

Letícia Helena dos Santos Marques

**Associação entre a prevalência da infecção e o risco para o adoecimento por
Leishmania (Leishmania) infantum em áreas endêmicas distintas de Belo
Horizonte, Minas Gerais, Brasil**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
Setembro/2015**

Letícia Helena dos Santos Marques

**Associação entre a prevalência da infecção e o risco para o adoecimento por
Leishmania (Leishmania) infantum em áreas endêmicas distintas de Belo
Horizonte, Minas Gerais, Brasil**

Tese de doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Dra. Mariângela Carneiro – ICB/UFMG

Co-orientadora: Dra. Ilka Afonso Reis- ICEX/UFMG

Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas da UFMG
2015

Meus agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia e ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, pelo apoio e incentivo.

Agradecimentos

A Deus, que está sempre comigo e guia meus passos.

À minha mãe Maria Inês dos Santos Marques pelo amor, apoio, companheirismo e incentivo sempre em todas as situações.

Ao meu pai José Marques Neto pelo amor, apoio, incentivo, compreensão ao longo de todo o tempo em que a convivência foi possível e por ser o meu maior exemplo de bondade, sabedoria e determinação.

Aos meus irmãos, que estando perto, ou à distância, sempre demonstraram amizade, companheirismo e torcem por mim.

Ao meu noivo Evandro, pela companhia, incentivo, compreensão e amor.

Aos meus cunhados e cunhada, avó, tios, primos e demais familiares pelo carinho e amizade.

Aos meus sobrinhos queridos, Diego e Helena (e aos que ainda possam vir), que preenchem a minha vida de alegria.

À minha querida amiga professora Dra. Mariângela Carneiro, por ter orientado com tanta dedicação e confiança, e pelos ensinamentos fundamentais para conclusão deste trabalho.

À minha querida co-orientadora Dra. Ilka Afonso Reis, pela disponibilidade, ensinamentos extremamente importantes para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Epidemiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias do ICB- UFMG: Valdelaine, Wendel, Maria Helena, Frederico, Thaís Almeida, Thaís P., Fernanda, Gabriela, Steffane, Gisele, Bruna, Carla e em especial à Iara, pela ajuda, amizade e companheirismo durante todos os trabalhos desenvolvidos.

Aos professores e funcionários da UFMG pela excelente formação, em especial ao Departamento de Pós Graduação em Parasitologia, sem os quais não seria possível essa realização.

À Sumara e à Sibeles pelo apoio e boa vontade em ajudar em todos os momentos.

Ao Dr. Edward Oliveira, por acompanhar e orientar os exames diagnósticos conduzidos no Laboratório de Pesquisas Clínicas do CPqRR e pelo apoio fornecido.

Aos demais alunos do departamento, pela ótima companhia e agradável convivência em especial à amiga Rafaela Paim, pelo incentivo e ajuda sincera, fundamentais desde a graduação até a conclusão deste trabalho.

Sumário

Resumo	xii	
Abstract	xiv	
1.0	Considerações Iniciais	16
2.0	Introdução	18
3.0	Revisão Bibliográfica	19
	3.1 Leishmanioses	19
	3.2 Leishmaniose Visceral nas Américas e no Brasil	20
	3.3 Urbanização e Controle	21
	3.4 Infecção e Adoecimento	24
	3.5 Fatores de risco associados à infecção e ao adoecimento por LV	27
	3.6 Abordagem espacial e a leishmaniose visceral	29
	3.7 Abordagem <i>Bayesiana</i>	31
	3.8 Sistemas de Informação	32
4.0	Justificativa e Relevância	34
5.0	Objetivos	36
	5.1 Objetivo geral	36
	5.2 Objetivos específicos	36
6.0	Metodologia	37
	6.1 Área de estudo	37
	6.2 Considerações Éticas	38
	6.3 Delineamento do Estudo	38
	6.3.1 Parte 1: Estudo Ecológico: Determinação do risco relativo para a forma clínica da LV	39
	6.3.2 Parte 2: Estudo transversal: Identificação de infecção assintomática em humanos	41
	6.3.2 a) Cálculo da amostra e população de estudo	41
	6.3.2 b) Seleção da equipe e logística do trabalho de campo	41
	6.3.2 c) Coleta de dados e das amostras	42
	6.3.2 d) Ensaio Sorológicos	44
	6.3.2 e) Acompanhamento	45

6.3.3	Parte 3: Estudo transversal: Determinação dos fatores de risco para a infecção nas áreas estudadas	46
6.3.4	Análise de dados	46
	6.3.4a) Análise Descritiva	46
	6.3.4b) Estimativa das Prevalências de infecção assintomática e comparação com o risco para o adoecimento	46
	6.3.4 c) Determinação dos fatores de risco para a infecção nas áreas estudadas - Análise de regressão logística	47
7.0	Resultados	50
7.1	Estudo Ecológico (1ª parte) - Determinação do risco relativo para a forma clínica de LV	50
7.2	Estudo Transversal (2ª Parte)	52
7.2.1	Amostra	52
7.2.2	Georreferenciamento	52
7.2.3	Características Individuais	55
7.2.4	Dados socioeconômicos	57
7.2.5	Características dos imóveis	60
7.2.6	Características do peridomicílio	62
7.2.7	Dados sobre o reservatório canino	64
7.2.8	Dados sobre o vetor	65
7.2.9	Dados sobre a vizinhança	66
7.2.10	Análise da infecção assintomática por <i>L. infantum</i>	67
	7.2.10a) Cálculo das estimativas de prevalência da infecção entre as diferentes áreas	67
	7.2.10b) Comparação entre as prevalências de infecção e o risco relativo de cada área e entre as áreas	69
7.2.11	Estudo Transversal (3a Parte) - Determinação dos fatores de risco para a infecção	71
7.2.12	Georreferenciamento das crianças por área e de	76

	acordo com o resultado dos exames	
7.2.13	Acompanhamento das crianças participantes	79
8.0	Discussão	81
8.1	Considerações gerais	81
8.2	Delineamento, condução do trabalho e limitações	82
8.3	Seleção amostral	83
8.4	Confiabilidade dos resultados sorológicos	84
8.5	Coleta de informações	86
8.6	Avaliação de perdas	86
8.7	Discussão do Estudo Ecológico	87
8.8	Discussão do Estudo Transversal- Prevalência de assintomáticos	88
8.9	Discussão do Estudo Transversal- Fatores de risco	91
8.10	Considerações finais	95
9.0	Conclusões	96
10.0	Anexos	97
	Anexo 1: Parecer consubstanciado Comitê de Ética- UFMG	97
	Anexo 2: Parecer consubstanciado Comitê de Ética- CPqRR- FIOCRUZ/MG	98
	Anexo 3: Termo de Aprovação pela Câmara do ICB-UFMG	100
	Anexo 4: Termo de Concordância de Instituição Coparticipante- SMSA-BH	101
	Anexo 5: Termo de consentimento livre esclarecido (TCLE)	102
	Anexo 6: Questionário	107
	Anexo 7: Manual de aplicação do questionário	114
	Anexo 8: Ficha de Avaliação Clínica dos Assintomáticos	127
11.0	Referências	135

Índice de Tabelas

Tabela 1	Casos humanos de Leishmaniose Visceral ocorridos no município de Belo Horizonte/MG, por Distrito Sanitário de Residência 2000-2015*	22
Tabela 2	Distribuição de casos clínicos de LVH ao longo dos anos em Belo Horizonte, Brasil, 2008-2011.	50
Tabela 3	Distribuição das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	52
Tabela 4	Média de idades das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	55
Tabela 5	Características individuais das crianças participantes do estudo por área de residência. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	57
Tabela 6	Características socioeconômicas das famílias das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012	58
Tabela 7	Tabela 7: Distribuição dos itens do domicílio das famílias das crianças participante por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	59
Tabela 8	Classificação de renda após apuração do escore CCEB por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	59
Tabela 9	Distribuição de frequências das variáveis de caracterização do domicílio por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	61
Tabela 10	Caracterização física dos imóveis visitados por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	61
Tabela 11	Características do peridomicílio por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	62
Tabela 12	Distribuição de frequências relacionada à presença de animais no peridomicílio por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	63
Tabela 13	Distribuição de frequências das variáveis sobre o cão e doença por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	64
Tabela 14	Distribuição e média de cães por domicílio e área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	65
Tabela 15	Distribuição de frequências das variáveis sobre o conhecimento do vetor por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	66
Tabela 16	Distribuição de frequências das variáveis sobre a vizinhança por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	67
Tabela 17	Resultado do ELISA-rk39 das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	68
Tabela 18	Resultado do ELISA-AgS das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	68

Tabela 19	Resultado dos exames das crianças participantes por área de estudo considerando a positividade em pelo menos um dos testes . Belo Horizonte, Brasil, 2012	68
Tabela 20	Prevalência de infecção por <i>L. infantum</i> considerando as residências com pelo menos uma criança com resultado sorológico positivo por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	70
Tabela 21	Regressão logística ajustada pela média de idade das crianças residentes no domicílio e área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	71
Tabela 22	Análise univariada das variáveis individuais ($p < 0,25$) que foram incluídas no modelo final multivariado. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	72
Tabela 23	Análise univariada das variáveis coletivas ($n = 679$ residências) ($p < 0,25$) considerando o ajustamento por idade. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	73
Tabela 24	Regressão Logística: modelo final de fatores de risco para infecção - variáveis coletivas, considerando o ajustamento por média de idade das crianças residentes na casa. Belo Horizonte, Brasil, 2012.	74
Tabela 25	Análise univariada multinível dos fatores de risco para infecção por <i>L. infantum</i> , Belo Horizonte, Brasil, 2012.	75
Tabela 26	Modelo final multinível dos fatores de risco para infecção por <i>L. infantum</i> . Belo Horizonte, Brasil, 2012..	75

Índice de Figuras

Figura 1	Letalidade (%) por LVH no Brasil, Minas Gerais e município de Belo Horizonte, no período de 2005 a 2013.	23
Figura 2	Mapas temáticos do risco relativo da Leishmaniose Visceral segundo as áreas de abrangência (A) e sobreposição com casos humanos de Leishmaniose Visceral, Belo Horizonte, 2007-2009 (B)	35
Figura 3	Belo Horizonte de acordo com as regiões administrativas, áreas de abrangência e municípios limítrofes.	38
Figura 4	Fluxograma de delineamento do estudo	39
Figura 5	Mapa gerado baseando-se no risco relativo bruto para o adoecimento em BH	51
Figura 6	Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem nas três áreas de abrangência estudadas em Belo Horizonte, MG.	53
Figura 7	Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem na Área 1, baixo risco, localizada no distrito sanitário Oeste em Belo Horizonte, MG.	54
Figura 8	Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem na Área 2, médio risco, no distrito sanitário Noroeste em Belo Horizonte, MG.	54
Figura 9	Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem na Área 3, alto risco, no distrito sanitário Venda Nova em Belo Horizonte, MG	55
Figura 10	Gráfico mostrando a distribuição das idades das crianças participantes do estudo transversal em 2012.	56
Figura 11	Gráfico mostrando a distribuição de renda das famílias participantes de acordo com a renda em salários mínimos e a área de estudo.	60
Figura 12	Diagrama esquemático dos resultados dos exames sorológicos	69
Figura 13	Gráfico mostrando as diferentes prevalências entre as áreas considerando-se a infecção entre as crianças participantes e as residências com crianças infectadas de acordo com o resultado dos exames sorológicos	70
Figura 14	Mapa gerado mostrando a distribuição das crianças com resultados positivos (vermelho) e negativo (verde) na Área 1 localizada no Distrito Sanitário Oeste em BH- MG.	77
Figura 15	Mapa gerado mostrando a distribuição das crianças com resultados positivos (vermelho) e negativo (verde) na Área 2 localizada no Distrito Sanitário Noroeste em BH- MG.	78
Figura 16	Mapa gerado mostrando a distribuição das crianças com resultados positivos (vermelho) e negativo (verde) na Área 3 localizada no Distrito Sanitário Venda Nova em BH- MG.	79

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Área de abrangência
Ag – Antígeno
AgS- Antígeno solúvel
BH – Belo Horizonte
CEP – Comitê de ética em pesquisa
CCEB- Critério de Classificação Econômica Brasileira
CPqRR – Centro de Pesquisas René Rachou
ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz
GECOZ – Gerência de Controle de Zoonoses
GEEPI – Gerência de Epidemiologia e Informação
IC- Intervalo de Confiança
LV – Leishmaniose Visceral
LVH – Leishmaniose Visceral Humana
OMS – Organização Mundial de Saúde
OR - Odds relativa
PBH – Prefeitura de Belo Horizonte
PVC- LV – Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
PCR - Reação em cadeia da polimerase
rk39 - Antígeno recombinante k39
RR- Risco relativo
SIH Sistema de Informação Hospitalares do SUS
SIM Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMSA - Secretaria Municipal de Saúde
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

RESUMO

INTRODUÇÃO

Entender o comportamento da infecção e a relevância dos indivíduos assintomáticos na epidemiologia da leishmaniose visceral no Brasil é de extrema importância para identificar e monitorar as áreas de transmissão. O presente estudo avaliou a associação entre a infecção assintomática e o risco para adoecimento em três áreas endêmicas distintas em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

METODOLOGIA

Um estudo ecológico foi conduzido utilizando uma abordagem *Bayesiana* para estimativa do risco relativo a partir da frequência de casos de Leishmaniose Visceral no município de Belo Horizonte entre os anos de 2008 e 2011. Os resultados deste estudo possibilitaram a identificação de três áreas de abrangência com baixo, médio e alto risco para o adoecimento, que foram avaliadas em um estudo transversal para estimativa da taxa de prevalência da infecção assintomática por *Leishmania (Leishmania) infantum*. A infecção foi identificada por meio dos testes sorológicos ELISA-rk39 e ELISA-AgS. As taxas de prevalência da infecção assintomática foram estimadas nas diferentes áreas e comparadas por meio do teste do qui-quadrado (5%). A regressão logística multivariada e a regressão multinível foram utilizadas para avaliar a associação entre infecção assintomática e as variáveis analisadas.

RESULTADOS O mapa gerado no estudo ecológico mostrou que o risco relativo para o adoecimento por LV se distribui heterogeneamente no município. Das 147 áreas de abrangência distribuídas no município de Belo Horizonte, 76 (51,7%) apresentaram valores de risco relativo superiores ou iguais a 1,01 (1,01-3,03), 46 áreas de abrangência (31,3%) apresentaram risco relativo mediano (0,73 -1,00), e 25 (17,0%) foram consideradas áreas de abrangência de menor risco (0,41- 0,72). Participaram do estudo transversal 935 crianças residentes nas três áreas estudadas. As taxas de prevalência de infecção encontradas por área foram: 34,9% (IC 95% 29,7-40,4) na área 1; 29,3% (IC 95% 24,5-34,5) na área 2 e 33,6% (IC 95% 28,5-38,9) na área 3. Os resultados mostraram que não houve diferença

nas taxas de prevalência da infecção entre as áreas ($p=0,29$). Após realizar a análise de regressão logística multivariada ajustada por idade, permaneceram no modelo final ($p<0,05$) para dados coletivos as seguintes variáveis: possuir carro (OR 0,69 IC95%), como variável indicativa de renda, e a presença de quintal nas residências vizinhas (OR 1,18 IC95%). Permaneceram no modelo final multinível a presença de quintal na vizinhança (OR 1,14; IC 95%; 1,01 - 1,29; $p=0,037$) e a menor idade das crianças (OR 0,99; $p=0,008$; IC 95%; 0,98 - 0,99).

CONCLUSÕES

Os resultados mostraram que o fato de possuir vizinhos com quintal, aumenta entre 14% (modelo multinível) e 18% (modelo logístico multivariado) as chances da casa se tornar "positiva", ou seja, chances de haver uma infecção naquela residência. As taxas de infecção bem como a distribuição homogênea dos assintomáticos nas áreas com diferentes riscos para a forma clínica indicaram que a infecção por *L. infantum* atinge parcela significativa da população de crianças em Belo Horizonte, independentemente do risco para o adoecimento.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Understanding the characteristics of infection and the importance of asymptomatic individuals in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil is essential for the identification and monitoring of transmission areas. This study evaluated the association between asymptomatic infection and the risk of illness in three endemic areas in Brazil.

METHODS:

An ecological study was conducted using a Bayesian approach to estimate the relative risk on the basis of the frequency of visceral leishmaniasis cases in the Belo Horizonte city among 2008 and 2011. The results of this study allowed the identification of three coverage areas with low, medium, and high risk of illness, which were evaluated using a cross-sectional study to estimate the prevalence of asymptomatic infection due to *L. infantum*. The infection was identified using recombinant antigen K39 and soluble antigen enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA-rK39 and ELISA-SLA). The prevalence rates of asymptomatic infection were estimated in different areas and were compared with the RR using the chi-square test (5%). A multivariate logistic regression and a multilevel logistic regression were used to calculate the association between asymptomatic infection and the variables analyzed.

RESULTS:

The map generated in the ecological study showed that the relative risk of illness due to visceral leishmaniasis was distributed heterogeneously in the municipality. From 147 coverage areas of Belo Horizonte, 76 (51.7%) coverage areas showed higher relative risk (1.01 to 3.03), 46 (31.3%) coverage areas had relative risk median (0.73 - 1.00), and 25 (17.0%) were considered lower risk (0,41- 0,72). A total of 935 children living in the three assessed areas participated in the cross-sectional study. The prevalence rates determined by area were 34.9% (95% confidence interval [CI], 29.7–40.4) in area 1, 29.3% (95% CI, 24.5–34.5) in area 2, and 33.6% (95% CI, 28.5–38.9) in area 3. However, no significant differences were observed in the prevalence rates of infection between these areas ($p=0.29$). After performing a multivariate logistic regression analysis with adjustment for age, the final model ($p < 0.05$) for collective data the following variables remained: own car (Odds relative [OR] 0.69) and the presence of backyard in nearby residences (OR

1.18). The variables 'presence of yards in the neighborhood' OR 1.14; 95% CI, 1.01–1.29; p=0.037) and 'younger age among children' (OR 0.99; CI 95%, 0.98–0.99; p=0.008) remained in the final multi-level model.

CONCLUSIONS:

The results showed that the fact of having backyards in the neighborhood yard, increases by 14% (multilevel model) and 18% (multivariate logistic model) the chances of having an infection on that residence. The infection rates and the homogeneous distribution of asymptomatic individuals in the assessed areas indicate that infection due to *L. infantum* in areas with different degrees of risk to the clinical form of visceral leishmaniasis affects a significant percentage of children in the city of Belo Horizonte, regardless of the risk of illness.

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Tendo em vista a grande importância da leishmaniose visceral (LV), zoonose de distribuição mundial e amplamente presente no Brasil, o Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias possui como linha de pesquisa desde o ano de 2003 o estudo de vários aspectos relacionados a essa zoonose.

Ao ingressar no grupo de pesquisa, em 2009, desenvolvi o meu projeto de mestrado avaliando crianças assintomáticas por diferentes técnicas diagnósticas e padronizando um protocolo para o diagnóstico da LV humana por meio da PCR em tempo real quantitativa a partir de sangue coletado em papel filtro. Este trabalho gerou um artigo científico que foi publicado em 2012 (DOS SANTOS MARQUES *et al.*, 2012).

Em 2011, a proposta de se avaliar concomitantemente a associação entre a infecção assintomática e o risco para o adoecimento por leishmaniose visceral em diferentes áreas de Belo Horizonte foi aprovada como projeto de Doutorado, dando continuidade aos estudos do grupo.

O referido projeto foi dividido em três partes distintas:

- I. Estudo Ecológico: estabelecimento do risco relativo para o adoecimento por LV.
- II. Estudo Transversal: associação entre a infecção assintomática e o risco para adoecimento em três áreas distintas de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.
- III. Estudo Transversal: determinação dos fatores de risco relacionados à infecção.

Antes de iniciar os trabalhos práticos, este projeto, bem como todos os seus adendos, foram submetidos por meio do sistema informatizado "Plataforma Brasil" aos Comitês de Ética da UFMG, da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e do Centro de Pesquisas René Rachou, sendo aprovado na totalidade sob o número (CAAE–UFMG- 03903712.2.0000.5149), cujo parecer favorável encontra-se em anexo (anexo 1).

O presente estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento e Pesquisa (CNPq/Universal 478528/2012), pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais - PPSUS/MS/CNPq/FAPEMIG/SES-MG (CBB-APQ-00356-10) e contou com a colaboração dos seguintes pesquisadores e instituições:

- Dra. Ilka Afonso Reis- Departamento de Estatística – ICEX-UFMG
- Dra. Valdelaine Miranda de Araújo- Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
- Dra. Maria Helena Franco Morais - Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
- Dr. Edward José de Oliveira- Laboratório de Pesquisas Clínicas- CPqRR/FIOCRUZ
- Dra. Ana Rabello - Laboratório de Pesquisas Clínicas- CPqRR/FIOCRUZ
- Thaís Almeida Marques da Silva- Laboratório de Epidemiologia- ICB- UFMG
- Thaís Ribeiro Pfeilsticker- Laboratório de Epidemiologia- ICB- UFMG
- Gabriela dos Santos Marques - Laboratório de Epidemiologia- ICB- UFMG
- Fernanda do Carmo de Magalhães - Laboratório de Epidemiologia- ICB- UFMG
- Gisele Macedo R. da Cunha- Laboratório de Epidemiologia- ICB- UFMG

2. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) e seus contextos social, econômico e sanitário revestem-se de importância no meio urbano brasileiro devido à sua ampla distribuição geográfica e gravidade de suas manifestações clínicas que podem levar ao óbito. Entre o período de 2007 a 2013 foram notificados 26.112 casos autóctones de LV no Brasil, desse total, 12,9% (3.665 casos) ocorreram em Minas Gerais (MG) (BRASIL, 2015).

No Brasil, o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV) do Ministério da Saúde objetiva a redução das taxas de letalidade, do grau de morbidade e dos níveis de transmissão da doença. Esse programa tem como estratégias o diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, identificação e eliminação de reservatórios domésticos, controle vetorial, e a educação em saúde (BRASIL, 2006). A LV é comumente fatal quando não tratada, especialmente nos grupos mais susceptíveis como crianças e idosos. Assim, o diagnóstico e tratamento precoce da doença são de extrema importância para a redução da letalidade e do grau de morbidade da doença (CHAPPUIS *et al.*, 2007; OMS, 2015).

As medidas de controle preconizadas até então não foram suficientes para contenção da transmissão no ambiente urbano. Na situação atual, as altas densidades populacionais dos municípios acometidos associadas às condições inadequadas de vida contribuem para a manutenção do número de casos em ambientes urbanos e representam um grande desafio para adoção de novas maneiras de enfrentar esse problema.

Belo Horizonte (BH) convive com a LV desde 1994 e a manutenção das atividades de controle adotadas nesse município também não tem sido eficientes para conter a dispersão da doença. Na última década, observou-se uma crescente expansão da LV em diferentes regiões do município bem como o aumento da taxa de letalidade (DE ARAUJO *et al.*, 2013). Para melhor compreender o processo de urbanização e disseminação da LV em Belo Horizonte é fundamental o desenvolvimento de estudos que busquem o entendimento da dinâmica dessa zoonose em áreas endêmicas, contemplando a identificação das áreas de risco e de transmissão recente, o estudo dos assintomáticos, bem como dos fatores de risco relacionados à infecção.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Leishmanioses

As leishmanioses encontram-se, atualmente, entre as seis endemias de maior prioridade no mundo, atingindo cerca de 12 milhões de indivíduos, sendo que aproximadamente 310 milhões estão expostos ao risco. A incidência global anual varia de 0,7-1,2 milhão de casos da forma cutânea e de 300.000 casos da forma visceral (OMS, 2015). Elas estão presentes entre as populações de 88 países, sendo que mais de 90% dos casos de leishmaniose tegumentar ocorrem no Irã, Afeganistão, Síria, Arábia Saudita, Brasil e Peru, e aproximadamente 90% dos casos de LV ocorrem predominantemente nos países em desenvolvimento como Bangladesh, Índia, Sudão e no Brasil, (OMS, 2015). Na América Latina, a LV já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo o Brasil, o país onde há registro de maior número de casos (BRASIL, 2006; BELO *et al.*, 2013).

As leishmanioses são infecções parasitárias causadas por diferentes espécies de protozoários, todos pertencentes ao gênero *Leishmania* (ROSS, 1903 (ROSS, 1903). São transmitidas pela picada das fêmeas de insetos da ordem Díptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, encontrados nos mais diferentes nichos ecológicos da natureza, cuja atividade é crepuscular noturna (KILLICK-KENDRICK e RIOUX, 2002).

O gênero *Leishmania* é dividido em dois subgêneros: *Viannia* e *Leishmania* (MARFURT *et al.*, 2003). No subgênero *Leishmania*, encontra-se a *Leishmania (Leishmania) chagasi* (*L. chagasi*) considerada similar à *Leishmania (Leishmania) infantum* (*L. infantum*) e agente causador da LV nas Américas (ROMERO e BOELAERT, 2010). A *L. infantum*, ao infectar o hospedeiro vertebrado, pode se disseminar para vários órgãos por meio da circulação sanguínea ou linfática, e pode ocasionar, de maneira progressiva, o comprometimento da função dos órgãos viscerais.

3.2 Leishmaniose Visceral nas Américas e no Brasil

Na América do Sul e Central, a LV ocorre desde o sul do México até o norte da Argentina, sendo o Brasil responsável por 90% dos casos registrados no continente americano (BRASIL, 2006).

Nas Américas, os reservatórios mais importantes e significativos da doença são os canídeos domésticos e silvestres. Na área urbana, a principal fonte de infecção é o cão doméstico (*Canis familiaris*) e tem-se verificado que a enzootia canina precede a ocorrência de casos humanos, sendo a infecção em cães mais prevalente do que no homem (OLIVEIRA *et al.*, 2001; BRASIL, 2006; MARGONARI *et al.*, 2006). Estudos realizados desde a década de 1930 tem demonstrado o comportamento próximo entre a LV no cão e no homem, e indicaram, de maneira pioneira, o cão como um dos principais reservatórios da doença (ADLER e THEODOR, 1932). A partir destes estudos, diversos autores e programas de controle tem sugerido a eliminação de cães como uma das estratégias prioritárias e efetivas para o controle da LV. Ashford *et al.* (1998) verificaram que a eliminação canina foi parcialmente bem sucedida no nordeste do Brasil, e Palatnik-de-Sousa *et al.* (2001) relataram que a eliminação de cães soropositivos levou a uma redução significativa da incidência de infecção por *L. infantum* em cães e no homem (ASHFORD *et al.*, 1998; PALATNIK-DE-SOUSA *et al.*, 2001). Entretanto, outros estudos têm questionado a efetividade da eutanásia dos cães infectados no controle da LV (ALENCAR *et al.*, 1974; DYE, 1996; DIETZE *et al.*, 1997; COURTENAY *et al.*, 2002; MOREIRA *et al.*, 2004)

Devido à ampla distribuição geográfica da LV e gravidade de suas manifestações clínicas, podendo levar ao óbito, essa doença e suas implicações nos contextos social, econômico e sanitário ganham destaque no meio urbano brasileiro. O crescimento dessa importância desde a década de 1980 está relacionado ao aumento da incidência e da disseminação da LV para novas áreas geográficas, assim como, a sua tendência à urbanização. É importante considerar também as dificuldades referentes ao diagnóstico, tratamento e controle, decorrentes, entre outros fatores, da complexidade de seus quadros epidemiológicos (HARHAY *et al.*, 2011).

No Brasil, entre o ano 2000 e 2011, o número médio de mortes relacionadas à LV foi de 277 por ano. No mesmo período, 41.015 novos casos de LV foram notificados, configurando uma taxa de incidência anual média de 1,84 casos/100.000 habitantes (MARTINS-MELO *et al.*, 2014).

A LV atinge as cinco regiões brasileiras. Em 2013, a região Nordeste representou 53,6% dos casos, seguida pelas regiões Norte (15,2%), Sudeste (13,8%), Centro-Oeste (8,5%) e Sul (0,6%). Em algumas localidades de estados nordestinos como Piauí, Maranhão e Bahia, a incidência atinge 20,4 casos/100.000 habitantes (COSTA e VIEIRA, 2001; BRASIL, 2006; BRASIL, 2015).

Apesar de a LV no Brasil apresentar aspectos geográficos, climáticos e sociais diferenciados devido a sua ampla distribuição, a mesma se encontra em fase de expansão, e desde a década de 1990 tem havido um aumento significativo do número de casos registrados (COSTA *et al.*, 1990; GONTIJO e MELO, 2004; WERNECK, 2008).

3.3 Urbanização e controle

A LV no Brasil por muito tempo foi conhecida como uma zoonose tipicamente rural, porém, nas últimas décadas passou para condição de um grave e emergente problema de Saúde Pública em plena expansão em áreas urbanas de cidades com padrões distintos de desenvolvimento econômico e social (BRASIL, 2006; WERNECK, 2008).

A partir da década de 1980, tornou-se notória a alteração do padrão de transmissão rural. Após o registro da primeira epidemia urbana em Teresina, no Piauí em 1981 (COSTA *et al.*, 1990), o processo de urbanização se intensificou com a ocorrência de importantes epidemias em várias cidades da região Nordeste (São Luís, Natal e Aracaju), Norte (Boa Vista e Santarém), Sudeste (Belo Horizonte e Montes Claros) e Centro Oeste (Cuiabá e Campo Grande) (HARHAY *et al.*, 2011). A doença foi identificada como autóctone em mais de 1600 municípios brasileiros, caracterizando-a como uma doença negligenciada no país (BRASIL, 2006).

Um conjunto de fatores contribuiu para a emergência da LV nos centros urbanos. Destacam-se entre eles: as mudanças ocorridas nos últimos anos na estrutura agrária brasileira, resultando no aumento das migrações em direção aos

grandes centros urbanos; a adaptação do vetor às modificações ambientais provocadas pelo homem; as alterações climáticas; os investimentos precários e as ações de controle pouco efetivas (WERNECK *et al.*, 2007; WERNECK, 2008). Tudo isso levou ao estabelecimento de novas fronteiras da doença a partir de sua expansão e urbanização, comprovada pela ocorrência de inúmeros casos em cidades de médio e grande porte.

Em Minas Gerais, a incidência da LV humana foi de 2,39 e 1,85 por 100.000 habitantes em 2011 e 2012, respectivamente (BRASIL, 2015). Na cidade de Belo Horizonte, o número de casos de LV humana tem passado por flutuações ao longo dos anos (LUZ, 2001; PBH, 2015). Inicialmente identificada no distrito sanitário Leste, teve sua ocorrência registrada em distritos limítrofes como Nordeste, Norte, Venda Nova e, posteriormente, Noroeste e Pampulha. No período de 1994 a julho de 2015, foram confirmados 1677 casos da doença, sendo que a maior parte destes concentrou-se nos cinco primeiros distritos sanitários citados (tabela 01). Atualmente, a LV humana ocorre em todo o município de Belo Horizonte de maneira desigual entre as regiões, e no período de 2009 a 2014 houve um declínio do número de casos notificados (DE ARAUJO *et al.*, 2013; PBH, 2015).

Tabela 1 - Casos humanos de leishmaniose visceral ocorridos no município de Belo Horizonte/MG, por Distrito Sanitário de Residência 2000-2015*

DISTRITO	1994 - 2015*																TOTAL
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*	
BARREIRO	7	1	3	2	6	6	9	5	11	13	18	10	6	5	3	5	110
CENTRO SUL	19	1	3	6	5	6	3	5	8	7	2	6	2	2	2	0	77
LESTE	78	3	8	10	16	12	9	13	15	9	14	12	8	8	3	2	220
NORDESTE	86	15	17	12	24	14	23	21	42	15	27	11	7	5	7	2	328
NOROESTE	21	6	9	17	24	17	30	22	28	25	15	11	10	2	5	2	244
NORTE	33	11	12	25	22	20	14	12	13	20	11	10	7	2	6	1	219
OESTE	9	3	3	3	10	11	10	7	9	15	15	7	5	6	4	1	118
PAMPULHA	5	8	5	11	6	10	3	6	5	8	10	5	2	5	2	1	92
VENDA NOVA	10	9	17	16	21	13	24	17	26	24	13	16	5	2	6	2	221
INDETERMINADO	4	0	0	1	0	1	3	2	4	10	6	5	4	5	2	1	48
TOTAL	272	57	77	103	134	110	128	110	161	146	131	93	56	42	40	17	1677

Fonte: Gerência de Epidemiologia/GVSI/SMSA
 Dados parciais 2015*
 Atualizado em 10/07/2015.

A disseminação da doença em Belo Horizonte ocorreu a partir de 1994, mesmo após intervenções sistemáticas, o que reflete a dificuldade de controle em áreas urbanas (DE ARAUJO *et al.*, 2013). De acordo com dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMS-BH, 2015), na cidade ocorreram 40 casos de leishmaniose visceral humana em 2014, com 6 óbitos, o que representa uma taxa de letalidade de 15,0%. No estudo ecológico conduzido por Araújo *et al.* (2013) foram selecionados casos de LV em humanos, com o início de sintomas entre 2007 e 2009 (n = 412), que estavam disponíveis no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). As taxas de incidência encontradas foram de 4,9; 7,2 e 6,6/100,000 habitantes, respectivamente

Segundo os dados da SMS-BH, a prevalência de casos humanos da doença na cidade, reduziu de forma concomitante à diminuição da sororreatividade canina ao longo dos anos. Embora tenha diminuído a incidência da leishmaniose visceral humana, um grande desafio enfrentado no município é a elevada taxa de letalidade da doença. O grande número de óbitos tem contribuído para que BH tenha uma das maiores taxas de letalidade do país (figura 01)(DE ARAUJO *et al.*, 2012).

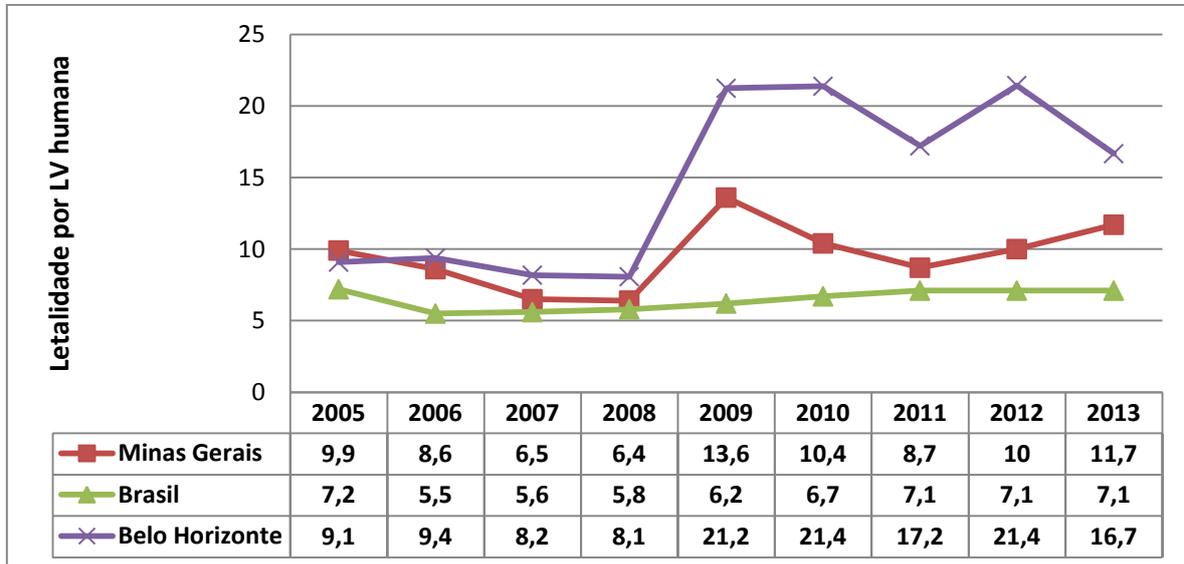


Figura 1 - Letalidade (%) por LVH no Brasil, Minas Gerais e município de Belo Horizonte, no período de 2005 a 2013.

Fontes: MS/SVS/SINAN - PBH/SMSA/GEEPI/GECOZ/SINAN (PBH, 2015; SVS, 2015)

A Vigilância Epidemiológica é um dos componentes do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV), que tem como objetivo principal a redução da taxa de letalidade e do grau de morbidade, bem como diminuir o risco de transmissão. Para alcançar esses objetivos, o PVC-LV no Brasil é baseado em três pilares (i) detecção precoce e tratamento de casos humanos, (ii) controle do reservatório canino, (iii) controle vetorial (BRASIL, 2006).

O manual do PVC-LV foi adequado em 2004, e, a partir dessa data, propôs a priorização de áreas de maior risco de ocorrência de casos humanos de LV para o desenvolvimento de ações de controle, bem como a incorporação de áreas sem ocorrência de casos humanos ou caninos nas ações de vigilância com objetivo de evitar ou minimizar a expansão da doença, reduzindo, assim, os riscos de transmissão (BRASIL, 2006).

Desta maneira, torna-se essencial que as áreas silenciosas, de transmissão ou de risco sejam melhores definidas a fim de especificar as ações de vigilância e controle distintas para cada situação, incluindo as medidas preventivas.

3.4 Infecção e Adoecimento

Um grande número de indivíduos nas áreas endêmicas é infectado com o parasito, mas não desenvolve a doença, constituindo o grupo dos assintomáticos (BADARO *et al.*, 1986b; MORENO *et al.*, 2009; CUSTODIO *et al.*, 2012). A incidência anual global estimada para a LV devido a *L. infantum* é de aproximadamente 50000 novos casos. No entanto, os casos registrados para a forma clínica da LV representam apenas a ponta do iceberg (MICHEL *et al.*, 2011). Entender a relevância desses indivíduos na epidemiologia da doença é de extrema importância não somente para direcionar melhor as ações de controle, mas também para fornecer elementos para investigações imunológicas e profiláticas, bem como para monitorar as áreas endêmicas.

Embora a determinação da forma assintomática de LV ainda não esteja bem definida, a maioria dos estudos relacionados ao diagnóstico da infecção em assintomáticos baseia-se principalmente em técnicas sorológicas como ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), DAT (Direct Agglutination Test) e testes rápidos (NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005; DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008;

SRIVASTAVA *et al.*, 2011; HASKER *et al.*, 2014). Entretanto, já é conhecido que essas técnicas não são as mais adequadas para a identificação dos assintomáticos, devido ao baixo nível de anticorpos e ao reduzido número de parasitos nesse grupo de indivíduos (MORENO *et al.*, 2009; CARNEIRO *et al.*, 2011; DOS SANTOS MARQUES *et al.*, 2012).

Geralmente, os antígenos utilizados nos testes sorológicos são antígenos solúveis, derivados de promastigostas de cultura, parasitas intactos ou moléculas solúveis. Estes antígenos apresentam reações cruzadas principalmente com outras espécies de parasitos da família Trypanosomatidae, pacientes com malária, tuberculose e toxoplasmose. Uma alternativa aos antígenos solúveis são os antígenos recombinantes. Entre eles, o antígeno recombinante rK39, muito utilizado em estudos no Brasil (NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005; ROMERO *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2013), que é específico para as espécies do complexo *L. donovani* (BADARO *et al.*, 1996). No estudo de Badaró *et al.* (1996) foram observadas sensibilidade de 99% e especificidade de 100%. Meta análise realizada por Chappuis *et al.* (2006) estimou sensibilidade e especificidade do antígeno rk39 respectivamente de 93%(IC95% 87-97,1) e 90,6%(IC95% 66,8-97,9).

Técnicas moleculares tem se mostrado mais acuradas no diagnóstico da infecção por *L. infantum* devido a maior sensibilidade e especificidade. No entanto, a utilização da biologia molecular ainda é limitada em levantamentos epidemiológicos, devido à necessidade de mão de obra e equipamentos especializados, e principalmente ao alto custo (GONTIJO e MELO, 2004; MORENO *et al.*, 2006; DOS SANTOS MARQUES *et al.*, 2012).

Vários estudos prospectivos têm documentado a relação entre as infecções assintomáticas por *L. donovani* ou *L. infantum* e os casos clínicos sendo de: 1: 2,4 no Sudão (ZIJLSTRA *et al.*, 1995), 4: 1 no Quênia (SCHAEFER *et al.*, 1995), 5,6: 1 na Etiópia (ALI e ASHFORD, 1994), 18,5: 1 no Brasil (BADARO *et al.*, 1986a; EVANS *et al.*, 1992), 50: 1 em Espanha (MORAL *et al.*, 2002), 4:1 em Bangladesh (BERN *et al.*, 2007), e 8,9: 1 na Índia e Nepal (TOPNO *et al.*, 2010; OSTYN *et al.*, 2013). Esses achados demonstram que muitas pessoas infectadas por espécies de *Leishmania* podem desenvolver uma resposta imune eficaz e não manifestarem a doença clínica. Importante ressaltar que nem a função dos assintomáticos na

transmissão, nem o prognóstico de infecção assintomática ao nível individual está totalmente elucidado nesse contexto.

Estudos na Índia utilizam uma modelagem matemática para sugerir que esses portadores assintomáticos constituem um reservatório de parasitas em situações de epidemia (STAUCH *et al.*, 2011), mesmo que o potencial de infecciosidade para flebotomíneos ainda não tenha sido formalmente estabelecido.

No Brasil, diversos estudos já foram realizados utilizando-se de técnicas sorológicas (ELISA) com antígenos diversos para estimar a prevalência de assintomáticos em áreas endêmicas (MICHEL *et al.*, 2011). Neste tópico serão citados alguns deles.

Em Brotas/ Ceará, 920 crianças de até 11 anos de idade participaram de um estudo prospectivo sendo detectada a prevalência de 10,30% de assintomáticos por meio da sorologia ELISA com antígeno solúvel (JERONIMO *et al.*, 2000).

No Rio Grande do Norte, o antígeno rk39 foi testado em diversos grupos de indivíduos, e entre os 168 participantes positivos pela Intradermoreação de Montenegro que constituíram o grupo assintomáticos, 2,9% foram reativos a esse antígeno (BRAZ *et al.*, 2002).

Em Teresina - Piauí, um estudo envolvendo 200 famílias entre os anos de 1994-1995 apontou uma prevalência de 13,9% de assintomáticos nos testes sorológicos (WERNECK *et al.*, 2002b).

No Maranhão, realizou-se estudo prospectivo com 1.520 indivíduos menores de 15 anos de junho de 1994 a janeiro de 1995, e a prevalência da infecção encontrada foi de 19,4% pelo ELISA-rK39 e 19,7% pelo ELISA com o antígeno solúvel (NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005).

Um estudo seccional de base populacional foi desenvolvido no município de Sabará-MG para identificar a infecção assintomática. Foi coletado sangue em papel filtro de 1.604 participantes. A taxa de prevalência da infecção encontrada por meio do ELISA com o antígeno solúvel foi de 3,4%. A segunda fase desse estudo reavaliou 226 participantes: 102 positivos e 124 negativos, e encontrou uma prevalência de 25,2% ao utilizar o ELISA-rk39 como técnica de diagnóstico (MORENO *et al.*, 2006).

Em Belo Horizonte, GOUVEA VIANA *et al.* (2008) encontraram uma prevalência de assintomáticos de 5,1% (ELISA-rk39) a 9,4% (ELISA- AgS) em um estudo que avaliou 138 participantes (DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008).

As taxas de prevalência da LV assintomática encontradas entre 1017 indivíduos residentes na área endêmica de Porteirinha/MG foram de 14,6% (ELISA-rK39) a 26,6% (ELISA-AgS) (ROMERO *et al.*, 2009).

3.5 Fatores de risco associados à infecção e ao adoecimento por LV

Apesar de vários estudos tentarem correlacionar os fatores associados à infecção e ao adoecimento, ainda hoje, decorridos mais de 30 anos após o início do processo de urbanização da leishmaniose visceral, o conhecimento sobre os fatores de risco para a sua ocorrência não é totalmente compreendido.

Mesmo que alguns estudos conduzidos em diferentes regiões do Brasil apontem fatores de risco semelhantes, variações em relação a esses fatores são decorrentes de vários aspectos, tais como o desenho do estudo, o teste diagnóstico empregado e os modelos estatísticos utilizados nas análises.

Sexo e idade são frequentemente reportados como fatores associados em estudos que envolvem a determinação de risco para a LV. Segundo Badaró *et al.* (1986) e Evans *et al.* (1992), apesar de a doença clínica ser predominante em crianças, a infecção ocorre em todas as idades, principalmente em adultos jovens e a idade é considerada fator preditivo para o desenvolvimento da doença.

Em um estudo envolvendo 46 famílias na cidade de Três Lagoas-MS, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a forma assintomática e o sexo ou faixa etária. Neste estudo não se observaram diferenças quanto ao nível de instrução e renda familiar (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Entretanto, em um estudo realizado em São Luís-MA entre crianças menores de 5 de idade foi encontrada uma relação entre a infecção e a idade da criança (> ou = 2 anos), bem como a localização das habitações e histórico de LV na família. Presença de flebotomíneos e animais tais como cães ou galinhas em casa ou na vizinhança também foram relacionados como fatores de risco para a infecção em um dos modelos estatísticos utilizados (CALDAS *et al.*, 2001).

Ainda no Maranhão, estudo realizado em 1520 indivíduos menores de 15 anos mostrou associação entre o histórico de leishmaniose na família, o tipo de abastecimento de água e a utilização de inseticida com a infecção por *L. infantum* pelo teste cutâneo de Montenegro. Nesse estudo, nenhuma associação com infecção por *L. infantum* foi observada utilizando-se a sorologia ELISA-rK39, o que

mostra a fragilidade dos resultados em relação ao tipo de teste diagnóstico empregado (NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005). Um estudo transversal realizado com 361 indivíduos nos municípios que compõem a Ilha de São Luís-MA analisou os fatores associados à infecção assintomática em familiares e vizinhos de pacientes com leishmaniose visceral. Foram realizadas a Intradermorreação de Montenegro e a sorologia por ELISA para detectar a infecção. A proporção de positivos foi de 71,3% para a IDRM e de 9,7% para o ELISA. Os resultados mostraram que familiares de indivíduos com LV têm maior risco de infecção (MOURA *et al.*, 2012).

Moreno *et al.* (2005) conduziram um estudo transversal de base populacional em Sabará-MG, e os fatores de risco associados à infecção foram, principalmente, aqueles relacionados às características ambientais e comportamentais, tais como: criar pássaros, encontrar-se fora de casa entre 18:00-22:00h e não ter o lixo coletado. Em outro modelo estatístico do mesmo estudo, as variáveis associadas à infecção foram: família conhecer o vetor, não ter o lixo coletado, lixo não removido ou queimado, criar pássaros e a proximidade de áreas erodidas (MORENO *et al.*, 2005).

Em relação à forma clínica da LV, em um dos primeiros estudos prospectivos conduzidos no Brasil para avaliar fatores relacionados à LV, Badaró *et al.* (1986) encontraram como fatores de risco: a idade jovem (média de três anos) e a desnutrição antes do início da doença (BADARO *et al.*, 1986b). O estado nutricional antes da infecção parece ser um forte determinante para a forma clínica da doença, conforme já foi demonstrado em estudos clássicos (CERF *et al.*, 1987; EVANS *et al.*, 1992). Cerf *et al.* (1987) encontraram diferenças significativas entre o estado nutricional de assintomáticos e de indivíduos que desenvolveram a doença. Em estudo realizado para avaliar a desnutrição como fator de risco para a leishmaniose visceral os autores demonstraram a existência de uma forte associação entre o alto grau de desnutrição antes do aparecimento dos sintomas e o desenvolvimento da forma clássica da doença. Tal associação também foi verificada por Evans *et al.* (1992).

Inquérito sorológico realizado no Ceará, não encontrou risco diferenciado de infecção segundo a idade entre crianças até 12 anos, mas o desenvolvimento da doença foi mais incidente em crianças até quatro anos, com hematócrito abaixo de 33% e residindo nas regiões de maior altitude, onde também ocorreu maior taxa de

infecção. A ocorrência de casos de LVH em familiares aumentou em três vezes o risco de infecção por LV (EVANS *et al.*, 1992).

Em acordo com os demais estudos que encontraram associação da forma clínica da LV com a menor idade, Borges *et al.* (2008), em um estudo de caso-controle conduzido em Belo Horizonte, verificaram a doença mais frequente em crianças. Neste estudo, 82 casos de leishmaniose visceral humana em 2004 foram comparados com 164 controles (vizinhos dos casos) e seus resultados mostraram que ter conhecimento básico de leishmaniose visceral reduziu as chances de adquirir a doença por 2,24 vezes e a doença foi 2,57 vezes mais provável em homens que em mulheres. Manter a casa limpa e levar o cão ao veterinário reduziu o risco em 1,94 vezes (BORGES *et al.*, 2008).

Fatores socioambientais também tem sido reportados como determinantes para o risco de LV. Estudo ecológico baseado em 1.744 casos clínicos ocorridos entre 1991 e 2000 em Teresina, Piauí identificou que áreas com alto crescimento populacional e com vegetação abundante apresentaram as maiores taxas de incidência da doença. O percentual de domicílios com água canalizada esteve inversamente associado à incidência da leishmaniose visceral (CERBINO NETO *et al.*, 2009).

Outro estudo ecológico sobre o risco relativo da LV humana conduzido em BH, considerou 412 casos de LV registrados entre 2007 a 2009 e encontrou correlação desses com a renda familiar, com o nível de escolaridade, e com o número de cães infectados por habitantes (DE ARAUJO *et al.*, 2013) .

Conhecer os fatores de risco associados tanto à infecção, quanto ao adoecimento por LV em áreas endêmicas é fundamental para o entendimento da dinâmica de transmissão da LV e para o planejamento de estratégias de controle mais direcionadas e efetivas.

3.6 Abordagem espacial e a leishmaniose visceral

A rápida propagação da leishmaniose visceral no Brasil impõe novos desafios para os sistemas de saúde, principalmente, no que se refere às ações de vigilância e controle.

Nos estudos ecológicos, compara-se a ocorrência da condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos, permitindo

associar os fatores relacionados na coletividade. A heterogeneidade com que esses fatores são distribuídos determina padrões espaciais e temporais distintos na incidência das doenças infecciosas como a LV. Diversos estudos no Brasil vêm utilizando o delineamento ecológico, muitas vezes associado a abordagens espaciais, para traçar os perfis dinâmicos da LV e estabelecer fatores associados aos indivíduos agrupados, principalmente, por aspectos geográficos.

Em Teresina/Piauí, Werneck *et al.* (2002) conseguiram demonstrar por meio de um estudo ecológico a distribuição espacial de 1061 casos de LV registrados entre os anos de 1993 e 1996 (WERNECK *et al.*, 2002a). Em 2007, um estudo multinível realizado também em Teresina, considerando em um nível os setores censitários e, em outro, os distritos, mostrou a importância dos estudos ecológicos disponíveis em diferentes escalas geográficas na determinação de fatores de risco para a LV (WERNECK *et al.*, 2007). Outro estudo ecológico conduzido em 2009, utilizando os bairros de Teresina como unidade de análise, permitiu determinar fatores socioambientais relacionados à incidência de LV baseado em 1744 casos registrados entre 1991-2000 (CERBINO NETO *et al.*, 2009). Uma análise espacial considerando os 654 setores censitários da capital do Piauí permitiu identificar as áreas de maior risco para LV naquele município (DE ALMEIDA *et al.*, 2011). Essa abordagem permitiu ainda avaliar um modelo preditivo para áreas urbanas de alto risco para LV (ALMEIDA e WERNECK, 2014).

No estado de São Paulo, também já foram realizados estudos ecológicos para esclarecer aspectos epidemiológicos da LV. Em 2001, um estudo pioneiro envolvendo análise espacial foi conduzido no município de Araçatuba e buscou estabelecer um modelo de vigilância epidemiológica em base territorial. A partir desse estudo, verificou-se que a transmissão da LV não foi homogênea naquele município e que a transmissão humana ocorreu nas áreas com maiores taxas de prevalência canina (CAMARGO-NEVES *et al.*, 2001). Um estudo ecológico envolvendo os casos autóctones de LV registrados entre 1999 e 2011 nos 316 municípios de São Paulo conseguiu determinar a dinâmica da disseminação da doença nesse estado (CARDIM *et al.*, 2013). No município de Birigui, outro estudo considerando os casos registrados entre 1999 e 2012, agrupados por setores censitários, mostrou que, além do aumento da incidência no município, um maior número de casos ocorreu em crianças menores de 4 anos (VIEIRA *et al.*, 2014).

A utilização do delineamento ecológico na epidemiologia da LV também é frequentemente verificada nos estudos realizados em Belo Horizonte. Oliveira *et al.* (2001) correlacionaram a ocorrência de casos de LV humanos e caninos ocorridos entre os anos de 1994 e 1997 no município (OLIVEIRA *et al.*, 2001). Margonari *et al.* (2006) associaram, a partir de análise espacial, a ocorrência de leishmaniose visceral canina e humana, a presença de insetos vetores (*Lutzomyia longipalpis*), bem como as informações relacionadas aos nove distritos sanitários que compõem a cidade de Belo Horizonte, entre abril de 2001 e março de 2002 (MARGONARI *et al.*, 2006). Em 2013, outro estudo ecológico, considerando as áreas de abrangência do município foi conduzido para mensurar o risco relativo (RR) para LV humana em pequenas áreas, possibilitando orientar e priorizar as ações do programa de controle em ambiente urbano, especialmente nas grandes cidades (DE ARAUJO *et al.*, 2013).

A utilização dos estudos ecológicos no contexto da LV tem sido frequente e importante para identificar as características de grupos populacionais, geralmente definidos em áreas geográficas. Essa abordagem permite localizar áreas prioritárias para estudos posteriores e ainda possibilita direcionar as ações de vigilância e controle de maneira mais eficaz.

3.7 Abordagem Bayesiana

Atualmente, a utilização de mapas de índices ou de taxas de incidência em epidemiologia, principalmente em estudo ecológicos, possibilita uma análise apurada da dispersão e dos padrões espaciais do risco de ocorrência de um determinado evento, quando os dados estão dispostos a partir de contagens por áreas e agregados por regiões geograficamente definidas, como regiões administrativas ou sanitárias.

Abordagens analíticas que considerem a estrutura interligada das regiões envolvidas são essenciais para o entendimento de um problema relativamente recente e complexo, como é a introdução, disseminação e manutenção da leishmaniose visceral em meio urbano.

A utilização de taxas brutas de ocorrência pode resultar em uma alta instabilidade ao expressar o risco de eventos raros em microrregiões cujas populações são menos numerosas. Nestas áreas, um diminuído número de casos

de LV poderia levar a altas taxas, o que, na visão global, acaba perturbando a análise, tornando as taxas obtidas menos confiáveis.

Dentre as alternativas conhecidas, a abordagem *Bayesiana* tem sido largamente utilizada como solução deste problema. Essa abordagem utiliza informações da vizinhança para estimar o risco de ocorrência do evento em cada área, minimizando a influência das flutuações aleatórias casuais, como a ocorrência de um ou dois casos do evento a mais ou a menos numa localidade, nas taxas apuradas (ASSUNCAO *et al.*, 1998; ASSUNCAO *et al.*, 2001).

Sendo assim, a utilização da abordagem *Bayesiana* na análise da ocorrência e disseminação da LV em Belo Horizonte permite obter taxas menos instáveis, pois considera no seu cálculo não só a informação da área, mas também a informação de sua vizinhança.

3.8 Sistemas de Informação

O Ministério da Saúde no Brasil é o detentor de bancos de dados complexos e diversificados, que abrangem aspectos relacionados à morbidade, mortalidade, gerenciais e contábeis. Esses dados vêm sendo armazenados em sistemas de informações tais como o SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade, o SIH - Sistema de Informações Hospitalares do SUS e o SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação, entre outros. Em relação aos bancos de dados para controles de endemias no país, ainda não existem programas em nível nacional que armazenam dados sobre as ações de controle e prevenção da LV.

Os sistemas de informação disponíveis têm-se mostrado instrumentos importantes, especialmente quando relacionados entre si e quando é realizada a análise conjunta dos dados, visando, assim, complementar e ampliar o conhecimento sobre as doenças e agravos de interesse para a saúde pública.

O SINAN tem por objetivo o registro e processamento dos dados sobre agravos de notificação em todo o território nacional, fornecendo informações para análise do perfil da morbidade. Esse Sistema coleta, transmite e dissemina dados gerados a partir da notificação de casos pelo sistema de vigilância epidemiológica das três esferas de governo: federal, estadual e municipal.

Entretanto, apesar da leishmaniose visceral ser uma doença de notificação obrigatória, estudo realizado no Brasil mostrou após a análise interligada dos sistemas, que a subnotificação estimada para casos de leishmaniose visceral no SINAN, em relação ao SIH e SIM, foi 42,2% e 45,0%, respectivamente, e a subnotificação estimada de óbitos no SIM foi 53,0% e 46,5%, quando comparada com SINAN-óbitos e SIH-óbitos (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007).

4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Diversas pesquisas tem sido realizadas nos últimos anos afim de se melhor compreender a leishmaniose visceral em seus diversos aspectos no Brasil e no mundo. Entretanto, vários pontos ainda continuam obscuros e com poucas definições. Entender a dinâmica dessa endemia em um ambiente urbano como é a cidade Belo Horizonte tornou-se um desafio que, certamente, poderá esclarecer e trazer alternativas para um controle mais efetivo da LV no município.

Em estudo ecológico recente, Araújo *et al.* (2013) estabeleceram o risco relativo para LV humana nas áreas de abrangência (AA) dos nove distritos sanitários que constituem o município de Belo Horizonte (figura 2). Para avaliação do risco relativo foram considerados os casos clínicos notificados no período de 2007 a 2009. Em seguida, outras covariáveis foram incluídas no modelo do risco relativo como variáveis explicativas: presença de cães sororreagentes, dados da altitude da residência dos casos humanos confirmados, índice de vulnerabilidade à saúde e índice de vegetação das áreas de abrangência.

O mapa gerado nesse estudo mostra que o risco relativo para LV humana não possui distribuição homogênea na cidade de Belo Horizonte. A partir da figura 2 é possível observar áreas de abrangência de elevado, médio e baixo risco. Sabendo-se que a LV humana ocorre em todas os nove distritos sanitários de Belo Horizonte, vários questionamentos surgem na tentativa melhor entender as possíveis razões para que moradores de determinadas áreas estejam sob maior risco de desenvolver LV, enquanto residentes de outras áreas possuem menor risco.

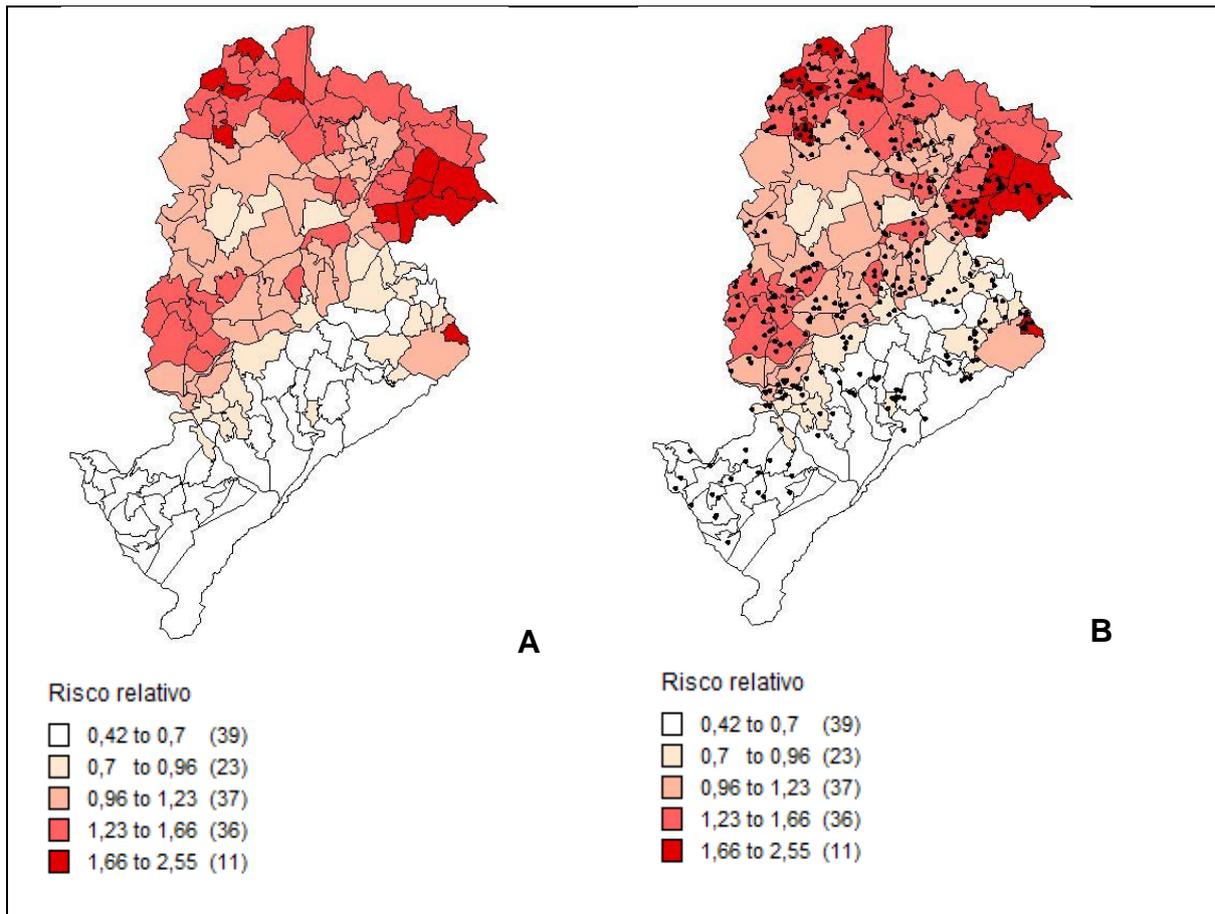


Figura 2 -Mapas temáticos do risco relativo da Leishmaniose Visceral segundo as áreas de abrangência **(A)** e sobreposição com casos humanos de Leishmaniose Visceral, Belo Horizonte, 2007-2009 **(B)** (Araujo *et al.*, 2013).

Nesse contexto, a associação entre os casos clínicos e assintomáticos humanos nas regiões onde há diferença no risco de adoecer, com a identificação de áreas de transmissão recente, poderia contribuir para o melhor entendimento dos fatores que resultaram no atual perfil da LV na cidade de Belo Horizonte.

Ademais, segundo o PVC-LV (BRASIL, 2006), em áreas de transmissão, devem ser realizadas de maneira periódica análises dos indicadores epidemiológicos para avaliar a efetividade das medidas de controle e a progressão da situação epidemiológica.

Sendo assim, acredita-se que a identificação dos locais onde há variação do risco para o adoecimento, bem como a associação desse com a prevalência da infecção, contribuiria para o entendimento do processo de urbanização, bem como auxiliaria na adoção de estratégias de controle direcionadas, específicas e, portanto, mais efetivas no contexto da LV em meio urbano.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre a infecção assintomática e o risco para o adoecimento por leishmaniose visceral em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais.

5.2 Objetivos específicos

5.2.1 Estudo Ecológico: determinação do risco relativo para o adoecimento por LV em Belo Horizonte.

a) Estabelecer o risco relativo para o adoecimento por LV em Belo Horizonte baseado em casos clínicos registrados de 2008 a 2011 em todas as áreas de abrangência do município.

5.2.2 Estudo Transversal: associação entre a infecção assintomática e o risco para adoecimento em três áreas distintas de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

a) Analisar a prevalência de indivíduos assintomáticos com infecção recente por *L. infantum* residentes em áreas de baixo, médio e alto risco.

b) Analisar se o níveis de infecção assintomática em diferentes regiões acompanham o risco para o adoecimento nas mesmas regiões.

5.2.3 Estudo Transversal: determinação dos fatores de risco relacionados à infecção.

a) Estabelecer os fatores de risco para a infecção assintomática por *L. infantum* em áreas com diferentes riscos de adoecimento.

6. METODOLOGIA

6.1 Área de estudo

A área de estudo selecionada foi o município de Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais (figura 3), que possui uma população urbana de 2,375 milhões de habitantes (IBGE, 2010) residentes em uma área de 331,4km², o que corresponde a uma densidade demográfica de 7.167,02 habitantes por km². Belo Horizonte foi escolhido por ser um dos municípios brasileiros que apresenta uma das maiores taxas de letalidade do país, e onde há investimentos na estruturação e execução do PVC-LV, desde 1994. A cidade de BH pode ser considerada uma metrópole urbanizada e está inserida em uma linha de pesquisa de epidemiologia que estuda a disseminação e a urbanização da LV em MG.

A organização territorial dos serviços de saúde do município encontra-se subdividida em nove distritos sanitários: Norte, Nordeste, Noroeste, Sul, Sudeste, Pampulha, Barreiro, Centro-Sul e Oeste. Nesse território se distribuem, atualmente, 147 unidades básicas de saúde, cujas áreas de abrangência (AA) são estabelecidas com base nos 2.563 setores censitários, definidos pelo IBGE, que representam a unidade básica do território (Figura 3).

As áreas de abrangência das unidades básicas de saúde são constituídas por setores censitários contíguos, respeitando-se os seus limites. A definição das áreas de abrangência foi realizada a partir do processo de territorialização do município, em 1992, considerando o acesso da população aos serviços, as barreiras geográficas e as malhas viárias. As áreas foram digitalizadas, passando a integrar a base geográfica do município 2001 (MALTA *et al.*, 2001) e são atualizadas devido à necessidade de reorganização da oferta de serviços com criação de novas unidades de saúde e/ou mudança na conformação espacial das áreas de abrangência das unidades existentes.

Para realizar a primeira parte do estudo, inicialmente, foram consideradas as 147 áreas de abrangência das unidades básicas de saúde do município. A segunda e a terceira parte deste trabalho consideraram três áreas de abrangência específicas classificadas como: baixo, médio e alto risco.

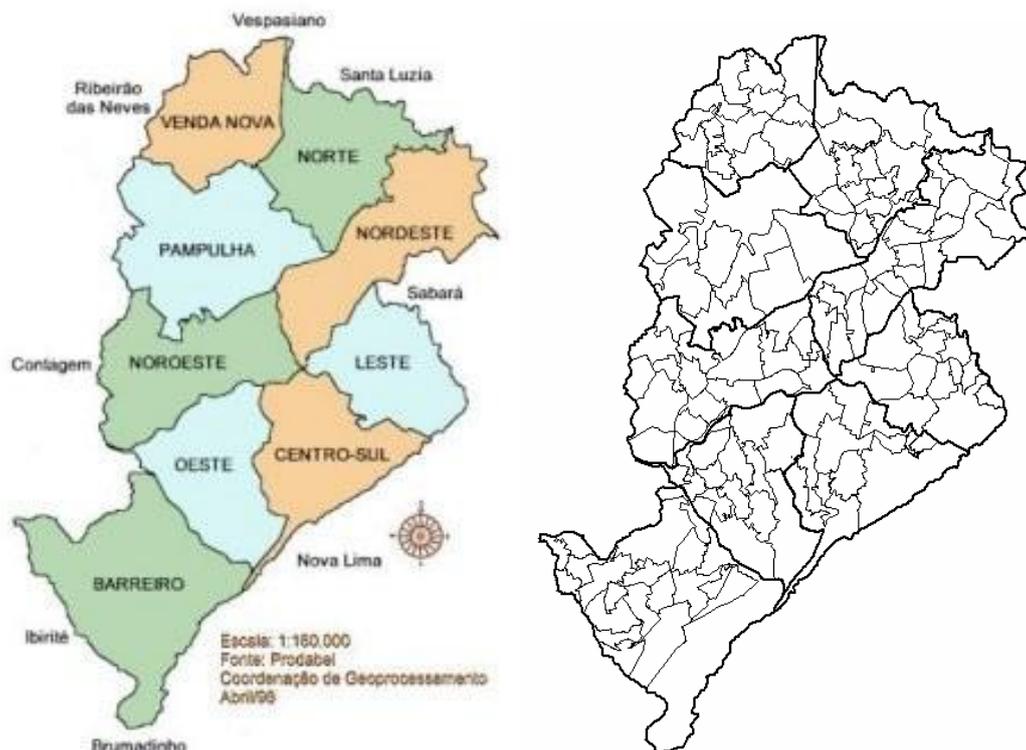


Figura 3: Belo Horizonte de acordo com as regiões administrativas, áreas de abrangência e municípios limítrofes.

Fonte: PBH

6.2 Considerações Éticas

Este projeto, assim como todos os seus adendos, foram submetidos por meio do sistema informatizado "Plataforma Brasil" aos Comitês de Ética da UFMG, da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e do Centro de Pesquisas René Rachou, sendo aprovado na totalidade sob o número (CAAE–UFMG-03903712.2.3001.5091), cujo parecer favorável encontra-se em anexo (anexo 1).

6.3 Delineamento do Estudo

Dois delineamentos epidemiológicos foram conduzidos: (i) estudo ecológico de desenho misto e (ii) estudo transversal. O estudo ecológico utilizou a frequência e distribuição de casos de LV do período de tempo entre 2008 e 2011 para estimativa do risco relativo (RR) de adoecimento por LV em cada uma das 147 áreas de abrangência de BH. Os resultados desse estudo possibilitaram a

identificação de três áreas de abrangência, que seriam avaliadas na etapa seguinte.

A etapa seguinte consistiu em um estudo transversal para estimativa da taxa de prevalência da infecção assintomática por *L. infantum* e avaliação da associação com o risco para a forma clínica de LV (figura 4).

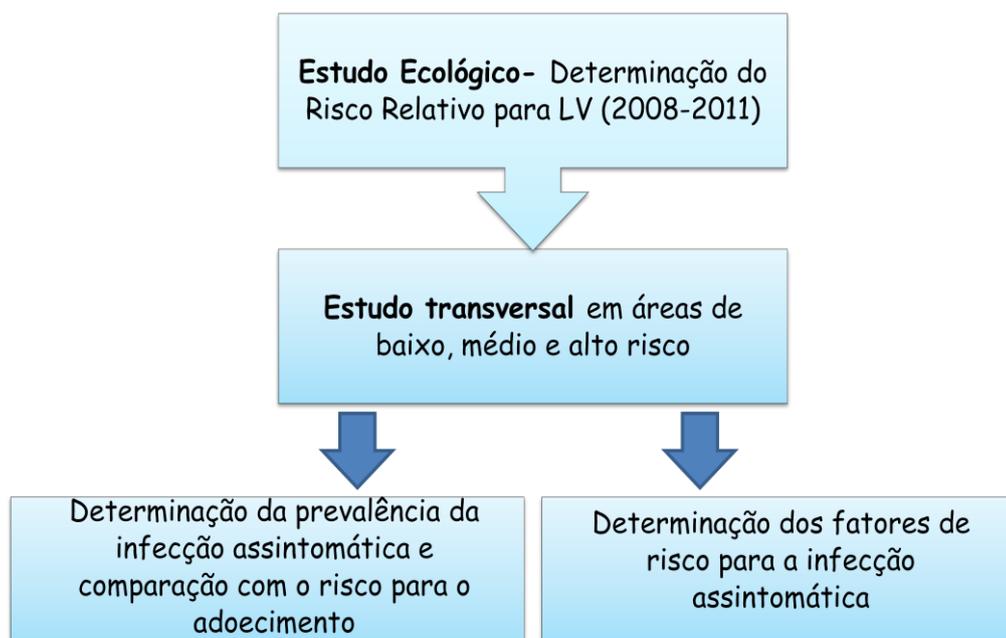


Figura 4- Fluxograma de delineamento do estudo

6.3.1) Parte 1- Estudo Ecológico: determinação do risco relativo para a forma clínica da LV

A definição do RR para LV em áreas específicas é muito importante para melhor se compreender a dinâmica desta antropozoonose em áreas endêmicas.

Objetivando estimar o risco relativo para o adoecimento por LV nas 147 áreas de abrangência das unidades básicas de saúde do município de Belo Horizonte, foram utilizados dados secundários sobre os casos humanos de LV notificados no período de 2008 a 2011 (n=498). Esses casos humanos de LV, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), foram fornecidos pelas Gerências de Epidemiologia e Informação (GEEPI) da Secretaria Municipal de Saúde de BH. O georreferenciamento dos casos foi realizado por meio do programa MapInfo versão 11.0.

Uma abordagem *Bayesiana* foi utilizada para estimativa do risco relativo, considerando a dependência espacial entre áreas vizinhas. Conforme mencionado anteriormente, essa modelagem estatística espacial minimiza a instabilidade das taxas resultante da baixa frequência de casos em pequenas áreas e elimina boa parte da aleatoriedade não associada aos fatores de risco. Os riscos relativos médios da LV humana nas áreas de estudo no período de 2008 a 2011 foram calculados, com auxílio do modelo de Besag (BESAG J, 1991), descrito a seguir:

$$\begin{array}{l}
 \text{Casos observados} \rightarrow O_i \sim \text{Poisson}(\mu_i) \\
 \text{Risco Relativo suavizado} \\
 \text{pela dependência espacial} \rightarrow \xi_i = \frac{\mu_i}{E_i} \Rightarrow \ln(\mu_i) = \ln(E_i) + \ln(\xi_i) \\
 \ln(\xi_i) = \alpha_0 + b_i
 \end{array}$$

Casos esperados na área i

Estrutura espacial

Casos esperados na área i se a distribuição dos casos fosse homogênea em toda a cidade

Esse modelo permite o cálculo do risco relativo de cada área a partir da estimativa da taxa de incidência de LV suavizada pela estimativa das taxas de incidência nas áreas vizinhas (dependência espacial). Foram considerados os totais de casos de LV em cada área no período de quatro anos.

O programa WinBugs 1.4 foi utilizado para implementação do modelo de Besag dos riscos relativos médios da LV em cada uma das AA, suavizadas pela vizinhança espacial entre elas (anexo 9).

A partir dessa modelagem, foi gerado um mapa de BH com três pontos de corte para o RR, sendo possível escolher três áreas de abrangência com valores distintos para o risco relativo de adoecimento por LV: baixo (área 1), médio (área 2) e alto (área 3). A escolha das áreas também considerou o critério operacional, ou seja, áreas em que o acesso seria intermediado e apoiado pela Secretaria Municipal de Saúde.

6.3.2 Parte 2- Estudo transversal: identificação da infecção assintomática em humanos

6.3.2a) Cálculo da amostra e população de estudo

A amostra utilizada para estimativa de prevalência da infecção assintomática foi de crianças na faixa etária de 3 meses a 10 anos de idade, residentes nas três AA definidas. O tamanho da amostra foi estimado com base nos seguintes parâmetros: (1) prevalência média da infecção humana de 15/100 em crianças menores de 7 anos obtido em um estudo realizado em BH-MG (Marques et al. 2012); (2) erro $\alpha = 0,05$; (3) precisão na estimativa = 5%; (4) Efeito de desenho = 1,5. O valor estimado foi de 294 crianças por área a ser estudada, totalizando aproximadamente 900 crianças. Os domicílios com crianças na faixa etária supramencionada foram selecionados aleatoriamente com base no arquivo de dados do Programa de Saúde da Família dos Centros de Saúde das áreas em estudo.

6.3.2b) Seleção da equipe e logística do trabalho de campo

A coleta do material biológico e dos dados foi realizada por auxiliares de enfermagem contratados e habilitados para exercer a atividade.

Foram contratados 14 colaboradores que se distribuíram em sete duplas de trabalho. O treinamento das duplas durou uma semana, na qual foram apresentados os objetivos do projeto, os materiais a serem utilizados, a maneira como deveriam proceder a abordagem, a entrevista e a coleta de material biológico.

A fase de visitas residenciais e coletas foi concluída após 3 meses de saídas diárias. Os profissionais se encontravam no campus da UFMG, de onde partiam em um veículo utilitário fretado. A partir dos mapas previamente plotados, as duplas eram distribuídas pelas áreas de estudo. Ao final do dia, o utilitário buscava os profissionais e retornava ao local de partida.

6.3.2c) Coleta de dados e das amostras

A coleta dos dados e das amostras biológicas à campo foi realizada nos meses de agosto, setembro e outubro de 2012.

Ao chegarem aos domicílios sorteados, os agentes de saúde apresentavam os objetivos da pesquisa, liam e explicavam o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 5), que foi devidamente assinado por um dos pais ou responsáveis pela criança. Ao ler o TCLE, o morador foi informado de sua condição de responsável legal voluntário e teve assegurado seu direito de desistir da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para a criança em estudo ou para a sua família. O voluntário teve suas dúvidas esclarecidas e recebeu uma via do TCLE. No TCLE constava nome, endereço, telefone dos pesquisadores e do Comitê de Ética da UFMG e SMSA/PBH, para eventuais esclarecimentos. As crianças foram submetidas a coletas de sangue em papel filtro (Whatman, número 4) por meio de punção digital.

Um dos responsáveis pelas crianças foi entrevistado com auxílio de questionário pré-codificado (anexo 6) no momento da coleta. Os entrevistadores foram treinados e tiveram acesso a um manual de instrução para garantir confiabilidade na coleta de dados (anexo 7).

Foram coletadas as seguintes informações: demográficas; status socioeconômico (renda familiar, escolaridade do chefe da família, posse de itens); características da residência (número de cômodos, características do intradomicílio e do peridomicílio, quantidade de moradores); armazenamento, disposição e destino do lixo doméstico; destino de águas residuais; presença de animais domésticos; conhecimento sobre leishmanioses canina e humana, levantamento das características da vizinhança (presença de árvores, de animais, de quintais ou terrenos baldios); vetores e fatores relacionados às medidas de controle.

Foi elaborado um índice de status socioeconômico das famílias das crianças participantes do estudo transversal realizado em 2012, utilizando dados coletados em entrevista. Para a coleta desses dados foi utilizado o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB). O CCEB tem a função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. O sistema de pontos mostrado no anexo 10 divide o mercado em “classes econômicas” (Fonte: Associação Brasileira

de Empresas e Pesquisas – ABEP) (ABEP, 2012). O sistema de pontos do CCEB considera a posse de itens e o grau de instrução do chefe da família para definir a classe econômica da família e estimar a renda familiar por classe. Essas informações foram utilizadas para compor os bancos de dados deste estudo.

Para avaliar o conhecimento do participante sobre o vetor, foram apresentados, no momento da entrevista, três tubos contendo um inseto diferente em cada um: *Musca domestica*, *Aedes aegypti* e *Lutzomyia longipalpis*. Após apresentar os três exemplares, o entrevistado era questionado se saberia indicar qual deles era o vetor da LV. Em seguida, o tubo contendo o vetor *Lutzomyia longipalpis* era identificado e o entrevistado era questionado se já havia visto o referido inseto em sua residência.

As características da vizinhança foram mensuradas por meio de observação do entrevistador. Ao se posicionar à frente da casa e ao adentrar no quintal das residências visitadas, o entrevistador foi orientado a observar as vizinhanças da frente, as laterais e a dos fundos, de modo a tentar identificar além da presença de cães, a existência e o tipo de edificações. Essas observações possuíam um campo próprio para preenchimento no questionário.

As informações coletadas incluíram também detalhes do respondente e características individuais da criança (idade, sexo, onde permanece a maior parte do tempo, dentre outras).

As amostras em papel filtro foram secadas à temperatura ambiente, acondicionadas em sacos plásticos contendo sílica gel e armazenadas à temperatura de -20°C. Em seguida, foram encaminhadas ao Laboratório de Pesquisas Clínicas do Centro de Pesquisas René Rachou (LPC-CPqRR/FIOCRUZ), sendo examinadas em duplicata por meio do teste de ELISA, utilizando o antígeno recombinante (rk39) e o antígeno solúvel (AgS) de *L. infantum*.

Os indivíduos portadores da infecção por *L. infantum* assim diagnosticados foram georreferenciados e as informações obtidas constituíram um banco de dados relacionado à infecção assintomática nas respectivas áreas de estudo.

6.3.2 d) Ensaio Sorológicos

I) Preparação de antígenos

O Antígeno solúvel de *L. infantum* utilizado foi produzido no LPC- CPqRR – FIOCRUZ, a partir de promastigotas de *L. infantum* (MHOM/BR/2002/LPC-RPV) de acordo com Ho *et al.* (1983) (HO *et al.*, 1983) e Pedras *et al.* (2008) (PEDRAS *et al.*, 2008). Em contrapartida, o antígeno rK39 utilizado foi produzido e fornecido pelo Infectious Disease Research Institute, Seattle, WA, EUA.

II) Preparação do eluato de amostras de sangue em papel de filtro

Na primeira etapa do estudo, cada amostra de sangue em papel filtro Whatman® nº4 foi recortada em círculo de 5mm de diâmetro. Estes recortes foram mergulhados em 330µL de SSTF e submetidos à agitação em aparelho, (KLINE NT150, Novatécnica, São Paulo, Brasil), durante cerca de 18 horas, em geladeira. O eluato obtido foi utilizado para realização dos ensaios de ELISA rk39 . Para a realização do ELISA-*L. infantum* o eluato foi diluído 1:1,5, para produzir um diluição 1:250.

III) Ensaio imunoenzimático de ELISA (ELISA- *L.infantum* e ELISA-rK39)

Microplacas de poliestireno NUNC Maxisorp (Nunc-Immuno Produtos Placa Brand, Roskilde, Dinamarca) foram sensibilizadas com 50 µL/orifício do antígeno solúvel de *L. infantum* (3µg/mL), diluídos em tampão carbonato-bicarbonato (pH 9,6) por, aproximadamente 18 horas, a 4° C. Após, as placas foram lavadas cinco vezes, com SSTF acrescida de Tween 0,05% (SSTF-T) e foram adicionados a cada orifício, 200µl de leite desnatado a 5% diluído em SSTF-T (SSTF-T-Leite 5%), incubando-se por mais 2 horas, a 37°C, para saturar os sítios livres da microplaca. Logo após, as placas foram lavadas novamente por cinco vezes com SSTF-T e foram depositados 50 µL de cada eluato diluídos 1:250, em duplicata, nos orifícios da microplaca, que foram incubadas por uma hora a 37°C. Após novas lavagens, foram adicionados 50µL de conjugado anti-IgG humano ligado a peroxidase (Sigma Chemical Co., St Louis, MO, EUA), diluído 1:1000 em SSTF-T-Leite 1% e as placas foram incubadas por 1 hora a 37°C. Novas lavagens foram realizadas e

foram adicionados, em cada orifício 50 µL da solução substrato, composta por tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio (TMB - Sigma Chemical Co.).

Após 5 min de incubação no escuro, a reação foi interrompida com 50µL/orifício de solução de ácido sulfúrico 1N. A leitura da absorbância foi realizada a 450nm em um leitor de microplacas (Modelo 550; Bio-Rad Laboratórios, Tóquio, Japão). Amostras que apresentaram diferença entre os valores das absorbâncias das duplicatas maior que 20%, foram ensaiadas novamente.

Para a realização do ELISA-rK39, microplacas NUNC Maxisorp (Nunc-Immuno Produtos Placa Brand, Roskilde, Dinamarca) foram sensibilizadas com 50µL/orifício do antígeno rK39 (1µg/mL). Foram usados o eluato correspondente a diluição de 1:100 do soro, conjugado anti-IgG humano ligado à peroxidase (Sigma Chemical Co), diluído 1:10.000 em SSTF-T-Leite 1%, seguindo os mesmos procedimentos descritos para o ELISA-*L. infantum*.

O resultado de cada paciente foi estabelecido da seguinte maneira: para cada amostra foi calculado o índice de reatividade (IR), dividindo-se a média de absorbância pelo ponto de corte, determinado através da média das absorbâncias obtidas pelo ensaio de 15 amostras negativas, somadas a três desvios padrão. Foram consideradas amostras positivas aquelas que apresentaram IR maior ou igual a 1,1 e negativas as que demonstraram IR menor que 1,1. Em todas as placas foram adicionadas 15 amostras negativas para a determinação do ponto de corte e uma amostra positiva para controle do ensaio.

6.3.2e) Acompanhamento

Um ano depois, em setembro de 2013, as crianças que tiveram resultado positivo em qualquer um dos testes realizados foram convidadas a comparecer ao centro de saúde das respectivas áreas de abrangência para avaliação clínica realizada por médico contratado. E ainda, uma nova amostra biológica foi coletada por meio de punção venosa para realização de Hemograma e novos testes sorológicos. Durante o exame clínico, as informações foram registradas em um formulário próprio (anexo 8).

6.3.3 Parte 3- Estudo transversal: determinação dos fatores de risco para a infecção nas áreas estudadas

Após obter os resultados dos exames laboratoriais de todas as amostras coletadas, foram construídos bancos de dados e procedeu-se a análise estatística para a determinação dos fatores de risco relacionados à infecção.

6.3.4 Análise de dados

Todas as informações coletadas nessa etapa do estudo foram digitadas por meio de dupla entrada. Os arquivos foram comparados e as divergências detectadas foram corrigidas. Foram utilizados os softwares EpiData versão 3.2 para a entrada dos dados e O STATA versão 11.0 para a análise de dados.

A análise estatística foi conduzida pelas seguintes etapas:

- a) Análise Descritiva.
- b) Cálculo das estimativas de prevalência da infecção entre as diferentes áreas e comparação entre as prevalências de infecção e o risco relativo de cada área e entre as áreas.
- c) Determinação dos fatores de risco para a infecção nas áreas estudadas.

6.3.4 a) Análise descritiva

Na etapa inicial foi realizada a análise exploratória dos dados por meio da análise gráfica e da obtenção de medidas-resumo. Para as variáveis contínuas foram calculadas as médias, medianas e medidas de variabilidade.

6.3.4 b) Estimativa das prevalências de infecção assintomática e comparação com o risco para o adoecimento

As etapas seguintes de análise incluíram: I) estimativa das taxas de prevalência da infecção assintomática nas diferentes áreas, considerando o percentual de crianças positivas em pelo menos um dos testes e o total de crianças avaliadas; II) comparação entre as taxas de prevalências de infecção e o risco

relativo de cada área e entre as áreas, por meio do teste do qui-quadrado com nível de significância de 5%.

6.3.4 c) Determinação dos fatores de risco para a infecção nas áreas estudadas - Análise de regressão logística

Para identificar fatores de risco associados aos casos assintomáticos de LV humana foram utilizados modelos de regressão logística univariada e multivariada e análise logística multinível.

I) Análise univariada:

O estudo da infecção por *L. infantum* e sua relação com as variáveis coletadas foi realizado comparando-se crianças reativas para o teste com as não reativas. Inicialmente, para esta comparação foi utilizado o teste do qui-quadrado com nível de significância 5% para comparação das variáveis categóricas.

Foi realizada análise univariada entre a infecção da criança e as variáveis respostas. Posteriormente, as variáveis que apresentaram associação estatística significativa na análise univariada ($p < 0,25$) foram selecionadas e analisadas por grupo (variáveis individuais, variáveis coletivas). Foram selecionadas para os modelos logísticos multivariado e multinível as variáveis que permaneceram significativas nos grupos. Variáveis com mais de uma categoria foram transformadas em variáveis de desenho (*dummies*).

II) Modelo logístico multivariado:

Para identificar fatores de risco associados aos casos assintomáticos de LV humana foi utilizada a regressão logística, técnica estatística utilizada na modelagem de dados com resposta binária. Foi realizado o ajustamento por variáveis relacionadas às características individuais, do domicílio e de contexto. A força da associação foi medida por meio do cálculo da Odds Relativa (OR), com intervalo de confiança de 95%.

O primeiro modelo tem como variável resposta a infecção na criança. Em seguida, a variável resposta foi a “residência positiva”, que é a casa onde reside uma ou mais crianças infectadas. Considerando que durante o processo de coleta de dados em alguns domicílios mais de uma criança foi amostrada, foi criada uma

variável que demonstra o “resultado final da residência”, categorizada como “residência positiva” e “residência negativa”. Foram consideradas “residências positivas”, aquelas onde reside pelo menos uma criança positiva em qualquer dos testes sorológicos. Foram consideradas “residências negativas”, aquelas onde residem apenas crianças com todos os testes sorológicos negativos. Este modelo utiliza as variáveis da casa para explicar a infecção que ocorre em crianças que ali residem. São analisadas variáveis socioeconômicas, características do domicílio, do peridomicílio, presença de animais na residência, informações sobre criação de cães e a leishmaniose visceral canina, informações sobre o vetor e características da vizinhança. Esta análise considerou todos os imóveis visitados.

Para construção do modelo final, partiu-se do modelo completo contendo todas as variáveis com descarte sucessivo manual das variáveis não significativas. Foram mantidas no modelo final, as variáveis que apresentaram $p < 0,05$. Para a definição do modelo final foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (HOSMER DW, 1989).

III) Modelo de análise logística multinível:

A regressão logística multinível foi utilizada para avaliar a existência de associação entre infecção assintomática e as variáveis analisadas, por meio do comando *xtnlogit* do STATA. Em um nível, foi considerada influência da casa e, em outro nível, a influência das características da criança. A residência da criança foi considerada o primeiro nível, porque durante o processo de coleta de dados mais de uma criança de um mesmo domicílio pode ter sido amostrada. Sendo assim, é provável que compartilhem atributos similares em decorrência do contexto que lhes é comum.

Para investigar a associação entre variáveis de diferentes níveis foram construídos primeiramente dois modelos multiníveis: (i) modelo com inclusão das variáveis individuais relacionadas à criança; (ii) modelo com inclusão das variáveis relacionadas a fatores ambientais do intra e do peridomicílio, socioeconômicos e de contexto.

O modelo multinível final uniu as variáveis significativas nas análises univariadas ($p < 0,25$) dos dois modelos acima citados. Para a definição do modelo

final com melhor ajuste dos dados, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (HOSMER DW, 1989).

A força da associação também foi avaliada por meio da odds relativa (OR), com intervalo de confiança de 95%.

7. RESULTADOS

7.1 Estudo Ecológico (1ª Parte) - Determinação do risco relativo para a forma clínica de LV

Segundo as informações fornecidas pelas Gerências de Epidemiologia e Informação (GEEPI) da SMSA-BH e os dados do SINAN, os casos clínicos ocorridos na população humana do município de Belo Horizonte entre os anos de 2008 e 2011 totalizaram 498 registros, distribuídos ao longo dos anos de acordo com o apresentado na tabela 2:

Tabela 2: Distribuição de casos clínicos de LV humana ao longo dos anos em Belo Horizonte, Brasil, 2008-2011.

Ano	2008	2009	2010	2011	total
Número de casos	155	133	123	87	498

Após a análise utilizando a abordagem *Bayesiana*, o seguinte mapa do RR foi gerado para o município de BH (figura 05).

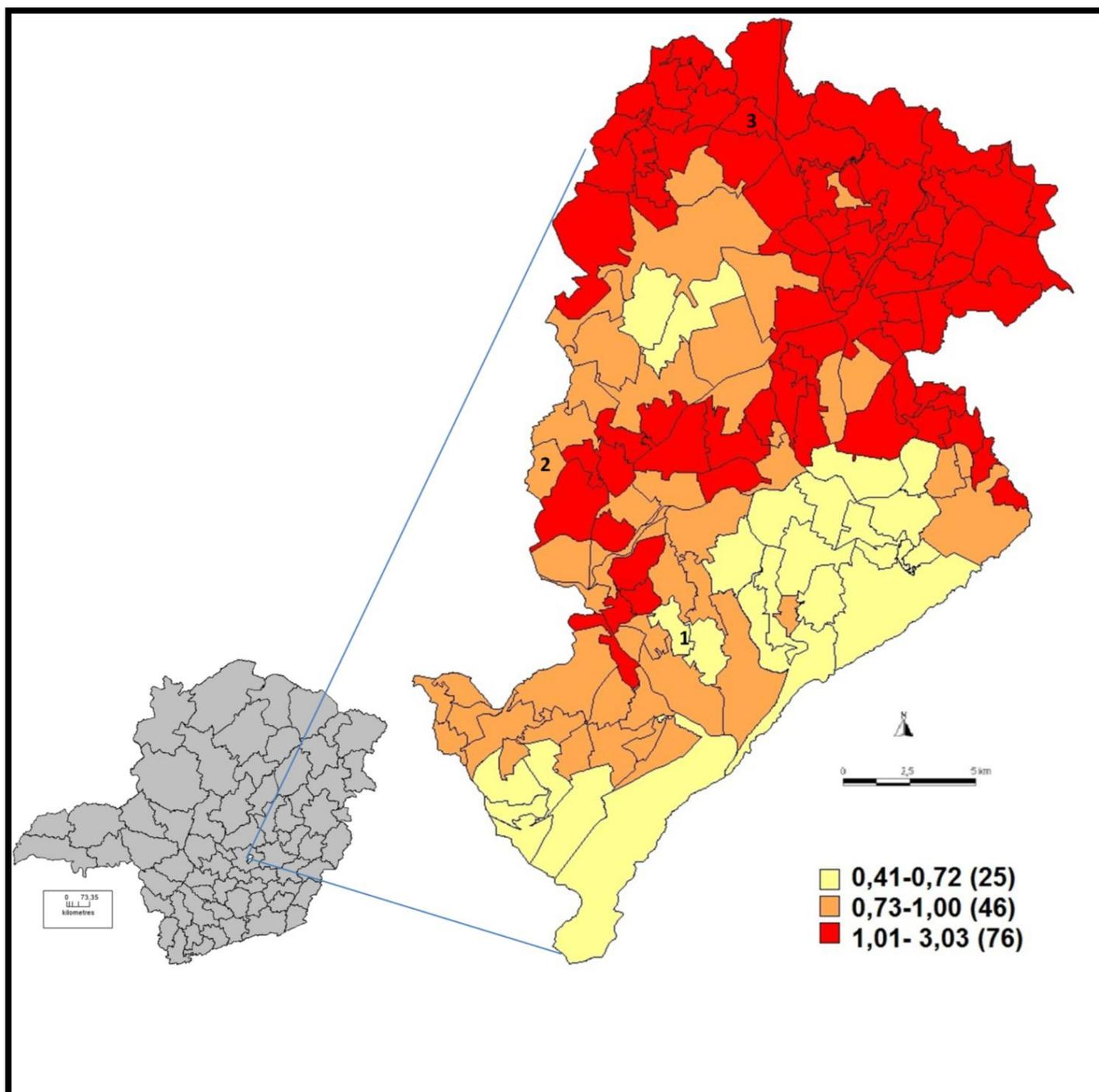


Figura 5: Mapa gerado baseado-se no risco relativo bruto para o adoecimento em BH. Destaque para as Áreas de baixo (Área 1), médio (Área 2) e alto risco (Área 3) .

Das 147 AA de BH, 76 (51,7%) apresentaram valores de RR superiores ou iguais a 1,01 (1,01-3,03), 46 AA (31,3%) apresentaram RR mediano (0,73 -1,00), e 25 (17,0%) foram consideradas AA de menor risco (0,41- 0,72).

Diante dessa heterogeneidade, foi possível escolher as áreas de abrangência com riscos distintos de adoecimento para LV e prosseguir o estudo transversal. As áreas escolhidas foram: Professor Amílcar Viana, classificada como baixo risco (Área 1), localizada no distrito sanitário Oeste; Pindorama, médio risco (Área 2), localizada no distrito sanitário Noroeste; e Minas Caixa, alto risco (Área 3), localizada no distrito sanitário de Venda Nova (Figura 06). As áreas também foram escolhidas considerando o critério operacional.

7.2 Estudo Transversal (2ª Parte)

7.2.1 Amostra

Participaram do estudo 935 crianças residentes em 679 domicílios localizados nas três áreas selecionadas e distribuídas conforme apresentado na tabela 3:

Tabela 3: Distribuição das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Área 1		Área 2		Área 3		Total
	N	%	N	%	n	%	
número de crianças	304	32,5	318	34,0	313	33,5	935
número de domicílios	216	31,8	251	37,0	212	31,2	679

7.2.2 Georreferenciamento

Os mapas a seguir mostram a distribuição das crianças participantes do estudo nas áreas selecionadas (figuras 6,7,8 e 9).

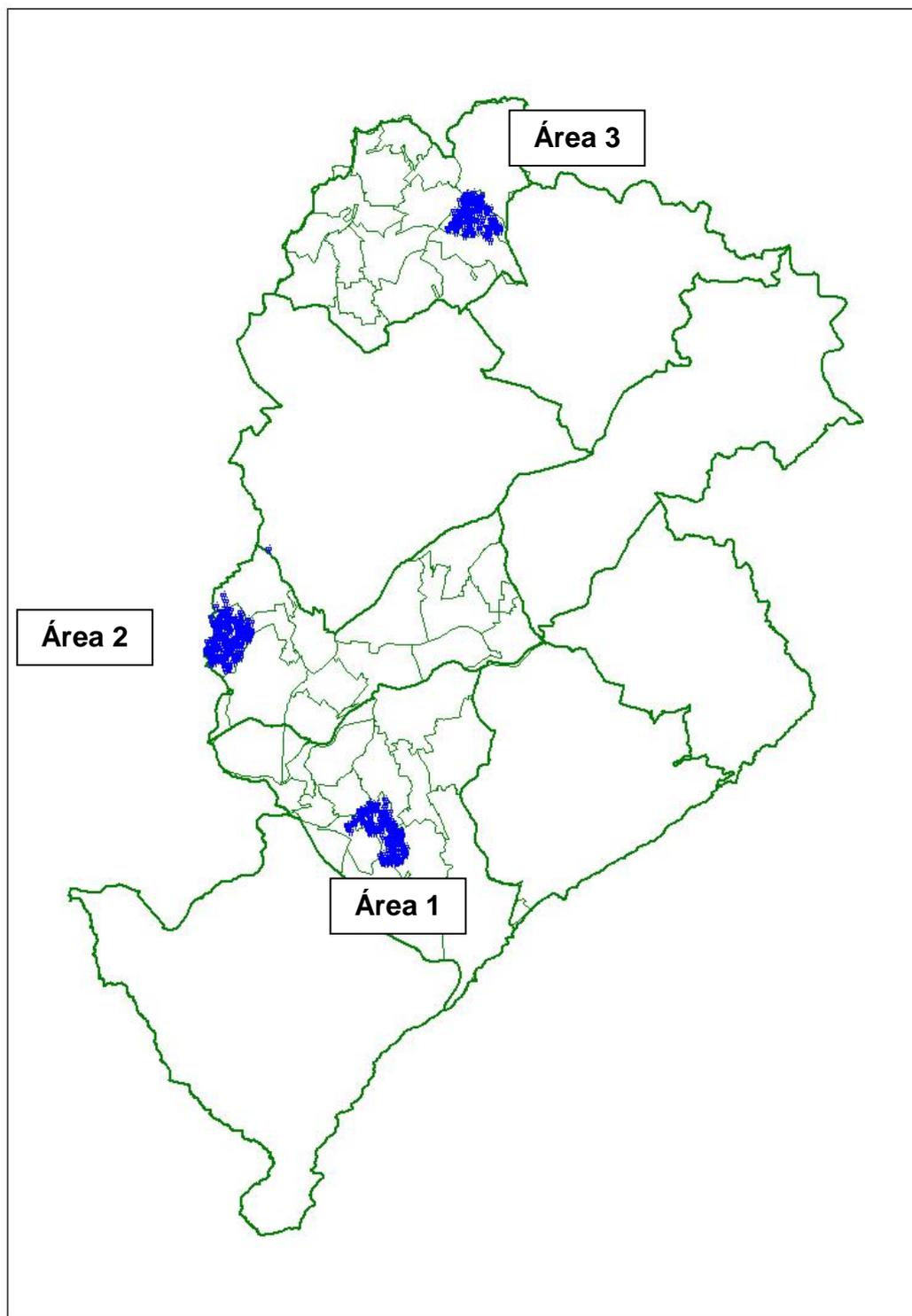


Figura 6: Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem nas três áreas de abrangência estudadas em Belo Horizonte, MG.

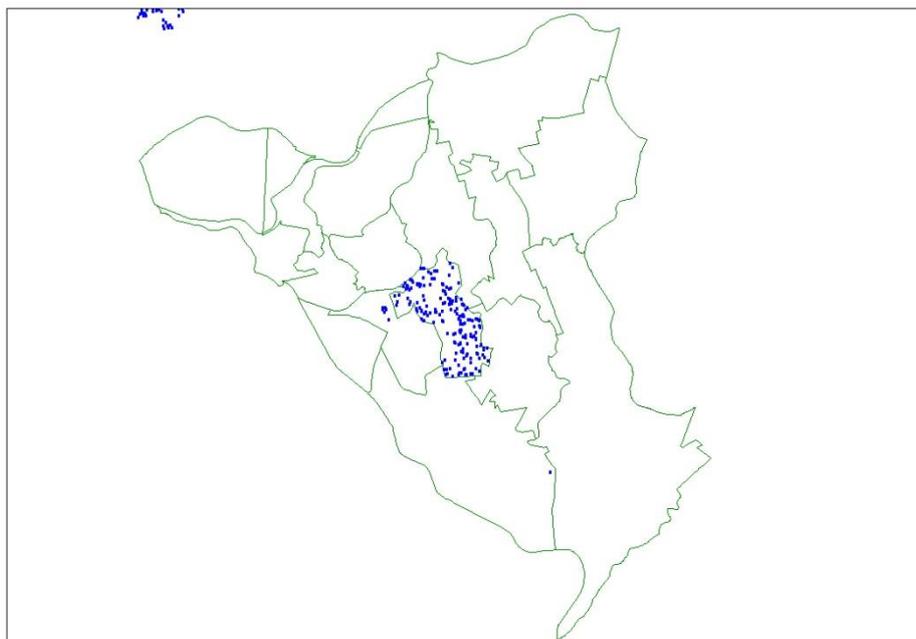


Figura 7: Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem na Área 1, baixo risco, localizada no distrito sanitário Oeste em Belo Horizonte, MG.

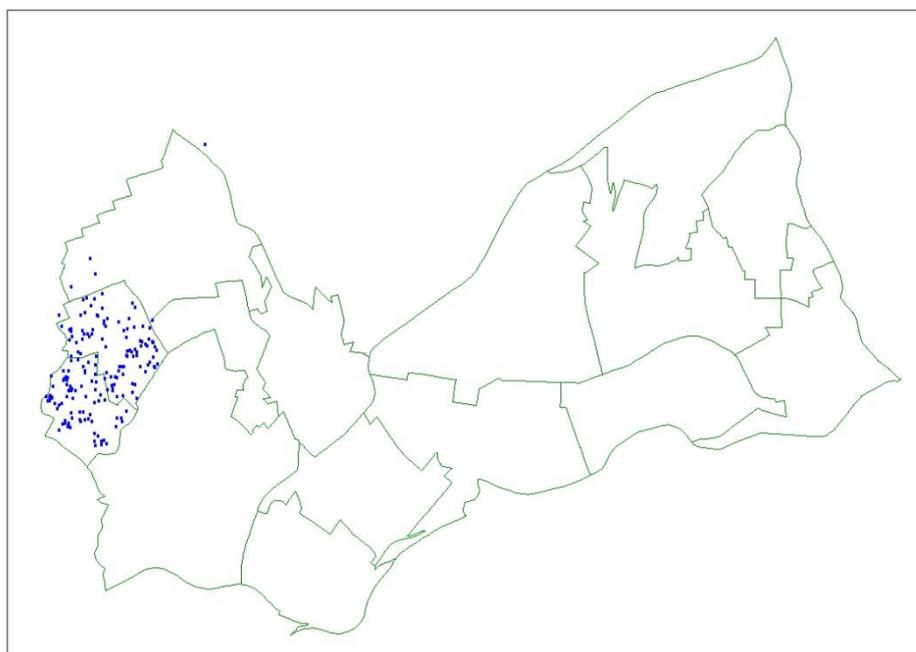


Figura 8: Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem na Área 2, médio risco, no distrito sanitário Noroeste em Belo Horizonte, MG.

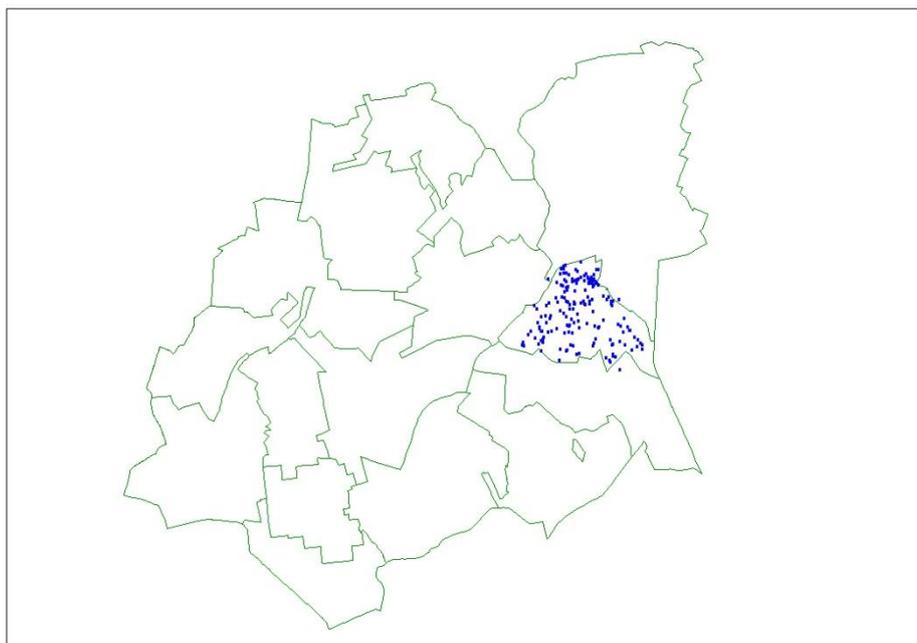


Figura 9: Mapa gerado mostrando a distribuição de amostragem na Área 3, alto risco, no distrito sanitário Venda Nova em Belo Horizonte, MG.

7.2.3 Características individuais

As crianças participantes desse estudo apresentavam idade entre 3 e 120 meses (três meses e dez anos), sendo que as médias ($\pm dp$) e medianas (percentil 25 e 75%) de idade (em meses) por área de estudo foram: Área 01, média 47,7 ($\pm 26,9$), mediana: 48 m (27 e 70,5); Área 2, média 64,7 ($\pm 27,8$), mediana: 48m (46,5 e 86); e Área 3, média 47,5 ($\pm 25,0$), mediana: 67,5m (24 e 72) (tabela 4).

Tabela 4: Média de idades das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Área 1			Área 2			Área 3		
	min	máx	média	min	máx	média	min	máx	média
Idade (meses)	3	95	47,7 ($\pm 26,9$)	3	120	64,7 ($\pm 27,8$)	3	95	47,5 ($\pm 25,0$)

A maior média de idade observada na Área 2 pode ser explicada pelo fato de estar ocorrendo simultaneamente à época do trabalho de campo, um estudo de coorte conduzido pelo grupo de pesquisa nesta área, o que permitiu a participação de crianças com maior faixa etária (figura 10).

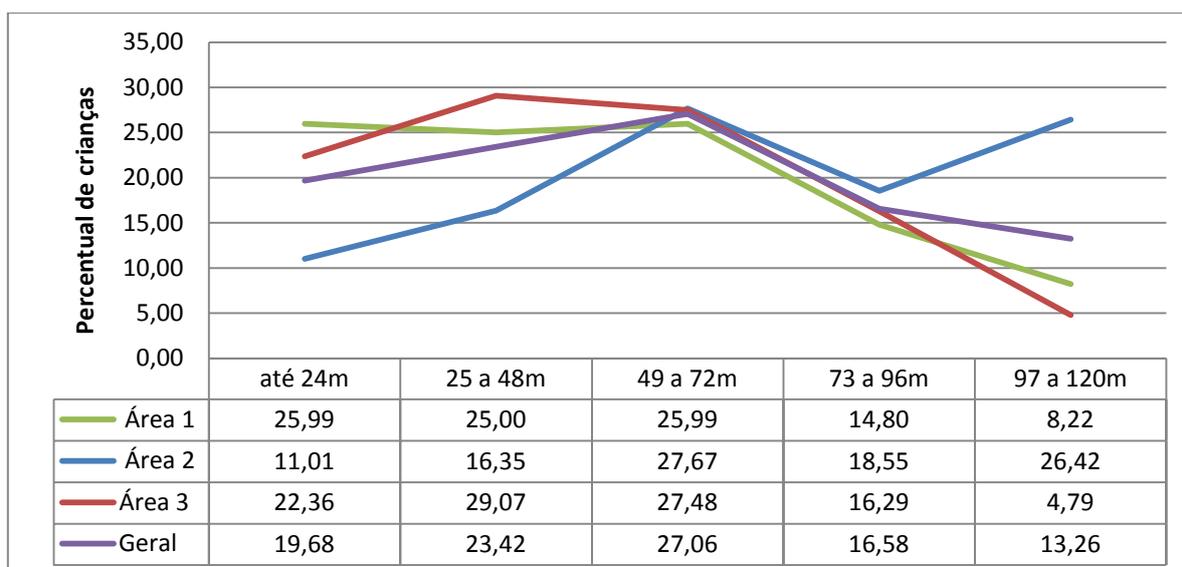


Figura 10: Gráfico mostrando a distribuição das idades das crianças participantes do estudo transversal em Belo Horizonte, 2012.

A distribuição entre os sexos (feminino e masculino) foi semelhante, sendo 48,3% dos participantes do sexo masculino e 51,7% do sexo feminino. Quanto aos hábitos individuais, observou-se que a maioria das crianças permanece no intradomicílio a maior parte do tempo, tanto durante o dia (83,5%), quanto no período crepuscular noturno (41,9%). E ainda, a maioria das crianças reside no mesmo domicílio desde o nascimento nas três áreas avaliadas (tabela 5).

Tabela 5: Características individuais das crianças participantes do estudo por área de residência. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
sexo									
masculino	150	48,34	154	48,43	148	47,28	452	48,34	0,87
feminino	154	51,66	164	51,57	165	52,72	483	51,66	
Onde permanece de 18-22h									
dentro de casa	273	90,1	243	76,42	265	84,66	781	83,53	0,01
peridomicílio	22	7,26	52	16,35	36	11,5	110	11,76	
outro local/mesmo bairro	7	2,31	19	5,97	9	2,88	35	3,74	
outro local/outro bairro	1	0,33	4	1,26	3	0,96	8	0,86	
Onde permanece durante o dia									
dentro de casa	125	41,45	119	37,42	148	47,28	392	41,93	0,05
peridomicílio	63	20,79	79	24,84	55	17,57	197	21,07	
outro local/mesmo bairro	91	30,03	105	33,02	85	27,16	281	30,05	
outro local/outro bairro	24	7,92	15	4,72	25	7,99	64	6,84	
Mora desde que nasceu naquele domicílio?									
Sim	242	79,6	253	79,6	252	80,5	747	79,89	0,94
Não	62	25,3	65	20,4	61	19,5	188	20,11	

7.2.4 Dados socioeconômicos

As variáveis socioeconômicas foram apuradas conforme perguntas constantes no questionário relacionadas à profissão, escolaridade e renda. A renda familiar bruta média foi estimada também considerando-se a posse de itens (anexo 10) e o grau de instrução do chefe da família, de acordo com o sistema de pontos e classificação econômica do CCEB (ABEP, 2012). Os dados encontram-se apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Características socioeconômicas das famílias das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Escolaridade									
Superior	36	11,88	27	8,52	6	1,92	69	7,38	0,00
Médio	115	37,95	140	44,16	119	38,14	374	40,00	
Fundamental	75	24,75	69	21,77	81	25,96	225	24,06	
Primário	59	19,47	51	16,09	68	21,79	178	19,04	
Analfabeto	18	5,94	30	9,46	38	12,18	86	9,20	
Profissão									
Empresário/Produtor Rural	7	2,31	7	2,20	6	1,92	20	2,14	0,00
Profissional liberal	82	27,06	80	25,16	88	28,12	250	26,74	
Servidor Público	22	7,26	10	3,14	8	2,56	40	4,28	
Empregado de empresa privada	147	48,51	185	58,18	149	47,6	481	51,44	
Empregado rural	1	0	1	0,31	1	0,32	3	0,32	
Desempregado	1	3,96	6	1,57	15	4,47	22	2,35	
Dona de Casa	12	3,96	5	1,57	14	4,47	31	3,32	
Empregada doméstica/diarista/faxineira	9	2,97	2	0,63	1	0,32	12	1,28	
Aposentado ou pensionista	23	7,59	22	6,92	31	9,9	76	8,13	
Renda									
Até 1 SM	63	20,72	64	20,13	76	24,28	203	21,71	0,01
Entre 1 e 2 SM	86	28,29	104	32,70	126	40,26	316	33,80	
Entre 3 e 4 SM	34	11,18	32	10,06	20	6,39	86	9,20	
Entre 4 e 7 SM	16	5,26	10	3,14	9	2,88	35	3,74	
Entre 7 e 10 SM	8	2,63	6	1,89	0	0	14	1,50	
Entre 10 e 20 SM	4	1,32	2	0,63	2	0,64	8	0,86	
NS/NR	27	8,88	38	11,95	42	13,42	107	11,44	

Os itens do domicílio utilizados na estatística CCEB e a distribuição das áreas segundo essa classificação estão apresentados nas tabelas 7 e 8, respectivamente.

Tabela 7: Distribuição dos itens do domicílio das famílias das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Itens do domicílio	Área 1			Área 2			Área 3		
	min	max	média (± DP)	min	max	média (± DP)	min	max	média (± DP)
TV	0	4	2,01 (±0,96)	0	4	1,87 (±0,89)	0	4	1,71 (±0,83)
Radio	0	4	2,21 (±1,17)	0	4	2,07 (± 1,25)	0	4	1,93 (± 1,20)
maquina de lavar	0	4	0,79 (±0,58)	0	2	0,71 (±0,51)	0	2	0,63 (±0,52)
DVD	0	4	1,08 (±0,59)	0	3	1,01 (±0,57)	0	3	0,96 (±0,51)
geladeira	1	3	1,11 (±0,36)	0	3	1,05 (±0,27)	0	2	1,04 (±0,24)
freezer	0	3	0,23 (± 0,45)	0	3	0,31 (±0,51)	0	2	0,27 (±0,46)
Emp. domestica	0	1	0,05 (±0,21)	0	1	0,03 (±0,18)	0	1	0,02 (±0,15)
banheiro	0	4	1,31 (±0,70)	0	4	1,25 (±0,56)	0	3	1,2 (±0,49)
automóvel	0	4	0,58 (±0,73)	0	4	0,51 (± 0,66)	0	3	0,36 (± 0,57)

Tabela 8: Classificação de renda após apuração do escore CCEB por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Classes de renda	Área 1		Área 2		Área 3		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
A1 (10-20 SM)	7	2,30	1	0,31	4	1,28	12	1,28
A2 (7-10 SM)	5	1,64	3	0,94	0	0,00	8	0,86
B1 (4-7 SM)	29	9,54	27	8,49	15	4,79	71	7,59
B2 (3-4 SM)	74	24,34	75	23,58	61	19,49	210	22,46
C1 (2-3 SM)	110	36,18	122	38,36	101	32,27	333	35,61
C2 (1-2 SM)	67	22,04	64	20,13	104	33,23	235	25,13
D (1 SM)	12	3,95	26	8,18	28	8,95	66	7,06
E (< 1 SM)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	304		318		313		935	100,00

Os resultados mostraram que a maioria das famílias participantes residentes na Área 1 e na Área 2 encontram-se na faixa de renda entre 2 e 3 salários mínimos, equivalente a uma renda entre R\$1448,00 a R\$2172,00 mensais em 2012. Apenas para a Área 3 foi verificada uma maior concentração de famílias na faixa de renda de 1 a 2 salários mínimos (R\$724 a R\$1448,00) mensais (figura 11).

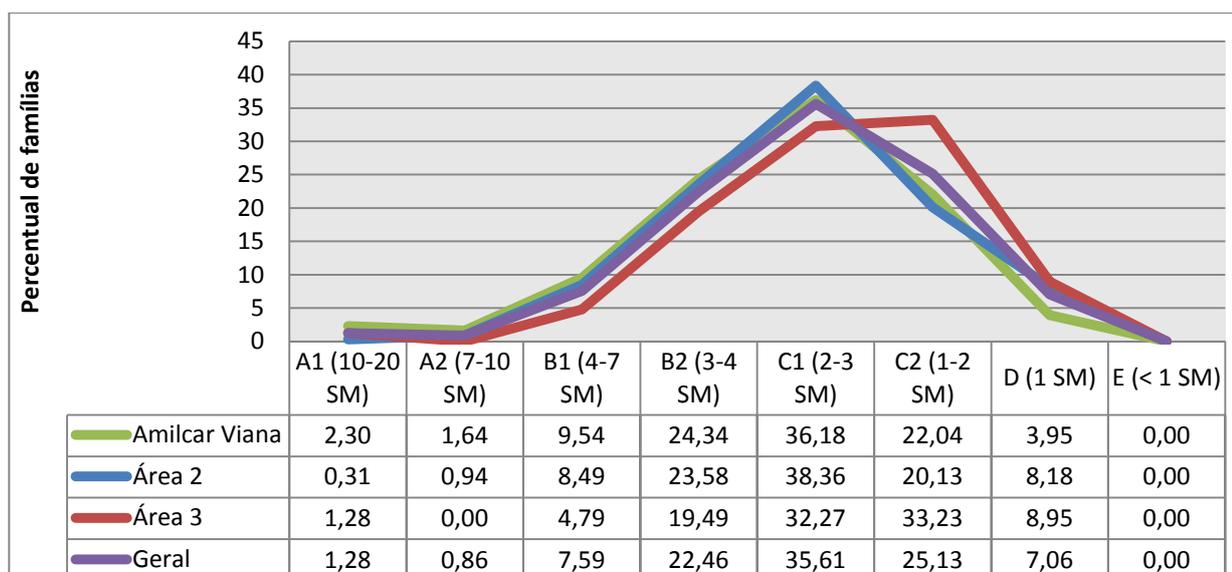


Figura 11: Gráfico mostrando a distribuição de renda das famílias participantes de acordo com a renda em salários mínimos e a área de estudo.

7.2.5 Características dos imóveis

A maior parte das crianças participantes deste estudo residia em núcleos familiares (53,2%), constituídos por residências independentes localizadas em um mesmo lote que não configuram prédios de apartamentos. Considerando-se a análise individual das áreas, moram em núcleos familiares respectivamente 51,4%, 71,9% e 46,7% das crianças residentes na Área 1, Área 2 e Área 3. Quanto ao tipo de parede do imóvel, a maior parte das residências (85,4%) apresenta tijolo com reboco. Apenas 15,8% dos imóveis não são cobertos por laje (tabela 9).

Tabela 9: Distribuição de frequências das variáveis de caracterização do domicílio por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor <i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tipo de imóvel									
Casa independente/geminada	91	42,13	97	38,65	109	51,42	297	43,74	0,00
Apartamento	14	6,48	3	1,20	4	1,89	21	3,09	
Núcleo familiar	111	51,39	151	71,90	99	46,70	361	53,17	
Tipo de material na parede									
Tijolo com reboco	194	89,81	210	84,00	174	82,46	578	85,38	0,19
Tijolo sem reboco	6	2,78	9	3,60	5	2,37	20	2,95	
Misto de tijolo com e sem reboco	16	7,41	30	12,00	32	15,17	78	11,52	
Misto de tijolo com madeira	0	0,00	1	0,40	0	0,00	1	0,15	
Tipo de material na cobertura									
Laje de concreto	61	28,37	87	34,66	61	28,77	209	30,83	0,03
Telha sem laje	45	20,93	38	15,14	24	11,32	107	15,78	
Laje com telha	109	50,70	126	50,20	127	59,91	362	53,39	

Quanto aos dados da distribuição física do domicílio (quartos e cômodos) e ao número de moradores, a Área 3 apresentou a maior média de pessoas por residência, média=5,24 ($\pm 2,23$), quando comparado as demais áreas (tabela 10).

Tabela 10: Caracterização física dos imóveis visitados por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Área 1			Área 2			Área 3		
	min	máx	média	min	max	média	min	máx	média
número de cômodos	1	11	4,63 ($\pm 1,68$)	2	12	4,97 ($\pm 1,78$)	1	13	4,73 ($\pm 2,01$)
número de quartos	1	5	2,12 (0,87)	1	6	2,03 ($\pm 0,93$)	1	5	2,18 ($\pm 0,99$)
número de pessoas	1	9	4,57 ($\pm 1,47$)	1	18	4,74 ($\pm 2,07$)	2	13	5,24 ($\pm 2,23$)

7.2.6 Características do peridomicílio

Dados relacionados ao peridomicílio tais como presença de quintal, tipo de piso do quintal, presença de árvores frutíferas ou não frutíferas, outras plantas, matéria orgânica, lixo, entulho, entre outros foram apurados para cada uma das áreas de estudo e encontram-se apresentados na tabela 11 a seguir.

Tabela 11: Características do peridomicílio por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor <i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Presença de quintal									
Não	39	18,14	26	10,36	38	17,92	103	15,19	0,027
Sim	176	81,86	225	89,64	174	82,08	575	84,81	
Piso do quintal									
cimento ou revestido	105	59,66	123	54,67	88	50,57	316	54,96	0,058
Terra	7	3,98	22	9,78	22	12,64	51	8,87	
misto (terra e cimento)	64	36,36	80	35,56	64	36,78	208	36,17	
Barranco									
Não	107	61,49	135	61,09	97	55,75	339	59,58	0,076
Sim	67	38,51	86	38,91	77	44,25	230	20,42	
Arvore Frutífera									
Não	103	58,52	130	58,04	113	64,94	346	60,28	0,320
Sim	73	41,48	94	41,96	61	35,06	228	39,72	
Árvore não frutífera									
Não	139	78,98	167	74,55	145	83,33	451	78,57	0,105
Sim	37	21,02	57	25,45	29	16,67	123	21,43	
Vasos de planta/ horta									
Não	47	26,7	50	22,22	56	32,37	153	26,66	0,076
Sim	129	73,3	175	77,78	117	67,63	421	73,34	
Bananeira									
Não	153	86,93	193	85,78	148	85,06	494	85,91	0,878
Sim	23	13,07	32	14,22	26	14,94	81	14,09	
Matéria Orgânica									
Não	130	73,86	170	75,56	133	76,44	433	75,3	0,850
Sim	46	26,14	55	24,44	41	23,56	142	24,7	
Entulho									
Não	107	60,8	125	56,31	103	59,2	335	58,57	0,652
Sim	69	39,2	97	43,69	71	40,8	237	41,43	
Lixo									
Não	166	94,86	187	83,86	147	84,97	500	87,57	0,002
Sim	9	5,14	36	16,14	26	15,03	71	12,43	
Galinheiro									

Não	156	88,14	195	86,67	145	83,82	496	86,26	0,489
Sim	21	11,86	30	13,33	28	16,18	79	13,74	
Canil									
Não	151	85,8	188	83,56	149	86,13	488	85,02	0,730
Sim	25	14,2	37	13,87	24	13,87	86	14,98	
Frequência de limpeza do quintal									
diariamente	106	60,23	148	66,67	108	62,07	362	63,29	0,512
semanalmente	54	30,68	58	26,13	48	27,59	160	27,97	
esporadicamente	14	7,95	14	6,31	18	10,34	46	8,04	
nunca	2	1,14	2	0,9	0	0	4	0,7	

A presença de outros animais no peridomicílio, exceto cães, também foi avaliada e destacou-se a presença de galinhas (27,3%) e gatos (32,7%), conforme apresentado na tabela 12 a seguir.

Tabela 12: Distribuição de frequências relacionada à presença de animais no peridomicílio por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Possui animais, exceto cão:									
Não	125	57,87	139	55,38	118	55,66	382	56,26	0,85
Sim	91	42,13	112	44,62	94	44,34	297	43,74	
Galinha									
Não	68	74,73	78	69,64	70	74,47	216	72,73	0,65
Sim	23	25,27	34	30,36	24	25,53	81	27,27	
Pato									
Não	87	95,6	107	95,54	92	97,87	286	96,3	0,62
Sim	4	4,4	5	4,46	2	2,13	11	3,7	
Gato									
Não	65	71,43	73	65,18	62	65,96	200	67,34	0,73
Sim	26	28,57	39	34,82	32	34,04	97	32,66	
Grandes animais									
Não	90	98,9	108	96,43	94	100	292	98,32	0,12
Sim	1	1,1	4	3,57	0	0	5	1,68	
Pássaros em gaiola									
Não	42	46,15	50	44,64	55	58,51	147	49,49	0,10
Sim	49	53,85	62	55,36	39	41,49	150	50,51	

7.2.7 Dados sobre o reservatório canino

A presença dos cães nas residências participantes dos estudos foi avaliada e os dados mostram que 45,7% das famílias possuem cão. Em 72,9% dos casos, os cães não têm acesso à rua e a maior parte dos cães passa a noite no quintal (69,7%). Foi verificado que 29,5% dos entrevistados têm ou já teve cão com leishmaniose e entre esses, 87,3% relatam ter eliminado o animal positivo (tabela 13).

Tabela 13: Distribuição de frequências das variáveis sobre o cão e doença por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor <i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Possui cão?									
Sim	99	45,83	122	48,61	89	41,98	310	45,66	0,36
Não	117	54,17	129	51,39	123	58,02	369	54,34	
Há quanto tempo possui o cão?									
<= 12 meses	27	27,27	42	34,71	27	31,76	96	31,48	0,54
>12 e <=36 meses	25	25,25	27	22,31	24	28,24	76	24,92	
>36 e <60 meses	15	15,15	16	13,22	6	7,06	37	12,13	
>60 meses	32	32,32	36	29,75	28	32,94	96	31,48	
Algum dos cães tem acesso à rua?									
Sim	26	26,26	34	28,33	23	26,14	83	27,04	0,68
Não	73	73,74	86	71,67	65	73,86	224	72,96	
Onde o cão passa a noite?									
Dentro de casa									
Sim	18	18,18	19	15,83	9	10,23	46	14,98	0,43
Não	81	81,82	101	84,17	79	89,77	261	85,02	
Solto no quintal									
Sim	69	69,7	79	65,83	64	72,73	212	69,7	0,56
Não	30	30,3	41	34,17	24	27,27	95	30,94	
Preso no canil?									
Sim	11	11,11	26	21,49	14	15,91	51	16,56	0,12
não	88	88,89	95	78,51	74	84,09	257	83,44	
Solto na rua									
sim	26	26,26	34	28,33	23	26,14	83	27,04	0,47
não	73	73,74	86	71,67	65	73,86	224	72,96	
Já teve cão positivo para LV?									
sim	45	22,5	80	33,06	65	32,18	190	29,5	0,09
nunca fez exame	5	2,5	9	3,72	5	2,48	19	2,95	

não teve exame positivo	150	75	153	63,22	132	63,35	435	67,55	
O cão positivo foi recolhido para ser sacrificado?									
sim	38	86,36	69	87,34	52	82,54	79	87,34	0,71
não	6	13,64	10	12,66	11	17,46	63	14,52	
Alguém em sua residência já teve LV?									
sim	2	0,95	8	3,4	4	1,94	14	2,15	0,13
não	209	99,05	227	96,6	202	98,06	638	97,85	

A tabela 14 mostra a seguir a média de cães por domicílio e por área de estudo.

Tabela 14: Distribuição e média de cães por domicílio e área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Área 1			Área 2			Área 3		
min	max	média	min	max	média	min	max	média
1	5	1,59 ($\pm 1,01$)	1	11	1,62 ($\pm 1,3$)	1	9	1,68($\pm 1,27$)

7.2.8 Dados sobre o vetor

Na apuração de dados sobre o vetor, primeiramente foram apresentados três tubos contendo insetos diferentes: I- *Musca domestica* , II- *Aedes aegypti*, III- *Lutzomyia longipalpis*. Souberam apontar de forma correta o *L. longipalpis* como vetor, 28,7% dos entrevistados. Já avistaram o inseto em sua residência 11,7% dos entrevistados. O inseto é avistado pelo morador com maior frequência no quintal (38,9%) e em outros locais fora da casa (36,4%) (tabela 15).

Tabela 15: Distribuição de frequências das variáveis sobre o conhecimento do vetor por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Conhece o vetor? (Indicação do vetor após visualizar 3 insetos)									
certo	58	27,49	71	28,4	64	30,19	193	28,68	0,19
duvidoso	7	3,32	24	9,6	12	5,66	43	6,39	
errado	108	51,18	115	46	98	46,23	321	47,70	
não conhece (preferiu não arriscar)	38	18,01	40	16	38	17,92	116	17,24	
Já viu o mosquito na residência ou quintal? (após mostrar o vetor correto)									
não	165	78,2	194	77,29	160	75,47	519	77,00	0,13
sim	25	11,85	22	8,76	32	15,09	79	11,72	
duvidoso	9	4,27	8	3,19	8	3,77	25	3,71	
não sabe (preferiu não arriscar)	12	5,69	27	10,76	12	5,66	51	7,57	
Em qual local do domicílio vê o inseto com mais frequência?									
dentro de casa	3	12	7	31,82	5	16,67	15	19,48	0,01
canil	3	12	0	0	0	3	3	3,90	
galinheiro	0	0	1	4,55	0	0	1	1,30	
quintal	7	28	12	54,55	11	36,57	30	38,96	
outro	12	48	2	9,09	14	46,67	28	36,36	
Já teve o imóvel borrifado pela prefeitura?									
sim	20	9,8	93	39,91	62	31,47	175	27,60	0
não	184	90,2	140	60,09	135	68,53	459	72,40	

7.2.9 Dados sobre a vizinhança

Os dados sobre a vizinhança dos domicílios visitados foram apurados pelos entrevistadores seguindo as orientações de observações. Foram verificados dados a respeito da presença de cães, quintais e terrenos baldios. Observou-se que 95,5% das residências participantes possuíam algum vizinho proprietário de cão e 59,7% das casas eram cercadas por vizinhos que possuíam quintal (vizinhança direita, esquerda, frente e fundos). Os dados obtidos estão apresentados na tabela 16.

Tabela 16: Distribuição de frequências das variáveis sobre a vizinhança por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

Variáveis	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Presença de cão em alguma casa da vizinhança?									
não	13	6,19	12	4,88	5	2,42	30	4,52	0,17
sim	197	93,81	234	95,12	202	95,58	633	95,48	
Soma dos quintais da vizinhança									
Não tem quintal	13	6,02	5	1,99	2	0,94	20	2,95	0,00
1 quintal	20	9,26	9	3,59	10	4,72	39	5,74	
2 quintais	26	12,04	22	8,76	10	4,72	58	8,54	
3 quintais	53	24,54	73	29,08	31	14,62	157	23,12	
4 quintais	104	59,65	142	56,57	159	75	405	59,65	
Soma de terrenos baldios na vizinhança									
Não há terreno	181	83,3	232	92,43	198	93,4	611	89,99	0,00
1 terreno	33	15,28	19	7,57	11	5,19	63	9,28	
2 terrenos	2	0,93	0	0	3	1,42	5	0,74	

7.2.10 Análise da infecção assintomática por *L. infantum*

7.2.10a) Cálculo das estimativas de prevalência da infecção nas diferentes áreas

A avaliação da infecção assintomática nas crianças foi realizada a partir dos exames sorológicos que possibilitaram definir crianças com infecção assintomática por *L. infantum* e crianças não infectadas.

No estudo transversal foram consideradas crianças com infecção assintomática aquelas que apresentaram um ou mais testes diagnósticos reagentes (ELISA-rk39 ou ELISA-AgS).

Considerando o ensaio sorológico ELISA-rk39, 270 crianças tiveram resultado positivo nas três áreas, ou seja, 28,9% da amostra avaliada (tabela 17). Os resultados do ELISA-AgS mostraram uma positividade de 6,9% (65 crianças), conforme a tabela 18.

Tabela 17: Resultado do ELISA-rk39 das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Área 1		Área 2		Área 3		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%
ELISA-rk39								
negativo	206	67,76	233	73,27	226	72,2	665	71,12
positivo	98	32,24	85	26,73	87	27,8	270	28,88
Total	304	100	318	100	313	100	935	28,88

Tabela 18: Resultado do ELISA-AgS das crianças participantes por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Área 1		Área 2		Área 3		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ELISA-AgS								
negativo	285	93,75	305	95,91	280	89,46	870	93,05
positivo	19	6,25	13	4,09	33	10,54	65	6,95
Total	304	100	318	100	313	100	935	100

Foram consideradas assintomáticas as 304 crianças que apresentaram amostras reagentes em pelo menos um dos testes sorológicos, caracterizando uma prevalência geral de 32,5% dentre as crianças participantes. Utilizando-se o mesmo critério, crianças com resultados positivos em pelo menos um teste, as prevalências encontradas por área foram: 34,9% (IC 95% 29,73- 40,38) na Área 1, 29,3% (IC 95% 24,52-34,47) na Área 2 e 33,6% (IC 95% 28,54 - 38,95) na Área 3. Esses dados estão apresentados na tabela 19.

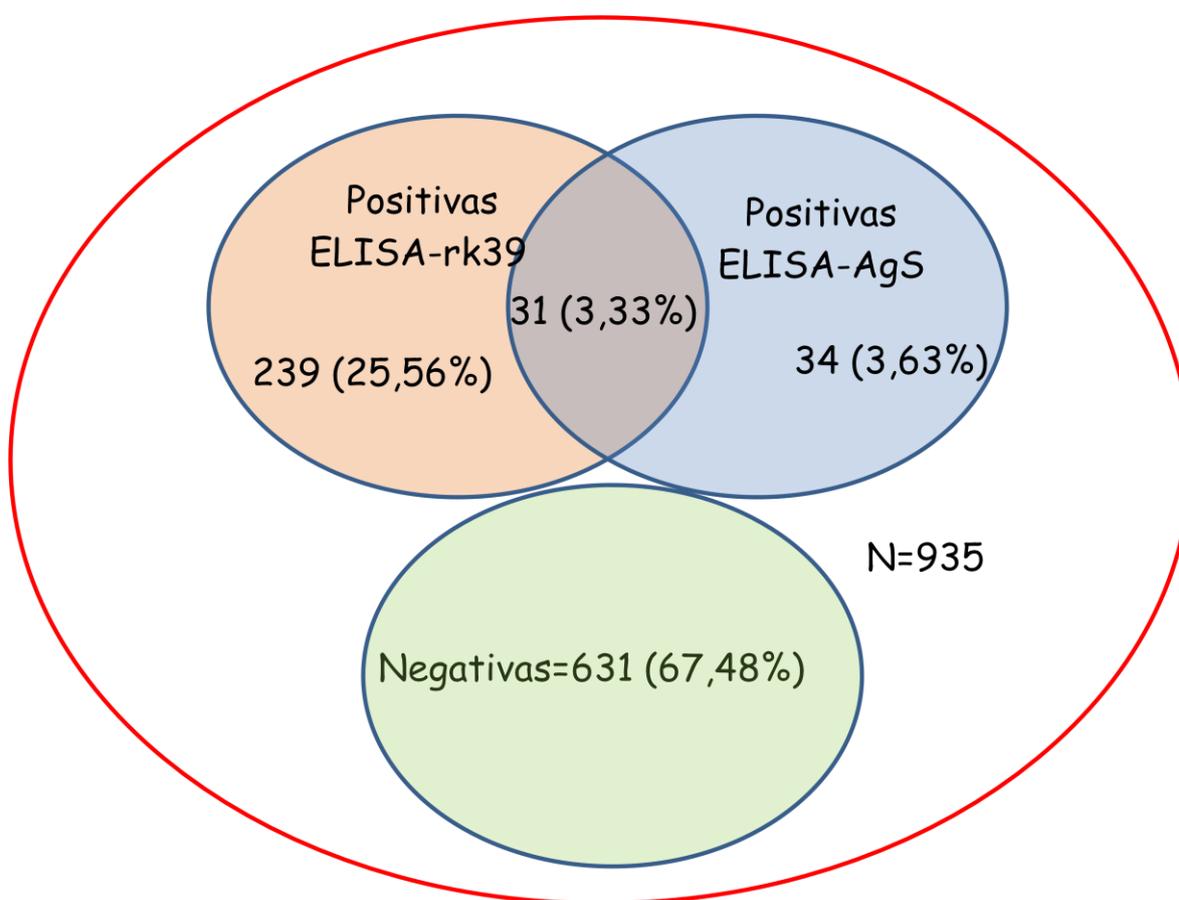
Tabela 19: Resultado dos exames das crianças participantes por área de estudo considerando a positividade em pelo menos um dos testes. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
rk39 e/ou AgS									
negativo	198	65,13	225	70,75	208	66,45	631	67,49	0,29
positivo	106	34,87	93	29,25	105	33,55	304	32,51	
Total	304	100	318	100	313	100	935	100	

Índice kappa: 0,082 (0.035 - 0.12)

Conforme apresentado, o ensaio ELISA rk39 mostrou-se mais sensível quando comparado ao teste de ELISA com antígeno solúvel (ELISA-AgS). Foram

reativas em ambos os testes somente 31 amostras, apontando uma baixa concordância, conforme ilustrado no diagrama a seguir (figura 12).



Índice kappa: 0,0822 (0.03578 - 0.1287)

Figura 12: Diagrama esquemático dos resultados dos exames sorológicos

7.2.10b) Comparação entre as prevalências de infecção e o risco relativo de cada área e entre as áreas

Para proceder a comparação entre o risco relativo e a prevalência da infecção entre as áreas, primeiramente, foi necessário realizar uma análise para verificar se a diferença de prevalência da infecção entre as crianças das três áreas estudadas era estatisticamente significativa. Os resultados do teste do qui-quadrado mostraram que não houve diferença de infecção entre as áreas, apontando o valor $p > 0,05$ ($p = 0,29$).

Realizou-se também, a mesma abordagem anterior, porém considerando a casa como unidade de análise, ou seja, casa em que havia pelo menos uma criança infectada, e não houve diferença estatística significativa entre as prevalências de infecção das áreas no teste do qui-quadrado (valor $p=0,08$). Os resultados estão apresentados na tabela 20.

Tabela 20: Prevalência de infecção por *L. infantum* considerando as residências com pelo menos uma criança com resultado sorológico positivo por área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012

	Área 1		Área 2		Área 3		Total		Valor p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Resultado ELISA rk39 e/ou AgS -residência									
Negativa	122	56,48	165	65,74	122	57,55	409	60,24	0,079
Positiva	94	43,52	86	34,26	90	42,45	270	39,76	
Total	216	100	251	100	212	100	679	100	

A figura 13 mostra um gráfico ilustrando as diferentes prevalências entre as áreas considerando-se a prevalência da infecção entre as crianças participantes e as residências com crianças infectadas.

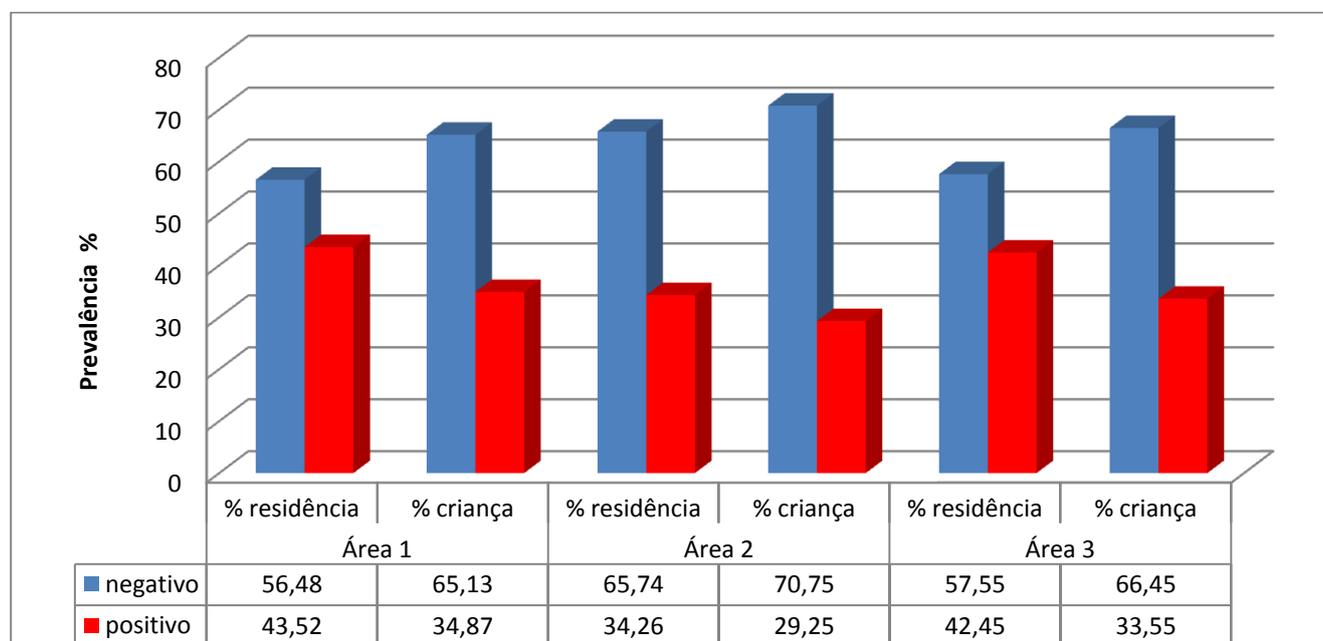


Figura 13: Gráfico mostrando as diferentes prevalências entre as áreas considerando-se a infecção entre as crianças participantes e as residências com crianças infectadas de acordo com o resultado dos exames sorológicos

Realizou-se ainda a análise de regressão logística considerando o resultado final da residência como variável resposta e a área como covariável, que também não resultou em diferença na chance para a infecção (tabela 21). Neste modelo, houve o ajustamento por idade e, ao excluir o fator diferença de idade das crianças da comparação, as áreas se mostraram homogêneas em relação ao risco para infecção por *L.infantum*.

Tabela 21: Regressão logística ajustada pela média de idade das crianças residentes no domicílio e área de estudo. Belo Horizonte, Brasil, 2012

	Odds relativa	Erro Padrão	Valor <i>p</i>	Intervalo de confiança 95%
Residir na Área 1	1			
Residir na Área 2	0,75	0,149	0,149	(0,51 - 1,11)
Residir na Área 3	0,95	0,187	0,805	(0,65 - 1,40)
Média de idade das crianças residentes no domicílio	0,99	0,003	0,052	(0,99-1,00)

7.2.11 Estudo Transversal (3ª Parte) - determinação dos fatores de risco para a infecção

1) Regressão Logística Univariada e Multivariada

Para identificação dos fatores de risco relacionados à infecção nas áreas de abrangência estudadas, foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada, e a análise logística multinível.

Foi realizada primeiramente a análise de regressão logística univariada para as variáveis individuais, considerando as 935 crianças participantes do estudo. A tabela 22 a seguir mostra as variáveis individuais que apresentaram valor $p < 0,25$.

Tabela 22: Análise univariada das variáveis individuais que foram incluídas no modelo final multivariado. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Odds relativa	Valor <i>p</i>	IC 95%
Sexo masculino	1		
<i>Sexo feminino</i>	0,82	0,161	(0,62 - 1,08)
Ter até 2 anos	1		
Ter de 2 a 3 anos	1,25	0,28	(0,84-1,88)
<i>Ter de 4 a 6 anos</i>	0,75	0,18	(0,50 - 1,13)
Ter 7 anos	0,83	0,39	(0,52-1,29)
<i>Ter mais de 8 anos</i>	0,53	0,018	(0,31- 0,89)
Brincar a noite dentro de casa	1		
<i>Brincar a noite no peridomicílio</i>	0,64	0,061	(0,41 - 1,01)
Brincar a noite em outro local no mesmo bairro	0,9	0,79	(0,44-1,89)
Brincar a noite em outro local no mesmo bairro	1,18	0,814	(0,28- 3,210)
Brincar durante o dia dentro de casa	1		
Brincar durante o dia no peridomicílio	0,94	0,72	(0,65-1,34)
<i>Brincar durante o dia em outro local no mesmo bairro</i>	0,85	0,08	(0,53- 1,03)
Brincar durante o dia em outro local	0,85	0,56	0,48-1,49

Ao incluir essas variáveis em um modelo final multivariado e ajustado pela variável área de residência, apenas a característica de ter mais de 8 anos permaneceu significativa (OR= 0,53 / $p=0,018$ / IC95%0,31- 0,89), o que sugere que, independentemente da área de residência, crianças com menor idade (<8 anos) tem chance 88% maior de serem infectadas (OR= $1/0,53 = 1,88$).

Para as variáveis coletivas, aquelas referentes aos dados comuns entre as crianças residentes no mesmo domicílio, a variável resposta foi o resultado final da casa, ou seja, a "residência infectada", participando das análises, portanto, 679 residências. As variáveis que apresentaram na análise univariada $p<0,25$ estão apresentadas na tabela 23 a seguir:

Tabela 23: Análise univariada das variáveis coletivas (n= 679 residências)($p < 0,25$) considerando o ajustamento por idade. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Odds relativa	Valor p	Intervalo de confiança 95%
Não possuir máquina de lavar	1	-	
Possuir máquina de lavar	1,44	0,061	(0,98- 2,13)
Não possuir carro	1	-	
Possuir carro	0,64	0,015	(0,45 - 0,92)
O vizinho não possuir cão	1	-	
O vizinho possuir cão	1,58	0,253	(0,71 - 3,51)
Ausência de barranco no peridomicílio	1	-	
Presença de barranco no peridomicílio	1,28	0,159	(0,90 - 1,83)
Ausência de quintal na Vizinhança	1	-	
Presença de quintal na vizinhança	1,18	0,089	(0,97- 1,43)
Residir na Área 1	1	-	
Residir na Área 2	0,75	0,15	(0,50 1,10)
Residir na Área 3	0,95	0,805	(0,64-1,39)
Média de idade das crianças residentes no domicílio	0,99	0,01	(0,98-0,99)

Após realizar a análise de regressão logística multivariada incluindo as variáveis acima e ajustando por idade, permaneceram no modelo final ($p < 0,05$) para dados coletivos as seguintes variáveis: possuir carro (OR= 0,69), e a presença de quintal nas residências vizinhas (OR= 1,18). Os dados são apresentados na tabela 24 a seguir. O fato de residir em diferentes áreas não foi significativo no modelo final, porém a variável área permaneceu como variável de ajuste.

Tabela 24: Regressão Logística: modelo final de fatores de risco para infecção - variáveis coletivas, considerando o ajustamento por média de idade das crianças residentes na casa. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Odds relativa	Valor p	Intervalo de confiança 95%
Não possuir carro	1	-	
Possuir carro	0,69	0,015	(0,50 -0,96)
Ausência de quintal na Vizinhança	1	-	
Presença de quintal na vizinhança	1,18	0,036	(1,01-1,39)
Residir na Área 1	1	-	
Residir na Área 2	0,69	0,065	(0,46-1,02)
Residir na área 3	0,82	0,326	(0,55-1,22)
Média de idade das crianças residentes no domicílio	0,99	0,05	(0,98-1,00)

2) Regressão Logística Multinível Univariada e Multivariada

A modelagem multinível foi utilizada para explicar a infecção assintomática nas crianças. A residência foi considerada variável de efeito aleatório e a variável resposta foi a infecção presente ou ausente de acordo com os testes sorológicos.

As seguintes variáveis apresentaram valor $p < 0,25$ na análise univariada e entraram na análise multivariada: área, escolaridade, possuir máquina de lavar (variável *proxy* de renda), sexo, possuir geladeira, tipo de cobertura do imóvel, tipo de parede do imóvel, onde o cão passa a noite, onde a criança permanece entre (18h-22h), possuir vizinhança com quintais e a idade das crianças participantes do estudo (tabela 25).

Tabela 25: Análise univariada multinível dos fatores de risco para infecção por *L.infantum*, Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Odds relativa	Valor p	Intervalo de confiança 95%
Residir na área 1	1	-	
Residir na área 2	0,73	0,13	0,49-1,09
Residir na área 3	0,89	0,57	0,60-1,33
Idade da criança (meses)	0,99	0,003	0,98-0,99
Sexo masculino	1	-	
Sexo feminino	0,79	0,15	0,58 - 1,08
Brincar dentro de casa a noite	1	-	
Brincar no quintal/rua	0,60	0,06	0,36-1,02
Brincar outro local	0,91	0,81	0,39-2,07
Brincar outro bairro	1,31	0,75	0,25-6,74
Escolaridade- ensino superior	1	-	
12 anos de estudo	1,82	0,08	0,94 - 3,56
8 anos de estudo	1,46	0,29	0,73-2,91
4 anos de estudo	1,19	0,62	0,58-2,45
Analfabeto	1,47	0,35	0,66-3,29
Não possuir máquina de lavar	1	-	
Possuir máquina de lavar	1,18	0,06	0,99-1,41
Ausência de quintal na vizinhança	1	-	
Presença de quintal na vizinhança	1,13	0,05	0,87- 2,88
Imóvel com laje e telha	1	-	
Imóvel apenas com laje	0,94	0,77	0,67-1,33
Imóvel sem laje	0,6	0,04	0,37 - 0,99
Paredes de tijolo com reboco	1	-	
Paredes sem reboco	1,85	0,14	0,82-4,15
Paredes mistas	0,92	0,73	0,57-1,48
Paredes com madeira	2,43	0,56	0,11-54,24
Cão não passa a noite no canil	1	-	
Cão passar a noite no canil	1,6	0,12	0,89-2,89

Rregressão multinível, considerando a residência como efeito aleatório.

Após a análise multivariada das variáveis acima descritas, permaneceram no modelo multinível final com efeito casa: a presença de quintal na vizinhança (OR=1,14; IC95%; 1,01-1,29; p=0,04) e a idade das crianças como variável contínua (OR=0,99; IC95%; 0,98-0,99; p=0,01). O fato de residir em diferentes áreas não foi significativo no modelo final, porém a variável área permaneceu como variável de ajuste (tabela 26).

Tabela 26: Modelo final multinível dos fatores de risco para infecção por *L.infantum*. Belo Horizonte, Brasil, 2012.

	Odds relativa	Valor p	Intervalo de confiança 95%
Área de Residência			
Baixo Risco para o adoecimento	1	--	--
Médio Risco para o adoecimento	0,81	0,32	0,54 - 1,22
Alto Risco para o adoecimento	0,84	0,41	0,56 - 1, 26
Idade da criança (meses)	0,99	0,01	0,98 - 0,99
Presença de quintal na vizinhança			
Não	1	--	--
Sim	1,14	0,04	1,01 - 1,29

Rregressão multinível, considerando a residência como efeito aleatório.

7.2.12 Georreferenciamento das crianças por área e de acordo com o resultado dos exames

A seguir, encontram-se os mapas gerados por área de estudo conforme os resultados dos exames sorológicos realizados nas amostras biológicas das crianças. As crianças foram plotadas de acordo com o endereço da residência e a cor vermelha indica um resultado positivo em pelo menos um teste, já a cor verde, indica resultado negativo nos dois testes.

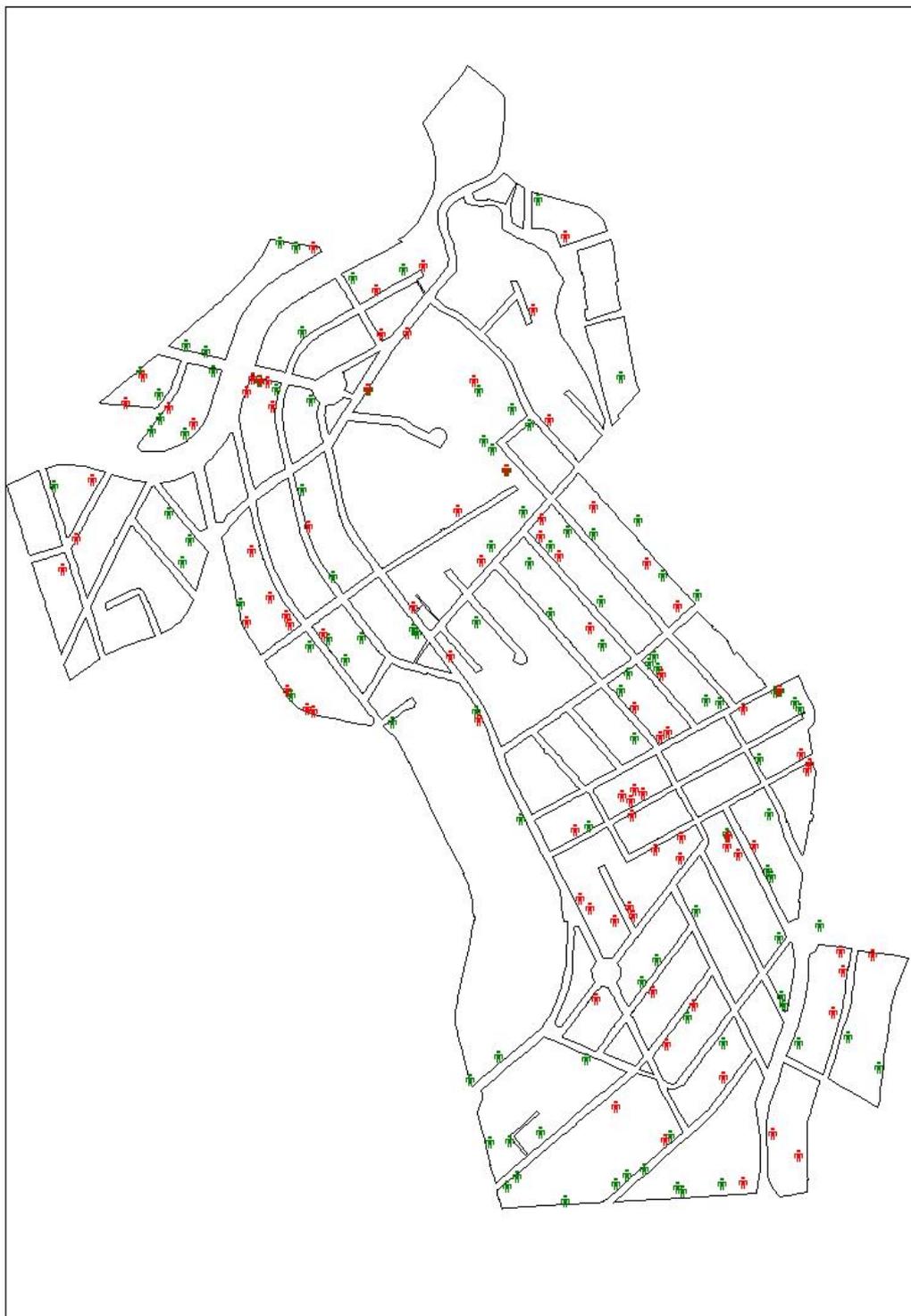


Figura 14: Mapa gerado mostrando a distribuição das crianças com resultados positivos (vermelho) e negativo (verde) na Área 1 localizada no Distrito Sanitário Oeste em BH- MG.

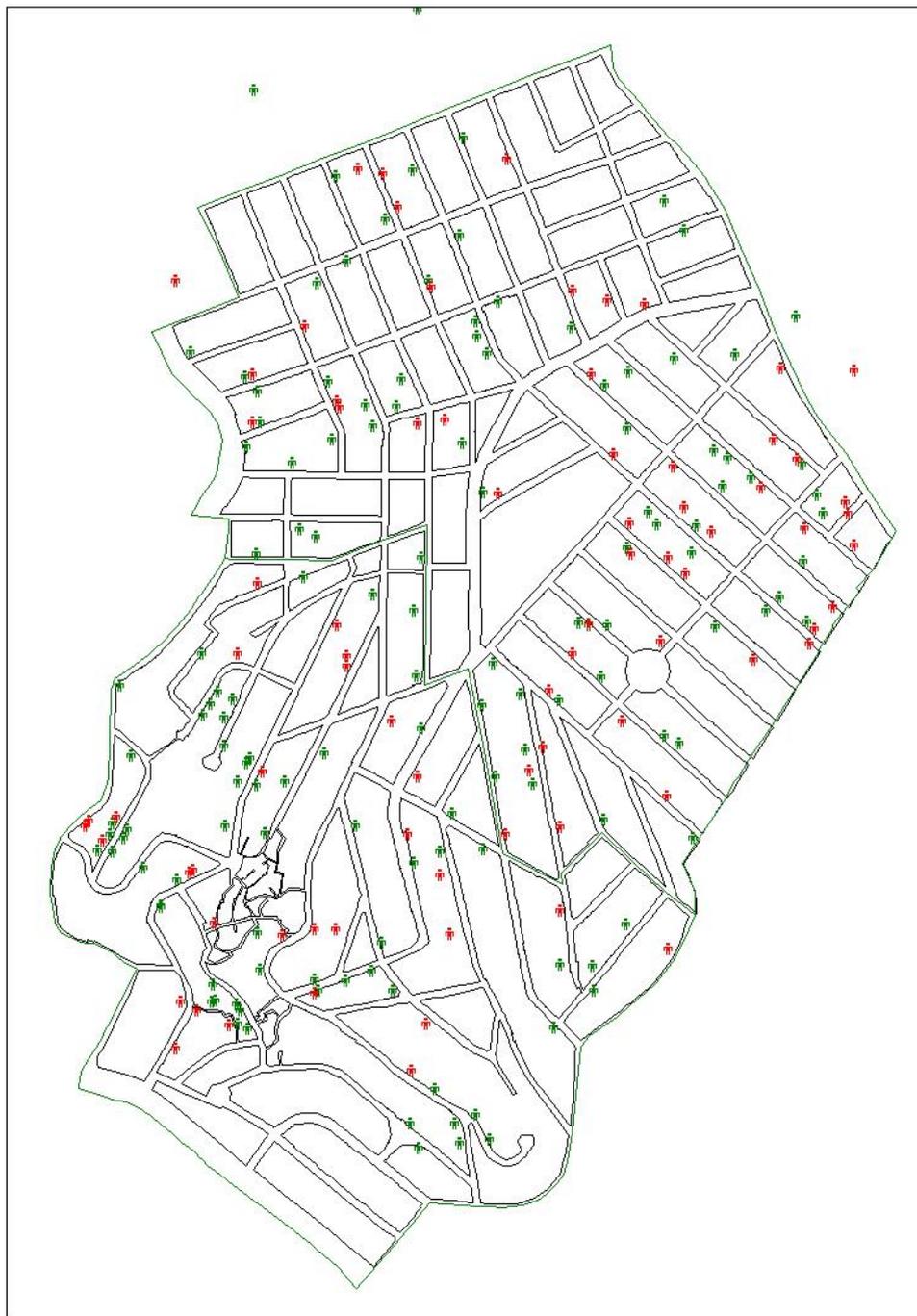


Figura 15: Mapa gerado mostrando a distribuição das crianças com resultados positivos (vermelho) e negativo (verde) na Área 2 localizada no Distrito Sanitário Noroeste em BH- MG.

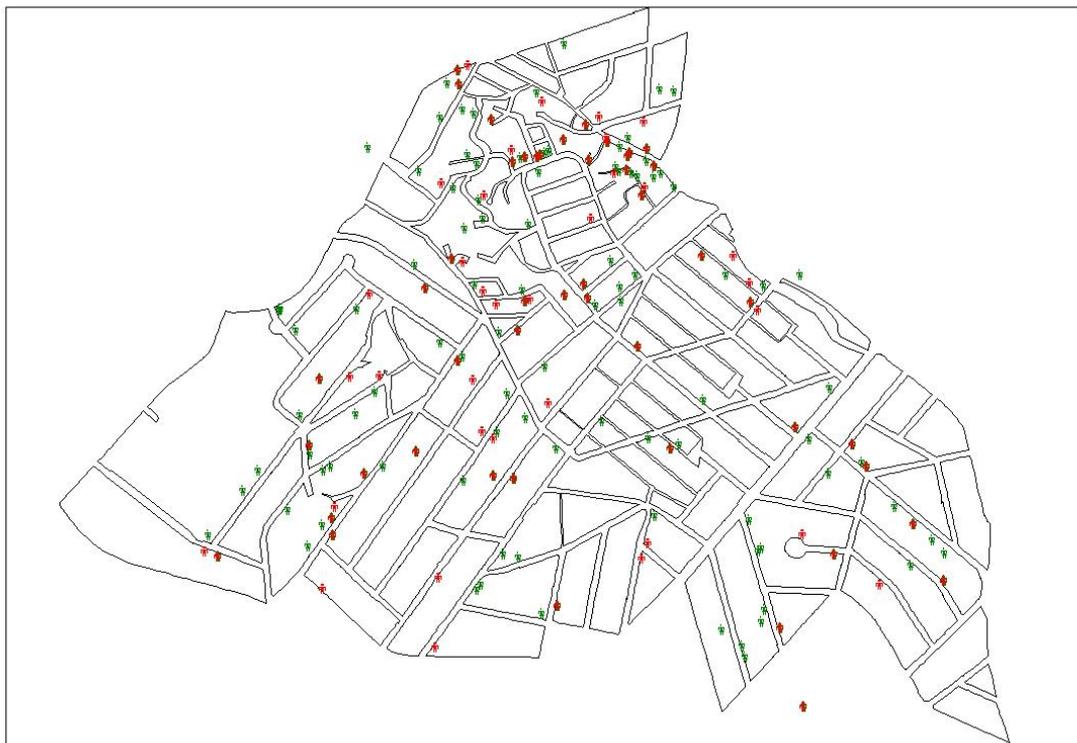


Figura 16: Mapa gerado mostrando a distribuição das crianças com resultados positivos (vermelho) e negativo (verde) na Área 3 localizada no Distrito Sanitário Venda Nova em BH- MG.

7.2.13 Acompanhamento das crianças participantes

As crianças consideradas positivas em pelo menos um dos exames sorológicos executados em 2012 foram convidadas em setembro de 2013 a realizar novos exames e receber atendimento médico. Para isso, tentou-se contato telefônico com os responsáveis pelas 304 crianças que apresentaram amostras positivas em algum dos testes sorológicos (ELISA-rk39 ou ELISA-AgS) no estudo transversal de 2012. Foram localizadas 65 crianças da Área 1, 70 crianças da Área 2 e 50 crianças da Área 3, totalizando 185 crianças. Essas crianças compareceram aos Centros de Saúde de cada área respectiva e tiveram amostra de sangue venoso coletada para a realização de hemograma. Elas foram ainda avaliadas clinicamente por médico pediatra contratado pelo projeto.

Os resultados dos hemogramas foram analisados pelos médicos contratados, e após serem associados aos dados dos exames clínicos, não foram encontradas alterações sugestivas da forma clínica da LV nessas crianças. As

alterações encontradas nos hemogramas eram, em sua maioria, relacionadas à anemia leve (de origem ferropriva) ou leucocitose discreta, sendo as mesmas encaminhadas para atendimento pediátrico direcionado no próprio Centro de Saúde.

8. DISCUSSÃO

8.1 Considerações gerais

No presente estudo foi possível estabelecer o risco relativo para a forma clínica da LV em todas as áreas de abrangência do município de Belo Horizonte. Demonstrou-se ainda, a existência da infecção assintomática por *L. infantum* de maneira semelhante em três áreas com riscos distintos para o adoecimento, mostrando que a transmissão está presente de maneira semelhante no município e independente dos casos clínicos.

Estudos sobre os fatores determinantes para a forma clínica da LV tem sido conduzidos no Brasil desde as décadas de 1950-1960 (DEANE e DEANE, 1954; DEANE e DEANE, 1962). Entretanto, devido à urbanização e ao aumento do número de casos, o estudo da infecção assintomática, em todos os aspectos, incluindo os fatores relacionados ao risco, vem sendo cada vez mais estimulado (BADARO *et al.*, 1986b; COSTA *et al.*, 1990; EVANS *et al.*, 1992; DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2008; MORENO *et al.*, 2009; ROMERO *et al.*, 2009; MOURA *et al.*, 2012).

Apesar de diversos estudos, ainda hoje, a epidemiologia da leishmaniose não está totalmente esclarecida, principalmente, em relação à ocorrência da doença em áreas urbanas, às altas taxas de letalidade verificadas e ao papel dos indivíduos assintomáticos no contexto da doença. A realização deste estudo em uma área densamente urbanizada e povoada, onde há um programa de controle específico sendo executado, trouxe diversas contribuições para compreender o perfil da infecção assintomática em uma metrópole.

Serão discutidos os aspectos relacionados ao delineamento e à metodologia utilizada na análise, limitações, seguidos pela discussão dos resultados encontrados.

8.2 Delineamento, condução do trabalho e limitações

O trabalho desenvolvido trata-se de um estudo ecológico, seguido por um estudo transversal.

No estudo ecológico, comparou-se a ocorrência dos casos clínicos confirmados para LV em um período de quatro anos entre as áreas de abrangência de BH. Considerando que nos estudos ecológicos não existem informações sobre a doença e exposição em nível do indivíduo, o risco relativo para a forma clínica da LV foi definido, tomando como unidade de análise as 147 áreas de abrangência de BH. Embora uma associação ecológica possa sugerir uma associação causal entre a exposição e a LV, a possibilidade do viés ecológico deve ser sempre lembrada como uma limitação para o uso de correlações.

Ao determinar o risco relativo por área de abrangência, partiu-se da premissa que todos os casos registrados para cada uma das áreas, tenham sido adquiridos realmente naquela área, ou seja, o indivíduo foi infectado na área de abrangência onde reside. Consequentemente, ao extrapolar a interpretação que os demais indivíduos residentes naquela área estariam expostos ao mesmo risco, corre-se o risco de viés ecológico— ou falácia ecológica – visto que uma associação observada entre agregados não significa, obrigatoriamente, a sua ocorrência em nível de indivíduos (MORGENSTERN, 1995). Entretanto, a disponibilidade de dados obtidos a partir de bancos secundários, disponíveis para uma série temporal de quatro anos e a possibilidade de determinar a localização geográfica, tornou o delineamento ecológico possível e adequado.

O estudo transversal mostrou-se adequado não somente para estimar a prevalência da infecção assintomática nas três áreas selecionadas, mas também para determinar fatores de risco relacionados à infecção. Além de fornecer uma melhor estimativa da ocorrência da infecção na população de estudo, esse delineamento permite avaliações posteriores da evolução para a doença. Os achados relacionados à infecção poderão auxiliar na avaliação das estratégias de controle.

Uma dificuldade enfrentada comumente nos estudos transversais é a limitação em relação à cronologia. Neste estudo, tanto as amostras biológicas quanto os dados coletados no questionário foram obtidos no momento da coleta, em 2012, o que não permite a avaliação temporal entre os fatores investigados e a

infecção por *L. infantum*. Sendo assim, nas interpretações das associações encontradas devem ser consideradas as possíveis limitações em estabelecer relação temporal, critério importante para as inferências causais.

Em estudos epidemiológicos, um dos principais aspectos a serem observados são os vícios (bias), definidos como erros sistemáticos introduzidos em qualquer uma das etapas do estudo (delineamento, condução ou análise) que tendem a produzir resultados que se afastam sistematicamente dos verdadeiros (GORDIS, 2009; SZKLO e NIETO, 2014). Prevenir e controlar os vícios são atitudes essenciais que devem estar presentes tanto na fase de delineamento do estudo quanto no monitoramento dos procedimentos de coleta e análises de dados. A seguir, serão discutidos alguns vícios e as alternativas adotadas para minimizar os possíveis efeitos neste trabalho.

8.3 Seleção amostral

Estabelecer o momento da vida em que os participantes que tiveram as suas amostras biológicas reativas adquiriram a infecção constitui uma das limitações do trabalho. Nesse sentido, a população de estudo selecionada foi de crianças com idade inferior a 10 anos de idade. A escolha das crianças para participar do estudo de prevalência da infecção é justificada pelo fato de indivíduos mais novos serem um melhor indicador de infecção recente. Além disso, as crianças, em geral, permanecem mais tempo na área de residência, o que reduz a chance de terem sido infectadas em outro local. E ainda, as crianças geralmente permanecem nos bairros por longos períodos de tempo, o que reduz a possibilidade de terem sido infectados em outras áreas geográficas.

Neste estudo, os casos clínicos notificados e analisados para o estabelecimento do risco relativo não estavam restritos às crianças, mas abrangeram a população em geral. Entretanto, aproximadamente 38% dos casos de LV relatados em BH entre os anos de 2002 e 2009 ocorreram em crianças com idade inferior a 10 anos (DE ARAUJO *et al.*, 2012), e no presente trabalho, a proporção de crianças entre os casos clínicos avaliados no estudo ecológico, entre 2009 e 2011, para definição das áreas foi de 24%. Esses dados mostram a elevada percentagem de crianças entre os indivíduos que adoeceram no período observado, sugerindo a adequação da análise de correlação ecológica.

Pode-se destacar como limitação do presente estudo a possível ocorrência do viés de seleção devido ao processo de amostragem. As residências contendo crianças a serem visitadas foram selecionadas considerando as famílias cadastradas pelas Equipes de Saúde da Família do SUS. É possível que nem todas as famílias residentes nas áreas estudadas sejam cadastradas ou frequentem as Unidades Básicas de Saúde. Entretanto, todas as áreas possuem alta cobertura pelo Programa de Saúde da Família (acima de 90%), o que minimiza esse risco e garante a representatividade da população de crianças de cada área e a validade externa deste estudo.

8.4 Confiabilidade dos resultados sorológicos

Em relação aos dados dos exames sorológicos, alguns estudos já mostraram que o ensaio de ELISA não é uma técnica acurada para o diagnóstico da infecção assintomática, podendo, inclusive, subestimar as taxas de positividade, sendo mais adequado para a identificação de indivíduos que apresentem a forma clínica da LV (DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008; MORENO *et al.*, 2009). Entretanto, essa técnica foi escolhida como método de triagem por ser mais viável em amostras numerosas provenientes de estudos realizados a campo, e para minimizar esse efeito, foram associados dois antígenos diferentes, o que aumentou a sensibilidade de detecção (MICHEL *et al.*, 2011).

Outro aspecto verificado neste estudo foi a baixa concordância entre os testes diagnósticos utilizados. Das 304 crianças consideradas positivas em pelo menos uma das técnicas, apenas 31 foram positivas em ambos os ensaios sorológicos ($\kappa < 0,1$). Esse baixo índice de concordância entre as técnicas pode ser explicado pelos baixos títulos de anticorpos circulantes no sangue e devido ao pequeno número de parasitos encontrados em assintomáticos, o que já foi sugerido por outros autores (PIARROUX *et al.*, 1994; MORENO *et al.*, 2009; ROMERO *et al.*, 2009; DOS SANTOS MARQUES *et al.*, 2012). As discordâncias entre as técnicas sorológicas comprovam que os antígenos reconhecidos por pacientes assintomáticos são muito variáveis e que a utilização isolada de métodos sorológicos pode subestimar as verdadeiras taxas de positividade.

Gontijo e Melo (2004) referenciaram o método ELISA como pouco preciso na detecção de assintomáticos. Romero *et al.* (2009) realizaram um estudo comparativo de técnicas sorológicas em vários grupos de indivíduos, incluindo os

assintomáticos provenientes de área endêmica. Os resultados encontrados pelo referido estudo não permitiram estabelecer um método de escolha para o diagnóstico da infecção em assintomáticos devido às baixas concordâncias verificadas. O valor kappa por eles encontrado entre ELISA-AgS e ELISA-rk39 também foi abaixo de 0,1. Limitação semelhante da técnica ELISA na detecção de assintomáticos pode ser verificada em inquéritos envolvendo a prevalência de LV na população canina (BERRAHAL *et al.*, 1996; REALE *et al.*, 1999; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2001; LACHAUD *et al.*, 2002).

A complexidade da medição da infecção nos indivíduos assintomáticos em áreas endêmicas pode ser considerada um desafio. Embora a sorologia seja o método de escolha em diversos estudos envolvendo o grupo dos assintomáticos, a capacidade dos testes sorológicos em detectar anticorpos de *L. infantum* foi avaliada até então, principalmente, no diagnóstico da forma clínica da LV, situação em que apresentam um desempenho satisfatório (BRAZ *et al.*, 2002; CARVALHO *et al.*, 2003; BOELAERT *et al.*, 2004; CHAPPUIS *et al.*, 2006; PEDRAS *et al.*, 2008; MAIA *et al.*, 2012).

As altas taxas estimadas nos grupos de indivíduos saudáveis e a ausência de sinais de evolução para a forma clínica nos faz refletir sobre a acurácia dos métodos empregados. Diversos estudos mostram que as pessoas saudáveis com sorologia positiva para a LV raramente evoluem para a forma clínica (NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005; MORENO *et al.*, 2006; DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008; MORENO *et al.*, 2009; CARNEIRO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2011). Na ausência de um padrão-ouro para medir a infecção, é difícil saber se esses indivíduos soropositivos que permanecem saudáveis ao longo do tempo foram realmente infectados com a *L. infantum* ou se os resultados da sorologia teriam sido resultados falso-positivos, ou ainda, se teriam detectado uma infecção auto-controlada (SINGH *et al.*, 2014).

Portanto, a intensificação dos esforços para melhorar a caracterização e a definição da infecção assintomática por *L. infantum* deve ser considerada uma prioridade e permitiria entender o que seria o "caso assintomático" em regiões endêmicas.

8.5 Coleta de informações

O viés de informação pode ter ocorrido devido à utilização de questionários como instrumento de coleta de dados. A fim de minimizar os efeitos desse viés, foi realizado um treinamento com a equipe de entrevistadores anteriormente à fase de campo, no qual cada item foi explicado de maneira didática. E ainda, foi elaborado e entregue a cada profissional contratado um manual de interpretação e aplicação do questionário contendo todos os procedimentos a serem seguidos para cada pergunta (anexo 7).

As informações relatadas pelo entrevistado dependem do grau de parentesco com a criança, pois na maioria das vezes, a mãe é quem detém a maioria das informações. Outro fator que pode comprometer a qualidade das informações prestadas é que as mesmas dependem da memória do respondente (viés de memória) e da importância que o mesmo confere ao assunto relatado.

Os dados relacionados à renda e ao status socioeconômico apresentaram os maiores índices de perda, uma vez que alguns entrevistados não responderam às questões diretas que envolviam valores monetários. Para minimizar esse vício de informações, foi utilizado o indicador de classificação CCEB 2012 (ABEP, 2012), que avalia a renda indiretamente, por meio da identificação dos bens possuídos pela família, escolaridade do chefe da família e presença de empregada doméstica, gerando um escore de pontos que possibilita a distribuição da população entre classes de renda, mesmo que de forma indireta.

8.6 Avaliação de perdas

Embora o objetivo deste estudo não tenha sido o seguimento dos indivíduos (coorte), o acompanhamento após um ano foi realizado, não apenas por questões éticas, mas também para avaliar se havia qualquer indício de evolução para a forma clínica.

Após um ano da realização da coleta das amostras biológicas, foram realizados novos exames nas crianças que apresentaram resultados positivos à sorologia. Nenhuma criança em seguimento desenvolveu qualquer sinal clínico ou sintoma da forma clássica da LV. Esses resultados concordam com outros pesquisadores que seguiram clinicamente indivíduos assintomáticos, com resultados positivos pelo ELISA-rK39, no Brasil. Estes autores também observaram

que nenhum dos indivíduos seguidos desenvolveu a doença (NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005; MORENO *et al.*, 2006; DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008; MORENO *et al.*, 2009; CARNEIRO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2011). Já na Índia, foi observado um perfil diferente no seguimento de indivíduos assintomáticos infectados por *L. donovani*. Singh *et al.* (2002) demonstraram que 69% dos indivíduos com amostras sororreagentes ao ELISA-rK39, desenvolveram a forma clínica da LV em um período de 12 meses. A ausência de sinais e sintomas clínicos de leishmaniose visceral já foi verificada em indivíduos infectados pela *L. infantum* identificados por testes moleculares, em longo período de acompanhamento (COSTA *et al.*, 2002; DE GOUVEA VIANA *et al.*, 2008; CARNEIRO *et al.*, 2011).

Foi observada uma perda no seguimento das crianças de 39,2%. Entretanto, pode-se afirmar que as crianças não encontradas no momento do acompanhamento não desenvolveram a forma clínica da LV, tendo em vista que não houve casos clínicos provenientes dessas áreas notificados no SINAN durante o intervalo cronológico entre a visita inicial e o acompanhamento.

8.7 Discussão do Estudo Ecológico

O estudo ecológico realizado na primeira parte deste trabalho obteve como resultado um mapa (figura 04) gerado a partir da distribuição dos casos clínicos que mostrou o RR para a LV desigual entre as 147 AA de BH: 76 delas (51,7%) apresentaram valores de RR superiores ou iguais a 1,01, 46 AA (31,3%) apresentaram RR mediano (0,72 -1,01) e 25 (17,0%) apresentaram menor risco.

A abordagem *Bayesiana* mostrou-se adequada para o estudo do risco relativo em Belo Horizonte. Ao estimar o risco de uma pequena área, esse método tem como fundamento o uso de informação das outras áreas que compõem a região de estudo diminuindo, assim, o efeito das flutuações aleatórias não associadas ao risco. Isto é possível por meio de técnicas de inferência *Bayesiana*. Ao levarem em conta a correlação espacial entre áreas vizinhas, os mapas resultantes são mais suaves e mais informativos (ASSUNCAO *et al.*, 1998).

Diferentemente dos estudos experimentais e de coorte, nos quais ocorre somente a comparação entre grupos expostos e não expostos, o risco relativo calculado neste estudo ecológico refere-se à razão entre a probabilidade dos indivíduos de uma área de abrangência ser ou ter um caso clínico de leishmaniose

visceral e a probabilidade dos indivíduos de uma área de abrangência ser caso clínico de LV se todos os casos se distribuíssem homogeneamente no município de Belo Horizonte. A partir dessa abordagem, é possível saber se em uma área há mais ou menos casos de LV em relação ao que seria esperado se não houvesse concentrações de casos em algumas AA em detrimento de outras, ou seja, se todos os casos da cidade se distribuíssem homogeneamente.

O risco relativo obtido por meio do estudo ecológico mostrou-se desigual no município. Essa heterogeneidade do risco para o adoecimento também já foi verificada em BH em estudos recentes, que sugeriram alguns fatores de risco relacionados à forma clínica da LV tais como: altitude (ELNAIEM *et al.*, 2003; MARGONARI *et al.*, 2006; SARAIVA *et al.*, 2011), maior concentração de cães sororeagentes (SARAIVA *et al.*, 2011; DE ARAUJO *et al.*, 2013), presença de animais domésticos (GAVGANI *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2006); condições socioeconômicas e escolaridade (DE ARAUJO *et al.*, 2013).

8.8 Discussão do Estudo Transversal- Prevalência de assintomáticos

Embora as atuais estratégias de controle da LV no Brasil priorizem a prevenção da ocorrência de casos sintomáticos de LV, é importante, a partir de uma perspectiva de saúde pública, entender o papel de casos assintomáticos na manutenção da infecção em áreas urbanas e identificar fatores de risco que poderiam levar à progressão da doença (Moreno *et al.*, 2006).

No estudo transversal, realizou-se a comparação das taxas de prevalência da infecção assintomática nas crianças residentes em áreas distintas e verificou-se a similaridade entre os valores encontrados: Área 1: 34,9% , Área 2: 29,3%, e Área 3: 33,5%.

A comparação entre o risco relativo e a prevalência da infecção entre as áreas foi realizada primeiramente considerando a possível diferença de prevalência da infecção por *L. infantum* entre as crianças residentes nas três áreas estudadas e, posteriormente, utilizando a residência como unidade de análise. Conforme apresentado nas tabelas 19, 20 e 21, após realizar as análises por meio do teste do qui-quadrado e da regressão logística com o ajustamento por idade, não houve diferença das taxas de prevalência de infecção entre as áreas de diferentes riscos

para o adoecimento por LV, o que indica não haver relação entre o adoecimento e os níveis de transmissão nas áreas.

Considerando que as áreas apresentaram características, predominantemente, homogêneas, há uma tendência em apontar os fatores individuais tais como fatores genéticos e nutricionais (KARPLUS *et al.*, 2002; ALONSO *et al.*, 2007; MACIEL *et al.*, 2008; DE ALMEIDA *et al.*, 2011) como os principais responsáveis pelo adoecimento ou agravamento do quadro clínico do indivíduo infectado.

Foi possível perceber um aumento da prevalência de infecção nas crianças ao associar as técnicas ELISA-AgS (6,9%) e ELISA-rk39 (28,9%). Considerando as amostras positivas em uma e/ou em outra técnica, o valor de prevalência da infecção por *L. infantum* passou para 32,5%, como pode ser verificado na tabela 19. Esse aumento da prevalência deve-se ao fato de o número de amostras concordantes entre os testes ser pequeno. Além disso, sabe-se que a associação de métodos diagnósticos em paralelo provoca aumento da sensibilidade, ou seja, a quantidade de amostras positivas aumenta quando ocorre a combinação de técnicas e são selecionadas as reativas por um ou mais métodos. Conseqüentemente, aumenta-se a probabilidade de conseguir maior abrangência da detecção dos indivíduos assintomáticos na região onde ocorre a transmissão (MORENO *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2008).

As altas taxas observadas permitem considerar que a existência de indivíduos assintomáticos infectados por *L. infantum* em áreas endêmicas poderia atuar como um interessante indicador da presença e extensão da transmissão do parasito que, nas áreas urbanas, tem o cão como principal reservatório (CALDAS *et al.*, 2002; COSTA *et al.*, 2002; ROMERO *et al.*, 2009).

A ocorrência de indivíduos assintomáticos é frequentemente reportada em estudos realizados em áreas endêmicas no Brasil, sendo, na maioria das vezes, mais numerosa do que a ocorrência de casos clínicos (BADARO *et al.*, 1986b; COSTA *et al.*, 2002; MORENO *et al.*, 2006; SOUZA VMM, 2008). Identificar e entender a relevância da infecção assintomática no ciclo de transmissão do parasito é, atualmente, uma questão muito importante para o controle da LV em áreas urbanas (ROMERO e BOELAERT, 2010).

A organização mundial de saúde enumerou em 2010 alguns aspectos que devem ser observados para que um hospedeiro seja considerado um reservatório

em potencial da LV. Primeiramente, um hospedeiro reservatório deve ser numeroso e possuir longevidade, sendo capaz de fornecer uma fonte significativa de alimentos para os flebotomíneos. Em segundo lugar, os contatos entre os hospedeiros e os flebotomíneos devem ser frequentes o suficiente para aumentar a chance da transmissão do parasita. Em terceiro, a proporção de indivíduos hospedeiros deve ser considerável, geralmente superior a 20%. Em quarto lugar, o curso da infecção deve ser longo o suficiente e não patogênico para permitir a sobrevivência dos parasitas ao longo do tempo. Finalmente, as cargas de parasitas devem estar presentes em quantidade suficientes na pele e no sangue dos hospedeiros para serem infectantes aos flebotomíneos (WHO, 2010).

Os seres humanos que vivem em zonas endêmicas da LV causada por *L. infantum*, em geral, cumprem os quatro primeiros critérios. Diferentemente das altas cargas parasitárias verificadas no sangue de pacientes com forma clínica da doença ativa (entre 32 e 188.700 parasitas/mL de sangue por PCR quantitativo), números muito baixos de parasitas (0-56 parasitas /mL de sangue por PCR quantitativo) são detectados no sangue de pacientes infectados assintomáticos (MARY et al., 2004; DOS SANTOS MARQUES et al., 2012).

Costa et al. (2002) compararam pacientes assintomáticos com diferentes históricos de contato com a *L. infantum*, sendo 21 indivíduos tratados e curados para a forma clínica, 27 pessoas sem histórico clínico, mas possuindo teste cutâneo positivo, e 101 pessoas que viviam em agregados familiares de 24 pacientes que estavam em tratamento para LV ativa. Os resultados apontaram que somente oito indivíduos do grupo que tinha contato com pacientes com a forma clínica da LV ativa apresentaram DNA de *Leishmania* no sangue, e poderia ser infectante para o vetor.

Apesar de sabidamente menos infecciosos para o vetor, a grande proporção desses indivíduos em áreas endêmicas reflete a necessidade de uma avaliação mais aprofundada sobre a sua possível contribuição como um reservatório para a transmissão da *L. infantum* (COSTA et al., 2002; MICHEL et al., 2011). Estes autores recomendam, inclusive, a utilização do xenodiagnóstico em indivíduos que apresentam a infecção assintomática por *L. infantum*. Entretanto, a utilização deste método é controversa e merece uma discussão quanto aos aspectos éticos; por ser um método não recomendado para o diagnóstico da LV, ser invasivo, e dificilmente aceito pela população. A melhor alternativa para o entendimento do

papel do indivíduo assintomático como reservatório seria a utilização de técnicas sorológicas e moleculares associadas à resposta imune destes indivíduos.

Considerando que a segunda parte do presente estudo foi conduzida em três áreas com diferentes riscos para o adoecimento, a similaridade das taxas de prevalência encontradas permitem extrapolar a interpretação para outras regiões, indicando que a transmissão está presente em níveis parecidos, independentemente das características distintas e da localização das áreas dentro do município.

Os mapas de georreferenciamento gerados de acordo com os resultados dos exames sorológicos realizados mostraram uma distribuição abrangente dos indivíduos assintomáticos ao longo das três áreas estudadas. Isso sugere que as condições para manutenção do ciclo de transmissão do parasito causador da LV encontram-se presentes, independentemente da área e do risco para o adoecimento ser distinto.

8.9 Discussão do Estudo Transversal- Fatores de risco

As características individuais das crianças participantes do estudo foram comparadas em uma análise descritiva. Em relação à idade das crianças, foi possível observar que a Área 2 apresentou crianças com maior média de idade (64,67 meses, \pm 27,82) quando comparada às demais áreas (ambas apresentando média de aproximadamente 47 meses). Isso se deve ao fato de, simultaneamente a este, estar ocorrendo um outro estudo conduzido pelo mesmo grupo, que prevê uma continuidade na avaliação do Programa de Controle em algumas regiões de BH, estando a referida área entre elas. Dessa forma, as análises comparativas foram executadas acrescentando-se aos modelos a variável média de idade das crianças residentes no domicílio. Ao realizar este ajustamento por idade, não foram observadas diferenças nas taxas de prevalências de infecção entre as áreas.

Conforme demonstrado na tabela 5, observou-se que a maioria das crianças permanece no intradomicílio a maior parte do tempo, tanto durante o dia (41,9%), quanto no período crepuscular noturno (83,5%). Mesmo que grande parte da população de crianças estudadas mantenha o hábito de não se expor ao vetor no peridomicílio, os achados relacionados à prevalência da infecção assintomática (27,4%), sugerem que o vetor esteja adaptado ao ambiente intradomiciliar. Missawa *et al.* (2008) (MISSAWA *et al.*, 2008), observou através de capturas

sistemáticas mensais em área de transmissão de leishmaniose visceral no município de Várzea Grande (MT) que das 104 fêmeas de *Lutzomyia longipalpis* ingurgitadas capturadas, 32 (30,8%) foram capturadas no intradomicílio e 72 (69,2%) no peridomicílio, indicando a adaptabilidade do vetor ao intradomicílio.

Os dados socioeconômicos apresentados na tabela 06 mostraram que a Área 1 apresenta maior número de indivíduos com nível superior de escolaridade (11,9%) em relação às demais áreas. Essa mesma área apresenta ainda um maior número de indivíduos com renda acima de 7 salários mínimos (3,9%). Considerando que a referida área foi classificada como baixo risco, de acordo com o número de casos clínicos registrados, os dados relativos à renda e escolaridade corroboram com os fatores de risco para a doença encontrados na literatura. Ressalta-se que renda e educação estão ligadas aos vários problemas de saúde e também estão relacionadas entre si, de maneira que maior tempo de escolaridade e melhores condições sócio-econômicas estão, geralmente, associadas. Em Belo Horizonte, Borges *et al.* (2008) afirmaram que um melhor nível de escolaridade diminuiria o risco de se ter LVH. Os achados desse estudo mostraram que ter conhecimento sobre a leishmaniose visceral minimizou o risco de adoecer (BORGES *et al.*, 2008). A forte relação entre a ocorrência de doenças em geral e os perfis cultural, nutricional e sócio-econômico da população atingida, remetem à questão do controle para além das barreiras pertencentes ao contexto ambiental em que a doença ocorre.

Característica comum encontrada nas três áreas estudadas é o fato da maior parte das crianças participantes do estudo residirem em núcleos familiares, ou seja, lotes que possuem mais de uma residência (tabela 09). Caldas *et al.* (2002) e Nascimento *et al.* (2005) relatam que a presença da LV humana em vizinhos pode ser considerada um fator de risco para a doença (CALDAS *et al.*, 2002; NASCIMENTO MDO *et al.*, 2005). Dessa maneira, a proximidade dos vizinhos residentes em pequenos aglomerados pode favorecer a presença do vetor, pela maior disponibilidade de alimentação, abrigo, e iluminação noturna.

A tabela 15 apresenta os dados relacionados ao conhecimento do vetor. Moreno *et al.*, 2006 (MORENO *et al.*, 2006) relata associação entre presença de vetor e infecção assintomática. Pode-se perceber que apenas uma minoria de 28,7% dos participantes souberam apontar de maneira correta o inseto vetor

Lutzomyia longipalpis. Esse dado mostra a falta de conhecimento da população participante sobre o vetor, o que poderia ser desfavorável ao controle da LV. (BORGES *et al.*, 2008).

Tendo em vista que a dispersão das fêmeas do flebotomíneo pode atingir até 241 metros para efetuar o seu repasto sanguíneo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013), conhecer as características da vizinhança torna-se muito importante. No presente trabalho, foram avaliadas as características dos vizinhos mais próximos (laterais, frente e fundos) que poderiam favorecer a permanência dos vetores tais como: a presença do cão, a presença de quintais ou de terrenos baldios. Os dados apontaram que grande parte das residências apresentam algum vizinho que possui cão (95,5%) e 59,7% são cercadas por imóveis que possuem quintal (Tabela 16).

No modelo logístico multivariado final das variáveis individuais para avaliação de fatores de risco considerando como variável resposta a infecção das crianças (“criança infectada”), apenas a variável relacionada à idade superior a 8 anos permaneceu significativa, independentemente da área de residência, sugerindo que crianças mais novas têm 88% a mais de chances de serem infectadas. No Brasil, as diferenças já observadas em relação à idade estão relacionadas a casos clínicos de LV (BELO *et al.*, 2013), verificando-se a ocorrência de 80% dos casos em crianças com menos de 10 anos (MARZOCHI *et al.*, 1994; COSTA *et al.*, 2002). Guimarães *et al.* (2015), ao analisar os casos registrados de LV em um período de 9 anos em Rondonópolis- MS, encontrou uma maior incidência da doença em crianças de 1 a 4 anos de idade, sendo esse grupo etário responsável por aproximadamente 29% dos casos registrados (GUIMARAES *et al.*, 2015). A susceptibilidade desta faixa etária pode estar associada ao estado imunológico ainda em processo de desenvolvimento.

A regressão logística multinível foi utilizada para avaliação da existência de associação entre a presença de infecção e as variáveis analisadas, considerando em um nível a influência do domicílio e em outro nível, as características da criança. A escolha deste modelo permitiu controlar o grau de dependência de variáveis de diferentes níveis hierárquicos e suas interações. Esta modelagem contempla simultaneamente múltiplos níveis de agregação, tornando mais estáveis os erros-padrão, os intervalos de confiança e os testes de hipóteses (GOLDSTEIN, 1995).

A presença de quintal na vizinhança foi uma das variáveis mantidas no modelo logístico multivariado para os aspectos coletivos e no modelo logístico multinível, considerando-se a residência infectada como variável resposta (tabela 28). Os resultados mostraram que o fato de possuir vizinhos com quintal, aumenta entre 14% (modelo multinível) e 18% (modelo logístico multivariado) as chances da casa se tornar "positiva", ou seja, chances de haver uma infecção naquela residência. Esse dado corrobora com os achados disponíveis na literatura referente à ecologia dos vetores, considerando o poder de dispersão do flebótomo, associado à maior disponibilidade de abrigo e ambiente adequado para a sua reprodução em residências que possuem quintais (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013). Nesse sentido, reforça-se a importância de um manejo ambiental adequado para que o controle vetorial seja executado de maneira eficaz.

A família possuir veículo próprio também foi um fator associado à proteção na regressão logística multivariada para identificar fatores de risco para casa "infectada". A posse de carro neste caso pode ser considerada uma variável *proxy* ou indicativa de renda e de poder econômico. Entende-se que famílias que possuem carro, pertencem à classe econômica mais elevada quando comparadas a famílias que não possuem carro. Logo, em residências de famílias de maior nível econômico, há menor chance de ocorrer infecção da criança por *L. infantum* ("residência infectada") e crianças de famílias com maior classe econômica têm menor chance de infecção. A baixa renda e condições socioeconômicas precárias podem contribuir para elevação do índice de infecção por *L. infantum* em populações de regiões endêmicas. Oliveira *et al.* (2008) identificaram a baixa renda familiar como fator de risco para infecção assintomática em contatos familiares de pacientes com LV. Barão *et al.* (2007) também defende que a infecção está relacionada com baixa renda, precárias condições sanitárias e de moradia, bem como está concentrada nas áreas mais pobres. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos (CALDAS *et al.*, 2001; BARAO *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2008; BELO *et al.*, 2014).

Em estudo conduzido para avaliar a prevalência e os fatores de risco associados à infecção por *L. infantum* em cães em Belo Horizonte, Coura-Vital *et al.* (2011), também encontraram baixa renda (<1 salário mínimo), como fator de risco associado a infecção de cães (COURA-VITAL *et al.*, 2011). Em um estudo

ecológico conduzido por Araújo *et al.* (2013) em Belo Horizonte, MG, também foi evidenciada a associação entre o risco relativo para a leishmaniose visceral e a renda familiar (DE ARAUJO *et al.*, 2013).

8.10 Considerações finais

As taxas de prevalência apresentadas nesse trabalho, bem como a distribuição das crianças assintomáticas nas áreas estudadas, indicam que, independentemente do risco para o adoecimento, a infecção por *L. infantum* em áreas com diferentes riscos para a forma clínica atinge parcela significativa da população de crianças em Belo Horizonte. Portanto, pode-se afirmar que as condições para a transmissão estão presentes de maneira homogênea no município e que os fatores relacionados ao adoecimento são distintos e provavelmente relacionados às características individuais.

No Brasil, o PVC-LV (BRAZIL, 2006) trabalha com a frequência de casos clínicos de LV humana, para classificação das áreas segundo os níveis de transmissão. Entretanto, a necessidade de identificação mais oportuna de áreas prioritárias para controle torna o estudo da prevalência de infecção humana uma ferramenta interessante para se avaliar a extensão da transmissão do parasito. Entender a dinâmica da leishmaniose visceral e seus diversos aspectos em um ambiente urbano tornou-se um desafio que, certamente, poderá esclarecer e trazer alternativas para um controle mais efetivo desta endemia nos municípios brasileiros.

9. Conclusões

- A abordagem *Bayesiana* utilizada na análise do estudo ecológico minimizou a instabilidade resultante das taxas brutas de áreas geográficas menos populosas e possibilitou a estimativa do risco relativo para o adoecimento em todo o município Belo Horizonte.
- O estudo transversal permitiu identificar a prevalência da infecção assintomática por *L .infantum* entre crianças residentes em três áreas distintas de Belo Horizonte. Esse desenho também permitiu identificar fatores de risco relacionados à infecção.
- As discordâncias entre os testes sorológicos sugerem que embora tenha-se utilizado os métodos diagnósticos mais indicados para triagem atualmente, as formas de diagnóstico disponíveis ainda não são mais adequados para a identificação de infecção assintomática, e que estabelecer a melhor maneira de se definir a infecção em áreas endêmicas deve ser considerada uma prioridade.
- Na residência, são fatores associados à infecção assintomática de uma criança, a presença de quintais na vizinhança, e a posse de carro pela família como indicador de renda. A menor idade foi um fator individual relacionado à infecção da criança.
- O resultado positivo nos testes sorológicos em indivíduos residentes nas áreas estudadas não sugere um risco de progressão da infecção para a forma clínica da leishmaniose visceral, tendo em vista que as crianças acompanhadas não desenvolveram nenhum sinal ou sintoma clínico da doença.
- Embora o risco para o adoecimento tenha sido diferente nas três áreas estudadas, foi evidente a semelhança nas taxas de prevalência de infecção entre as crianças avaliadas. Os resultados sugerem que o risco para a infecção se distribui homoganeamente no município de BH e não acompanha o risco para o adoecimento.

10. Anexos

Anexo 01: Parecer do Comitê de Ética - UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 03903712.2.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Mariângela Carneiro**
Departamento de Parasitologia
Instituto de Ciências Biológicas- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 01 de agosto de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da associação entre o risco para leishmaniose visceral e fatores ambientais, socioeconômicos e sanitários em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010 a 2012**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo 02: Parecer consubstanciado Comitê de Ética - CPqRR-FIOCRUZ/MG

CENTRO DE PESQUISAS
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da associação entre o risco para leishmaniose visceral e fatores ambientais, socioeconômicos e sanitários em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010 a 2013.

Pesquisador: MARIÂNGELA CARNEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03903712.2.3001.5091

Instituição Proponente: PRO REITORIA DE PESQUISA

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 594.826-0

Data da Relatoria: 25/11/2012

Apresentação do Projeto:

O estudo busca relação entre fatores ambientais, socioeconômicos e sanitários e o risco para leishmaniose visceral em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010 a 2013. Sabe-se que a LV humana ocorre em todas as nove regionais de Belo Horizonte, assim vários questionamentos surgem na tentativa de melhor entender as possíveis razões para que moradores de determinadas áreas estejam sob maior risco de desenvolver LV, enquanto residentes de outras áreas possuem menor risco, mesmo que haja registros de casos clínicos na região. Vários trabalhos identificam a modificação ambiental, a adaptabilidade do vetor e as condições de saneamento das grandes cidades como fatores de importante contribuição para o estabelecimento da LV em ambientes urbanos. Acredita-se que a associação entre os casos clínicos e assintomáticos humanos, sorreatividade dos cães e adaptabilidade do vetor na região, juntamente com acompanhamento detalhado das características ecológicas, socioeconômicas e sanitárias das regiões onde há diferença no risco de adoecer, permitiria o melhor entendimento dos fatores que resultaram no atual perfil da LV na cidade de Belo Horizonte. Ademais, segundo o Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) (Brasil, 2006), em áreas de transmissão, devem ser realizadas de maneira periódica análises dos indicadores epidemiológicos, operacionais, entomológicos, entre outros, para avaliar a efetividade das medidas de controle e a

Endereço: Avenida Augusto de Lima, 1715
Bairro: Barro Preto CEP: 30.190-002
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3349-7825 Fax: (31)3349-7825 E-mail: cep@cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

CENTRO DE PESQUISAS
RENÉ RACHOU/FUNDAÇÃO
OSWALDO CRUZ/ CPQRR/



Continuação do Parecer: 594.029-0

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é viável e está bem estruturada, contendo os requisitos indispensáveis e necessários para sua execução e finalização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou o termo pendente com aprovação da Chefia do Departamento da Parasitologia

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na data de emissão do parecer emitido pelo CEP da UFMG, encontravam-se pendentes (2) pareceres de instituições coparticipantes.

Tendo em vista a aprovação pelo CEP da UFMG, acompanhamos o parecer favorável daquele CEP

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Colocado em discussão o parecer do relator, o Comitê de Ética do Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ Minas decidiu acompanhar o parecer favorável do CEP da UFMG.

BELO HORIZONTE, 03 de Junho de 2014

Assinado por:

Naftale Katz
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 594828 gerado na data 11/04/2014 21:37:04, onde o número CAAE foi alterado de 03903712.2.0000.5091 para 03903712.2.3001.5091.

Endereço: Avenida Augusto de Lima, 1715
Bairro: Barro Preto CEP: 30.190-002
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3340-7825 Fax: (31)3340-7825 E-mail: cepsh-cpqrr@cpqrr.fiocruz.br

Anexo 03: Termo de Aprovação pela Câmara do ICB-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGIA

Ilma. Sra.
Dra. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa
Universidade Federal de Minas Gerais

Prezada Senhora,

A Câmara do Departamento de Parasitologia, no dia 12 de março de 2012, aprovou o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da influência de fatores ambientais, sanitários e socioeconômicos na determinação do risco para Leishmaniose Visceral em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010 a 2013", coordenado pela Professora Mariângela Carneiro, e está de acordo com o parecer emitido para o Comitê de Ética.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marcos Pezzi Guimarães'.

Prof. Marcos Pezzi Guimarães
Chefe do Departamento de Parasitologia
ICB/UFMG

Marcos Pezzi Guimarães
Chefe do Dep. de Parasitologia
ICB / UFMG

Anexo 04: Termo de Concordância de Instituição Coparticipante- SMSA-BH

**Termo de Concordância da Instituição Co-participante**

O projeto de pesquisa "Avaliação da associação entre o risco para leishmaniose visceral e fatores ambientais, socioeconômicos e sanitários em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010 a 2012" será coordenado pela Dra. Mariângela Carneiro, responsável pelo Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e parasitárias do ICB/UFMG.

Este estudo contará com a parceria da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, representado pela Dra. Lúcia Maria Miana Mattos Paixão, gerente de Epidemiologia e Informação, que tem conhecimento do projeto a ser executado e oferecerá o apoio necessário a sua realização.

De acordo.


Dra. Lúcia Maria Miana Mattos Paixão
Gerente de Epidemiologia e Informação
Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte

Lúcia Maria Miana Mattos Paixão
FM - 35.657-3
Comite de Epidemiologia e Informação

Anexo 5: Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG
Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE - PBH

Consentimento Livre e Esclarecido - Crianças e menores de 18 anos

Convite para participar

Seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade, cujo nome é _____ está convidado(a) para participar, voluntariamente, do Projeto "Avaliação da associação entre o risco para leishmaniose visceral e fatores ambientais, socioeconômicos e sanitários em diferentes áreas de Belo Horizonte, Minas Gerais."

Leia e/ou ouça atentamente as informações a seguir antes de dar o seu consentimento.

Informações sobre o Estudo

A Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte estão realizando uma pesquisa com crianças residentes nas Áreas de Abrangência dos Distritos Sanitários em Belo Horizonte. O objetivo deste estudo é o de avaliar o risco de adoecimento por Leishmaniose Visceral em sua região. Será também realizada uma avaliação da transmissão da infecção humana em crianças menores de seis anos. Os resultados deste estudo irão auxiliar nas ações de prevenção e controle da doença na cidade. Sua casa e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade foram escolhidos por sorteio, usando um método científico para obtenção de uma amostra representativa da população desse Distrito Sanitário em Belo Horizonte.

Sua participação

Ao concordar com a participação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade você permitirá que:

1. Seja realizada uma entrevista confidencial com perguntas sobre as características pessoais de seu filho(a); sexo, idade, escolaridade, condição socioeconômica da família; características da residência incluindo todos os anexos, construções e lixo no quintal; armazenamento e disposição do lixo doméstico; destino das águas servidas; existência de áreas em erosão próximas à residência; presença de animais domésticos; conhecimento sobre leishmanioses canina e humana e vetores; fatores relacionados às medidas de controle da doença.
2. Seja coletada de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade uma pequena quantidade de sangue por punção capilar na ponta do dedo da mão para pesquisa de anticorpos (células de defesa do corpo humano) para a Leishmaniose Visceral e fragmentos do parasito transmissor.

A entrevista dura em torno de 30 minutos e a coleta de sangue cerca de 3 minutos. A coleta de sangue é feita por técnicos especialmente treinados e utiliza-se material esterilizado e descartável, ou seja, material que só é usado uma única vez.

Riscos e Benefícios

Os benefícios provenientes da participação do seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade consistem na geração de novos conhecimentos para embasar as ações de prevenção e controle da leishmaniose visceral no município; além de subsídios para futuras análises de adequação do programa de controle vigente.

O risco para o seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade que porventura participe da pesquisa está no momento da coleta de sangue por punção digital. Entretanto, por se tratar de punção capilar na ponta do dedo, o risco de perda de integridade da pele é mínimo.

Confidencialidade:

Toda informação pessoal obtida nesta pesquisa é considerada confidencial e a identificação de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade será mantida como informação sigilosa. A amostra de sangue de seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade será guardada apenas com um número, sem o nome. Os relatórios e resultados deste estudo serão publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual.

Pagamento por participação:

A participação do seu filho(a) ou do menor sob sua responsabilidade é isenta de despesas e não haverá qualquer pagamento pela participação.

Acesso às informações

Você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade poderão receber, se assim o quiser, os resultados de seus exames. Estes resultados só serão revelados a você ou seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade, pela equipe da pesquisa. Para informações adicionais sobre este estudo, você ou seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade poderá se comunicar com Leticia Helena dos Santos Marques ou Iara Caixeta Marques da Rocha, nos telefones 3409-2973/ 9318-4975/ 9951-5689, no horário de 8 às 12 horas e de 14 às 18 horas de segunda à sexta-feira.

Para informações éticas do estudo, você poderá contatar o Comitê de Ética da UFMG - Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 Campus Pampulha. Telefone: 3409-4592.

Você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade também podem e devem fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer a seu médico ou agente de saúde para maiores informações, se assim entender.

Informações adicionais

A participação é totalmente voluntária e você e seu filho(a) ou menor sob sua responsabilidade poderão se recusar a participar do estudo sem qualquer prejuízo pessoal para ambos.

Você e seu filho (a) ou menor sob sua responsabilidade têm a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração e participação nesta pesquisa no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.

A desistência não causará nenhum prejuízo à saúde ou bem estar físico do seu filho ou menor sob sua responsabilidade. Não virá interferir no atendimento e na assistência a ser prestada em caso de necessidade.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este estudo. Concordo com a participação voluntária de meu filho(a) ou menor sob minha responsabilidade nesta pesquisa.

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura da criança (apenas se possuir mais de 7 anos)

Você gostaria de ser informado sobre os resultados dos exames

Sim: __ Não: __

Assinatura do entrevistador

ENDEREÇO E TELEFONE DOS PESQUISADORES

Mariângela Carneiro
Avenida Antonio Carlos 6627-
Campus UFMG
Departamento de Parasitologia/ICB
Bloco E4 - Sala 254
31-34092839

Iara Caixeta Marques da Rocha /
Leticia Helena dos Santos Marques
Avenida Antonio Carlos 6627-
Campus UFMG
Departamento de Parasitologia/ICB
Bloco E4 - Sala 254
31-3409-2973

Entrevistador: Guarde com você este Consentimento Livre e Esclarecido, datado e assinado. Entregue cópia , também datada e assinada, ao participante.

Belo Horizonte, de de 2012.

Anexo 06: Questionário

QUESTIONÁRIO - PROJETO EPIDEMIOLOGIA DA LV EM BELO HORIZONTE	CODIFICAÇÃO
ENTREVISTADOR: _____ 1. IDCOLETOR: ____ NOME COLETOR: _____	1. IDCOL: _____
2. IDNUM1: _____ 3. IDNUM2: _____ 4. IDCASA: _____	2. IDNUM1: _____ 3. IDNUM2: _____ 4. IDCASA: _____
5. Código da área 1. () Pindorama (5330) 2. () Glória (5250) 3. () Serrano (5380) 4. () Minascaixa (9250) 5. () Professor Amílcar Viana Martins (7400)	5. AREA: _____
I. IDENTIFICAÇÃO	
6. Nome do principal responsável:	
7. Grau de parentesco com a criança 1. () Mãe/Pai 2. () Tio(a) 3. () Avó (ô) 4. () Outro _____	7. CRRESPAR: _____
8. Endereço: Rua/Av.: _____ Nº: _____ Complemento: _____ Bairro: _____ Nº: do quarteirão _____ CEP: _____ Telefone(s): _____	
9. Outra referência de contato (parentes próximos): Nome: _____ Vínculo ou parentesco _____ Endereço: Rua/Av.: _____ Nº: _____ Complemento: _____ Bairro: _____ Telefone(s): _____	
II. DADOS SOBRE A CRIANÇA	
10. Nome da criança:	
11. Data de nascimento: ___/___/___	11. CRDTNAS: ___/___/___
12. Idade: _____ anos _____ meses (Preencher anos e meses para todos)	12. CRIDADE: _____
13. Sexo: 1. () masculino 2. () feminino	13. CRSEXO: _____
14. Quanto tempo a criança mora neste domicílio? _____ anos e _____ meses. (Se mora desde que nasceu, preencher e ir para questão 16). 7. () NS 9. () NR	14. CRTPODOM: _____
15. Se não mora desde que nasceu, onde morou antes? 0. () Em outro domicílio no mesmo bairro 1. () Em outro domicílio em outra região do município. 2. () Em outro município. Qual? _____ UF: _____ 7. () NS 9. () NR 8. () NA	15. CRONDMOR: _____

<p>16. Onde a criança permanece/brinca entre as 18 e 22 horas?</p> <p>0. () Nodomicilio (dentro de casa)</p> <p>1. () No peridomicilio (quintal ou na rua)</p> <p>2. () Em outro local/domicilio, mas no mesmo bairro</p> <p>3. () Em outro local/ domicilio, mas em outro bairro</p> <p>7. () NS</p> <p>9. () NR</p>	<p>16. CRNOITE</p> <p>—</p>
<p>17. Onde a criança permanece/brinca durante a maior parte do dia?</p> <p>0. () Nodomicilio (dentro de casa)</p> <p>1. () No peridomicilio (quintal ou na rua)</p> <p>2. () Em outro local/domicilio, mas no mesmo bairro</p> <p>3. () Em outro local/ domicilio, mas em outro bairro</p> <p>7. () NS</p> <p>9. () NR</p>	<p>17. CRDIA</p> <p>—</p>
<p>III. DADOS SOCIOECONOMICOS</p>	
<p>18. Qual o grau de escolaridade do chefe da familia?</p> <p>4. () Analfabeto/até a 3ª série Fundamental/até a 3ª série do 1º grau (primário incompleto)</p> <p>3. () Até a 4ª série Fundamental/até a 4ª série do 1º grau (primário completo)</p> <p>2. () Fundamental completo/ 8ª série completa (1º grau completo)</p> <p>1. () Médio completo/ 2º grau completo (3º ano científico completo)</p> <p>0. () Superior em curso ou completo</p>	<p>18.RESGRINS</p> <p>—</p>
<p>19. Qual é o tipo de profissão/ocupação do chefe da familia?</p> <p>0. () Empresário / Produtor rural</p> <p>1. () Profissional liberal (Autônomo)</p> <p>2. () Servidor Público</p> <p>3. () Empregado de Empresa Privada</p> <p>4. () Empregado Rural</p> <p>5. () Desempregado</p> <p>6. () Do lar (dona de casa)</p> <p>7. () Empregada doméstica mensalista/ faxineira/ diarista/ babá/ cuidador de idoso.</p> <p>8. () Aposentado ou pensionista.</p>	<p>19. RESPROF</p> <p>—</p>
<p>20. Qual a renda familiar total das pessoas que moram nesta residência?</p> <p>7. () Até 1 salário mínimo (Correspondente no CCEB = R\$622)</p> <p>6. () Entre 1 e 2 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$1.244)</p> <p>5. () Entre 2 e 3 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$1.866)</p> <p>4. () Entre 3 e 4 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$2.488)</p> <p>3. () Entre 4 e 7 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$4.354)</p> <p>2. () Entre 7 e 10 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$6.220)</p> <p>1. () Entre 10 e 20 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$12.440)</p> <p>0. () Acima de 20 salários mínimos (Correspondente no CCEB = R\$13.062)</p> <p>77. () NS</p> <p>99. () NR</p>	<p>20. RENDA</p> <p>—</p>

21. Itens presentes no domicílio: Neste domicílio, qual a quantidade existente de:							21.0- TV ____
Item	Quantos itens você possui no domicílio?						21.1- RADIO ____
	0	1	2	3	4ou+	NR (8)	21.2- MAQ ____
21.0- Televisão em cores							21.3- DVD ____
21.1- Rádio							21.4- GELAD ____
21.2- Máquina de lavar							21.5- FRZER ____
21.3- Videocassete e/ou DVD							21.6- EPGDA ____
21.4- Geladeira							21.7- BANH ____
21.5- Freezer							21.8-CARRO ____
21.6- Empregada doméstica mensalista							
21.7- Banheiro							
21.8- Automóvel (exceto de uso profissional ou misto, por exemplo, taxi, van, pickup)							
VI. CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO							
22. Marcar o tipo do imóvel:							22. IMTIPO
1. () Casa independente							_____
2. () Casa geminada							
3. () Apartamento							
4. () Núcleo familiar							
23. Que tipo de material está presente na construção das paredes da casa:							23. IMPAREDE
1. () Tijolo com reboco							_____
2. () Tijolo sem reboco							
3. () Misto tijolo com e sem reboco							
4. () Misto tijolo com madeira							
5. () Só madeira							
24. Que tipo de material está presente na construção dotelhado da casa?							24. IMCOBERT
0. () Apenas laje de concreto							_____
1. () Telha de barro sem laje							
2. () Telha de zinco ou amianto sem laje							
3. () Misto de laje e telha de barro							
4. () Misto de laje com telha de zinco ou amianto							
25. Número de cômodos da residência? ____							25. IMNC ____
26. Número de quartos da residência? ____							26. IMNQ ____
27. Número de pessoas que moram na residência? ____							27. IMNP ____
V. CARACTERÍSTICAS DO PERIDOMICÍLIO							
28. Há quintal na residência?							28. PERI
1. () Sim							_____
0. () Não. Se não, pular para pergunta numero 33.							
9. () NR							
29. O entrevistador teve acesso ao quintal?							29. PERIACES
1. () Sim							_____
2. () Não 8. () NA							

30. Marcar como é o piso do quintal: 0. () Cimento ou piso com revestimento (cerâmica, pedra, etc.) 1. () Terra 2. () Misto (terra e cimento/cerâmica/pedra) 7. () NS 9. () NR 8. () NA	30. PISO _____
31. O que existe neste quintal? Marcar sim ou não para as alternativas abaixo:	
31.1 Barranco ou desnível 1. () Sim 0. () Não 8. () NA 9. () NR	31.1. BARR_____
31.2 Árvores frutíferas 1. () Sim (quantas? _____) 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.2. ARFRUT_____
31.3 Árvores não frutíferas de médio a grande porte 1. () Sim (quantas? _____) 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.3. ARNFRUT_____
31.4 - Vasos de plantas, canteiro de plantas ou horta 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.4. PLANTA_____
31.5 - Bananeiras 1. () Sim (quantas? _____) 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.5. BANAN_____
31.6- Material orgânico em decomposição (folhas, frutos, tronco podre) 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.6. MATORG _____
31.7- Entulhos (monte de madeira, telhas, tijolos) 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.7. ENTLH_____
31.8- Lixo não condicionado adequadamente 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.8. LIXO_____
31.9- Galinheiro 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.9. GALNH_____
31.10- Canil 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA	31.10. CANIL_____
32. Com qual frequência o quintal é limpo? 0. () Diariamente 1. () Semanalmente 2. () Esporadicamente 3. () Nunca 9. () NR 8. () NA	32. PERILIMP _____
VI. PRESENÇA DE ANIMAIS NA RESIDENCIA	
33. Possui animais?(EXCETO CÃO). 1. () Sim 0. () Não. Se não, pular para pergunta 35. 7. () NS. Pular para pergunta 35. 9. () NR. Pular para pergunta 35.	33. PERIAN _____

<p>34. Se sim, quais?</p> <p>1. Galinha 1. () Sim 0. () Não 8. () NA</p> <p>2. Pato 1. () Sim 0. () Não 8. () NA</p> <p>3. Porco 1. () Sim 0. () Não 8. () NA</p> <p>4. Gato 1. () Sim 0. () Não 8. () NA</p> <p>5. Grandes animais – ex.; cavalo, vaca. 1. () Sim 0. () Não 8. () NA</p> <p>6. Pássaros em gaiola ou viveiro. 1. () Sim 0. () Não 8. () NA</p> <p>7. Outros, quais? _____</p>	<p>34.1. GALINHA _____</p> <p>34.2. PATO _____</p> <p>34.3. PORCO _____</p> <p>34.4. GATO _____</p> <p>34.5. GDSAN _____</p> <p>34.6. PASRO _____</p> <p>34.7. ANIOUTR _____</p>
VII. DADOS DO CAO E DA DOENÇA	
<p>35. Possui cão?</p> <p>1. () Sim. Quantos? _____</p> <p>0. () Não (Se não, pular para pergunta 39)</p>	<p>35. CAO _____</p>
<p>36. Há quanto tempo você possui o(s) cão(cães) na residência atual? (considerar o cão mais antigo) _____ anos _____ meses.</p> <p>7. () NS</p> <p>9. () NR</p> <p>8. () NA</p>	<p>36. CAOTEMP _____</p>
<p>37. Algum dos cães tem acesso à rua?</p> <p>1. () Sim</p> <p>0. () Não</p> <p>7. () NS</p> <p>9. () NR</p> <p>8. () NA</p>	<p>37. CAORUA _____</p>
<p>38. Seu cão (ou algum de seus cães), passa a noite:</p> <p>0. Dentro de casa 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA</p> <p>1. Solto no quintal 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA</p> <p>2. Preso no canil 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA</p> <p>3. Solto na rua 1. () Sim 0. () Não 9. () NR 8. () NA</p>	<p>38.0. CAOCASA _____</p> <p>38.1. CAOQTL _____</p> <p>38.2. CAOCNL _____</p> <p>38.3. CAONRUA _____</p>
<p>39. Você tem ou já teve algum cão com exame de sangue positivo para Leishmaniose?</p> <p>1. () Sim</p> <p>0. () Não (Se não, pular para pergunta 41).</p> <p>2. () Nunca fez exame (pular para pergunta 41).</p> <p>7. () NS (pular para pergunta 41).</p> <p>9. () NR (pular para pergunta 41).</p> <p>8. () NA - Nunca tive um cão (pular para pergunta 41).</p>	<p>39. CAOLV _____</p>
<p>40. O cão foi recolhido pela prefeitura ou encaminhado para ser sacrificado?</p> <p>1. () Sim.</p> <p>0. () Não</p> <p>7. () NS</p> <p>8. () NA</p> <p>9. () NR</p>	<p>40. CAOLVEU _____</p>

<p>41. Alguém em sua residência já teve leishmaniose visceral?</p> <p>1. () Sim 0. () Não 7. () NS 9. () NR</p>	<p>41. MORADLV</p> <p>—</p>
VIII. DADOS SOBRE VETOR	
<p>42. Você saberia indicar qual desses insetos transmite a leishmaniose? (mostrar o tubo com os 3 insetos e ver se o entrevistado acerta qual é o Flebótomo).</p> <p>0. () Certo 1. () Duvidoso 2. () Errado 7. () NS 9. () NR</p>	<p>42. VETCONHC</p> <p>—</p>
<p>43. Você já viu esse mosquito em sua residência ou quintal? (Mostrar o tubo com o flebótomo)</p> <p>0. () Não (Se não, pular para 45) 1. () Sim 2. () Duvidoso 7. () NS (Se NS, pular para 45) 9. () NR (Se NR, pular para 45)</p>	<p>43. VETPERI</p> <p>—</p>
<p>44. Em qual local do domicílio você o vê com mais frequência?</p> <p>0. () Dentro de casa 1. () Canil 2. () Galinheiro 3. () Quintal 4. () Outros. Onde? _____ 7. () NS 9. () NR 8. () NA</p>	<p>44. VETLOCAL</p> <p>—</p>
<p>45. Seu imóvel foi borrifado com inseticida PELA PREFEITURA nos últimos 12 meses?</p> <p>1. () Sim 0. () Não 7. () NS 9. () NR</p>	<p>45. VETBORRI</p>
IX. OBSERVAÇÕES DA VIZINHANÇA	
<p>46. Presença de cão em alguma das casas da vizinhança? (frente, lado esquerdo, lado direito) (perguntar e se possível observar).</p> <p>0. () Não 8. () NA (Se não houver casas vizinhas) 1. () Sim 9. () NR 7. () NS</p>	<p>46. VIZCAO</p> <p>—</p>
<p>47. Vizinhança- lado direito da residência (perguntar e se possível observar).</p> <p>1. () casa com quintal 2. () casa sem quintal 3. () prédio 4. () ponto comercial 5. () terreno/ terreno abandonado 7. () NS 8. () NA (Se não houver vizinho à direita)</p>	<p>47. VIZDIR</p> <p>—</p>

<p>48. Vizinhança- lado esquerdo da residência (perguntar e se possível observar).</p> <p>1. () casa com quintal 2. () casa sem quintal 3. () prédio 4. () ponto comercial 5. () terreno/ terreno abandonado 7. () NS 9. () NR 8. () NA (Se não houver vizinho à esquerda)</p>	<p>48. VIZESQ</p> <p>_____</p>
<p>49. Vizinhança- frente da residência (perguntar e se possível observar).</p> <p>1. () casa com quintal 2. () casa sem quintal 3. () prédio 4. () ponto comercial 5. () terreno/ terreno abandonado 7. () NS 9. () NR 8. () NA (Se não houver vizinho de frente)</p>	<p>49. VIZFRENT</p> <p>_____</p>
<p>50. Vizinhança - fundos da residência (perguntar e se possível observar).</p> <p>1. () casa com quintal 2. () casa sem quintal 3. () prédio 4. () ponto comercial 5. () terreno/ terreno abandonado 7. () NS 9. () NR 8. () NA (Se não houver vizinho nos fundos)</p>	<p>50. VIZFUNDO</p> <p>_____</p>
<p>51. Presença de árvores na frente da casa ou na frente da casa dos vizinhos (direita, esquerda e frente) (observação do entrevistador).</p> <p>0. () Não 1. () Sim, quantas? _____</p>	<p>51. VIZARVO</p> <p>_____</p>
<p>Assinaturas:</p> <p>Entrevistador: _____ Data: ____/____/____</p> <p>Coletador: _____</p> <p>RESPONSÁVEL: _____</p> <p>Supervisor: _____</p>	

Anexo 7: Manual de aplicação de questionário

**MANUAL DO QUESTIONÁRIO
PROJETO EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM BELO HORIZONTE**

- A entrevista deverá ser respondida pelos pais ou responsável.
- As perguntas são sobre a criança, o domicílio, as características socioeconômicas, animais de criação e sobre o vetor. Algumas respostas dependem da observação do ambiente pelo próprio entrevistador.
- Todas as questões **devem ter assinalada uma alternativa**, portanto, sem deixar campos em branco.
- O entrevistador deverá ler a pergunta. Se o entrevistado tiver dúvida e se for necessário explicação, utilizar linguagem adequada de acordo com o nível do entrevistado, evitando o uso de termos técnicos.
- O entrevistador deverá informar que se trata de um levantamento amostral e que as informações prestadas são sigilosas e que serão utilizadas somente para a pesquisa.
- O entrevistador deverá informar também que os resultados dos exames serão informados por telefone. Caso algum exame seja positivo os pais serão informados e a criança será avaliada novamente. É importante esclarecer que se a criança apresentar algum exame positivo, não significa que ela está com leishmaniose visceral e sim que teve contato com o agente da doença em algum momento, através da picada do mosquito transmissor.
- Após terminar a entrevista ou ao final do dia, conferir o preenchimento do questionário, completando os dados, se necessário.
- Antes de iniciar a entrevista ou coleta, ler e colher a assinatura do responsável pela criança, no *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*, além de assinar e datar no local do entrevistador e do coletor. Serão assinados dois termos de consentimento, sendo que um será entregue aos pais e o outro guardado com você, e entregue ao supervisor ao final do dia.
- O espaço reservado para a codificação das respostas será preenchido posteriormente por outra pessoa.
- Se o responsável não permitir a coleta ou não quiser participar da pesquisa, preencher apenas o formulário de RECUSA (pergunta nº52 recebido em folha separada do questionário).

1. Opções de respostas:

- **SIM: Codificação 1** – O entrevistado compreende o que está sendo perguntado e sua resposta é afirmativa.
- **NÃO: Codificação 0** – O entrevistado compreende o que está sendo perguntado e sua resposta é negativa. Nunca deixar de marcar se a resposta for negativa.

- **NS (Não sabe): Codificação 7** – O entrevistado não compreende o que está sendo perguntado e não tem conhecimento nenhum a respeito ou então compreende o que está sendo perguntado, mas fica em dúvida quanto à resposta.
- **NR (Não respondeu): Codificação 9** – O entrevistado **recusou-se** a responder a esta pergunta.
- **NA (Não se aplica): Codificação 8** – A pergunta não se aplica ao entrevistado e, geralmente depende da pergunta anterior (quando a pergunta anterior indica “pular para outra questão”, a pergunta que foi saltada deve ser marcada como NA).

VARIÁVEIS

Entrevistador: anotar o nome do entrevistador

1. **Nome do entrevistador:** Escrever por extenso o nome de quem fez a entrevista

IDCOLETOR: é o número de identificação de quem fez a coleta.

Nome do coletor: Nome por extenso de quem coletou a amostra de sangue

Nome do entrevistador, IDCOLETOR e Nome do coletor: identifica quem fez a coleta.

2. **IDUM1:** (Número de identificação da amostra). Este número é proveniente da primeira coleta, realizada em 2009/2010. Será preenchido apenas copiando o dado já existente que será previamente fornecido.

ATENÇÃO! Existem crianças que nunca foram coletadas anteriormente, portanto essas crianças não possuem o IDNUM1. Nesse caso, deve-se preencher os campos do IDNUM1 com 8 8 8 8 8 para diferenciar as criança novas na amostra, daquelas antigas. Para evitar confusão entre crianças antigas e novas na amostra, esses campos não devem ficar em branco.

3. **IDUM 2:** (Número de identificação da amostra) É o n^o da área, seguido do n^o da dupla de coletor e entrevistador, acrescido da numeração sequencial de coletas de cada coletor, da seguinte forma: 001 (corresponde à primeira criança que recebeu a coleta pelo coletor). O número final será composto de cinco dígitos: número da área (1^o dígito), coletor (2^o dígito) e número da criança com os próximos 3 dígitos.

Os números das áreas são:

Pindorama =1

Glória=2

Serrano = 3

Minascaixa=4

Professor Amílcar Viana =5

Nº da área Nº da dupla

Nº sequencial de coletas do coletor

Ex: IDNUM2= 34001 (corresponde a primeira criança coletada pela dupla 4, no Serrano).

ATENÇÃO! Deve-se preencher o IDNUM2 no canto superior de TODAS as folhas do questionário, para evitar perda de informações caso as folhas se soltem.

4. **IDCASA:** Quando for feita coleta em apenas uma criança na casa, o IDCASA será igual ao IDNUM 2. Quando mais de uma coleta for feita na mesma casa, o IDCASA será igual ao IDNUM 2 da primeira criança, ou seja, deve-se repetir o IDNUM 2 da primeira criança que tiver o sangue coletado na casa. Ex:

Coleta de apenas uma criança na casa.

IDNUM 2: 34001	IDCASA: 34001
----------------	---------------

Coleta de mais de uma criança na mesma casa:

1ª criança: IDNUM 2: 32001	2ª criança: IDNUM 2: 32002
IDCASA: 32001	IDCASA: 32001
Ou seja, IDNUM 2 = IDCASA	Ou seja, IDNUM 2 da 1ª criança = IDCASA



5. **Código da área:** Marcar o nome da área onde a coleta está sendo realizada.

I. IDENTIFICAÇÃO

6. **Nome do principal responsável:** nome completo da pessoa que se responsabiliza pela criação da criança. Não abreviar o nome e perguntar como se escreve para evitar erros na grafia.
7. **Grau de parentesco com a criança:** autoexplicativo. No caso de não se enquadrar em nenhuma das opções, assinalar outro e descrever o tipo de vínculo com a criança.
8. **Endereço completo:** preencher nome da Rua ou Av. ou Beco, n^o do imóvel, complemento se houver, bairro, CEP e telefone(s) de contato. O número do quarteirão está situado sempre nas esquinas (Muro na esquina ou postes).
9. **Outra referência de contato:** Pode ser um parente de preferência, ou uma pessoa que seja próxima do entrevistado. Preencher nome da Rua ou Av. ou Beco, n^o do imóvel, complemento se houver, bairro e telefone(s) de contato.

II. DADOS SOBRE A CRIANÇA

- 10. Nome da criança:** nome completo da criança que receberá a coleta digital. Não abreviar o nome e perguntar como se escreve para evitar erros na grafia.
- 11. Data de nascimento:** preencher dia, mês e ano do nascimento.
- 12. Idade:** resposta em anos e meses.
- 13. Sexo:** autoexplicativo
- 14. Quanto tempo a criança mora neste domicílio?** Preencher anos e meses.
- 15. Se não mora desde que nasceu, onde morou antes?** Autoexplicativo. Se for em outro Município, preencher qual é o Município e o Estado.
- 16. Onde a criança permanece/brinca entre as 18 e 22 horas?** Auto explicativo. Se necessário, ler as alternativas para o entrevistado. Se for em uma creche, escolinha, casa de parentes, amigos ou qualquer local diferente do local de residência, a resposta é “ Em outro local”. Para assinalar a alternativa “2” ou “3”, cabe ao entrevistador verificar com o entrevistado se este outro local é no mesmo bairro onde a criança mora, ou em outro bairro.
- 17. Onde a criança permanece/brinca durante a maior parte do dia?** Auto explicativo. Se necessário, ler as alternativas para o entrevistado. Se for em uma creche, escolinha, casa de parentes, amigos ou qualquer local diferente do local de residência, a resposta é “ Em outro local”. Para assinalar a alternativa “2” ou “3”, cabe ao entrevistador verificar com o entrevistado se este outro local é no mesmo bairro onde a criança mora, ou em outro bairro.

III. DADOS SOCIOECONÔMICOS

- 18. Qual o grau de escolaridade do chefe da família?** Autoexplicativo. Lembrar da mudança atual do currículo e ficar atento às alternativas, pois estas descrevem os sinônimos de todas as formas curriculares conhecidas.

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo
Superior completo	Superior completo

Esta pergunta foi retirada do Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB). O CCEB enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas.

- 19. Qual é o tipo de profissão/ocupação do chefe da família:** Auto explicativo. ATENÇÃO! Não é a profissão do entrevistado, mas sim, a profissão do CHEFE DA FAMÍLIA (Da principal pessoa que mantém a família). Qualquer profissão que aparentemente não se enquadre nas

alternativas, ficar atento, pois provavelmente se enquadrará nas opções “profissional liberal” ou “empregado de empresa privada”.

✚ *Empresário ou Produtor rural*: Empresário é o proprietário de comércio ou empresas em geral (padaria, bar, farmácia, oficina mecânica, marcenaria, vidraçaria, lojas, supermercado, sacolão, salão de beleza, buffet, escritórios em geral, clínica veterinária, clínica de estética, academia, frotista, etc.), donos de micro ou grandes empresas em geral. A pergunta que deve ser feita para auxiliar o enquadramento do entrevistado nesta categoria é: A pessoa dispõe de um lugar físico próprio ou alugado de sua responsabilidade para prestar o serviço? (ex: um escritório, um salão, uma loja, uma oficina, um bar?) Se a resposta for sim, ele é um empresário. Se a resposta for não, ele pode não ser empresário. Nesse caso, deve-se verificar o enquadramento em “profissional liberal”.

O produtor rural é o proprietário de sítio ou fazenda de produção. Ele vive da renda proveniente de sua produção rural. Ele também é um empregador rural caso sua produção rural gere empregos.

✚ *Profissional liberal ou autônomo*: Todo profissional (pessoa física) que presta serviços de natureza urbana ou rural, em caráter eventual, a uma ou mais empresas ou pessoas, sem relação de emprego. Ou seja, é um empregado sem carteira assinada. Um profissional que é contratado como autônomo e/ou trabalha prestando serviços por conta própria, assumindo os riscos de suas atividades, sem patrão. Ex de autônomos: Costureira, manicure, eletricista, vendedor ambulante, lavador de carro, flanelinha, dono de um taxi, motorista sem vínculo empregatício. (Exceto empregadas domésticas em geral, que são enquadradas em categoria específica). Profissionais liberais que também se enquadram na mesma alternativa: advogado, contador, veterinário e outras profissões protegidas por um conselho, que prestam serviços sem vínculo.

✚ *Servidor público*: Funcionário concursado (efetivo), ou contratado por órgão público municipal, estadual ou nacional. Funcionários da Prefeitura, do Estado e da União em geral. Ex: Professor de escola pública, comunicador, engenheiro, advogados, e auxiliar administrativo da Prefeitura, Estado ou da União. Funcionários públicos vinculados ao SUS por contrato, concurso ou seleção pública, como ACS, Agente sanitário, Biólogos, Médicos, Enfermeiros, Técnicos em enfermagem, Dentistas, Veterinários, Fisioterapeutas, Nutricionista, Educador físico da academia da cidade e todos os demais cargos ou empregos públicos.

✚ *Empregado de empresa privada*: Funcionário contratado por qualquer empresa privada com carteira assinada. Tem vínculo empregatício com a empresa, prestando os serviços contratados. Ex: Funcionários contratados por empresas em geral - telemarketing, motorista de empresa privada ou de taxi com vínculo empregatício (não é proprietário

do taxi, pois este é autônomo ou empresário, dependendo da quantidade de carros que possui), balconista, recepcionista de empresas, vendedores de lojas em geral, caixa, atendente, professor de escola particular, médico, veterinário, biólogo, dentista, fisioterapeuta, enfermeiro, técnico em enfermagem, engenheiro, nutricionista, professor de educação física contratados por empresa privada.

- ✚ *Empregado Rural*: É toda pessoa física que, em propriedade rural, presta serviços de natureza não eventual ao empregador rural, mediante salário.
- ✚ *Desempregado*: É aquele que no momento está sem emprego, foi recentemente demitido ou pediu demissão. **ATENÇÃO!** Não deve ser considerado desempregado aquela pessoa que se aposentou ou vive de pensão, nem as donas de casa que sempre foram do lar e não estão à procura de emprego. Essa família pode viver com renda do Programa bolsa família.
- ✚ *Do lar (dona de casa)*: É aquela pessoa que não trabalha fora. É apenas dona de casa. **ATENÇÃO!** Cuidado para não confundir com desempregado! A dona de casa não está à procura de emprego. Sua função é cuidar da casa e/ou dos filhos. Essa família também pode viver com a renda do programa bolsa família.
- ✚ *Empregada doméstica mensalista/ faxineira/ diarista/ babá/ cuidador de idoso*: Pessoa que presta serviços do lar ou cuidando de pessoas (crianças ou idosos a domicílio) com carteira assinada ou não. **ATENÇÃO!** As domésticas prestadoras de serviço sem carteira assinada, não deixam de ser autônomas, mas irão se enquadrar na categoria específica para empregadas domésticas (com ou sem carteira assinada).
- ✚ *Aposentado ou pensionista*: Pessoa que se aposentou e/ou vive de pensão.

20. Qual a renda familiar das pessoas que moram nesta residência? Autoexplicativo. Considerar a renda de todos os moradores do imóvel onde a criança reside.

21. Itens presentes no domicílio. Neste domicílio, qual a quantidade existente de: Esta pergunta também foi retirada do Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB).

Perguntar e assinalar com um “X” no espaço correspondente à quantidade existente de cada item.

✚ *Televisores*

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

✚ *Rádio*

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

 *Banheiro*

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suíte(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

 *Automóvel*

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

 *Empregado doméstico*

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas. Note bem: o termo empregados mensalistas se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos 5 dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

 *Máquina de Lavar*

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semiautomática. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

 *Videocassete e/ou DVD*

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

 *Geladeira e Freezer*

Geladeira: Considerar geladeira com ou sem freezer.

Freezer: Considerar o freezer incorporado a geladeira e freezer independente.

O CCEB tem um sistema de pontos definido para cada grau de instrução do chefe da família e para a quantidade de cada item na residência (TV, freezer, rádio, etc...). Com as respostas que os entrevistadores obtiverem para as perguntas retiradas do CCEB (nº18 e 21), os pesquisadores do projeto irão somar a pontuação atribuída a cada resposta e estimar a classe econômica e a renda das famílias. (Os entrevistadores irão apenas marcar o grau de escolaridade na pergunta 18 e a quantidade de cada item no domicílio, na pergunta 21). A pontuação para cada resposta é de responsabilidade dos pesquisadores.

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (Valor Bruto em R\$)
		2010
A1	42 a 46	12.926
A2	35 a 41	8.418
B1	29 a 34	4.418
B2	23 a 28	2.565
C1	18 a 22	1.541
C2	14 a 17	1.024
D	8 a 13	714
E	0 a 7	477

VI. CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO**22. Marcar o tipo de imóvel:**

- ✚ *Casa independente:* Uma casa apenas no lote.
- ✚ *Casa geminada:* é a construção de duas ou mais casas ligadas umas as outras, que dividem proporcionalmente o lote de acordo com a quantidade de unidades. É um tipo de residência simétrica que compartilha parte da estrutura de paredes e telhado com outra, com o mesmo arranjo interno invertido uma à outra. Geralmente, estas unidades formam um condomínio.
- ✚ *Apartamento:* Se a criança residir em um prédio
- ✚ *Núcleo familiar:* Mais de uma casa/família no mesmo lote.

23. Que tipo de material que está presente na construção das paredes da casa?

Auto explicativo. Se possível, o entrevistador deve observar.

24. Que tipo de material está presente na construção do telhado da casa? Auto explicativo. Se possível, o entrevistador deve observar.**25. Número de cômodos:** Perguntar para o entrevistado e escrever por extenso o numero de cômodos**26. Número de quartos:** Perguntar para o entrevistado e escrever por extenso o numero de quartos.**27. Número de pessoas que residem no imóvel:** Perguntar para o entrevistado e escrever por extenso o numero de moradores que residem atualmente no imóvel.**V. CARACTERÍSTICAS DO PERIDOMICÍLIO****28. Há quintal na residência:** autoexplicativo**29. Teve acesso ao quintal?** O entrevistador observou o quintal ou as informações obtidas sobre o quintal foram fornecidas pelo entrevistado? Marcar sim, não ou NA para o caso da casa não ter quintal.

30. Marcar como é o quintal: autoexplicativo. O entrevistador deve observar os itens possíveis e assinalar sim ou não para a presença destes. Perguntar ao entrevistado apenas o que não for possível observar.

31. O que existe nesse quintal? Marcar sim ou não para as alternativas abaixo:

✚ *Barranco ou desnível:*



✚ *Árvores frutíferas:* árvores que produzem frutas, como goiabeira, jaboticabeira, pitangueira, Ameixeira, frutas cítricas (laranjeira, limoeiro etc.), Mangueira, Pessegueiro, etc.



✚ *Árvores não frutíferas de médio a grande porte:* Aquelas que não produzem frutos. Considerar árvore de médio porte aquelas que forem capazes de fazer alguma sombra. Considerar arbustos, caso sejam capazes de fazer sombra.



✚ *Vasos de planta, canteiro de plantas ou horta:* Considerar plantinhas em vasos, jardins e canteiros com flores e plantas em geral, hortas com plantação de verduras, legumes e hortaliças.



✚ *Bananeiras:*



- ✚ *Material orgânico em decomposição:* Considerar folhas e frutas caídas no chão, tronco de árvore podre, esterco e acúmulo de fezes de animais.



- ✚ *Entulhos:* Monte de madeira, de telhas, de tijolos, resto de material de construção, etc.



- ✚ *Lixo não acondicionado adequadamente:* Lixo espalhado fora da lixeira, em sacos não amarrados, jogado no quintal.



- ✚ *Galinheiro:* Espaço específico para criar galinha ou qualquer criação de galinha no próprio quintal, mesmo que não seja dentro de um galinheiro.



- ✚ **Canil:** É um espaço fechado para criação de um ou mais cães, delimitando a circulação dos mesmos àquele espaço. A casinha do cachorro no quintal, que não seja fechada ou cercada por um murinho ou grade, não é considerada canil, pois permite livre circulação do cão pelo quintal.



32. **Com qual frequência o quintal é limpo?** Auto explicativo. Aguardar resposta espontânea. Se necessário, ler as alternativas para o entrevistado.

VI. PRESENÇA DE ANIMAIS NA RESIDÊNCIA

33. **Possui animais? (EXCETO CÃO):** Autoexplicativo. Não considerar o cão nesta pergunta.
34. **Se sim, qual?** autoexplicativo. Não deixar de assinalar nenhuma alternativa, mesmo que a resposta seja NÃO ou NA.

VII. DADOS DO CÃO E DA DOENÇA

35. **Possui cão?** Responder sim ou não. Se sim, escrever por extenso quantos cães.
36. **Há quanto tempo você possui o (os) cão (cães) na atual residência? (considerar o cão mais antigo):** Escrever anos e meses por extenso. Apenas o cão mais velho deve ser considerado nesta pergunta. Se a pessoa não souber ou não responder a respeito desse cão especificamente, assinalar “NS” (Não sabe) ou “NR” (Não respondeu).
37. **Algum dos cães tem acesso a rua?** Mesmo se apenas um cão tiver acesso à rua, assinalar “sim”.
38. **Seu cão (ou algum de seus cães) passa a noite:** autoexplicativo. Não deixar de assinalar nenhuma alternativa, mesmo que a resposta seja NÃO ou NA.
39. **Você tem ou já teve algum cão com exame de sangue positivo pra Leishmaniose?**
Autoexplicativo. Nesta pergunta, deve-se ler as alternativas para o entrevistado e ficar atento à marcação após a resposta do entrevistado, pois “Não” é diferente de “Nunca fez”. Se qualquer cão, mesmo que não esteja mais na casa, já teve exame positivo é o suficiente para marcar “sim”, mesmo que os outros sejam negativos ou nunca tiverem feito o exame.
40. **O cão foi recolhido pela prefeitura ou encaminhado para ser sacrificado?** Autoexplicativo. O objetivo é saber se o cão foi eutanasiado (sacrificado).
41. **Alguém em sua residência já teve Leishmaniose Visceral?** Autoexplicativo. Não serve conhecido ou familiar que não mora na casa. Deve ser uma pessoa que quando teve a doença residia no local onde está acontecendo a entrevista, ou seja, onde mora a criança atualmente.

VIII. DADOS SOBRE O VETOR**42. Você saberia indicar qual desses insetos transmite a leishmaniose? (mostrar os 3 tubos com 3 insetos e ver se o entrevistado acerta qual é o flebótomo).**

Deve-se mostrar os 3 tubos e perguntar se a pessoa sabe qual é o inseto vetor. Se a pessoa apontá-lo com firmeza e acertar, marcar “CERTO”. Se apontar com dúvida, assinalar “DUVIDOSO”. Se arriscar apontar o inseto e errar, marcar “ERRADO”. Se o entrevistado disser logo que não sabe, marcar “NS”. Se ele se recusar a responder, marcar “NR”.

43. Você já viu esse mosquito em sua residência ou quintal? (Mostrar quem é o flebótomo no tubo).

Auto explicativo. Ficar atento se o entrevistado tem dúvida ao responder sim ou não. Caso note que há dúvida, marcar “duvidoso”.

44. Em qual local do domicílio?

Autoexplicativo. Esperar resposta espontânea e caso o local não conste nas alternativas, assinalar “outros” e especificar.

45. Seu imóvel foi borrifado pela PREFEITURA nos últimos 12 meses?

Autoexplicativo. ATENÇÃO! Considerar apenas borrifação feita pela prefeitura! Não se trata de visitas para controle da dengue, nem o carro fumacê. É uma borrifação das paredes internas específica para o controle da leishmaniose.

IX. OBSERVAÇÕES DA VIZINHANÇA**46. Presença de cão em alguma das casas da vizinhança (lado direito, esquerdo, frente e fundos da residência)?**

Considerar as casas que cercam a residência do entrevistado. A casa dos dois lados (direito e esquerdo), a casa do fundo e a de frente. Perguntar ao entrevistado sobre a presença de cães nessas casas. Se o entrevistador notar a existência de cão nessa vizinhança especificada, já pode marcar diretamente “sim”.

47. Vizinhança lado direito da residência:

Ler as alternativas para o entrevistado. Se o entrevistador conseguir observar com clareza a existência de casa com quintal, prédio, comércio ou terreno baldio no lote do lado direito da casa, deve assinalar a alternativa correspondente, mesmo que o entrevistado responda NS.

Assinalar NA, caso a residência não tenha nenhum vizinho à direta, por exemplo, uma casa de esquina.

48. Vizinhança do lado esquerdo da residência:

Ler as alternativas para o entrevistado. Se o entrevistador conseguir observar com clareza a existência de casa com quintal, prédio, comércio ou terreno baldio, no lote do lado esquerdo da

casa, deve assinalar a alternativa correspondente, mesmo que o entrevistado responda NS. Assinalar NA, caso a residência não tenha nenhum vizinho à direita, por exemplo, uma casa de esquina.

49. Vizinhança frente da residência:

Leras alternativas para o entrevistado. Se o entrevistador conseguir observar com clareza a existência de casa com quintal, prédio, comércio ou terreno baldio, no lote à frente da casa, deve assinalar a alternativa correspondente, mesmo que o entrevistado responda NS. Assinalar NA, caso a residência não tenha nenhum vizinho de frente.

50. Vizinhança fundos da residência:

Leras alternativas para o entrevistado. Se o entrevistador conseguir observar com clareza a existência de casa com quintal, prédio, comércio ou terreno baldio, no lote de trás da casa, deve assinalar a alternativa correspondente, mesmo que o entrevistado responda NS. Assinalar NA, caso a residência não tenha nenhum vizinho de fundos.

51. Presença de árvores na frente da casa ou na frente das casas vizinhas (lado direito, esquerdo e frente):

Cabe ao entrevistador observar a presença de árvores na frente da residência e das residências vizinhas de frente, lado direito e lado esquerdo.

52. Recusa: Se o responsável se recusar a participar assinalar as condições da recusa, o endereço e o motivo(s).

Anexo 08: Ficha de avaliação clínica em paciente assintomático

**Ficha de Investigação – Investigação de leishmaniose visceral em pacientes
assintomáticos****I - Identificação**

1 – Nome:

2 – IDNUM:

3 – Sexo: () Masculino () Feminino

4 – Idade (ou data de nascimento)

5 – Data da avaliação: ___/___/___

II – Investigação de sintomas e sinais associados a leishmaniose visceral

6 – Apresenta febre?

() Sim () Não

() Sem informação

7 – Há causa evidente da febre?

() Sim () Não

() Sem informação () Não se aplica

8 – Se há causa evidente, qual é? _____

9 - Qual conduta a ser tomada? _____

10 – Se não há causa evidente da febre, qual a sua duração?

() < 10 dias () ≥ 10 dias

() Sem informação () Não se aplica

11 – Se febre < 10 dias, há baço palpável?

() Sim () Não

() Sem informação () Não se aplica

12- Se não apresenta febre, há baço palpável?

() Sim () Não

() Sem informação () Não se aplica

III - História de Leishmaniose visceral prévia

13 – Já foi diagnosticado quadro de leishmaniose visceral?

- Sim
 Não
 Sem informação

IV - Comorbidades

- Ausentes
 Infecção pelo vírus HIV
 Uso de corticoide oral por mais de 2 semanas, em dose superior à equivalente a 1mg/kg/dia de prednisona
 Uso de imunossupressores
 Outros: _____
 Sem informação

V – Observações adicionais:

Responsável pelo exame clínico:

Nome: _____

CRM-MG: _____

Anexo 9: Script utilizado no programa WinBugs14 para modelo do risco relativo para LVH por área de abrangência baseado em casos clínicos de 2008-2011

```

model {

  # Likelihood
  for (i in 1 : N) {
    O[i] ~ dpois(mu[i])
    log(mu[i]) <- log(E[i]) + alpha0 + b[i]
    RR[i] <- exp(alpha0 + b[i]) # Area-specific
  }

  # CAR prior distribution for random effects:
  b[1:N] ~ car.normal(adj[], weights[], num[], tau)
  for(k in 1:totalvizinhos) {
    weights[k] <- 1
  }

  # Other priors:
  alpha0 ~ dflat()
  tau ~ dgamma(0.5, 0.0005) # prior on precision
  sigma <- sqrt(1 / tau) # standard deviation

}

Data
list(N = 147,
O=c(5,2,1,4,4,1,1,2,1,2,4,2,2,3,2,0,1,3,0,3,4,6,2,2,0,0,
2,3,4,5,4,2,5,4,1,1,9,3,4,7,15,3,5,2,3,9,5,4,4,1,3,
7,2,7,4,1,7,1,6,9,4,0,0,2,6,3,1,3,2,1,5,4, 10,4,0,4,
1,3,3,6,3,3,4,2,1,6,4,3,5,6,6,1,5,0,0,6,0,0,3,5,1,
1,5,0,8,2,8,6,3,4,4,5, 10, 11,3,2,3,3,4,0,2,2,0,3,5,1,
3,6,2,3,1,2,3,7,3,3,5,3,4,1,4,3,4,1,1,3,6),
E = c(
4.06,3.03,3.31,2.17,4.43,1.79,2.07,2.83,2.10,3.61,3.50,3.65,2.94,3.33,3.94,1.74,3.88,4.29,
10.01,3.18,8.54,2.42,8.24,4.09,4.90,5.26,1.96,3.01,2.62,3.39,1.90,2.92,7.09,8.83,2.76,3.72,7.21,3.2
0,2.09
,2.39,3.01,5.65,2.30,1.77,2.35,3.77,2.83,2.88,2.88,1.68,6.78,
2.87,1.66,4.85,4.22,1.98,3.18,3.28,2.81,6.45,2.74,0.71,1.28,
4.03,4.84,2.64,3.43,4.21,5.64,4.29,3.69,4.63,2.92,2.65,1.77,3.86,1.86
,2.71,2.57,2.81,1.42,2.15,3.04,1.80,1.42,3.98,3.09,4.44,9.05,
5.15,4.66,2.04,2.89,5.79,1.46,7.85,1.82,2.46,1.57,4.43,0.85,
3.02,6.27,3.01,4.08,3.19,3.18,3.58,5.91,2.85,4.40,3.42,4.05,3.51,3.28
,2.82,2.34,4.98,2.76,2.52,0.87,1.79,2.46,2.99,3.54,1.68,2.35,
4.17,2.96,2.77,2.37,4.03,8.30,2.72,2.56,2.17,3.41,1.74,2.86,1.25,2.40,1.29,2.23,2.48,0.85,1.14,3.21
),
num = c(
5,6,3,4,6,3,3,5,4,7,5,6,2,5,4,6,6,7,8,4,7,4,4,5,6,6,3,7,6,5,3,7,8,8,4,5,6,6,1,4,6,7,6,5,5,5,11,7,5,4,5,4,4
,5,6,5,5,5,3,8,4,8,4,3,6,6,4,6,6,5,7,5,7,
10,7,8,5,7,7,5,6,4,6,5,5,4,7,7,6,5,6,5,5,5,5,9,4,5,7,6,6,5,4,5,5,7,4,5,6,5,8,4,4,4,4,4,4,
9,7,3,3,4,6,8,8,4,3,5,4,5,3,7,9,3,2,6,8,5,7,7,4,3,4,7,3,5,7),
adj = c(
147,11,8,5,2,
10,8,14,12,11,1,
120,10,12,
10,5,15,8,
15,9,7,8,1,4,

```

14,119,16,
127,5,9,
10,2,1,5,4,
127,13,5,7,
120,15,2,12,3,8,4,
147,119,14,1,2,
16,119,14,10,3,2,
127,9,
119,6,12,11,2,
120,10,5,4,
125,119,18,91,12,6,
34,26,20,19,85,33,
91,89,24,22,21,23,16,
26,25,24,23,22,20,21,17,
85,21,17,19,
126,85,23,32,20,19,18,
24,23,18,19,
21,19,22,18,
89,25,22,18,19,
96,89,74,26,19,24,
74,33,17,34,19,25,
31,28,30,
38,37,36,31,29,30,27,
51,50,45,37,28,31,
121,38,35,28,27,
27,28,29,
126,121,39,38,35,33,21,
126,85,36,34,32,38,26,17,
74,54,42,36,33,17,37,26,
38,121,30,32,
37,38,33,28,34,
51,42,28,29,36,34,
32,35,30,28,36,33,
32,
49,47,45,46,
144,49,46,56,134,43,
55,54,52,37,34,47,51,
144,53,44,56,146,41,
144,138,53,43,140,
50,47,46,29,40,
49,41,134,45,40,
100,84,75,55,51,50,40,45,49,144,42,
74,68,63,57,54,52,55,
41,46,40,144,47,
51,29,47,45,
29,50,37,47,42,
54,42,55,48,
43,44,146,140,
74,42,34,52,48,
101,100,42,47,52,48,
146,145,134,43,41,
74,68,65,63,48,
73,71,62,61,69,
66,60,118,
118,73,69,66,65,68,128,59,
71,70,58,62,
99,92,71,70,96,69,58,61,
74,65,48,57,
71,143,72,
128,68,57,63,74,60,

73,72,67,59,60,118,
103,72,66,118,
118,48,57,65,101,60,
73,128,96,60,62,58,
71,62,99,92,61,
143,58,61,62,73,70,64,
143,66,73,67,64,
143,69,58,60,66,72,71,
128,96,26,34,25,54,48,57,63,65,
84,80,78,138,144,124,47,
141,137,136,133,115,109,83,139,
137,123,83,82,78,
137,82,81,80,75,124,77,
142,139,131,124,123,83,140,
137,84,81,75,78,
137,132,80,84,100,78,
123,124,78,77,
137,77,76,123,79,139,
100,47,80,75,81,
126,21,33,20,17,
99,93,87,88,
147,92,93,95,86,97,99,
99,98,93,90,94,96,86,
96,90,24,18,91,25,
94,91,89,96,88,
125,94,18,90,89,16,
147,62,87,99,70,
95,88,98,86,87,
125,98,90,91,88,
97,98,125,93,87,
128,99,89,25,74,90,88,69,62,
147,95,125,87,
94,125,88,95,93,
88,96,62,86,92,87,70,
132,101,47,84,55,81,
118,104,55,100,132,68,
117,103,104,118,133,
117,118,67,102,
133,118,101,132,102,
122,108,129,130,112,
116,113,111,107,110,114,136,
113,106,116,135,
129,109,111,130,105,
133,130,115,111,76,108,
116,114,131,139,106,
129,113,112,115,136,109,106,108,
129,111,113,105,
106,107,111,112,
136,139,110,106,
76,136,109,111,
135,110,106,107,
122,102,133,103,
68,60,101,104,103,102,67,66,59,
147,16,125,14,12,11,6,
3,10,15,
30,32,35,
133,117,130,105,
142,82,124,77,79,83,
142,138,140,79,123,82,78,75,
147,91,16,94,119,98,97,95,

32,85,21,33,
 9,7,13,
 74,96,65,69,60,
 108,111,112,105,
 133,109,122,108,105,
 79,139,110,
 141,137,133,81,100,104,101,
 132,104,141,76,109,130,122,117,102,
 56,46,41,
 116,107,
 139,76,114,115,111,106,
 141,77,78,80,81,83,76,132,
 44,144,124,140,75,
 79,136,131,114,110,83,76,
 146,145,138,124,79,53,44,
 137,76,132,133,
 124,123,79,
 73,71,72,64,
 41,43,44,138,75,49,47,
 146,56,140,
 145,56,140,53,43,
 119,125,11,97,1,87,92),
 totalvizinhos = 790)

Inits

```

list(tau = 1, alpha0 = 0,
b=c(0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0,
    0,0,0,0,0,0,0,0,0,0))
  
```

ANEXO 10: Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB): Sistema de pontos.

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginasial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginasial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (Valor Bruto em R\$)
		2010
A1	42 a 46	12.926
A2	35 a 41	8.418
B1	29 a 34	4.418
B2	23 a 28	2.565
C1	18 a 22	1.541
C2	14 a 17	1.024
D	8 a 13	714
E	0 a 7	477

11. Referências Bibliográficas

ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. 2012. Disponível em: < <http://www.abep.org/Default.aspx> >. Acesso em: 04/04/.

ADLER, S.; THEODOR, O. Investigations on Mediterranean kala azar. VI—canine visceral leishmaniasis. **Proc R Soc Lond**, v. 110, p. 402-412, 1932.

ALENCAR, J. E.; ALMEIDA, Y. M.; E SILVA, Z. F.; PAIVA, A. S.; DA FONSECA, M. F. [Current aspects of kala-azar in Ceara]. **Rev Bras Malariol Doencas Trop**, v. 26-27, p. 27-53, 1974. ISSN 0034-7256 (Print)
0034-7256 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4471566 >.

ALI, A.; ASHFORD, R. W. Visceral leishmaniasis in Ethiopia. IV. Prevalence, incidence and relation of infection to disease in an endemic area. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 88, n. 3, p. 289-93, Jun 1994. ISSN 0003-4983 (Print)
0003-4983 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7944674 >.

ALMEIDA, A. S.; WERNECK, G. L. Prediction of high-risk areas for visceral leishmaniasis using socioeconomic indicators and remote sensing data. **Int J Health Geogr**, v. 13, p. 13, 2014. ISSN 1476-072X (Electronic)
1476-072X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24885128 >.

ALONSO, D. P.; FERREIRA, A. F.; RIBOLLA, P. E.; DE MIRANDA SANTOS, I. K.; DO SOCORRO PIRES E CRUZ, M.; AECIO DE CARVALHO, F.; ABATEPAULO, A. R.; LAMOUNIER COSTA, D.; WERNECK, G. L.; FARIAS, T. J.; SOARES, M. J.; COSTA, C. H. Genotypes of the mannan-binding lectin gene and susceptibility to visceral leishmaniasis and clinical complications. **J Infect Dis**, v. 195, n. 8, p. 1212-7, Apr 15 2007. ISSN 0022-1899 (Print)
0022-1899 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17357060 >.

ASHFORD, D. A.; DAVID, J. R.; FREIRE, M.; DAVID, R.; SHERLOCK, I.; EULALIO, M. C.; SAMPAIO, D. P.; BADARO, R. Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog control on canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 59, n. 1, p. 53-7, Jul 1998. ISSN 0002-9637 (Print)
0002-9637 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9684628 >.

ASSUNCAO, R. M.; BARRETO, S. M.; GUERRA, H. L.; SAKURAI, E. [Maps of epidemiological rates: a Bayesian approach]. **Cad Saude Publica**, v. 14, n. 4, p. 713-23, Oct-Dec 1998. ISSN 0102-311X (Print)

0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9878904 >.

ASSUNCAO, R. M.; REIS, I. A.; OLIVEIRA, C. D. Diffusion and prediction of Leishmaniasis in a large metropolitan area in Brazil with a Bayesian space-time model. **Stat Med**, v. 20, n. 15, p. 2319-35, Aug 15 2001. ISSN 0277-6715 (Print)

0277-6715 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11468766 >.

BADARO, R.; BENSON, D.; EULALIO, M. C.; FREIRE, M.; CUNHA, S.; NETTO, E. M.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; MADUREIRA, C.; BURNS, J. M.; HOUGHTON, R. L.; DAVID, J. R.; REED, S. G. rK39: a cloned antigen of *Leishmania chagasi* that predicts active visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 173, n. 3, p. 758-61, Mar 1996. ISSN 0022-1899 (Print)

0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8627048 >.

BADARO, R.; JONES, T. C.; CARVALHO, E. M.; SAMPAIO, D.; REED, S. G.; BARRAL, A.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D., JR. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 154, n. 6, p. 1003-11, Dec 1986a. ISSN 0022-1899 (Print)

0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3782864 >.

BADARO, R.; JONES, T. C.; LORENCO, R.; CERF, B. J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, E. M.; ROCHA, H.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D., JR. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **J Infect Dis**, v. 154, n. 4, p. 639-49, Oct 1986b. ISSN 0022-1899 (Print)

0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3745974 >.

BARAO, S. C.; DE FONSECA CAMARGO-NEVES, V. L.; RESENDE, M. R.; DA SILVA, L. J. Human asymptomatic infection in visceral leishmaniasis: a seroprevalence study in an urban area of low endemicity. Preliminary results. **Am J Trop Med Hyg**, v. 77, n. 6, p. 1051-3, Dec 2007. ISSN 0002-9637 (Print)

0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18165520 >.

BELO, V. S.; STRUCHINER, C. J.; BARBOSA, D. S.; NASCIMENTO, B. W.; HORTA, M. A.; DA SILVA, E. S.; WERNECK, G. L. Risk factors for adverse

prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 7, p. e2982, Jul 2014. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25058582 >.

BELO, V. S.; WERNECK, G. L.; BARBOSA, D. S.; SIMOES, T. C.; NASCIMENTO, B. W.; DA SILVA, E. S.; STRUCHINER, C. J. Factors associated with visceral leishmaniasis in the americas: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 4, p. e2182, 2013. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23638203 >.

BERN, C.; HAQUE, R.; CHOWDHURY, R.; ALI, M.; KURKJIAN, K. M.; VAZ, L.; AMANN, J.; WAHED, M. A.; WAGATSUMA, Y.; BREIMAN, R. F.; WILLIAMSON, J.; SECOR, W. E.; MAGUIRE, J. H. The epidemiology of visceral leishmaniasis and asymptomatic leishmanial infection in a highly endemic Bangladeshi village. **Am J Trop Med Hyg**, v. 76, n. 5, p. 909-14, May 2007. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17488915 >.

BERRAHAL, F.; MARY, C.; ROZE, M.; BERENGER, A.; ESCOFFIER, K.; LAMOUREUX, D.; DUNAN, S. Canine leishmaniasis: identification of asymptomatic carriers by polymerase chain reaction and immunoblotting. **Am J Trop Med Hyg**, v. 55, n. 3, p. 273-7, Sep 1996. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8842114 >.

BESAG J, Y. J., MOLLIE A. **Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics (with discussion)**. 1991. 1-59.

BOELAERT, M.; RIJAL, S.; REGMI, S.; SINGH, R.; KARKI, B.; JACQUET, D.; CHAPPUIS, F.; CAMPINO, L.; DESJEUX, P.; LE RAY, D.; KOIRALA, S.; VAN DER STUYFT, P. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 70, n. 1, p. 72-7, Jan 2004. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14971701 >.

BORGES, B. K.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P.; MOREIRA, E. C.; MAGALHAES, D. F.; RIBEIRO, L. M.; FIUZA VDE, O. [Assessment of knowledge and preventive attitudes concerning visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil]. **Cad Saude Publica**, v. 24, n. 4, p. 777-84, Apr 2008. ISSN 0102-311X (Print)

0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18392354 >.

BRASIL. Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral. Ministério da Saúde, Brasília., 2006. Disponível em: <
<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/leishvi/bases/leishvbrnet.def> >. Acesso em: 06/08/2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose Visceral – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinan/leishvi/bases/leishvbrnet.def>, 2015. Disponível em: <
<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/leishvi/bases/leishvbrnet.def> >. Acesso em: 06/08/2015.

BRAZ, R. F.; NASCIMENTO, E. T.; MARTINS, D. R.; WILSON, M. E.; PEARSON, R. D.; REED, S. G.; JERONIMO, S. M. The sensitivity and specificity of Leishmania chagasi recombinant K39 antigen in the diagnosis of American visceral leishmaniasis and in differentiating active from subclinical infection. **Am J Trop Med Hyg**, v. 67, n. 4, p. 344-8, Oct 2002. ISSN 0002-9637 (Print) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12452487 >.

BRAZIL. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. . 2006. Disponível em: <
http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_leish_visceral2006.pdf >. Acesso em: 30/08/2014.

CALDAS, A. J.; COSTA, J. M.; SILVA, A. A.; VINHAS, V.; BARRAL, A. Risk factors associated with asymptomatic infection by Leishmania chagasi in north-east Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 96, n. 1, p. 21-8, Jan-Feb 2002. ISSN 0035-9203 (Print) 0035-9203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11925984 >.

CALDAS, A. J.; SILVA, D. R.; PEREIRA, C. C.; NUNES, P. M.; SILVA, B. P.; SILVA, A. A.; BARRAL, A.; COSTA, J. M. [Leishmania (Leishmania) chagasi infection in children from an endemic area of visceral leishmaniasis in the Sao Luis Island-MA, Brazil]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, n. 5, p. 445-51, Sep-Oct 2001. ISSN 0037-8682 (Print) 0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11600910 >.

CAMARGO-NEVES, V. L.; KATZ, G.; RODAS, L. A.; POLETTO, D. W.; LAGE, L. C.; SPINOLA, R. M.; CRUZ, O. G. [Use of spatial analysis tools in the

epidemiological surveillance of American visceral leishmaniasis, Aracatuba, Sao Paulo, Brazil, 1998-1999]. **Cad Saude Publica**, v. 17, n. 5, p. 1263-7, Sep-Oct 2001. ISSN 0102-311X (Print)
0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11679900 >.

CARDIM, M. F.; RODAS, L. A.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M. M.; OLIVEIRA, A. M.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Introduction and expansion of human American visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil, 1999-2011. **Rev Saude Publica**, v. 47, n. 4, p. 691-700, Aug 2013. ISSN 1518-8787 (Electronic)
0034-8910 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24346660 >.

CARNEIRO, M.; MORENO, E. C.; GONCALVES, A. V.; LAMBERTUCCI, J. R.; ANTUNES, C. M. F. Visceral Leishmaniasis: Challenges in Identifying Subclinical Leishmania Infection. **Drug Development Research**, v. 72, n. 6, p. 442-450, Sep 2011. ISSN 0272-4391. Disponível em: <<Go to ISI>://000295180100004 >.

CARVALHO, S. F.; LEMOS, E. M.; COREY, R.; DIETZE, R. Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 68, n. 3, p. 321-4, Mar 2003. ISSN 0002-9637 (Print)
0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12685638 >.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piaui State, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 7, p. 1543-51, Jul 2009. ISSN 1678-4464 (Electronic)
0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19578575 >.

CERF, B. J.; JONES, T. C.; BADARO, R.; SAMPAIO, D.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON, W. D., JR. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 156, n. 6, p. 1030-3, Dec 1987. ISSN 0022-1899 (Print)
0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3680989 >.

CHAPPUIS, F.; RIJAL, S.; SOTO, A.; MENTEN, J.; BOELAERT, M. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. **BMJ**, v. 333, n. 7571, p. 723, Oct 7 2006. ISSN 1756-1833 (Electronic)
0959-535X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16882683 >.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nat Rev Microbiol**, v. 5, n. 11, p. 873-82, Nov 2007. ISSN 1740-1534 (Electronic)

1740-1526 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17938629 >.

COSTA, C. H.; PEREIRA, H. F.; ARAUJO, M. V. [Visceral leishmaniasis epidemic in the State of Piauí, Brazil, 1980-1986]. **Rev Saude Publica**, v. 24, n. 5, p. 361-72, Oct 1990. ISSN 0034-8910 (Print)

0034-8910 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2101528 >.

COSTA, C. H.; STEWART, J. M.; GOMES, R. B.; GARCEZ, L. M.; RAMOS, P. K.; BOZZA, M.; SATOSKAR, A.; DISSANAYAKE, S.; SANTOS, R. S.; SILVA, M. R.; SHAW, J. J.; DAVID, J. R.; MAGUIRE, J. H. Asymptomatic human carriers of *Leishmania chagasi*. **Am J Trop Med Hyg**, v. 66, n. 4, p. 334-7, Apr 2002. ISSN 0002-9637 (Print)

0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12164285 >.

COSTA, C. H.; VIEIRA, J. B. Changes in the control program of visceral leishmaniasis in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 34, n. 2, p. 223-8, Mar-Apr 2001. ISSN 0037-8682 (Print)

0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11391448 >.

COURA-VITAL, W.; MARQUES, M. J.; VELOSO, V. M.; ROATT, B. M.; AGUIAR-SOARES, R. D.; REIS, L. E.; BRAGA, S. L.; MORAIS, M. H.; REIS, A. B.; CARNEIRO, M. Prevalence and factors associated with *Leishmania infantum* infection of dogs from an urban area of Brazil as identified by molecular methods. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 8, p. e1291, Aug 2011. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21858243 >.

COURTENAY, O.; QUINNELL, R. J.; GARCEZ, L. M.; SHAW, J. J.; DYE, C. Infectiousness in a cohort of Brazilian dogs: why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. **J Infect Dis**, v. 186, n. 9, p. 1314-20, Nov 1 2002. ISSN 0022-1899 (Print)

0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12402201 >.

CUSTODIO, E.; GADISA, E.; SORDO, L.; CRUZ, I.; MORENO, J.; NIETO, J.; CHICHARRO, C.; ASEFFA, A.; ABRAHAM, Z.; HAILU, T.; CANAVATE, C. Factors associated with Leishmania asymptomatic infection: results from a cross-sectional survey in highland northern Ethiopia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 9, p. e1813, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23029576 >.

DE ALMEIDA, A. S.; MEDRONHO RDE, A.; WERNECK, G. L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piauí State, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 5, p. 681-7, May 2011. ISSN 1476-1645 (Electronic)

0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21540375 >.

DE ARAUJO, V. E.; MORAIS, M. H.; REIS, I. A.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1511, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22347514 >.

DE ARAUJO, V. E.; PINHEIRO, L. C.; ALMEIDA, M. C.; DE MENEZES, F. C.; MORAIS, M. H.; REIS, I. A.; ASSUNCAO, R. M.; CARNEIRO, M. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 11, p. e2540, Nov 2013. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24244776 >.

DE GOUVEA VIANA, L.; DE ASSIS, T. S.; ORSINI, M.; DA SILVA, A. R.; DE SOUZA, G. F.; CALIGIORNE, R.; DA SILVA, A. C.; PERUHYPE-MAGALHAES, V.; MARCIANO, A. P.; MARTINS-FILHO, O. A.; RABELLO, A. Combined diagnostic methods identify a remarkable proportion of asymptomatic Leishmania (Leishmania) chagasi carriers who present modulated cytokine profiles. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 6, p. 548-55, Jun 2008. ISSN 0035-9203 (Print)

0035-9203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18367221 >.

DE OLIVEIRA, E. F.; SILVA, E. A.; CASARIL, A. E.; FERNANDES, C. E.; PARANHOS FILHO, A. C.; GAMARRA, R. M.; RIBEIRO, A. A.; BRAZIL, R. P.; OLIVEIRA, A. G. Behavioral aspects of Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae) in urban area endemic for visceral leishmaniasis. **J Med Entomol**, v. 50, n. 2, p. 277-84, Mar 2013. ISSN 0022-2585 (Print)

0022-2585 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23540114 >.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 4, p. 198-212, May-Jun 1962. ISSN 0036-4665 (Print)
0036-4665 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13884626 >.

DEANE, M. P.; DEANE, L. M. [Experimental *Phlebotomus longipalpis* infection in a human case of visceral leishmaniasis]. **Hospital (Rio J)**, v. 46, n. 5, p. 487-9, Nov 1954. ISSN 0018-5469 (Print)
0018-5469 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14391857 >.

DIETZE, R.; BARROS, G. B.; TEIXEIRA, L.; HARRIS, J.; MICHELSON, K.; FALQUETO, A.; COREY, R. Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. **Clin Infect Dis**, v. 25, n. 5, p. 1240-2, Nov 1997. ISSN 1058-4838 (Print)
1058-4838 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9402389 >.

DOS SANTOS MARQUES, L. H.; GOMES, L. I.; DA ROCHA, I. C.; DA SILVA, T. A.; OLIVEIRA, E.; MORAIS, M. H.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Low parasite load estimated by qPCR in a cohort of children living in urban area endemic for visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 12, p. e1955, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic)
1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23272263 >.

DYE, C. The logic of visceral leishmaniasis control. **Am J Trop Med Hyg**, v. 55, n. 2, p. 125-30, Aug 1996. ISSN 0002-9637 (Print)
0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8780448 >.

ELNAIEM, D. E.; SCHORSCHER, J.; BENDALL, A.; OBSOMER, V.; OSMAN, M. E.; MEKKAWI, A. M.; CONNOR, S. J.; ASHFORD, R. W.; THOMSON, M. C. Risk mapping of visceral leishmaniasis: the role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. **Am J Trop Med Hyg**, v. 68, n. 1, p. 10-7, Jan 2003. ISSN 0002-9637 (Print)
0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12556141 >.

EVANS, T. G.; TEIXEIRA, M. J.; MCAULIFFE, I. T.; VASCONCELOS, I.; VASCONCELOS, A. W.; SOUSA ADE, A.; LIMA, J. W.; PEARSON, R. D. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **J Infect Dis**, v. 166, n. 5, p. 1124-32, Nov 1992. ISSN 0022-1899 (Print)

0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1402024 >.

GAVGANI, A. S.; HODJATI, M. H.; MOHITE, H.; DAVIES, C. R. Effect of insecticide-impregnated dog collars on incidence of zoonotic visceral leishmaniasis in Iranian children: a matched-cluster randomised trial. **Lancet**, v. 360, n. 9330, p. 374-9, Aug 3 2002. ISSN 0140-6736 (Print)
 0140-6736 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12241778 >.

GOLDSTEIN, H. **Multilevel statistical models**. Londres/Nova York: Edward Arnold/Halstead: 1995.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 7, n. 3, 2004.

GORDIS, L. **Epidemiology**. 4th. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2009. xv, 375 p. ISBN 9781416040026
 1416040021. Disponível em: <
<http://www.loc.gov/catdir/toc/ecip0723/2007030111.html> >.

GUIMARAES, A. G.; ALVES, G. B.; PESSOA ADE, M.; JUNIOR, N. J. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian State of Mato Grosso, from 2003 to 2012: human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, n. 3, p. 291-300, May-Jun 2015. ISSN 1678-9849 (Electronic)
 0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26108007 >.

HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends Parasitol**, v. 27, n. 9, p. 403-9, Sep 2011. ISSN 1471-5007 (Electronic)
 1471-4922 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21596622 >.

HASKER, E.; MALAVIYA, P.; GIDWANI, K.; PICADO, A.; OSTYN, B.; KANSAL, S.; SINGH, R. P.; SINGH, O. P.; CHOURASIA, A.; KUMAR SINGH, A.; SHANKAR, R.; WILSON, M. E.; KHANAL, B.; RIJAL, S.; BOELAERT, M.; SUNDAR, S. Strong association between serological status and probability of progression to clinical visceral leishmaniasis in prospective cohort studies in India and Nepal. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 1, p. e2657, Jan 2014. ISSN 1935-2735 (Electronic)
 1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24466361 >.

HO, M.; LEEUWENBURG, J.; MBUGUA, G.; WAMACHI, A.; VOLLER, A. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for field diagnosis of visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 32, n. 5, p. 943-6, Sep 1983. ISSN 0002-9637 (Print)

0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6353959 >.

HOSMER DW, L. S. **Applied Logistic Regression**. New York: 1989.

JERONIMO, S. M.; TEIXEIRA, M. J.; SOUSA, A.; THIELKING, P.; PEARSON, R. D.; EVANS, T. G. Natural history of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up. **Clin Infect Dis**, v. 30, n. 3, p. 608-9, Mar 2000. ISSN 1058-4838 (Print)

1058-4838 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10722458 >.

KARPLUS, T. M.; JERONIMO, S. M.; CHANG, H.; HELMS, B. K.; BURNS, T. L.; MURRAY, J. C.; MITCHELL, A. A.; PUGH, E. W.; BRAZ, R. F.; BEZERRA, F. L.; WILSON, M. E. Association between the tumor necrosis factor locus and the clinical outcome of Leishmania chagasi infection. **Infect Immun**, v. 70, n. 12, p. 6919-25, Dec 2002. ISSN 0019-9567 (Print)

0019-9567 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12438370 >.

KILLICK-KENDRICK, R.; RIOUX, J. A. Mark-release-recapture of sand flies fed on leishmanial dogs: the natural life-cycle of Leishmania infantum in Phlebotomus ariasi. **Parassitologia**, v. 44, n. 1-2, p. 67-71, Jun 2002. ISSN 0048-2951 (Print)

0048-2951 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12404811 >.

LACHAUD, L.; MARCHERGUI-HAMMAMI, S.; CHABBERT, E.; DEREURE, J.; DEDET, J. P.; BASTIEN, P. Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis. **J Clin Microbiol**, v. 40, n. 1, p. 210-5, Jan 2002. ISSN 0095-1137 (Print)

0095-1137 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11773118 >.

LUZ, Z. P. P., D. N.; CABRAL, A. L. L. V.; FIÚZA, V. O. P. & RABELLO, A. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, p. 249-254., 2001.

MACIEL, B. L.; LACERDA, H. G.; QUEIROZ, J. W.; GALVAO, J.; PONTES, N. N.; DIMENSTEIN, R.; MCGOWAN, S. E.; PEDROSA, L. F.; JERONIMO, S. M. Association of nutritional status with the response to infection with Leishmania

chagasi. **Am J Trop Med Hyg**, v. 79, n. 4, p. 591-8, Oct 2008. ISSN 1476-1645 (Electronic)
0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18840750 >.

MAIA-ELKHOURY, A. N.; CARMO, E. H.; SOUSA-GOMES, M. L.; MOTA, E. [Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method]. **Rev Saude Publica**, v. 41, n. 6, p. 931-7, Dec 2007. ISSN 0034-8910 (Print)
0034-8910 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18066464 >.

MAIA, Z.; LIRIO, M.; MISTRO, S.; MENDES, C. M.; MEHTA, S. R.; BADARO, R. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 1, p. e1484, Jan 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic)
1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22303488 >.

MALTA, D. C.; ALMEIDA, M. C.; DIAS, M. A.; MERHY, E. E. [Analysis of infant mortality in coverage areas of health centers in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (1994-1996)]. **Cad Saude Publica**, v. 17, n. 5, p. 1189-98, Sep-Oct 2001. ISSN 0102-311X (Print)
0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11679893 >.

MARFURT, J.; NIEDERWIESER, I.; MAKIA, N. D.; BECK, H. P.; FELGER, I. Diagnostic genotyping of Old and New World Leishmania species by PCR-RFLP. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 46, n. 2, p. 115-24, Jun 2003. ISSN 0732-8893 (Print)
0732-8893 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12812715 >.

MARGONARI, C.; FREITAS, C. R.; RIBEIRO, R. C.; MOURA, A. C.; TIMBO, M.; GRIPP, A. H.; PESSANHA, J. E.; DIAS, E. S. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 1, p. 31-8, Feb 2006. ISSN 0074-0276 (Print)
0074-0276 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16699707 >.

MARTINS-MELO, F. R.; LIMA MDA, S.; RAMOS, A. N., JR.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24699517 >.

MARZOCHI, M. C.; MARZOCHI, K. B.; CARVALHO, R. W. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. **Parasitol Today**, v. 10, n. 1, p. 37-40, Jan 1994. ISSN 0169-4758 (Print)
0169-4758 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15275568 >.

MICHEL, G.; POMARES, C.; FERRUA, B.; MARTY, P. Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* (*L. chagasi*) in human. **Acta Trop**, v. 119, n. 2-3, p. 69-75, Aug 2011. ISSN 1873-6254 (Electronic)
0001-706X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21679680 >.

MISSAWA, N. A.; LOROSA, E. S.; DIAS, E. S. [Feeding preference of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) in transmission area of visceral leishmaniasis in Mato Grosso]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 4, p. 365-8, Jul-Aug 2008. ISSN 1678-9849 (Electronic)
0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18853008 >.

MORAL, L.; RUBIO, E. M.; MOYA, M. A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacanti region (Spain): implications for the epidemiology of *Leishmania infantum* infection in southern Europe. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 96, n. 2, p. 129-32, Mar-Apr 2002. ISSN 0035-9203 (Print)
0035-9203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12055798 >.

MOREIRA, E. D., JR.; MENDES DE SOUZA, V. M.; SREENIVASAN, M.; NASCIMENTO, E. G.; PONTES DE CARVALHO, L. Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission. **Vet Parasitol**, v. 122, n. 4, p. 245-52, Aug 6 2004. ISSN 0304-4017 (Print)
0304-4017 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15262002 >.

MORENO, E. C.; GONCALVES, A. V.; CHAVES, A. V.; MELO, M. N.; LAMBERTUCCI, J. R.; ANDRADE, A. S.; NEGRAO-CORREA, D.; DE FIGUEIREDO ANTUNES, C. M.; CARNEIRO, M. Inaccuracy of enzyme-linked immunosorbent assay using soluble and recombinant antigens to detect asymptomatic infection by *Leishmania infantum*. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 3, n. 10, p. e536, 2009. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19841736 >.

MORENO, E. C.; MELO, M. N.; GENARO, O.; LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C.; ANDRADE, A. S.; ANTUNES, C. M.; CARNEIRO, M. Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais State. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, n. 6, p. 456-63, Nov-Dec 2005. ISSN 0037-8682 (Print)
0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16410918 >.

MORENO, E. C.; MELO, M. N.; LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C.; ANDRADE, A. S.; ANTUNES, C. M.; GENARO, O.; CARNEIRO, M. Diagnosing human asymptomatic visceral leishmaniasis in an urban area of the State of Minas Gerais, using serological and molecular biology techniques. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 5, p. 421-7, Sep-Oct 2006. ISSN 0037-8682 (Print)
0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17160317 >.

MORGENSTERN, H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. **Annu Rev Public Health**, v. 16, p. 61-81, 1995. ISSN 0163-7525 (Print)
0163-7525 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7639884 >.

MOURA, G. S.; SANTOS, A. M.; AQUINO, D. M.; SILVA, A. A.; CALDAS ADE, J. Factors associated with asymptomatic infection in family members and neighbors of patients with visceral leishmaniasis. **Cad Saude Publica**, v. 28, n. 12, p. 2306-14, Dec 2012. ISSN 1678-4464 (Electronic)
0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23288063 >.

NASCIMENTO MDO, D.; SOUZA, E. C.; DA SILVA, L. M.; LEAL PDA, C.; CANTANHEDE KDE, L.; BEZERRA, G. F.; VIANA, G. M. [Prevalence of infection by *Leishmania chagasi* using ELISA (rK39 and CRUDE) and the Montenegro skin test in an endemic leishmaniasis area of Maranhao, Brazil]. **Cad Saude Publica**, v. 21, n. 6, p. 1801-7, Nov-Dec 2005. ISSN 0102-311X (Print)
0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16410865 >.

OLIVEIRA, A. L.; PANIAGO, A. M.; SANCHES, M. A.; DORVAL, M. E.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R.; PAULA, F. H.; PEREIRA, L. G.; CUNHA, R. V.; BOIA, M. N. Asymptomatic infection in family contacts of patients with human visceral leishmaniasis in Tres Lagoas, Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 24, n. 12, p. 2827-33, Dec 2008. ISSN 1678-4464 (Electronic)

0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19082273 >.

OLIVEIRA, C. D.; ASSUNCAO, R. M.; REIS, I. A.; PROIETTI, F. A. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. **Cad Saude Publica**, v. 17, n. 5, p. 1231-9, Sep-Oct 2001. ISSN 0102-311X (Print)

0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11679897 >.

OLIVEIRA, C. D.; DIEZ-ROUX, A.; CESAR, C. C.; PROIETTI, F. A. A case-control study of microenvironmental risk factors for urban visceral leishmaniasis in a large city in Brazil, 1999-2000. **Rev Panam Salud Publica**, v. 20, n. 6, p. 369-76, Dec 2006. ISSN 1020-4989 (Print)

1020-4989 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17341327 >.

OMS. World Health Organization. 2015. Disponível em: <
<http://www.who.int/leishmaniasis/en/> >. Acesso em: 06/08/2015.

OSTYN, B.; MALAVIYA, P.; HASKER, E.; URANW, S.; SINGH, R. P.; RIJAL, S.; SUNDAR, S.; DUJARDIN, J. C.; BOELAERT, M. Retrospective Quarterly Cohort Monitoring for patients with Visceral Leishmaniasis in the Indian subcontinent: outcomes of a pilot project. **Trop Med Int Health**, v. 18, n. 6, p. 725-33, Jun 2013. ISSN 1365-3156 (Electronic)

1360-2276 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23464638 >.

PALATNIK-DE-SOUSA, C. B.; DOS SANTOS, W. R.; FRANCA-SILVA, J. C.; DA COSTA, R. T.; REIS, A. B.; PALATNIK, M.; MAYRINK, W.; GENARO, O. Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 65, n. 5, p. 510-7, Nov 2001. ISSN 0002-9637 (Print)

0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11716106 >.

PBH. Informações sobre Leishmaniose Visceral 2014. Belo Horizonte, 2015. Disponível em: <
http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?evento=portlet&pldPlc=ecpTaxonomiaMenuPortal&app=saude&lang=pt_BR&pg=5571&tax=41517 >. Acesso em: 12-02.

PEDRAS, M. J.; DE GOUVEA VIANA, L.; DE OLIVEIRA, E. J.; RABELLO, A. Comparative evaluation of direct agglutination test, rK39 and soluble antigen ELISA

and IFAT for the diagnosis of visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 2, p. 172-8, Feb 2008. ISSN 0035-9203 (Print) 0035-9203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18160087 >.

PIARROUX, R.; GAMBARELLI, F.; DUMON, H.; FONTES, M.; DUNAN, S.; MARY, C.; TOGA, B.; QUILICI, M. Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture, and serology for diagnosis of visceral Leishmaniasis in immunocompromised patients. **J Clin Microbiol**, v. 32, n. 3, p. 746-9, Mar 1994. ISSN 0095-1137 (Print) 0095-1137 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8195388 >.

REALE, S.; MAXIA, L.; VITALE, F.; GLORIOSO, N. S.; CARACAPPA, S.; VESCO, G. Detection of Leishmania infantum in dogs by PCR with lymph node aspirates and blood. **J Clin Microbiol**, v. 37, n. 9, p. 2931-5, Sep 1999. ISSN 0095-1137 (Print) 0095-1137 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10449478 >.

ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin america- a systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 1, p. e584, 2010. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20098726 >.

ROMERO, H. D.; SILVA LDE, A.; SILVA-VERGARA, M. L.; RODRIGUES, V.; COSTA, R. T.; GUIMARAES, S. F.; ALECRIM, W.; MORAES-SOUZA, H.; PRATA, A. Comparative study of serologic tests for the diagnosis of asymptomatic visceral leishmaniasis in an endemic area. **Am J Trop Med Hyg**, v. 81, n. 1, p. 27-33, Jul 2009. ISSN 1476-1645 (Electronic) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19556562 >.

ROSS, R. **Further Notes on Leishmania's bodies. British Medical Journal. (11): 1401, 1903** London,: New York and Bombay, For the University press of Liverpool by Longmans, Green & co., 1903. 24 p.

SARAIVA, L.; ANDRADE FILHO, J. D.; FALCAO, A. L.; DE CARVALHO, D. A.; DE SOUZA, C. M.; FREITAS, C. R.; GOMES LOPES, C. R.; MORENO, E. C.; MELO, M. N. Phlebotominae fauna (Diptera: Psychodidae) in an urban district of Belo Horizonte, Brazil, endemic for visceral leishmaniasis: characterization of favored locations as determined by spatial analysis. **Acta Trop**, v. 117, n. 2, p. 137-45, Feb 2011. ISSN 1873-6254 (Electronic)

0001-706X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21110938 >.

SCHAEFER, K. U.; KURTZHALS, J. A.; GACHIHI, G. S.; MULLER, A. S.; KAGER, P. A. A prospective sero-epidemiological study of visceral leishmaniasis in Baringo District, Rift Valley Province, Kenya. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, n. 5, p. 471-5, Sep-Oct 1995. ISSN 0035-9203 (Print)
 0035-9203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8560511 >.

SILVA, L. A.; ROMERO, H. D.; FAGUNDES, A.; NEHME, N.; FERNANDES, O.; RODRIGUES, V.; COSTA, R. T.; PRATA, A. Use of the polymerase chain reaction for the diagnosis of asymptomatic Leishmania infection in a visceral leishmaniasis-endemic area. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 55, n. 2, p. 101-4, Mar-Apr 2013. ISSN 1678-9946 (Electronic)
 0036-4665 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23563762 >.

SILVA, L. A.; ROMERO, H. D.; NOGUEIRA NASCENTES, G. A.; COSTA, R. T.; RODRIGUES, V.; PRATA, A. Antileishmania immunological tests for asymptomatic subjects living in a visceral leishmaniasis-endemic area in Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 2, p. 261-6, Feb 2011. ISSN 1476-1645 (Electronic)
 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21292896 >.

SINGH, O. P.; HASKER, E.; SACKS, D.; BOELAERT, M.; SUNDAR, S. Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control. **Clin Infect Dis**, v. 58, n. 10, p. 1424-9, May 2014. ISSN 1537-6591 (Electronic)
 1058-4838 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24585564 >.

SOLANO-GALLEGO, L.; MORELL, P.; ARBOIX, M.; ALBEROLA, J.; FERRER, L. Prevalence of Leishmania infantum infection in dogs living in an area of canine leishmaniasis endemicity using PCR on several tissues and serology. **J Clin Microbiol**, v. 39, n. 2, p. 560-3, Feb 2001. ISSN 0095-1137 (Print)
 0095-1137 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11158106 >.

SOUZA, C. L.; LUZ, Z. P.; RABELLO, A. [Analysis of the information on visceral leishmaniasis available through Brazilian portals of the worldwide web--internet]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41, n. 4, p. 352-7, Jul-Aug 2008. ISSN 1678-9849 (Electronic)

0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18853006 >.

SOUZA VMM, J. F., NEVES RSC, MAGALHÃES PB, BISINOTTO TV, LIMA AS, OLIVEIRA SS, JÚNIOR EDM **Ensaio comunitário para avaliação da efetividade de estratégias de prevenção e controle da leishmaniose visceral humana no Município de Feira de Santana, Estado da Bahia.** *Brasil Epidemiol. Serv. Saúde.* 17 2008.

SRIVASTAVA, P.; MEHROTRA, S.; TIWARY, P.; CHAKRAVARTY, J.; SUNDAR, S. Diagnosis of Indian visceral leishmaniasis by nucleic acid detection using PCR. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e19304, 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21559398 >.

STAUCH, A.; SARKAR, R. R.; PICADO, A.; OSTYN, B.; SUNDAR, S.; RIJAL, S.; BOELAERT, M.; DUJARDIN, J. C.; DUERR, H. P. Visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent: modelling epidemiology and control. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 11, p. e1405, Nov 2011. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22140589 >.

SVS, S. D. V. E. S. Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2013. **Ministério da Saúde**, 2015. Disponível em: < <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LV-Letalidade.pdf> >.

SZKLO, M.; NIETO, F. J. **Epidemiology : beyond the basics**. 3rd. Burlington, Mass.: Jones & Bartlett Learning, 2014. xiii, 515 p. ISBN 9781449604691 (pbk.) 1449604692 (pbk.).

TOPNO, R. K.; DAS, V. N.; RANJAN, A.; PANDEY, K.; SINGH, D.; KUMAR, N.; SIDDIQUI, N. A.; SINGH, V. P.; KESARI, S.; BIMAL, S.; KUMAR, A. J.; MEENA, C.; KUMAR, R.; DAS, P. Asymptomatic infection with visceral leishmaniasis in a disease-endemic area in bihar, India. **Am J Trop Med Hyg**, v. 83, n. 3, p. 502-6, Sep 2010. ISSN 1476-1645 (Electronic) 0002-9637 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20810810 >.

VIEIRA, C. P.; OLIVEIRA, A. M.; RODAS, L. A.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M. M.; CHIARAVALLOTI NETO, F. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of Sao Paulo, from 1999 to 2012. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, n. 3, p. 350-8, May-Jun 2014. ISSN 1678-9849 (Electronic) 0037-8682 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25075487 >.

WERNECK, G. L. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. **Cad Saude Publica**, v. 24, n. 12, p. 2937-40, Dec 2008. ISSN 1678-4464 (Electronic)

0102-311X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19082285 >.

WERNECK, G. L.; COSTA, C. H.; WALKER, A. M.; DAVID, J. R.; WAND, M.; MAGUIRE, J. H. The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology**, v. 13, n. 3, p. 364-7, May 2002a. ISSN 1044-3983 (Print)

1044-3983 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11964941 >.

_____. Multilevel modelling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Epidemiol Infect**, v. 135, n. 2, p. 195-201, Feb 2007. ISSN 0950-2688 (Print)

0950-2688 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16824254 >.

WERNECK, G. L.; RODRIGUES, L.; SANTOS, M. V.; ARAUJO, I. B.; MOURA, L. S.; LIMA, S. S.; GOMES, R. B.; MAGUIRE, J. H.; COSTA, C. H. The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Trop**, v. 83, n. 1, p. 13-8, Jul 2002b. ISSN 0001-706X (Print)

0001-706X (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12062788 >.

WHO. Control of the leishmaniasis. **World Health Organ Tech Rep Ser**, n. 949, p. xii-xiii, 1-186, back cover, 2010. ISSN 0512-3054 (Print)

0512-3054 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21485694 >.

ZIJLSTRA, E. E.; VAN DER POLL, T.; MEVISSSEN, M. Soluble receptors for tumor necrosis factor as markers of disease activity in visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 171, n. 2, p. 498-501, Feb 1995. ISSN 0022-1899 (Print)

0022-1899 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7844400 >.

