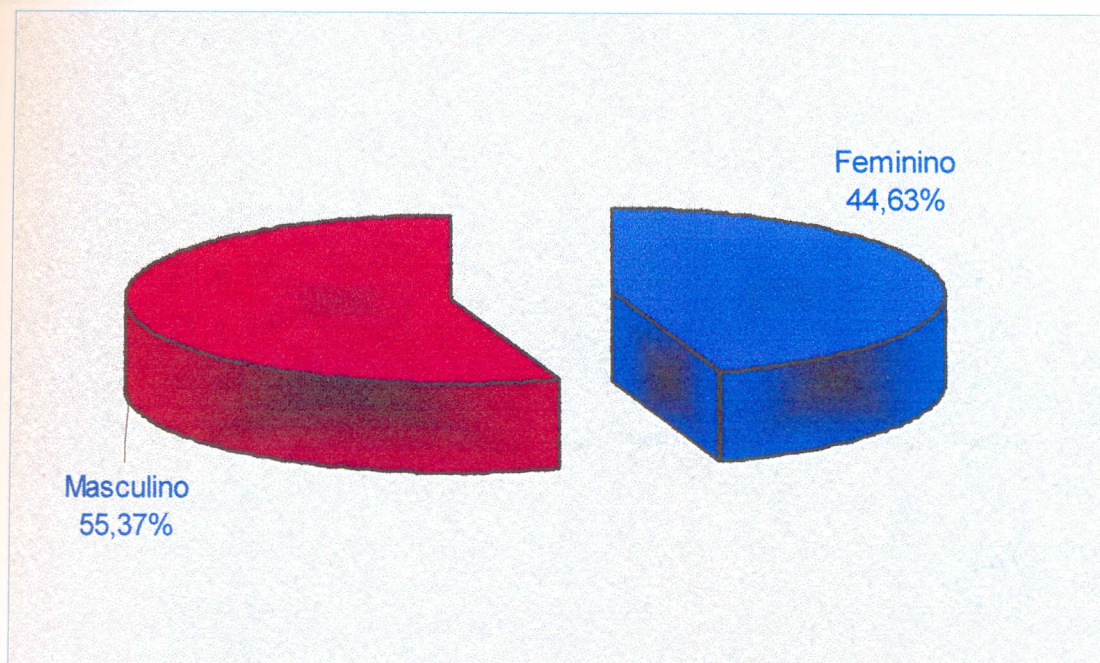


FIGURA 02 - Distribuição da população da localidade Cabresto, pelo sexo.

A FIGURA 02 apresenta o número total de indivíduos da população, distribuídos pelo sexo, que é de 307 pessoas pertencentes a 61 famílias. O sexo masculino foi o que apresentou maior número de representantes ($n=170$), com 55,37% do total da população, mas quando aplicamos o teste do Qui-quadrado não foi observada significância estatística ($p=0.06$).

TABELA 01 – Distribuição da população da localidade Cabresto por faixa etária, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

IDADE(anos)	FREQÜÊNCIA	%
0 a 04*	55	17,92
05 a 09*	49	15,96
10 a 14	41	13,36
15 a 19	36	11,73
20 a 24	28	9,12
25 a 29	16	5,21
30 a 34	20	6,51
35 a 39	13	4,23
40 a 44	9	2,93
45 a 49	10	3,26
50 a 54	8	2,61
55 a 59	9	2,93
>= 60	13	4,23
TOTAL	307	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

* $p < 0.05$

A TABELA 01 e FIGURA 03 demonstram a distribuição da população total da localidade Cabresto segundo a faixa etária, que foi agrupada de quatro em quatro anos, compreendidos de zero a 59 anos e de 60 ou mais anos, onde a faixa etária de maior concentração de indivíduos foi a de zero a quatro anos de idade, com 55 representantes (17,92%), seguida da faixa etária de cinco a nove anos, com 49 indivíduos (15,96%). Estas duas faixas etárias que incluem as crianças menores de nove anos de idade foram significantes em relação às outras, quando aplicamos o teste estatístico do Qui-quadrado ($p=0.000000001$).

TABELA 03

em 1992

LOCAL: Cabresto

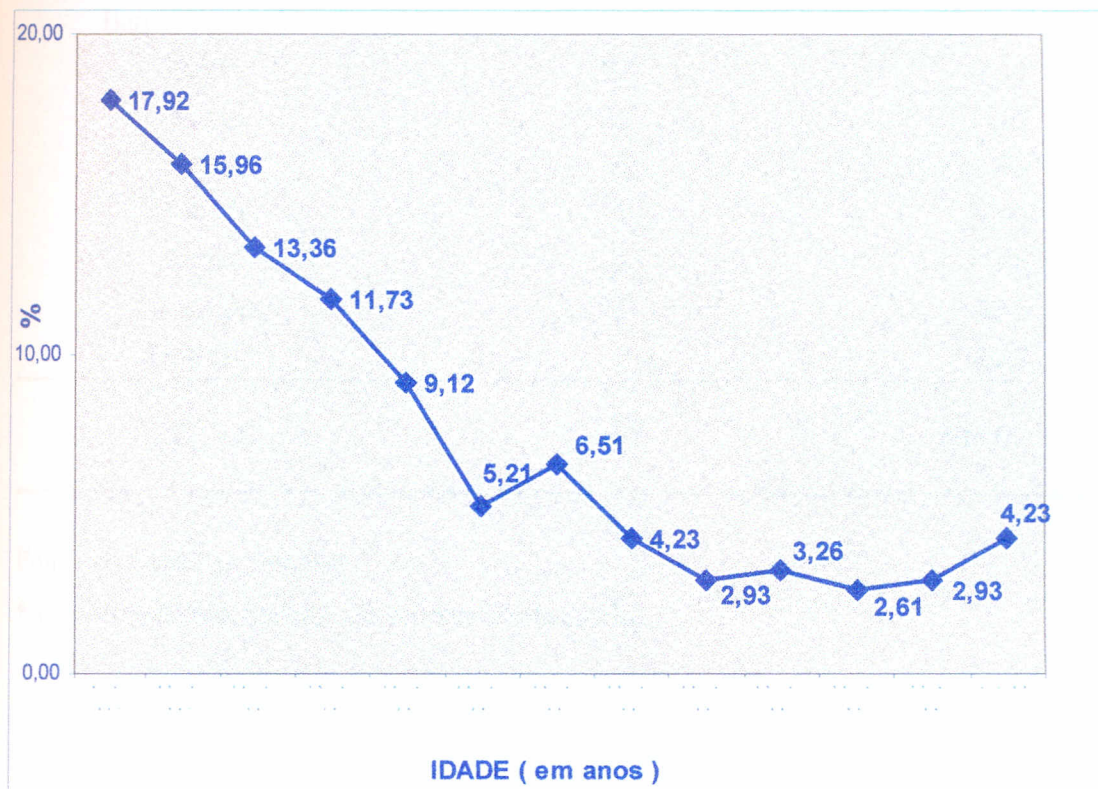


FIGURA 03 - Distribuição da população da localidade Cabresto, por faixa etária.

TABELA 02 - Distribuição dos indivíduos da comunidade Cabresto segundo a localidade em que nasceram.

LOCAL DE NASCIMENTO	FREQÜÊNCIA	%
Cabresto	119	38,76
Barcarena (sede)	118	38,44
Belém	25	8,14
Moju	22	7,17
Acará	6	1,95
Piedade	5	1,63
Bujaru	3	0,98
Curralinho	2	0,65
Outros *	7	2,28
TOTAL	307	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

* municípios com apenas um representante (cada)

A TABELA 02 e FIGURA 04 mostram que a maioria dos moradores da comunidade Cabresto é natural da própria localidade de estudo ou ainda da sede do município de Barcarena, com 38,76% e 38,44% do total, respectivamente.

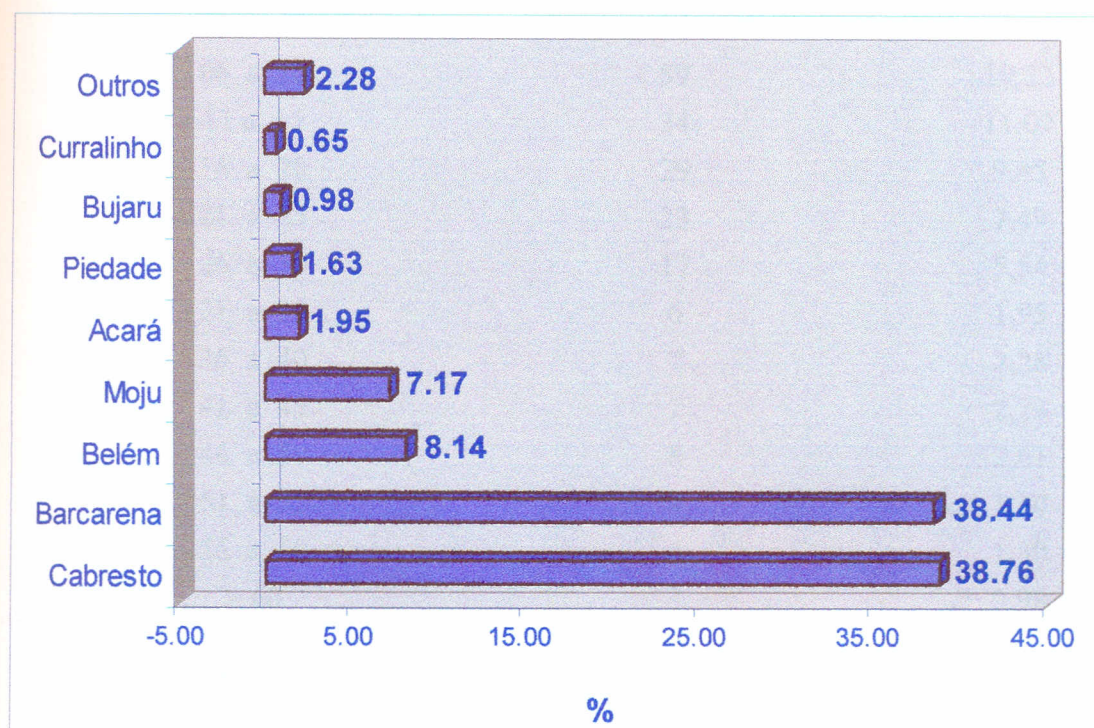


FIGURA 04 – Local de nascimento dos indivíduos residentes na localidade Cabresto.

TABELA 03 - Distribuição dos indivíduos da população de Cabresto segundo o tempo (anos) de moradia na localidade.

TEMPO DE MORADIA (anos)	FREQÜÊNCIA	%
< 01	22	7,17
01 a 05	84	27,36
06 a 10	59	19,22
11 a 15	34	11,07
16 a 20	29	9,45
21 a 25	23	7,49
26 a 30	17	5,54
31 a 35	6	1,95
36 a 40	7	2,28
41 a 45	7	2,28
46 a 50	8	2,61
51 a 55	4	1,30
56 a 60	4	1,30
> 60	3	0,98
TOTAL	307	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

A TABELA 03 e FIGURA 05 mostram que 84 habitantes da localidade Cabresto (27,36%) residem na própria localidade em um período maior que um ano e menor que cinco anos e que a freqüência acumulada entre os períodos superiores a cinco anos de permanência na localidade de estudo, representa a maioria da população: 201 habitantes (65,47% do total).

TABELA
no 05

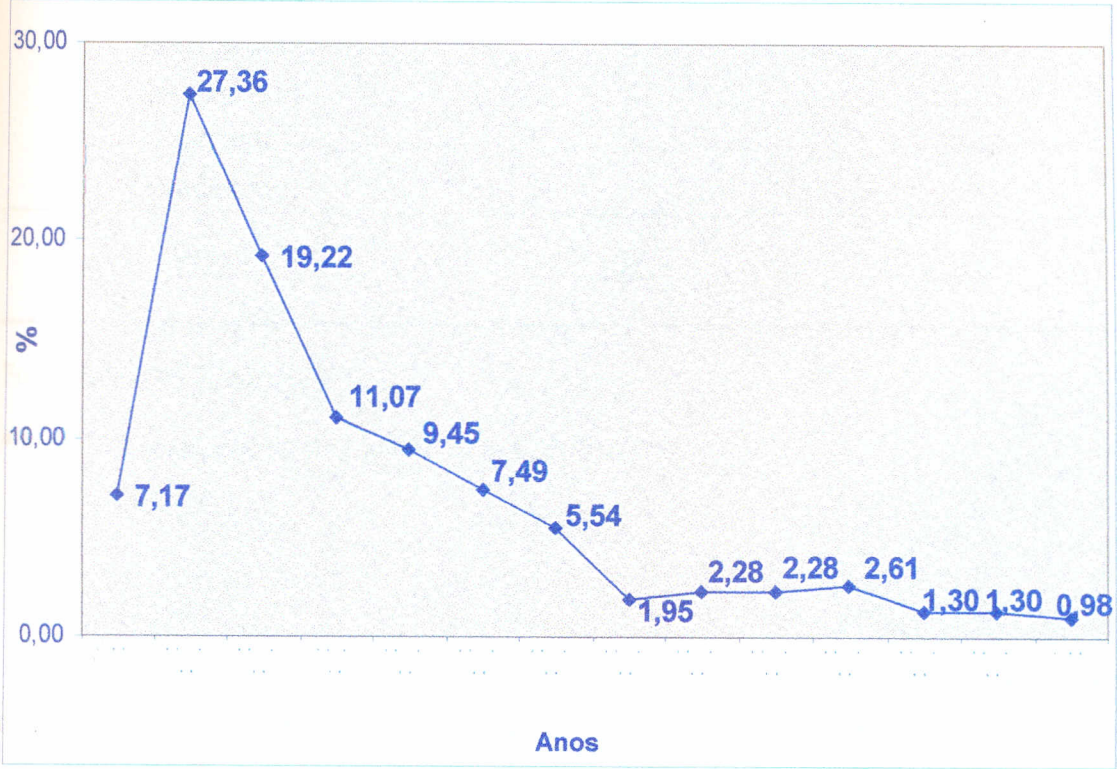


FIGURA 05 - Tempo de moradia (em anos) dos indivíduos da localidade Cabresto.

TABELA 04 - Distribuição da população da localidade Cabresto por atividade produtiva, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

OCUPAÇÃO	FREQÜÊNCIA	%
estudante	96	41,38
lavrador(a)	97	41,81
do lar	25	10,78
agricultor(a)	4	01,72
aposentado(a)	4	01,72
professor(a)	4	01,72
servente	1	00,43
vendedor(a)	1	00,43
TOTAL	232 *	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

* NSA: 75 (menores de sete anos) $\Rightarrow$ n=232 (307-75)

A TABELA 04 e FIGURA 06 distribuem a população de indivíduos maiores de sete anos de idade pela ocupação que desempenham na comunidade. Onde observamos que a maioria da população se define como trabalhador da terra (lavrador = 41,81% e agricultor = 1,72%), ou estudante (41,38%).

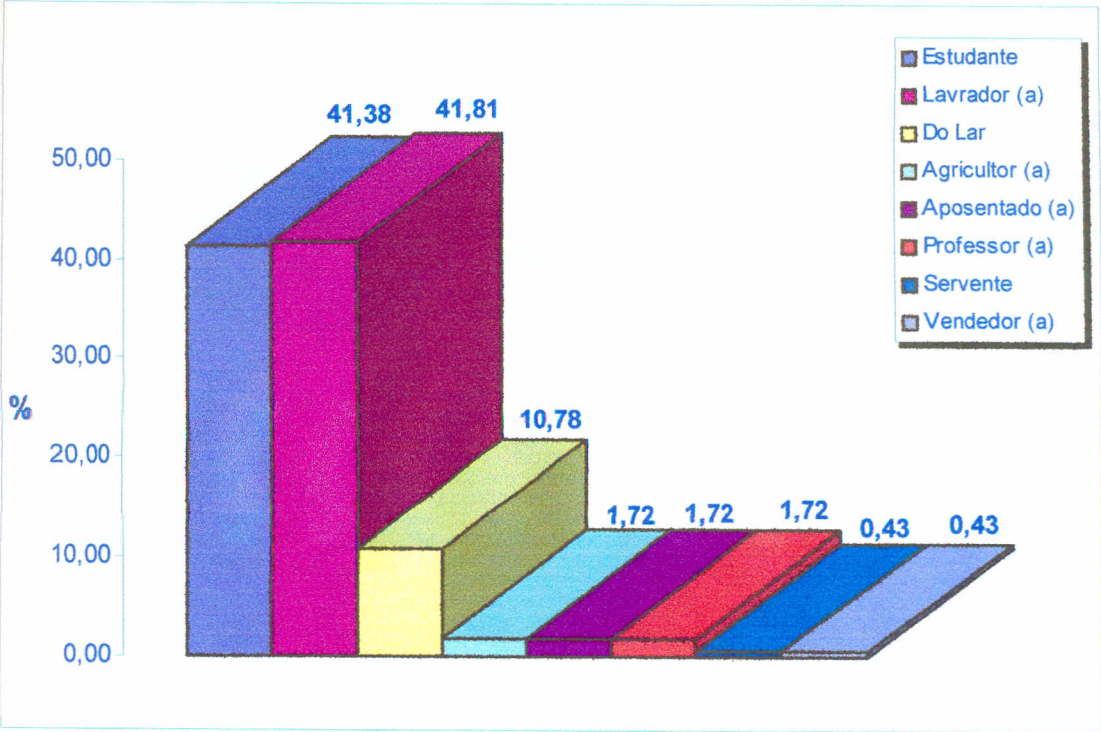


FIGURA 06 – Atividades produtiva desenvolvida pela população de Cabresto.

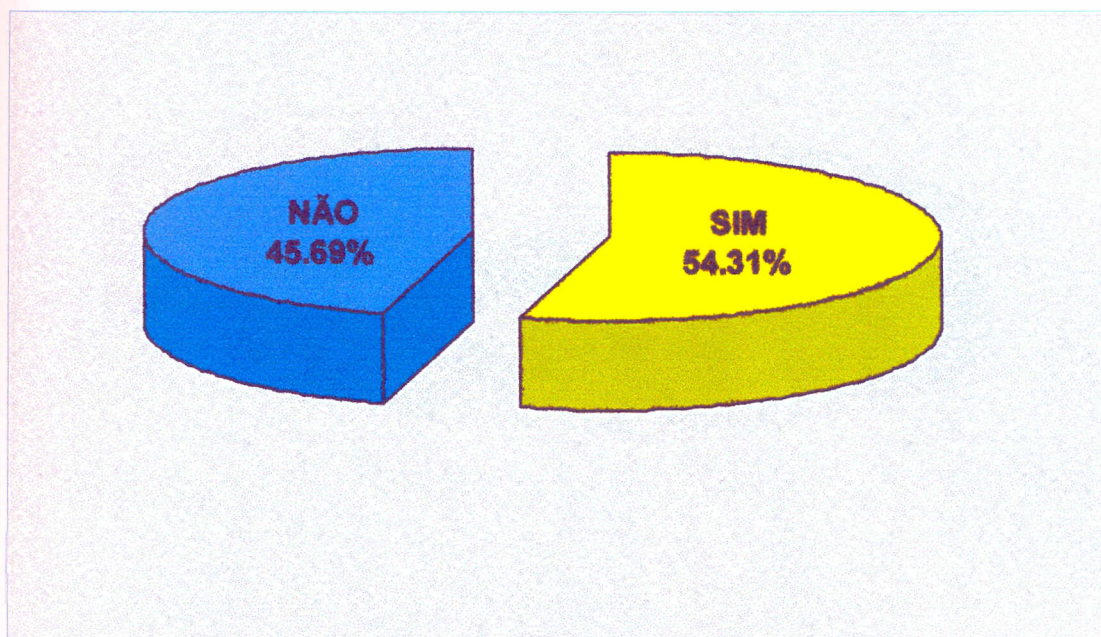


FIGURA 07 – Nível de conhecimento da população da localidade Cabresto sobre a doença (LVA).

Na FIGURA 07 observamos que a frequência de indivíduos que responderam positivamente ao inquérito-protocolo sobre conhecer ou já ter ouvido falar sobre a doença calazar ou leishmaniose visceral americana foi de 54,31% (126 indivíduos) que representa a maioria da população, embora isso não tenha apresentado significância estatística ($p = 0.2122$).

TABELA

período de

TID

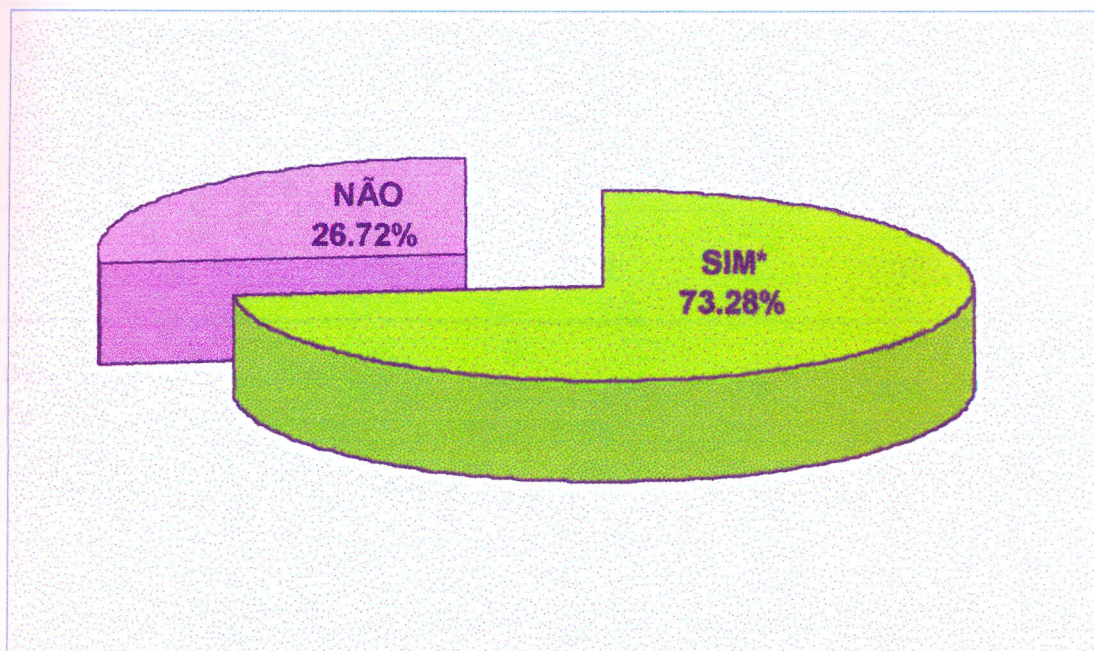


FIGURA 08 – Frequência de indivíduos que conheciam e não conheciam o inseto vetor da LVA (“tatuquira”).

NSA : 75 (menores de 07 anos)

* $p < 0.05$ ($p=0.000000001$)

A FIGURA 08 demonstra que a maioria da população (73,28%) conhece o inseto *Lutzomyia longipalpis*, como “tatuquira”.

TABELA 05 - Frequência dos tipos de moradia dos habitantes da localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

TIPO DE MORADIA	FREQÜÊNCIA	%
alvenaria	6	01,95
enchimento	13	04,23
madeira *	288	93,81
TOTAL	307	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

* $p < 0.05$ ($p=0.000000001$)

O tipo de prédio edificado na comunidade Cabresto utilizado como moradia pela população da localidade foi discriminado segundo o tipo de material utilizado para a sua construção, como o apresentado na TABELA 05 e FIGURA 09. Observamos que a maioria dos prédios da comunidade é de madeira e representa 93,81% do total, com significância estatística ($p = 0.000000001$).

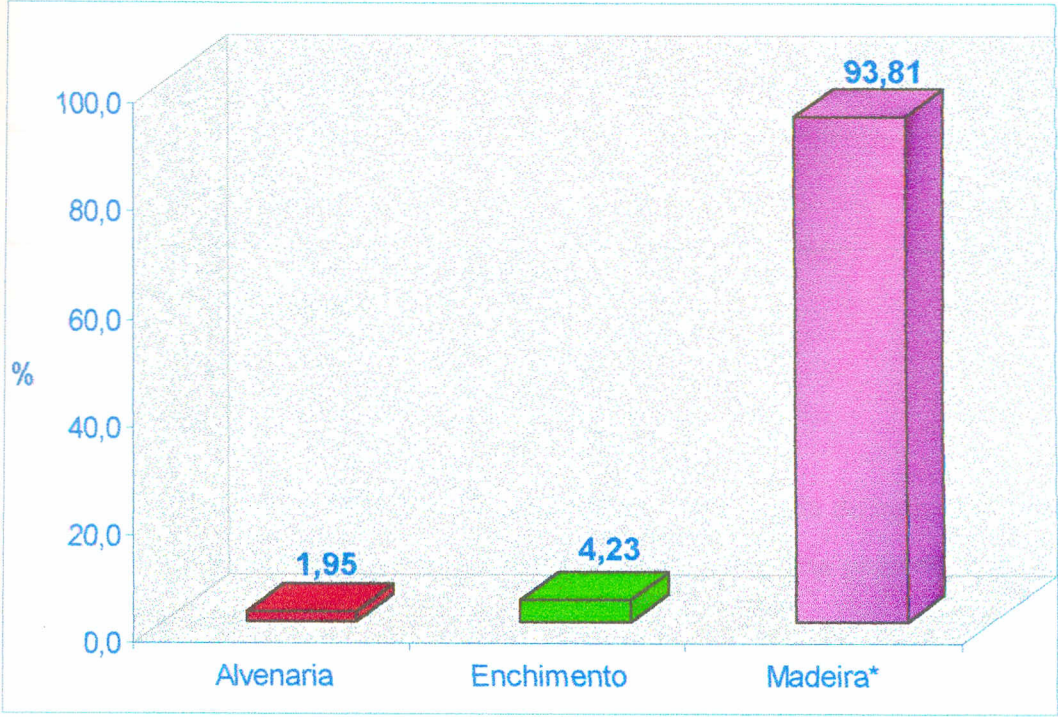


FIGURA 09 – Tipos de moradia mais encontrados na localidade Cabresto.

TABELA 06 – Distribuição do número de habitantes da população estudada por residência, na localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

Nº PESSOAS NA CASA	FREQÜÊNCIA	%
1 a 3	43	14,01
4 a 6	112	36,48
7 a 9	93	30,29
10 a 12	59	19,22
TOTAL	307	100,0

Fonte: Protocolo de pesquisa

A TABELA 06 e FIGURA 10 demonstram que a média de indivíduos que ocupam um mesmo prédio habitacional está situada entre quatro a seis pessoas, que, em valores relativos, representa 36,48%.

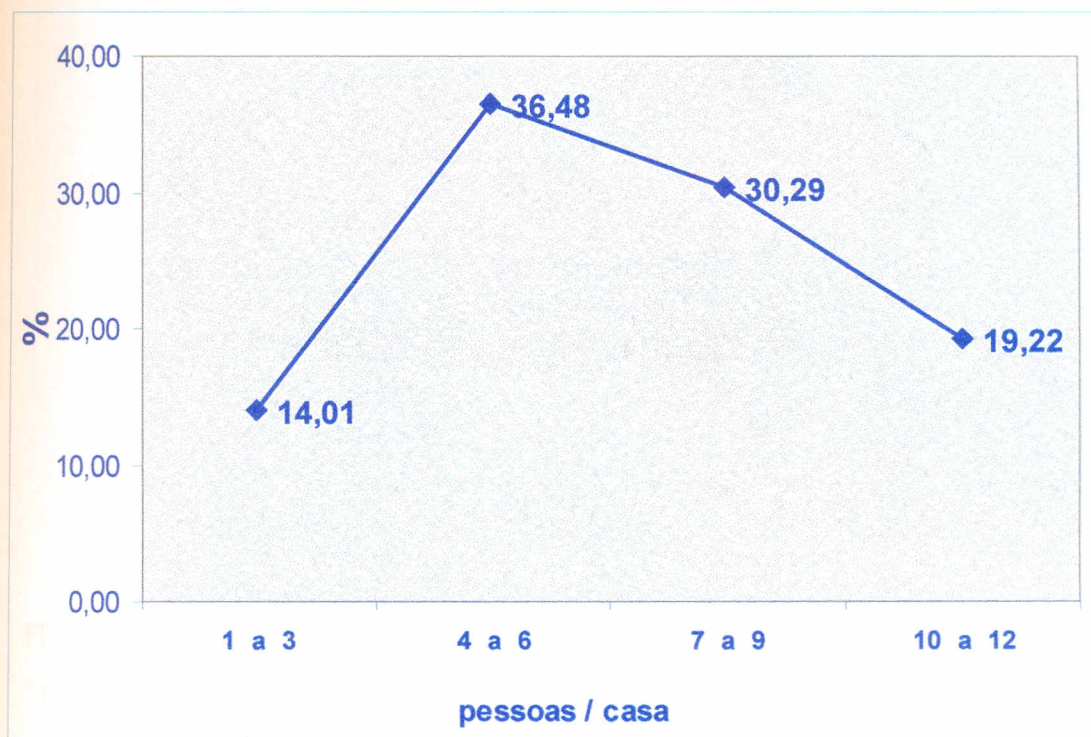


FIGURA 10 – Distribuição dos indivíduos da localidade Cabresto por residência.

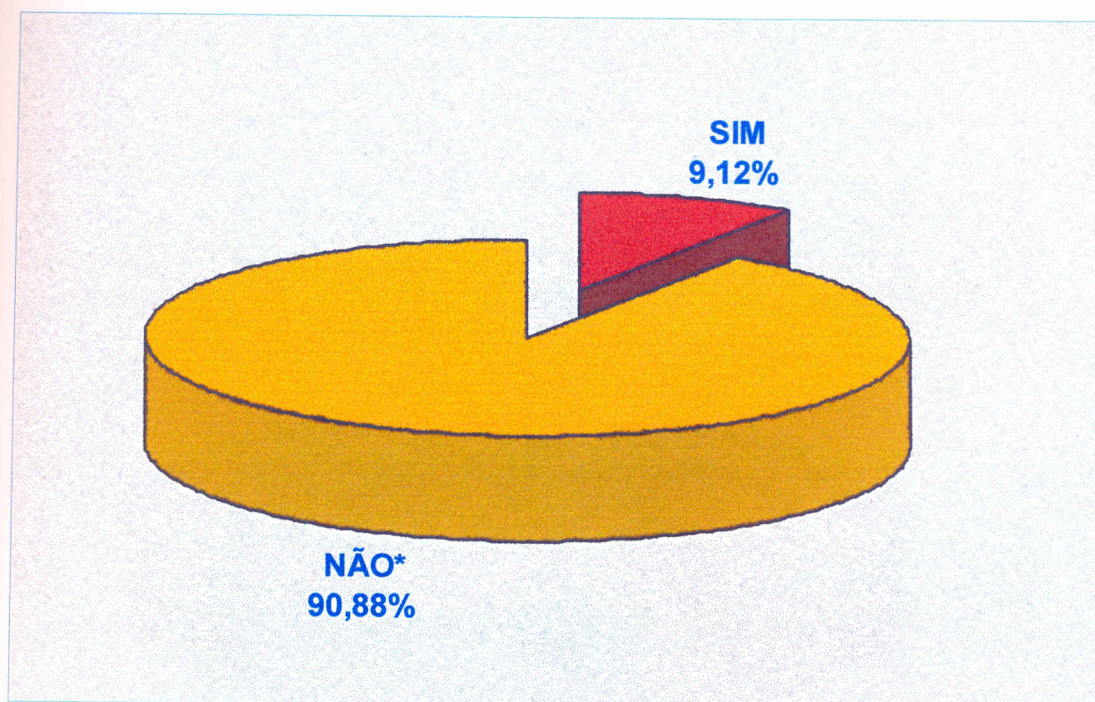


FIGURA 11 – Frequência de indivíduos que têm familiar doente (LVA clássica)

* $p = 0.000000001$ (Qui-quadrado)

Na FIGURA 11 observamos a baixa frequência de indivíduos (9,12%) que têm conhecimento da presença de familiares portadores de LVA na forma clássica.

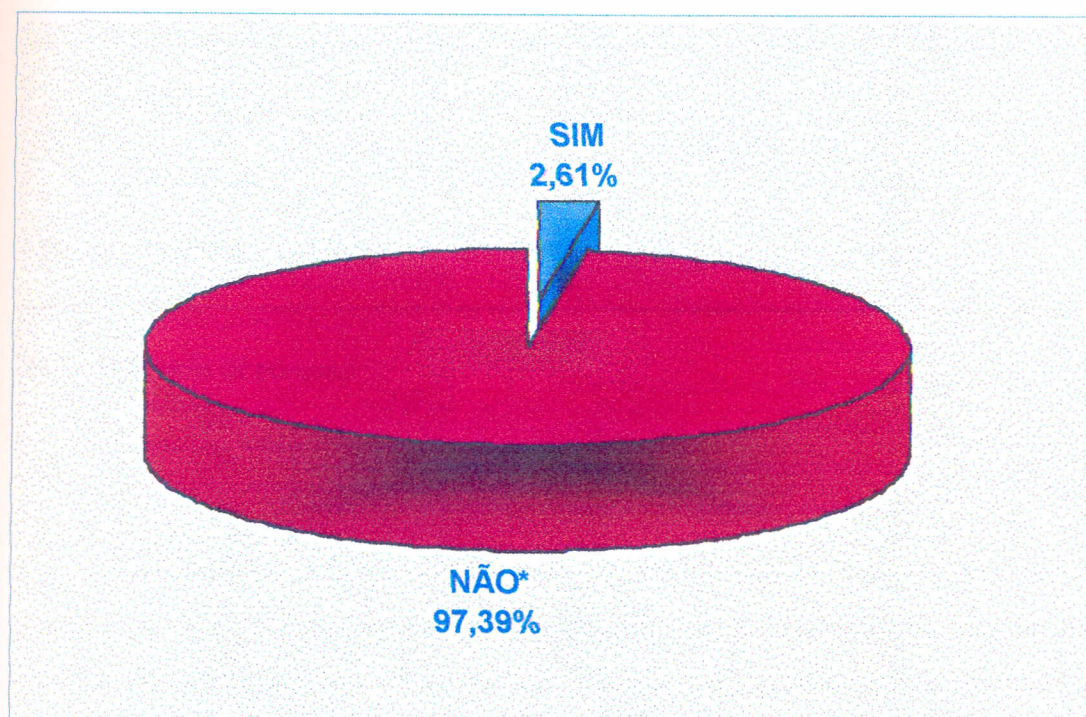


FIGURA 12 – Frequência de residências com cães, na localidade Cabresto.

* $p = 0.000000001$ (Qui-quadrado)

A FIGURA 12 representa a baixa frequência (2,61%) de cão doméstico na localidade Cabresto.

TABELA 07 – Prevalências da infecção por *L. (L.) chagasi* em humanos, na localidade Cabresto, no início (janeiro/2001) e no final do estudo (janeiro/2002).

SOROLOGIA (n = 307)	1º EXAME	EXAME
		FINAL
POSITIVA	34	43
NEGATIVO	273	264
PREVALÊNCIA (/100hab)	11%	14%

Fonte: Protocolo de pesquisa

Na TABELA 07 e FIGURA 13 podemos observar a prevalência da infecção humana por *L. (L.) chagasi* na população do Cabresto, no momento da triagem sorológica (janeiro de 2000), que foi de 11%, com 34 indivíduos soropositivos, incluindo os seis pacientes que já haviam apresentado LVA na forma clássica; e observamos também a prevalência da infecção ao final do exame, quando mais nove pacientes soroconverteram elevando a prevalência para 14% (43 soropositivos).

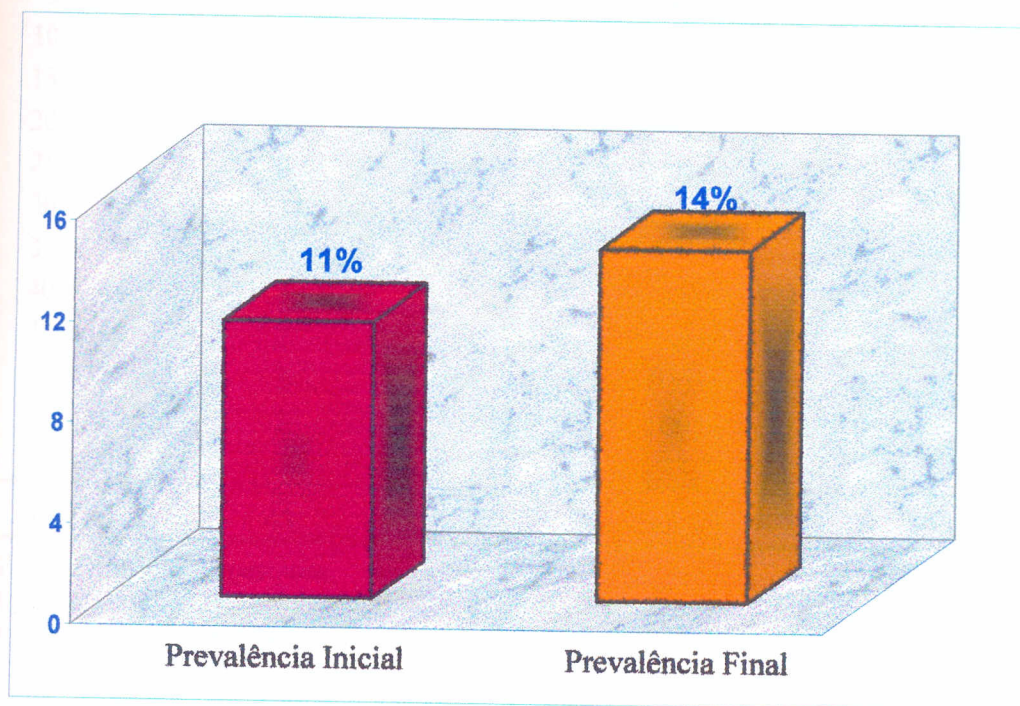


FIGURA 13 – Taxa de prevalência da infecção por *L. (L.) chagasi* em humanos, no início e no final do estudo, na localidade Cabresto.

TABELA 08– Distribuição da população de infectados por faixa etária e sexo, na localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

FAIXA ETÁRIA	INFECTADOS	SEXO			
		MASCULINO	%	FEMININO	%
0 a 4	6	4	66,7	2	33,3
5 a 9	5	3	60,0	2	40,0
10 a 14	7	5	71,4	2	28,6
15 a 19	2	1	50,0	1	50,0
20 a 24	6	3	50,0	3	50,0
25 a 29	0	0	00,0	0	00,0
30 a 34	3	3	100,0	0	00,0
35 a 39	1	1	100,0	0	00,0
40 a 44	3	1	33,3	2	66,7
45 a 49	2	1	50,0	1	50,0
50 a 54	3	3	100,0	0	00,0
55 a 59	2	2	100,0	0	00,0
> = 60	3	1	33,3	2	66,67
TOTAL	43	28	65,12	15	34,88

Fonte: Protocolo de pesquisa

(p (sexo) = 0.0672)

(p (fx. etária) = 0.4089)

Na TABELA 08 e FIGURA 14 representam-se à população de infectados distribuídos pela faixa etária e sexo. Quanto à variante faixa etária, não houve diferença significativa dentre os infectados. Quanto ao sexo, houve predominância do sexo masculino nesta amostra. E, quando cruzamos estas variantes, observamos predominância do sexo masculino em 100% dos soropositivos nas faixas etárias de 30 a 34 anos, 35 a 39, 50 a 54 e 55 a 59 anos.

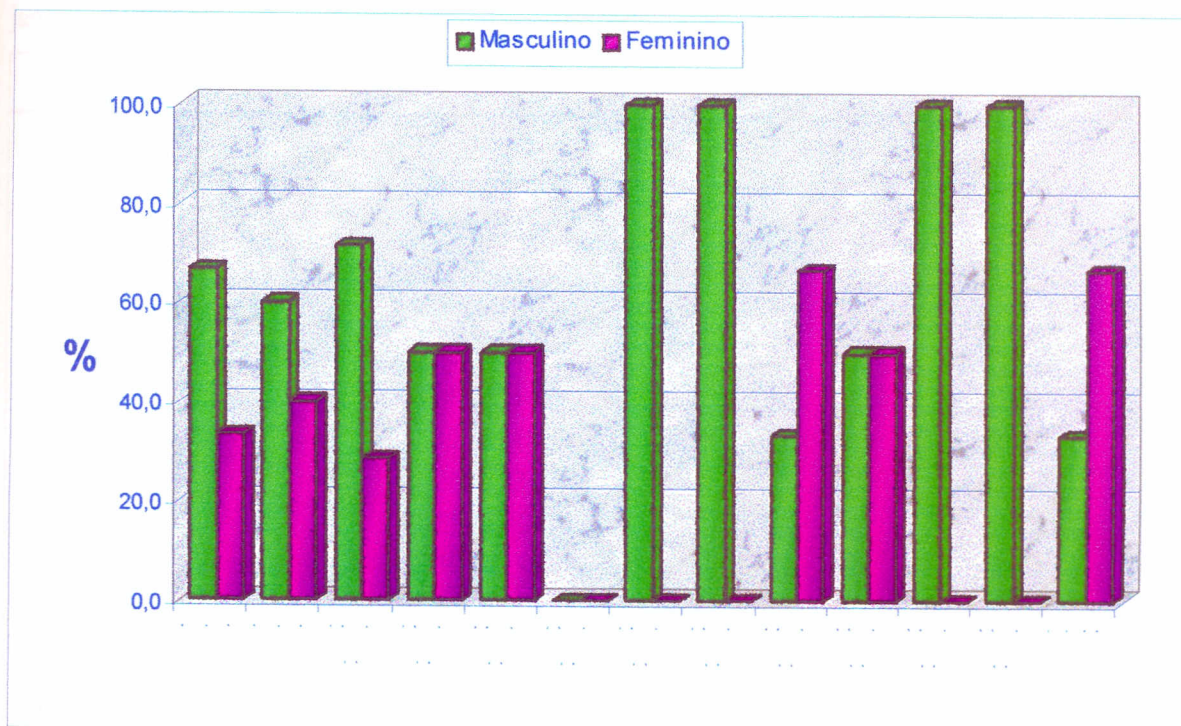


FIGURA 14 - Frequência de indivíduos infectados na localidade Cabresto, distribuídos segundo o sexo e a faixa etária.

QUADRO 02 – Análise discriminante das variáveis (sexo, idade e tempo de moradia) nos indivíduos oligossintomáticos da localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

VARIÁVEIS		N=17	%
SEXO			
p > 0.05 (p=0.3320)	Masculino	11	64,71
	Feminino	6	35,29
IDADE (faixa etária)			
p > 0.05 (p=0.5478)	5 a 9	2	11,76
	10 a 14	3	17,65
	15 a 19	1	05,88
	20 a 24	3	17,65
	25 a 29	0	00,00
	30 a 34	1	05,88
	35 a 39	1	05,88
	40 a 44	1	05,88
	45 a 49	2	11,76
	> = 50	3	17,65
TEMPO DE MORADIA			
p > 0.05 (p=0.2612)	< 01	1	05,88
	1 a 05	0	00,00
	06 a 10	6	35,29
	11 a 15	2	11,76
	16 a 20	1	05,88
	21 a 25	2	11,76
	26 a 30	1	05,88
	31 a 35	2	11,76
	> 35	2	11,76

Fonte: Protocolo de pesquisa

TABELA 09 - Comparação de sinais e sintomas entre os indivíduos infectados e não infectados por *L. (L.) chagasi*, na localidade Cabresto, no período de janeiro de 2001 a janeiro de 2002.

Sinais e Sintomas	POSITIVOS** (n=37)			NEGATIVOS (n=264)	
	Resultado	Frequência	%	Frequência	%
tosse	Presença	7	20.6	56	21.2
	Ausência	27	79.4	208	78.8
adinamia	Presença	3	08.1	14	05.3
	Ausência	34	91.9	250	94.7
perda de peso	Presença	2	05.4	7	02.7
	Ausência	35	94.6	257	97.3
adenite*	Presença	12	30.0	39	14.8
	Ausência	25	62.5	225	85.2
palidez cutâneo-mucosa*	Presença	22	55.0	44	16.7
	Ausência	15	37.5	220	83.3
hepatomegalia	Presença	2	05.0	32	12.1
	Ausência	35	87.5	232	87.9
esplenomegalia	Presença	0	00.0	1	00.4
	Ausência	37	92.5	263	99.6
alterações cardíacas ¹	Presença	5	12.5	12	04.5
	Ausência	32	80.0	252	95.5

Fonte: Protocolo de pesquisa

**NSA: 06

p* < 0.05 (Qui-Quadrado)

(LVA)

¹ alterações cardíacas = sopro e arritmia.

Após a triagem inicial qualitativa da sorologia e identificação dos indivíduos infectados ($n=34$), destes segregamos seis indivíduos que já haviam apresentado a forma clássica de LVA objetivando a não interferência na caracterização clínica dos soropositivos não doentes. Na TABELA 09 observamos os sinais e sintomas distribuídos por frequência em que ocorreram nos pacientes com soros positivos para o antígeno de *L. (L.) chagasi* em qualquer momento dos três ciclos de coleta do estudo. Quando aplicamos o teste do Qui-quadrado à amostra, encontramos interferência significativa para os sinais clínicos: adenite e palidez-cutânea, apresentados pelos indivíduos infectados em relação aos não infectados.

A seguir (TABELA 10), estão dispostos o grupo de soropositivos ($n=28$), identificados desde o momento inicial do estudo, e o grupo dos indivíduos soronegativos ($n = 264$), para comparação da frequência de sinais e sintomas clínicos apresentados por eles. Verifica-se que, obtivemos resultado significativo do ponto de vista estatístico, quando aplicamos o Teste G para a amostra dos soropositivos mais antigos do estudo ($n = 28$) sobre os não infectados ($n=264$).

Os sinais clínicos que se destacaram, entre os infectados mais antigos ($n=28$), foram: adenite periférica ($p=0.0102$), alterações cardíacas ($p=0.0164$) e palidez cutâneo-mucosa ($p=0.00001$); e o teste não pôde ser aplicado para o sinal distensão abdominal, porque nenhum dos indivíduos soronegativos apresentou esse sinal clínico, como o demonstrado na TABELA 10.

TABELA 10 – Comparação da frequência de sinais e sintomas clínicos entre os indivíduos infectados desde o início do estudo e dos não infectados, na localidade Cabresto.

INDIVÍDUOS	INFECTADOS (N=28)		NEGATIVOS (n=264)		Teste G
Sinais e Sintomas	Frequência	%	Frequência	%	P
tosse	5	17.86	56	21.21	0.6728
adinamia	2	7.14	14	5.30	0.6955
perda de peso	2	7.14	7	2.65	0.2527
adenite*	10	35.71	39	14.77	0.0102*
palidez cutâneo-mucosa*	17	60.71	44	16.67	0.00001*
hepatomegalia	2	7.14	32	12.12	0.4072
alterações cardíacas* ¹	5	17.86	12	4.55	0.0164*
dor abdominal	2	7.14	18	6.82	0.9487
distensão abdominal	1	3.57	0	0.00	NSA

Fonte: Protocolo de pesquisa

**NSA : 06

* $p < 0.05$ (Teste G)

¹ alterações cardíacas observadas = sopro e arritmia

TABELA 11 – Comparação de sinais e sintomas clínicos ocorridos entre os indivíduos recentemente infectados pela *L. (L.) chagasi* e dos não infectados, na localidade Cabresto.

Sinais e Sintomas	INFECTADOS (n=09)		NÃO INFECTADOS (n=264)		Teste G
	Frequência	%	Frequência	%	P
tosse	2	22.22	56	21.21	0.9428
adinamia	1	11.11	14	05.30	0.5038
perda de peso	0	00.00	7	02.65	NSA
adenite	2	22.22	39	14.77	0.5600
palidez cutâneo-mucosa*	5	55.56	44	16.67	0.0097*
hepatomegalia	0	00.00	32	12.12	NSA
alterações cardíacas ¹	0	00.00	12	04.55	NSA
dor abdominal	1	11.11	18	06.82	0.6440
distensão abdominal	0	00.00	0	00.00	NSA

Fonte: Protocolo de pesquisa

**NSA : 06

* $p < 0.05$ (Teste G)

¹ = sopro e arritmia

Na TABELA 11, observamos a comparação de sinais e sintomas clínicos apresentados pelos indivíduos infectados durante o estudo (n=9) e daqueles apresentados pelos pacientes não infectados (n=264), utilizando o Teste G para incidência. Onde podemos identificar que apenas o sinal clínico palidez cutâneo-mucosa foi significativa ($p = 0.0097$)

TABELA 12 - Comparação de sinais e sintomas clínicos ocorridos entre os indivíduos soropositivos desde o momento inicial do estudo e naqueles com infecção mais recente.

INFECTADOS	ANTIGOS (n=28)		RECENTES (n=9)		Teste F
Sinais e Sintomas	Frequência	%	Frequência	%	P
tosse	5	17.86	2	22.22	0.5508
adinamia	2	07.14	1	11.11	0.5676
perda de peso	2	07.14	0	00.00	NSA
adenite	10	35.71	2	22.22	0.3758
palidez cutâneo-mucosa	17	60.71	5	55.56	0.5406
hepatomegalia	2	07.14	0	00.00	NSA
alteração cardíaca ¹	5	17.86	0	00.00	NSA
anemia	20	71.43	4	44.44	0.14.19
dor abdominal	2	07.14	1	11.11	0.5676
distensão abdominal	1	03.57	0	00.00	NSA

Fonte: Protocolo de pesquisa

**NSA : 06

¹ = sopro cardíaco

Na amostra da TABELA 12 (n=37) aplicamos o Teste exato de Fisher para a distinção entre os sinais e/ou sintomas clínicos apresentados pelos indivíduos que já se apresentavam infectados no momento zero do estudo (n=28), mas sem doença (LVA) manifesta, e daqueles que se tornaram positivos à infecção no decorrer da pesquisa (n=9). Entretanto, não observamos significância estatística ($p > 0.05$) entre a clínica apresentada pelos indivíduos com infecção mais recente (n=9) e aquela apresentada pelos infectados mais antigos (n=28).

Mas podemos observar que o teste estatístico não pôde ser aplicado no caso dos seguintes sinais e sintomas: perda de peso, hepatomegalia, alteração cardíaca (sopro), e distensão abdominal, porque só ocorreram na amostra dos infectados mais antigos (n=28).

No QUADRO 03 estão distribuídos os indivíduos classificados como oligossintomáticos neste estudo, com seus respectivos dados de identificação, tempo de moradia na localidade Cabresto, presença de familiares com LVA clássica, e títulos da sorologia (RIFI).

QUADRO 03 – Caracteres pessoais, tempo de moradia, presença de doença (LVA) na família e títulos sorológicos dos infectados da forma oligossintomática, na localidade Cabresto.

Nome	Família	Sexo	Idade	T.Moradia	LVA na família	1ª coleta	2ªcoleta	3ªcoleta
D.A.T	1	M	10	...		Neg	Neg	1/320
L.A.V.S	17	F	24	02 anos	Sim	1/320	1/320	1/1280
V.V.S	17	M	08	02 anos	Sim	1/320	1/1280	1/1280
M.A.C	20	M	34	...		1/320		1/2560
V.C.M	25	M	22	03 anos	Sim	1/320	1/2560	
D.J.C.G	28	M	11	...	Sim	Neg		1/320
L.M.C	31	M	31	07 anos		Neg	Neg	1/320
O.A.C	32	M	80	33 anos		1/640		1/1280
N.R.T	33	F	16	06 meses		Neg	Neg	1/320
V.M.C	39	M	14	...	Sim	Neg		1/1280
S.M.S	39	M	06	...	Sim	1/320		1/1280
R.M.C.S	43	F	75	08 anos		Neg	Neg	1/320
M.E.P.L	45	F	47	19 anos		Neg		1/320
C.S.P	48	F	21	06 anos		1/320	1/320	1/2560
D.T.F	51	M	48	...		1/320	1/320	1/1280
M.B.F.L	54	F	59	...		Neg	1/320	1/2560
M.EC.P	55	F	40	16 anos		Neg	1/320	

Fonte: Protocolo de pesquisa

5 DISCUSSÃO

Ao desenharmos o estudo, tivemos a preocupação de definir o perfil clínico e laboratorial que melhor discriminasse a forma mais inicial da infecção por *L. (L.) chagasi*, diferindo de outras patologias possíveis e freqüentes em nosso meio, como: resfriado comum, diarreia aguda, desnutrição protéico-energética e etc. Consideramos apenas os sintomas e sinais clínicos de duração superior a uma semana, sem relação com estas condições mórbidas, com a intenção de não ocorrer vies estatístico. Maroli et al, realizaram um trabalho prospectivo no vale Fergana, na África (2001) e observaram que os médicos locais apresentavam dificuldades no diagnóstico clínico da forma mais inicial da leishmaniose visceral, causando interferência nos números notificados da infecção.

O sexo de maior representatividade na população da localidade Cabresto foi o sexo masculino, com 55,37% dos indivíduos estudados pertencentes a este sexo (FIGURA 02). Este fator pode implicar em susceptibilidade à infecção, como nos sugere o estudo Shiddo et al (1995) que observaram a predominância do sexo masculino na infecção e nos casos de LVA. O que pode ser reforçado, quando observamos que em nosso estudo 65,12% dos indivíduos infectados (n=43) pertencem ao sexo masculino (TABELA 08 e FIGURA 14), embora os números não sejam grandes o bastante para serem estatisticamente significantes. Resultados semelhantes foram reportados no estado do Ceará por Evans et al (1992). Talvez a explicação para uma predominância do sexo masculino entre os indivíduos infectados, esteja pautada em fatores relacionados ao comportamento do homem em idade produtiva, que necessita estar exposto aos insetos quando trabalha próximo às áreas de mata; ou a provável susceptibilidade genética do sexo masculino à infecção, hipótese defendida por Nascimento et al (1996), mas que necessita de mais estudo.

A população deste estudo é essencialmente jovem, onde a maioria de seus moradores é criança de tenra idade, como demonstram a TABELA 01 e FIGURA 02, portanto mais vulneráveis à ação da *L. (L.) chagasi* expressa pela imunodepressão

induzida pelos fatores genéticos e nutricionais, como nos descrevem os trabalhos de Caldas et al (2002); Evans et al (1992) e Nascimento et al (1996). Não observamos, neste estudo, correlação entre a idade dos indivíduos estudados e a sorologia positiva (TABELA 08 e FIGURA 14), visto que, em nossa casuística, os 43 pacientes infectados apresentaram-se distribuídos de maneira não significativa em relação à faixa etária, fato semelhante foi observado por Cunha et al (1995), que também relatou, em sua casuística, infectados nas mais variadas faixas etárias. Esta observação nos sugere que a população da localidade Cabresto está igualmente vulnerável a outros fatores mais importantes que a idade, no que diz respeito à infecção. Entretanto observamos que os pacientes que desenvolveram LVA clássica nesta localidade eram crianças em sua maioria com idade entre 2 e 7 anos de idade. O que pode significar que neste grupo a pouca idade interferiu na forma de apresentação da doença, provavelmente porque em crianças menores há diminuição dos fatores de imunidade e de defesa, pela imaturidade do sistema imune próprio da idade, especialmente no grupo dos menores de 5 anos como tem sido encontrado em outros estudos (GAMA, 2001; NASCIMENTO et al, 1996 e SILVA et al, 1997).

Quando investigamos a procedência dos moradores e o tempo de moradia, observamos que, da mesma maneira que a população geral (TABELAS 02 e 03, e FIGURAS 05 e 06), os pacientes infectados pela *L. (L.) chagasi*, também passaram a maior parte de suas vidas, ou a vida toda, na localidade de estudo (QUADRO 02); sem percentual estatístico relevante de imigração, sugerindo serem os casos da infecção autóctones. Além disso, os casos que se tornaram infectados pelo *L. (L.) chagasi* a partir do momento zero do estudo, apresentaram tempo de moradia e provável exposição à infecção semelhante ao da população de não infectados, como o observado nos QUADROS 02 e 03. Resultados que concordam com o trabalho realizado na Bahia por D'Oliveira Júnior et al, 1997 que também observaram casos de infecção, que consideraram autóctones, visto que os indivíduos de seu estudo haviam nascidos no próprio local ou apresentavam tempo de permanência no local superior, a pelo menos, seis anos do tempo do início dos sintomas daqueles que se tornaram doentes.

A atividade produtiva exercida por 41,81% da população é o cultivo da lavoura de mandioca (TABELA 04 e FIGURA 06), que também corresponde à fonte de renda da

maioria dos indivíduos infectados, podendo sugerir estarem estes trabalhadores mais expostos a ação do inseto vetor por contato direto com a floresta, como o descrito no trabalho de Cunha et al (1995) que relatam uma maior probabilidade de infecção em trabalhadores da terra, não apenas pela maior exposição ao inseto, como também pelas alterações provocadas na flora e fauna do ambiente, através dos desmatamentos que produzem para dar lugar às suas lavouras, que também favorecem a ação do inseto no peridomicílio. No relato de Evans et al (1992) é aventado um fator predisponente à infecção com relação à localização das moradias, junto à savana, que denominam como residências ecológicas, como sendo elemento de importância na epidemiologia da LVA.

Nossos resultados também demonstraram que 44% dos indivíduos infectados não freqüentam a lavoura e são estudantes, reforçando a hipótese de que a infecção pode ocorrer no peridomicílio ou até mesmo no domicílio. A este favor, também podemos atribuir que a maioria das construções edificadas no local de estudo é de residências de madeira (93,8%) favorecendo a entrada dos insetos para o seu interior através das frestas (TABELA 05 e FIGURA 09), e como já sabemos que o hábito de hematofagia das fêmeas do flebótomo ocorre com maior freqüência no período de 17 as 23h, horário em que as pessoas já estão recolhidas em seus domicílios, acreditamos que esta população sofre ação semelhante quanto a exposição ao inseto vetor. O tipo de moradia, principalmente as casas de taipa, também foi aventado como fator importante na epidemiologia da LVA no trabalho de Silva et al (1997), realizado na periferia de São Luís no estado do Maranhão.

Quanto ao nível de informação da população em relação à doença leishmaniose visceral ou calazar, 54,31% dos habitantes da localidade, maiores de sete anos, responderam ao inquérito-protocolo que conheciam ou já ouviram falar da doença, como o demonstrado na FIGURA 07, o que pode refletir um resultado positivo quanto às campanhas de saúde e prevenção da LVA realizadas no município de Barcarena ou apenas conseqüentes ao fato de terem surgido seis casos de LVA aguda no Cabresto, no semestre anterior a este estudo. Com relação ao conhecimento do inseto vetor da doença, mais conhecido como “tatuquira”, a freqüência de respostas positivas à pergunta: conhece tatuquira? – foi de 73,28%, demonstrando que estes insetos são freqüentes na localidade do estudo (FIGURA 08), o que reforça o descrito por Lainson et al (1985) e FUNASA

(1999), quando afirmam ser o *Lutzomyia longipalpis* o inseto vetor implicado na transmissão do parasito do reservatório para o hospedeiro vertebrado.

Quanto à existência de cães no domicílio ou peridomicílio dos entrevistados 97,39% responderam não terem cão no domicílio (FIGURA 12), sugerindo que o cão não tem papel importante na manutenção do ciclo da LVA. Fato que concorda com outros trabalhos que demonstram que a eliminação de cães domésticos em áreas endêmicas, ainda que doentes, não diminui a soroconversão e a incidência de LVA, e que o reservatório selvagem no ciclo da LVA é a raposa *Cerdocyon thous* (CALDAS et al, 2002; LAINSON et al, 1983; NASCIMENTO et al, 1996).

No momento da primeira entrevista 90,88% dos estudados informaram desconhecer a existência de familiares portadores de LVA (FIGURA 11). Fato este que foi confirmado com a baixa prevalência da doença de forma clássica nesta população, que ficou em torno de 2% (6/307). A prevalência de LVA clássica (2%) na localidade de estudo contrariou o que prevíamos acontecer no início do ano de 2000, ocasião em que julgávamos nos deparar com um surto epidêmico de maior proporção, baseados no pequeno intervalo de tempo para o aparecimento de casos da doença na localidade, no ano de 1999. Mas naquela ocasião, foram adotadas medidas de controle no município de Barcarena, dentre elas a borrifação com inseticida de atividade residual nas localidades detentoras de casos de LVA clássica, que embora represente medida de controle à infecção em primeira instância, deve ter contribuído para a não progressão da doença na localidade Cabresto, visto que inibiu a propagação da infecção também entre os indivíduos suscetíveis, quando em circunstâncias mais favoráveis ao parasito, a doença pudesse atingir níveis mais elevados como o que foi descrito por Costa et al (1995) e Maroli et al (2001) que observaram o declínio da doença nos três anos subsequentes às medidas de controle, dentre elas a borrifação intra e peridomiciliar e busca ativa dos casos.

No momento zero do presente estudo, todos os habitantes da localidade Cabresto foram triados conforme a reatividade de seus soros ao antígeno de *L. (L.) chagasi*, visto que consideramos como sorologia positiva para este agente, o soro com

título igual ou maior que 1/80 (diluição limitante ou *cut off*). 34 indivíduos (11% do total de habitantes) foram considerados soropositivos ou infectados pela *L. (L.) chagasi*, segundo TABELA 07 e FIGURA 13. Ao final dos 12 meses do estudo, nove (9) indivíduos que não apresentavam seus soros positivos para o antígeno de *L. (L.) chagasi* soroconverteram e somados aos 34 infectados, já registrados anteriormente, totalizaram 43 soropositivos, gerando uma taxa final de prevalência para a infecção de 14%, número bem maior que os 4,6% de prevalência para a infecção nos indivíduos do estudo desenvolvido em Itapipoca e Itapage, no Ceará (EVANS et al, 1992) e que os resultados obtidos na Somália, onde a prevalência da infecção foi descrita como 11% (SHIDDO et al, 1995).

A taxa de incidência encontrada neste estudo, por período de 12 meses foi de 2,9%, que pode ser considerada baixa quando comparamos aos 3,7% de incidência para a infecção observada no Kenya, no distrito de Machakos (HO et al, 1982); ou aos 28,5% de incidência para a infecção descritos por Caldas et al (2002), ocorridos no estado do Maranhão.

Dentre os indivíduos do 2º grupo sem LVA clássica (n=28), 20 (vinte) apresentaram título igual ou superior a diluição de 1/320 na primeira sorologia; dentre estes, 8 (oito) não sofreram alteração nesses níveis, enquanto 12 (doze) negatивaram a sorologia nos exames subsequentes. Outros 8 (oito) indivíduos, dentre os primeiros 28 infectados, aumentaram muito o título de anticorpos na sorologia, chegando a se equiparar aos níveis observados nos pacientes com a forma clássica de LVA, como 1/2560 e 1/10240 (QUADRO 03), a partir desse momento foram avaliados quinzenalmente quanto aos sinais e sintomas clínicos que apresentaram.

Comparamos os indivíduos do 2º grupo, aos do 1º grupo e obtivemos resultado significativo para os seguintes sinais clínicos (em ordem decrescente de ocorrência): palidez cutâneo-mucosa, adenite e alteração cardíaca (sopro). Notamos que no 2º grupo, foram observados sinais clínicos ao exame físico e não queixas (sintomas), que sugerem alterações pouco perceptíveis pelos examinados e não exuberantes. Foi esse grupo que apresentou, em termos quantitativos, diferença significativa em relação à população não

infectada, quanto à clínica apresentada. No entanto, como não sabemos precisar por quanto tempo alguns deles se apresentavam infectados e já mantinham esses sinais observados, só podemos inferir a hipótese de que as alterações clínicas observadas como significantes exclusivas para este grupo (adenite e sopro cardíaco) podem ser sinais mais antigos na evolução da infecção pelo parasito *L. (L.) chagasi*. A palidez cutâneo-mucosa foi o único sinal clínico significativo para o 3º grupo, e traduz clinicamente a anemia, levando-nos crer que dentre os indivíduos oligossintomáticos desta amostra a palidez cutâneo-mucosa conseqüente à anemia é um dos primeiros achados na evolução da infecção.

No decorrer dos doze meses deste estudo não identificamos entre os indivíduos soropositivos sinais e sintomas clínicos exuberantes, mesmo naqueles pacientes que tiveram elevação considerável no título da sorologia. Nenhum dos 37 pacientes infectados desenvolveu clínica sugestiva da forma aguda de LVA. Os sintomas e sinais que mais se destacaram sugerem uma forma subclínica ou oligossintomática de LVA, e foram: palidez cutâneo-mucosa, adenite periférica, sopro cardíaco, tosse seca, adinamia, perda de peso e hepatomegalia; que apesar de serem sinais inespecíficos e freqüentes em outras entidades mórbidas apresentaram-se com freqüência considerável, tendo alguns significância estatística. E se apresentaram de forma diferente da sintomatologia descrita na forma aguda de LVA que surge de maneira exuberante e com intensidade progressiva, como a febre e a distensão abdominal com aumento significativo de vísceras (baço e fígado), por exemplo, como o descrito em Badaró & Duarte (1997); FUNASA (1990) e Rey (2000).

O sinal clínico de surgimento mais precoce no grupo de infectados oligossintomáticos foi a palidez cutâneo-mucosa conseqüente à anemia que representaram a resposta inicial à infecção pelo parasito *L. (L.) chagasi* (TABELA 11). Enquanto que, a linfadenomegalia periférica (adenite) encontrada com maior freqüência em cadeias cervical, submandibular e axilar, embora tenha representado significância estatística, apresentou surgimento secundário em cronologia (TABELA 10). O sopro cardíaco, também foi significativo para os infectados do 2º grupo (infectados mais antigos), e foi observado naqueles pacientes com hematócrito <27%, denotando alteração de repercussão hemodinâmica secundária à anemia, e não específica da ação do parasito sobre o músculo cardíaco. Outros sinais e sintomas apresentados pelos pacientes do 2º grupo foram: perda

de peso, hepatomegalia (até 7 cm), e distensão abdominal que também dizem respeito à sintomatologia apresentada pelos indivíduos oligossintomáticos (TABELA 12). O sintoma tosse seca, que persistiu por mais de uma semana, também foi identificado nos oligossintomáticos e pode refletir um quadro de pneumonite intersticial, desta vez por provável ação direta do parasito nos pulmões; ou ainda reflexo de outras infecções respiratórias, que não a causada pelo próprio parasito *L. (L.) chagasi*, por comprometimento do sistema imunológico, como o descrito em Badaró & Duarte (1997).

Quando comparamos a clínica observada neste estudo à clínica apresentada por outros autores, quanto à forma oligossintomática da LVA, observamos que no estudo de Badaró et al (1986) desenvolvido em Jacobina (BA) os pacientes apresentaram em ordem de frequência: diarreia, tosse, febre baixa, e hepatoesplenomegalia. Shiddo et al (1995) observaram esplenomegalia (até 7 cm), diarreia e tosse. Cunha et al (1995) e Silva et al (1997) também observaram esplenomegalia em seus estudos acompanhado de febre baixa. Ho et al (1982) observaram esplenomegalia associada à mal estar geral e febre. No coorte desenvolvido por Gama (2001), nos arredores de São Luís com 784 crianças de zero a cinco anos, foi observado febre e hepatoesplenomegalia. Entretanto nenhum desses trabalhos faz menção a ordem cronológica de surgimento da clínica apresentada como pertencente à forma mais inicial da LVA. Além disso, alguns dos sinais e sintomas observados em nossa pesquisa, como: perda de peso, palidez cutâneo-mucosa e, hepatomegalia isolada não foram mencionados em outros estudos. E principalmente, a adenopatia observada como sinal clínico presente com representatividade estatística nos indivíduos de nossa casuística.

Outro aspecto a se considerar, quando comparamos a nossa casuística a da literatura pertinente, é que os indivíduos acompanhados em nosso estudo pertencem as mais diversas faixas etárias, e não só a de crianças como os trabalhos de Gama (2002) e Badaró et al (1986 (a)). Apesar da grande maioria da nossa população ser constituída de indivíduos jovens, e a faixa etária de maior concentração da população geral está compreendida, justamente, entre zero a quatro anos de idade (TABELA 01), nenhuma de nossas crianças abaixo de cinco anos foi classificada como oligossintomática (QUADRO 02), talvez porque quando se tornam infectadas, nesta faixa etária, já evoluam para uma

polaridade de sensibilidade à infecção, com sintomas mais agudos e marcantes, compatíveis com a forma aguda da LVA.

Dos 37 indivíduos infectados (n=43-6), 17 soropositivos manifestaram mudanças tanto na clínica quanto nos exames laboratoriais que foram classificados como portadores da forma oligossintomática, sem, contudo necessitarem de intervenção terapêutica (QUADRO 03). Consideramos, em nossa observação, 5,5% de ocorrência da forma oligossintomática comparando à população geral e de 39,5% entre os indivíduos infectados. Números maiores que os observados no estado vizinho – Maranhão (GAMA, 2001) que encontrou 5,5% dentre os infectados, e menores que àqueles encontrados em Jacobina - na Bahia, onde foi descrita a ocorrência da forma oligossintomática próximo de 60%, em população fechada (BADARÓ et al, 1986(b)).

Outros 20 infectados não demonstraram sintomatologia significativa ou apresentaram regressão dos sintomas, ou ainda, negativaram, posteriormente, os títulos de anticorpos ao antígeno de *L. (L.) chagasi*, mensurados na RIFI, no momento da triagem sorológica; tendo sido classificados como infectados assintomáticos. No entanto, observamos os sinais e sintomas clínicos ocorridos nos indivíduos infectados por apenas 12 meses, período em que durou a coleta de dados no campo, e é possível que dentre os 28 infectados (n=34-6) que encontramos com anticorpos para *L. (L.) chagasi*, no momento zero do estudo, alguns já tivessem passado por um período de títulos mais altos ou já tivessem apresentado sintomatologia característica da forma oligossintomática da LVA, principalmente se considerarmos que oito infectados, deste estudo, mantiveram o título da sorologia em 1/320, sem alteração no curso do estudo, o que nos sugere que são infectados que soroconverteram em um período não muito anterior ao momento inicial da pesquisa. Outros 12 indivíduos infectados, negativaram seus títulos de anticorpos à sorologia, o que pode significar serem eles os mais antigos infectados da amostra.

Não encontramos no presente estudo evidências clínicas para acreditarmos que a forma oligossintomática ou subclínica seja uma fase intermediária ou evolutiva para a forma clássica e/ou crônica de LVA como sugere o trabalho desenvolvido por Badaró et al,

1986(b). Na possibilidade de ser a forma oligossintomática uma entidade clínica independente, conseqüente à infecção pela *L. (L.) chagasi* (GAMA, 2001), os mecanismos envolvidos na resistência para a não progressão da infecção até doença clássica (CALDAS et al, 2002; CARVALHO et al, 1994 D'OLIVEIRA JÚNIOR et al, 1997) necessitam ser mais bem estudados, visto que esses indivíduos identificados como oligossintomáticos e outros como assintomáticos não desenvolvem a forma aguda ou clássica de LVA como alguns de seus vizinhos e/ou parentes expostos aos mesmos fatores de risco e que tiveram a doença, e em alguns casos evoluindo ao óbito.

6 CONCLUSÃO

A LVA, na sua forma oligossintomática, é pouco freqüente. Pois, nesta população foi observada em apenas 5,5% dos indivíduos.

A infecção humana por *L. (L.) chagasi* foi identificada com relativa freqüência na localidade Cabresto, com prevalência para a infecção de 14%.

Ao final dos 12 meses de estudo, obtivemos 2,9% de taxa de incidência da infecção por *L. (L.) chagasi*, na localidade Cabresto.

Os testes sorológicos com Reação de Imunofluorescência Indireta de títulos iguais ou maiores que 1/320 são fortemente sugestivos de infecção ativa por *L. (L.) chagasi*.

Caracterizamos a forma oligossintomática da LVA, com base nos seguintes sintomas, em ordem cronológica de aparecimento: palidez cutâneo-mucosa, adenite periférica, sopro cardíaco, perda de peso, hepatomegalia, distensão abdominal e tosse seca.

A forma oligossintomática de LVA não necessita de tratamento com droga específica, dada a leve intensidade da clínica, que apresentam os infectados.

A forma oligossintomática da LVA é própria de indivíduos maiores de cinco anos de idade, sugerindo que a resposta imune tem grande papel na modulação da doença.

Encontramos evidências clínicas para acreditarmos, que a forma oligossintomática ou subclínica da LVA é uma forma independente, e não uma fase evolutiva para outras formas clínicas de apresentação da doença.

ANEXOS

ANEXO 01 :

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

IDENTIDADE Nº: _____ NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO : _____ C.E.P.: _____

CIDADE : _____ ESTADO: _____ TEL: _____

PESQUISADORES PRINCIPAIS : Aidalucy do S.C.de Athayde (UFPa); Fernando T. Silveira (IEC-FNS).

O presente trabalho tem como objetivo estudar o comportamento da Leishmaniose Visceral, na sua forma mais aguda, sob seus aspectos clínicos e laboratoriais. Desse modo, a sua participação neste trabalho será muito importante, pois ajudará os profissionais de saúde da sua região a reconhecer mais precocemente, os primeiros sinais e sintomas da doença. Afirmamos ainda, que a coleta do material (sangue) não ocasionará nenhum dano à sua saúde; e esses exames serão coletados mensalmente, retirando 5 (cinco) ml de sangue para acompanhamento e pesquisa de novos doentes. A duração da pesquisa será de 12 meses.

Garantimos que todo tipo de material usado para coleta de sangue é gratuito e descartável; e que os pacientes serão informados, individualmente, de todos os resultados obtidos na pesquisa, mantendo sigilo ao público, estando livres para participarem do estudo ou desistirem dele a qualquer momento.

Firmamos ainda, o compromisso de tratar os participantes da pesquisa que venham apresentar a doença em questão.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda, que por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador Responsável

Barcarena, ____/____/____

ANEXO 02 :

FICHA PROTOCOLO

FICHA Nº _____

DATA ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Apelido: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Nascimento: ____/____/____

Naturalidade: _____ Família: _____

Ocupação: _____

Endereço Atual: _____

Em Caso de Crianças:

Pai: _____ Apelido: _____

Mãe: _____ Apelido: _____

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Vizinhos/Familiares

Doentes: _____ Caso Sim, Especificar: _____

Animais Domésticos em casa: _____

Caso Sim, Especificar: _____

Tipo de Habitação: _____

Quantas Pessoas Residem na Casa: _____

Quanto Tempo Mora no Local: _____

Conhece calazar: _____ Conhece "tatuquira": _____

DADOS CLÍNICOS

Febre: _____ Caso sim, caracterizar: _____

Diarréia: _____ Caso sim, caracterizar: _____

Tosse: _____ Caso sim, caracterizar: _____

Adinamia: _____ Caso sim, a quanto tempo: _____

Perda de peso: _____ Caso sim, a quanto tempo: _____

Outros

sintomas: _____

Doenças

associadas: _____

Uso de medicamentos: _____

EXAME FÍSICO

Peso: _____ kg

Mucosas: Normocoradas ()

Hipocoradas ()

quantificar: _____

ANEXO 03:



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS - CEP

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

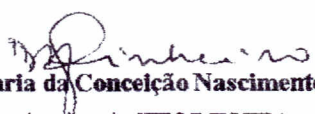
1. **PROTOCOLO Nº:** 005/01
2. **DATA DE ENTRADA:** 02.04.01
3. **PROJETO DE PESQUISA:** LEISHMANIOSE VISCERAL AGUDA: ESTUDO DO COMPORTAMENTO EVOLUTIVO DA FORMA OLIGOSSINTOMÁTICA, ATRAVÉS DE PARÂMETROS CLÍNICO-IMUNOLÓGICOS
4. **PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** AIDALUCY DO SOCORRO COSTA DE ATHAYDE
5. **INSTITUIÇÃO / UNIDADE:** UFPA.
6. **DATA DO PARECER:** 29.06.2001

PARECER: Conforme Parecer datado de 20/04/2001 emitido por este CEP, verificou-se que foram atendidas todas as adequações recomendadas ao Projeto de Pesquisa "LEISHMANIOSE VISCERAL AGUDA: ESTUDO DO COMPORTAMENTO EVOLUTIVO DA FORMA OLIGOSSINTOMÁTICA, ATRAVÉS DE PARÂMETROS CLÍNICO-IMUNOLÓGICOS" protocolo nº 005/2001-CEP.

De acordo com as normas estabelecidas na Resolução 196/96 do CNS, esta Comissão de Ética manifesta-se por aprová-lo.

Parecer: APROVADO.

Belém, 29 de junho de 2001


Profa. Maria da Conceição Nascimento Pinheiro
Coordenadora do CEP/NMT/UFPA.

ANEXO 04



FIGURA 15 - Área de maior concentração de residências, na localidade Cabresto.

ANEXO 05



FIGURA 16 – Local utilizado para o exame clínico e coleta de material (sangue) da população, na localidade Cabresto.

ANEXO 06

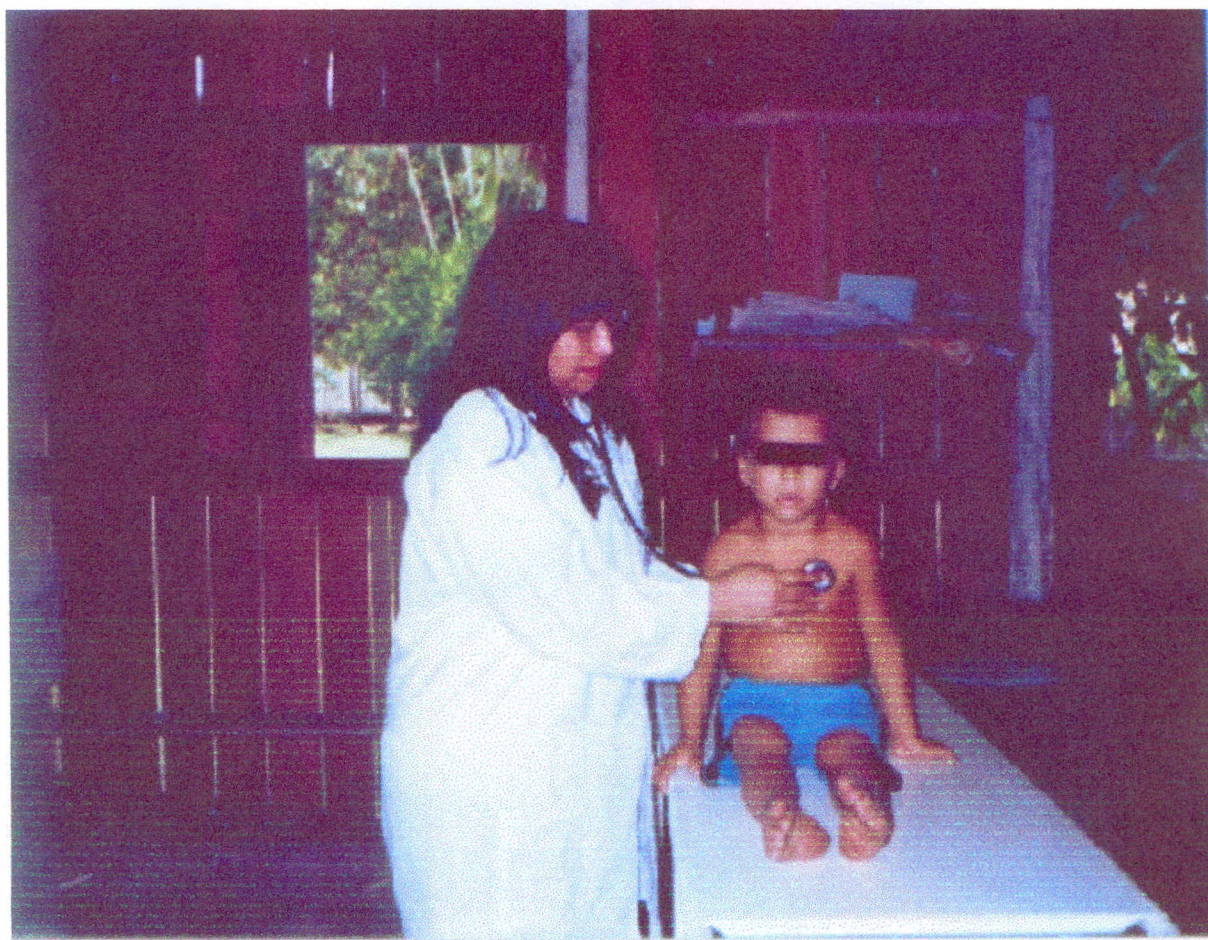


FIGURA 17 – Exame clínico de criança pertencente à localidade Cabresto.

ANEXO 07

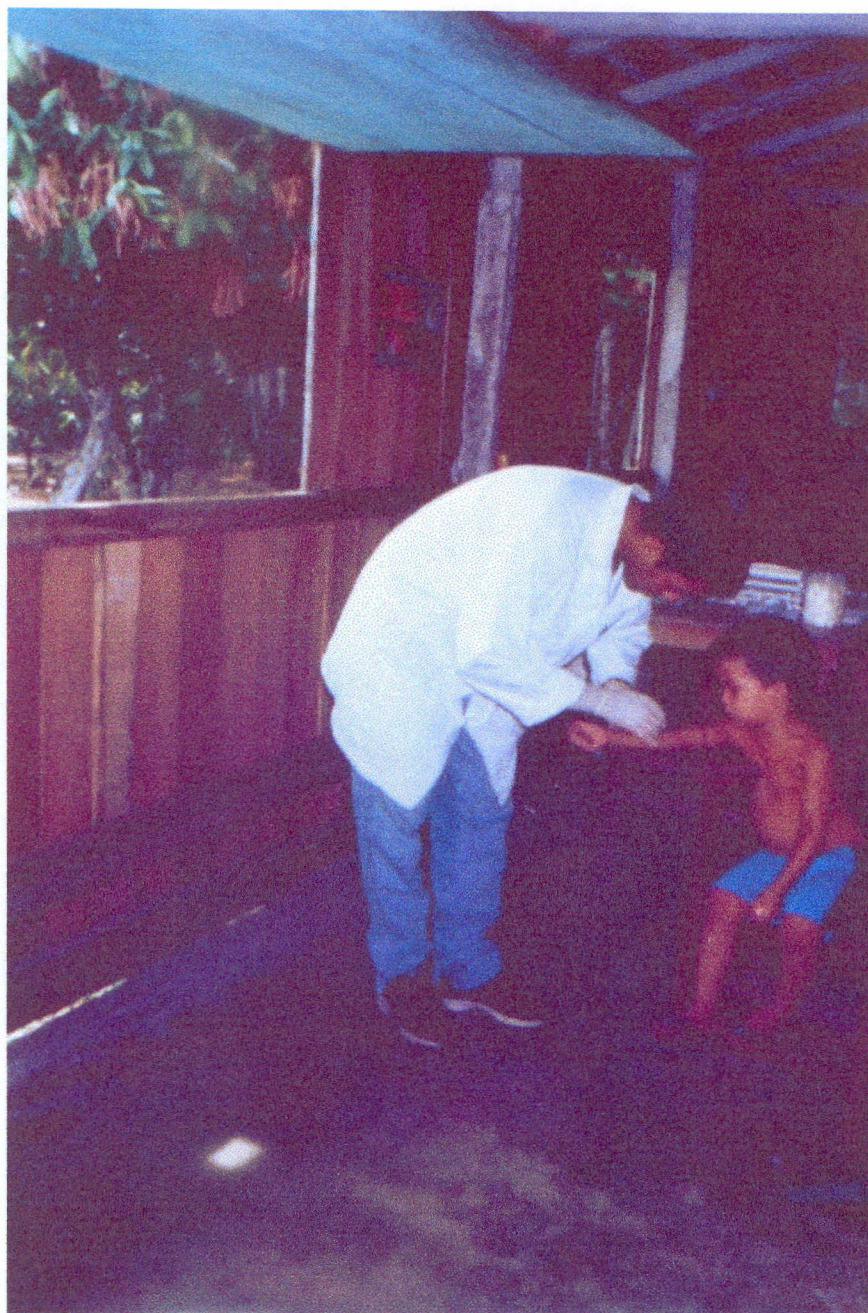


FIGURA 18 – Coleta de sangue para o exame de Imunofluorescência Indireta.

ANEXO 08



FIGURA 19 – Uma das famílias da localidade Cabresto aguardando atendimento.

ANEXO 09



FIGURA 20 – Morador da localidade Cabresto e seus meios de transporte
(bicicleta e búfalo).

ANEXO 10



FIGURA 21 – Igarapé Cabresto (braço do rio Acará), fonte de água doce para a comunidade Cabresto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, J.E.de; CUNHA, Raimundo Vieira. Inquérito sobre calazar canino no Ceará – novos resultados. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**. v.15, p. 391-403, agosto 1963.

ANDRADE, H. M. *et al.* *Leishmania (Leishmania) chagasi* is not vertically transmitted in dogs. **Veterinary Parasitology**. V. 103, p.71-81.2002. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/velpar >acesso em: 18 maio. 2002.

ARIAS, J. R. *et al.* The reemergence of visceral leishmaniasis in Brasil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 2, n.2, april-june.1996.

ARRUDA NETO, E. de; FARHAT, Calil Kaialla. Leishmaniose visceral (calazar). In: FARHAT, Calil Kaialla. **Infectologia Pediátrica**. São Paulo: Atheneu,1994. p.492-496.

BADARÓ, R. *et al.* A Prospective study of visceral leishmaniasis in a endemic area of Brazil. **Journal of Infectious Diseases**.v. 154, n.5, p.636-49, oct.1986(a).

_____. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**. v. 154, n. 6. p.1003-11.Dec.1986(b).

_____. Recombinant human gamma locyte – macrophage colony –stimulating factor reserves neutopenia and reduces secondary infections in visceral leishmaniasis. **The Journal of Infections Diseases**. v. 170, p.413-418.1994.

_____; DUARTE, M. I. S. Leishmaniose visceral (calazar) . In: VERONESI, Ricardo; FOCCACIA, Renato. **Tratado de doenças infecciosas**. São Paulo : Atheneu, 1997. v. 2, p. 1234-1259.

BOGDAN, C. *et al*. Cytokines in leishmaniasis :a complex net wark of stimulatory and inhibitory interactions. **Immunobiol** . v. 189, p.356-396. 1993.

BOLETIN EPIDEMIOLÓGICO. Breu Branco-Pará: Núcleo de vigilância epidemiológica,set.2000. Ano II.

CALDAS, A.J. *et al*. Risk factors associated with asymptomatic infectious by *leishmania chagasi* in northeast Brazil. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**.v.96.n.1,p.21-28,jan/feb.2002.Disponível em:<PubMed-indexed for MEDLINE> acesso em:18 maio 2002.

CARVALHO, E. M. Immunologic markes of clinical evolution in children recently infected with leishmania donovani chagasi. **The Journal of Infections Diseases**. v. 165, p. 535-540.1992.

_____. Restoration of IFN-Gamma production and lymphocyte proliferation in visceral leishmaniasis. **The Journal of Immunology**.v.152,n.12,p.5949-56.1994.

CHAGAS E., *et al* . Leishmaniose visceral americana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v.32, p.321,1937.

COSTA, J. M. L. *et al* . Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil :a evolução de uma epidemia. **Caderno de Saúde Pública. Rio de Janeiro.** v.11, n.2, p.321-324,abr/jun.1995.

CONNOR, D. H.; GIBSON ,D.W. Doenças infecciosas e parasitárias. In: RUBIM, Emanuel; FARBER, John L. **Parasitologia** . Rio de Janeiro : Interlivros, 1990.p. 363-364.

CONTRAN *et al* . **Patologia Estrutural e Funcional.** 5 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1996. 1277 p.

CROFT, S.L., YARDLEY,V. Chemotherapy of leishmaniasis. **Current Pharmacologyc Diseases.** v.8, n. 4, p.319-342.2002. Disponível em <Pub Med-indexed for MEDLINE> acesso em : 18 maio. 2002.

CUNHA, S.*et al* . Visceral Leishmaniasis in a New Ecological Niche Near a Major Metropolitan Área of Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.**v.89,p.155-158.1995.

DEANE L. M; DEANE M.P. Sobre a biologia do *Phlebotomus longipalpis*, tranmissor de leishmaniose visceral, em áreas endêmicas do estado do Ceará /Distribuição, predominância e variação estacional. **Revista Brasileira de Biologia.** v.15,p.83-95.1955.

D'OLIVEIRA, Jr.,A.*et al* .Asyntomatic *Leishmania chagasi* infection in relatives and neighbors of patients with visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.**v.92,n.1,p.15-20,1997.

EVANS, T. G. *et al.* Epidemiology of Visceral Leishmaniasis in Northeast Brazil. **The Journal of Infections Diseases**, n.166.p.1124-32,nov.1992.

FUNASA / OMS. Manual de Controle da Leishmaniose Visceral Americana.Brasília.1999. 85p.

GAMA, M.E.A. **Perfil Clínico e Laboratorial da Forma Oligossintomática da Leishmaniose Visceral Americana**. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.2001.98p.

GHOSH, A *et al.* Immunization with A2 protein results in a mixed Th1/Th2 and a humoral response which protects mice against *Leishmania donovani* infection. **Vaccine** .v.20.p.59-66.2002. Disponível em:<www.elsevier.com/locate/vaccine> acesso em 18 maio 2002.

GUERIN, P.J. *et al.* Visceral leishmaniasis : current status of control diagnosis and treatment and a proposed research and development agenda. **The Lancet : Infectious Diseases**, v.2, aug.2002.

GRADONI, L. An update on antileishmanial vaccine candidates and prospects for a canine leishmania vaccine. **Veterinary** .v. 100, p. 87-103.2001.Disponível em: <www.elsevier.com/locate/vetpar> . Acesso em 18 maio 2002.

HAILU, A . *et al.* Sero-epidemiological assessment and diagnosis of visceral leishmaniasis in an endemic locality using Fast Agglutination Screening Test (FAST). **Acta Tropica**.2002. Disponível em <www.parasitology-online.com> Acesso em 18 maio 2002.

_____, Asrat. The use of direct agglutination test (DAT) in serological diagnosis of Ethiopian cutaneous leishmaniasis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v.42, p.251-256. 2002. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/diagmicrobio> . Acesso em 18 maio 2002.

HO, M. Prevalence and diseases spectrum in a new focus of visceral leishmaniasis in Kenya. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.76, n.6, 1982.

JONES, D. L. *et al* . Host susceptibility factors to cutaneous leishmaniasis. Philadelphia, Pennsylvania, 1998. 13f. **National Institute of Health**.

JENSEN, A. T. R. *et al*. Molecular and immunological characterisation of the glucose regulated protein 18 of *Leishmania donovani* . **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1549, p.73-87. 2001. Disponível em : <www.bbaindirect.com> . Acesso em: 18 maio.

LANG, T. *et al* . *Leishmania donovani* –infected macrophages: characterization of the parasitophorous vacuole and potential role of this organelle in antigen preservation. **Journal of Cell Science** . v. 107, p.2137-2150. 1994.

LAGUNA, F. *et al*. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected subjects: A randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin. **B.AIDS**. v.13, n.9, p.10063-1069. 1999. Disponível em : <<http://www.vivacazuza.org.br/nov29.htm>> . Acesso em: 25 mar. 2002.

LAINSON, R. The American Leishmaniasis: Some observations on their ecology and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.77, p.569-96, 1983.

_____. *et al.* Leishmaniasis in Brazil. XXI visceral leishmaniasis in the amazonian region and further observation on the role of *Lutzomia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) as the vector. **Transaction of the Royal Society of Tropical and Medicine and Hygiene**. v.79,p.223-226.1985.

_____. American visceral leishmaniasis: on the origin of *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 81,p.517.1987.

_____. Amazonia visceral leishmaniasis: Distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (Linn) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. **Memória do Instituto Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro. v. 85, n.1,p.135-137,jan/mar.1990.

MAROLI, M. *et al* Epidemiological and entomological survey in a focus of visceral leishmaniasis in Pap district (Fergana Valley) of Namangan region, Uzbekitom: **Acta Tropica**.v.80,p.223-228.2001. Disponível em: <www.parasitology-online.com> acesso em: 18 maio.2002.

MARZOCHI, M.C. A . Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. **Parasitology Today**. v.10.n.1.1994.

MELBY, P. C. *et al* .*Leishmania donovani* p 36 (LACK) DNA Vaccine is highly immunogenic but not protective against experimental visceral leishmaniasis. **Infection and Immunity**. v.69,n.8,p.4719-4725. Aug.2001. Disponível em: <<http://iai.asm.org/cgi/full.>> Acesso em 22 jun. 2002.

NASCIMENTO, M.D.S.B. *et al* . Aspectos Epidemiológicos Determinantes na manutenção da Leishmaniose Visceral no Estado do Maranhão-Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.v.29,n.3,p.233-240,1996.

PEARSON, D. R; SOUZA, Q. A : **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4 ed. New York: Churchill Livingstone.p.2428-34. 1995.

PERNETTA, C. **Semiologia Pediátrica**, 4 ed.,Rio de Janeiro:Interamericana.1980.p.33-70.

REED, S. G. *et al* .An improved serodiagnostic procedure for visceral leishmaniasis. **American Jornal Tropical Medicine Hygiene**. v.43,n.6,p.632-639.1990

REQUENA, J. M. *et al* . More panantigens in *Leishmania* .**Trends in parasitology** .v.17,n.2.Fev.2001.Disponível em:<<http://parasits.trends.com>> Acesso em 18 maio 2002.

REY, L. C. Calazar: Diagnóstico e tratamento. In: **Curso Nestle de Atualização em Pediatria**. 54,1997.Fortaleza.Resumos. Fortaleza.Nestle.1997.p.238-287.

———. Leishmaniose visceral (calazar). In: TONELLI, Edward, FREIRE, Lincoln M.S. **Doenças Infeciosas na Infância e Adolescência**. 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000.p.1239-1250.

SCALONE, A .*et al* . Avaluation of the Leishmania recombinant K 39 antigen as a diagnostic marker for canine leishmaniasis and validation of a standardized enzyme-linked

immunosorbent assay. **Veterinary Parasitology**. v.104,p.275-285,2002. Disponível em:<www.elsevier.com/locate/vetpar> acesso em: 18 maio 2002.

SCOTT, J. *et al.* A rapid and simple diagnostic test for active visceral leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine Hygiene**. v.44, n.3, p.272-277.1991.

SHIDDO, S. A *et al.* Visceral Leishmaniasis in Somália: prevalence of markers of infection and diseases manifestations in a village in an endemic area. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.89,n.4,p.361-5,1995.

SILVA, A.R *et al.* Leishmaniose Visceral (Calazar) na ilha de São Luís, Maranhão, Brasil. Evolução e Perspectivas. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**. V.30,p.359-68,1997.

SILVEIRA, F. T. *et al.* Leishmaniasis in Brazil: XVIII further evidence incriminating the fox *Cerdocyon thous* (L) as a reservoir of amazonian visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**.v.76,n.6.1982.

_____. Avaliação de três esquemas terapêuticos com o antimonialato de N-Metil-Glucamina no tratamento da leishmaniose visceral no estado do Pará, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo.v.35,n.2,p.177-181,mar/abr.1993.

_____. Leishmaniose Visceral Americana. LEÃO, Raimundo Nonato Queiroz de. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Belém: CEJUP,1997.p.631-644.

THAKUR, C.P.. A single high dose treatment of kala-azar with amphotericin B lipid complex): a pilot study. **International journal of Antimicrobial Agents**.v.17,p.67-70.2001.Disponível em:<www.ischemo.org> acesso em:18 maio 2002.

WHO-World Health Organization.1990. **Control of leishmaniasis**. Report of a Who Expert Committee. World Health Organization, Geneva,Switzerland. Technical Report Series. 793p.

WITTNER, M.Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3ed. Philadelphia: W.B.Saunders,1992.

