



INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

Martha Cecilia Suárez-Mutis

**Epidemiologia da malária em comunidades do rio
Padauri, médio rio Negro, uma área de extrativismo
vegetal da piaçaba no Estado de Amazonas, Brasil**

Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutor em Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. José Rodrigues Coura

RIO DE JANEIRO
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Manguinhos / CICT / FIOCRUZ - RJ

S939 Suárez Mutis, Martha Cecilia

Epidemiologia da malária em comunidades do rio Padauri, médio rio Negro, uma área de extrativismo vegetal da piaçaba no estado de Amazonas, Brasil / Martha Cecilia Suárez Mutis. – Rio de Janeiro, 2007.
xiii, 169 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz, Medicina Tropical, 2007.
Bibliografia: f. 126-137.

1. Malária – Amazônia. 2. Infecção assintomática. 3. Infecção – Dinâmica. 4. Plasmodium vivax. 5. Plasmodium falciparum. 6. Piaçaba. I. Título.

CDD: 616.9362



INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTOR: Martha Cecilia Suárez-Mutis

**Epidemiologia da malária em comunidades do rio
Padauri, médio rio Negro, uma área de extrativismo
vegetal da piaçaba no Estado de Amazonas, Brasil**

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Rodrigues Coura

Aprovada em: 11/04/2007

EXAMINADORES:

Prof. Dr.	Marcio Bóia. Presidente
Prof. Dr.	Cor Jesús Fontes Fernandes
Prof. Dr.	Marcelo Urbano Ferreira
Prof. Dr.	Cláudio Daniel Tadei Ribeiro
Prof. Dr.	Ricardo Lourenço de Oliveira

Rio de Janeiro, 11 de abril de 2007

Esta tese foi desenvolvida graças ao apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), dos Programas PAPES III e IV da Fiocruz e a Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA).

***Aos piaçabeiros e suas famílias, para que tenham minimamente
a possibilidade de começar a sonhar com um futuro diferente..***

à "la Lola", cuja partida nos deixou um vácuo infinito.....

AGRADECIMENTOS

A finalização desta tese só foi possível com o apoio de muitas pessoas que em diferentes momentos se fizeram presentes; a todos eles, minha gratidão.

A todos os moradores das comunidades do rio Padauri, pelo carinho, pela amizade, por me permitir conhecer uma outra realidade deste Brasil infindo...

À dona Aldenora, Doralice e à avó Julietta, grandes mulheres do rio Padauri, pelo exemplo.

Ao professor José Rodrigues Coura não só pelos deliciosos ensinamentos no mundo da medicina tropical, mas também pelas constantes lições de vida, pela coragem e fundamentalmente pela sua amizade; minha eterna gratidão por me aceitar como sua aluna de doutorado.

Aos meus professores de sempre, Jaime Saravia, Alfredo Rubiano, Wilson Alecrim, Marcus Barros e Luisa Iñiguez Rojas por confiar em mim.

Ao professor Marcio Bóia por me auxiliar em diferentes momentos como coordenador da Pós-graduação em Medicina Tropical.

Aos meus amigos e colegas do Laboratório de Epidemiologia Molecular de Doenças Infecciosas do Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz pela possibilidade de aprender um pouco do mundo da Biologia Molecular e pela amizade duradoura. Agradeço imensamente pelo tempo compartilhado, pelas alegrias, pela companhia a Nédia, Verônica, Adeilton, Helena, Aline, Regina, Simone Santos, Mariângela, Kátia, Carla, Aneska, Freddy, Fábio, Inês, Betty, Alicia, Dario, Esther.

Às novas gerações, Simone Kikuchi, Larissa e Carla que estão começando a percorrer o caminho da pesquisa científica, especialmente a Larissa que generosamente contribuiu para alguns dos resultados desta tese.

Ao amigo e colega Dr. Octavio Fernandes, pela sua confiança, seu carinho, pela possibilidade de trabalhar no seu laboratório para fazer as análises moleculares.

Aos amigos e colegas do Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, pela companhia em diferentes momentos deste trabalho: Ângela Junqueira, Alessandra Queiroga, Simone Ladeia-Andrade, Pedro Albajar, Carlos José, José Borges e Fernando Monteiro.

Aos padres Francisco e Nilton, pelo apoio na estruturação do trabalho de campo em Barcelos.

À Aparecida, Bernardette, Ileniza, Iracema, João Mineiro, Cleide, pessoas queridas que me albergaram em Barcelos.

Ao Sr. Rocha, Gerente de Endemias de Barcelos na época da realização do trabalho de campo e muito especialmente aos técnicos da Funasa que se dispuseram sempre a me acompanhar à área: Seu Babá, Amaro, Bueno, "Boto", "Bedeu". Ao amigo Pedro França, pela sua preocupação sincera no combate a esta endemia.

Aos amigos e colegas da Fundação Instituto de Medicina Tropical de Manaus que sempre me acolhem com carinho.

À Gerência da malária da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas pelo empréstimo de um dos seus laboratórios para realização do PCR no terceiro corte.

Ao Sr. Nelson Fé, entomologista da Fundação-Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, parceiro de trabalho e amigo, não só pelo apoio na realização da pesquisa entomológica, mas também pelos seus constantes ensinamentos.

Ao Sr. Ecker, experto microscopista da Fundação-Instituto de Medicina Tropical do Amazonas, pela leitura das lâminas de malária no controle de qualidade e pela sua amizade de tantos anos.

Ao Franklin Simões de Santana e Mauricio Borborema pelas discussões em torno aos problemas da malária.

À Sandra Ávila, Fabiana Leoratti e Dr. Walter Ferreira, por permitir realizar as análises sorológicas no Laboratório de Imunoserologia da malária no Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo. Agradeço a generosidade e a amizade.

Aos coordenadores do Seminário Laveran-Deane, por me admitir não só como estudante durante meu mestrado e agora no doutorado, mas também durante a realização da comemoração dos 10 anos do seminário.

Ao Dr. Cristhovam Barcelos e Mônica ao me acolher no curso de Sistema de informação geográfica.

Ao apoio permanente da Laura, Elton, Ronaldo, Micheli em diferentes momentos.

Ao Eduardo, meu amor, pelos instantes roubados à nossa felicidade...Pela sua compreensão infinita.

Ao Rafael Florez e Ramón Laborde, parceiros amados de outros tempos...

Às minhas muito amadas amigas-irmãs, Flor Martinez, Maria Eugenia Blandón, Solangel Marin, Ana Maria Pinheiro e Rita Bacuri, por me permitir gozar da amizade verdadeira ao longo de todos estes anos.

Aos meus pais, fonte de toda inspiração. Pelo seu amor, seu apoio, seu carinho.

Ao meu irmão e sua esposa, pais dos meus amados sobrinhos, a luz dos meus olhos...motivos para seguir ao frente.

Às amigas com quem compartilhei queridos espaços vitais, fundamentais para me conservar calma em momentos difíceis: Celeste Melo, Beatriz Porras, Adriana Mendoza e Patrícia Cuervo.

Aos meus amigos nesta estadia no Rio de Janeiro: Marcel, Hernán, Hugo, Wagner, Maria, Paulo, Fernando, Gabriela, Claudinha, Flávia e aos novos amigos da minha nova vida compartilhada: Araquén, Fernanda, Claudia, Raul e Augusto.

A Dona Maria, Soninha, Dona Zelma, Marcus, Lourdes, Severiano, André, pela "força".

A todos os meus amigos neste caminhar, porque tenho certeza de que "há seres que justificam o mundo, que ajudam

INDICE

	Página
Lista de tabelas.....	IV
Lista de figuras.....	VI
Resumo.....	VII
Abstract.....	VIII
Introdução.....	1
Objetivos.....	5
Objetivo Geral.....	5
Objetivos Específicos.....	5
Marco Teórico.....	6
Epidemiologia da Malária.....	8
Malária nas Américas.....	8
A malária no Brasil.....	8
A malária no Estado do Amazonas.....	10
Malária em Barcelos.....	10
Classificação Epidemiológica.....	11
Intensidade da Transmissão.....	11
Malária Holoendêmica.....	12
Malária Hiperendêmica.....	12
Malária Mesoendêmica.....	12
Malária Hipoendêmica.....	12
Estabilidade da Transmissão.....	10
Malária Estável.....	10
Malária Instável.....	13
Estratificação de risco da Malária.....	14
A Doença.....	14
Diagnóstico Clínico.....	16
Diagnóstico Laboratorial.....	16
Métodos para detecção dos <i>Plasmódios</i> dentro dos eritrócitos	17
Gota Espessa.....	17
Microscopia de Imunofluorescência.....	18
Provas Genéticas.....	19
Métodos para detecção de componentes antigênicos do	
<i>Plasmodium sp.</i>	20
Métodos para detecção de anticorpos.....	21
O vetor da malária no Amazonas.....	22
Materiais e métodos.....	24
Área do estudo.....	25
O município de Barcelos.....	25
Aspectos Históricos.....	25
Aspectos Geográficos.....	26
Aspectos Econômicos.....	28
A Exploração de Piaçaba.....	29
Infra-Estrutura Urbana.....	31
Estrutura do programa de controle de malária no município de	
Barcelos.....	32
O Rio Padauri.....	33
Desenho Epidemiológico.....	37
Estudo retrospectivo.....	37
Estudo piloto.....	38
Estudos Seccionais.....	38
Estabelecimento da Coorte.....	39
Operacionalização do trabalho de campo.....	39

Ingresso das pessoas no estudo.....	39
Questionário Individual.....	40
Exame de abdome.....	41
Questionário Domiciliar.....	42
Estudo Socioeconômico.....	42
Estudo do parasita.....	43
Diagnóstico Parasitológico.....	43
Gota Espessa e esfregaço.....	43
Diagnóstico Molecular.....	43
Extração do DNA.....	44
Extração com fenol.....	44
Extração com Kit comercial.....	44
Reação em cadeia da polimerase (PCR).....	45
Estudo do hospedeiro humano.....	48
Diagnóstico sorológico.....	48
Tratamento.....	48
Ações Comunitárias.....	49
Estudo Entomológico.....	49
Estudo das larvas de anofelinos.....	49
Estudo dos mosquitos adultos.....	50
Definições Operacionais.....	50
Ética em Pesquisa.....	50
Análise de dados.....	51
Estudo Retrospectivo.....	51
Concordância.....	51
Base de dados e estudos longitudinais.....	51
Resultados.....	53
Estudo Retrospectivo.....	54
Estudos de Coorte.....	55
Linha de base.....	55
Informações Demográficas.....	55
Grupo Étnico.....	56
Lugar de nascimento.....	56
Local de moradia e mobilidade.....	56
Ocupação.....	58
Doenças prévias diferentes da malária.....	58
Índice De Desenvolvimento Humano (IDH).....	60
Escolaridade.....	60
Serviços de água potável.....	60
Esgoto e instalações sanitárias.....	61
Densidade habitacional.....	61
Espaço físico da habitação.....	61
Características dos domicílios.....	61
Renda.....	61
Bens.....	62
Antecedentes de malária.....	63
Prevalência da infecção por <i>Plasmodium</i>	65
Malária.....	66
Pessoas com malária por sexo e idade.....	67
Localidade.....	68
Mobilidade.....	69
Ocupação.....	70
Casos de malária e nível de renda.....	70
Sazonalidade.....	73
Espécie Parasitária.....	73

Parasitemia.....	74
Antecedentes de malária.....	74
Quadro clínico.....	75
Anemia clínica.....	76
Esplenomegalia.....	76
Hepatomegalia.....	77
Análise multivariado de fatores de risco.....	77
Casos de malária e sorologia.....	77
Conhecimentos sobre a doença.....	78
Infecção Assintomática.....	80
Tempo desde a última malária.....	84
Correlação entre a infecção assintomática e a gota espessa.....	84
Infecção assintomática e nível de renda.....	84
Análise multivariado de fatores de risco.....	84
Correlação entre infecção pelo <i>Plasmodium</i> e sorologia....	88
Transmissibilidade.....	91
Captura de anofelinos adultos.....	91
Área geográfica.....	94
Local de picada e sazonalidade.....	94
Atividade de picada.....	97
Pesquisa larvária.....	98
Área 1.....	98
Área 2.....	98
Área 3.....	98
Área 4.....	98
Discussão.....	104
Epidemiologia da malária na área de estudo.....	106
Espectro clínico da malária.....	110
Infecção assintomática.....	112
Dinâmica da transmissão segundo a sazonalidade.....	116
Conclusões.....	119
Bibliografia.....	121
Anexos.....	134
Anexo N. 1. Trabalho publicado: "A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection – A Review"	
Anexo N. 2. Trabalho publicado: "Mudanças no padrão epidemiológico da Malária em área rural do médio rio Negro, Amazônia brasileira: Análise retrospectiva"	
Anexo N. 3. Trabalho no prelo: "Cross-sectional Study at the Negro River area, Amazonas State – Brazil reveals asymptomatic malaria". Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo:	
Anexo N. 4. Trabalho publicado: "Avaliação da confiabilidade da gota espessa Em um estudo de campo conduzido em uma área endêmica de Malária no Médio Rio Negro, Estado do Amazonas".	
Anexo N. 5. Ficha Individual	
Anexo N. 6. Ficha Domiciliar	
Anexo N. 7. Ficha de acompanhamento	
Anexo N. 8. Formato do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	
Anexo N. 9. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP/Fiocruz.	
Anexo N. 10. Modelo de jogo didático para educação em saúde.	

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Classificação da malária segundo a estabilidade.....	14
Tabela 2. Avaliação semiquantitativa da densidade parasitária por plasmódios na gota espessa de sangue.....	18
Tabela 3. Principais localidades existentes no rio Padauri.....	35
Tabela 4. Iniciadores utilizados para a PCR diagnóstica.....	46
Tabela 5. Reagentes usados na primeira PCR.....	46
Tabela 6. Perfil térmico da primeira PCR	47
Tabela 7. Reagentes usados na PCR aninhada.....	47
Tabela 8. Descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística.....	52
Tabela 9. Principais resultados demográficos dos moradores do rio Padauri, médio rio Negro, Amazonas.....	55
Tabela 10. Município de nascimento dos moradores do rio Padauri.....	56
Tabela 11. Local de origem dos moradores do rio Padauri que nasceram no município de Barcelos.....	57
Tabela 12. Frequência de doenças prévias dos moradores do rio Padauri.....	59
Tabela 13. Escolaridade nos maiores de 15 anos.....	60
Tabela 14. Frequência de pessoas que estudavam no momento da pesquisa.....	60
Tabela 15. Fatores demográficos associados a antecedentes prévios de malária.....	63
Tabela 16. Número de episódios prévios de malária segundo sexo e padrão de mobilidade.....	64
Tabela 17. Número de episódios prévios de malária e idade.....	64
Tabela 18. Casos de malária e de infecção assintomática detectados em cada uma das visitas.....	66
Tabela 19. Principais fatores demográficos associados com casos de malária durante o acompanhamento da coorte.....	67
Tabela 20. Frequência de episódios da doença seja por se tratar de uma nova infecção ou por uma recaída (no caso do <i>P. vivax</i>).....	72
Tabela 21. Número de episódios de malária na coorte acompanhada segundo antecedentes prévios da doença.....	75
Tabela 22. Principais sintomas encontrados e percepção de severidade entre as pessoas que adoeceram por malária.....	76
Tabela 23. Títulos sorológicos segundo período de acompanhamento na coorte.....	78
Tabela 24. Principais fatores demográficos associados com infecção assintomática durante o acompanhamento da coorte.....	80
Tabela 25. Resultados da gota espessa e PCR na população de estudo segundo sazonalidade.....	82
Tabela 26. Número de episódios maláricos prévios referidos pelos infectados assintomáticos.....	83
Tabela 27. Títulos de anticorpos segundo sazonalidade e percentual de positividade nos infectados assintomáticos.....	86
Tabela 28. Resultados dos títulos sorológicos segundo idade.....	88
Tabela 29. Resultados dos títulos sorológicos segundo área geográfica de moradia e padrão de mobilidade da população.....	89
Tabela 30. Resultados dos títulos sorológicos e antecedentes de malária na população de estudo.....	90
Tabela 31. Total de horas de captura em cada área.....	91
Tabela 32. Insetos coletados na pesquisa entomológica nas áreas 1,2 e 3 durante um ano de capturas.....	92

Tabela 33 Número de anofelinos coletados em cada área por espécie.....	93
Tabela 34 Anofelinos capturados em cada área segundo sazonalidade.....	95
Tabela 35. Distancia desde as coleções hídricas pesquisadas até Nova Jerusalém, a nova localidade em conformação em junho de 2004.....	100
Tabela 36 Estudos realizados em infecção assintomática nas Américas.....	116

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Distribuição global da malária desde a época da preintervenção segundo áreas de transmissão por período.....	7
Figura 2.	Distribuição de casos de malária nas Américas. 1993-2003.....	8
Figura 3.	Mapa de risco de transmissão de malária por município de notificação segundo estratificação epidemiológica de risco na Amazônia Legal, 2005.....	9
Figura 4.	Localização geográfica de Barcelos dentro da Amazônia Legal.....	28
Figura 5.	Índio Yanomami sentado em rolos de piaçaba no rio Padauri, Amazonas.....	30
Figura 6	Localidades segundo áreas no rio Padauri, município de Barcelos, Amazonas.....	36
Figura 7	Desenho epidemiológica da pesquisa.....	38
Figura 8	Desenho experimental da pesquisa.....	42
Figura 9	Pirâmide populacional das pessoas do estudo por faixa etária e sexo.....	56
Figura 10	Distribuição do número de episódios pregressos de malária segundo faixa etária (menores de 15 e 15 e mais anos) na área do rio Padauri, médio rio Negro, Amazonas.....	65
Figura 11	Percentual de casos de malária segundo faixa etária na coorte.....	68
Figura 12.	Mapa dos casos de malária segundo local provável de infecção.....	70
Figura 13.	Casos de malária segundo espécie parasitária e sazonalidade durante o acompanhamento.....	73
Figura 14.	Prevalência de malária segundo espécie parasitária na coorte estudada.....	73
Figura 15.	Diferenças no grau de parasitemia e as faixas etárias nas pessoas que tiveram malária por <i>P. vivax</i>	74
Figura 16.	Comparação da média da idade entre as pessoas com infecção assintomática e aquelas não infectadas.....	81
Figura 17.	Sazonalidade da infecção assintomática por <i>Plasmodium</i> e espécie parasitária.....	82
Figura 18.	Mapa dos casos de infecção assintomática por área de moradia.....	87
Figura 19.	Número de exemplares de <i>A. darlingi</i> coletados segundo sazonalidade.....	94
Figura 20.	Ciclo nictemeral do <i>A. darlingi</i> em cada uma das áreas estudadas.....	96
Figura 21.	Principais características dos potenciais criadouros pesquisados.....	101
Figura 22.	Localização geográfica das principais coleções hídricas pesquisadas.....	103

RESUMO

A região do rio Padauri, no médio rio Negro, Estado do Amazonas, é uma área de extração de piaçaba com alta incidência de malária cuja epidemiologia local ainda não tinha sido estudada. Com o objetivo de avaliar a morbidade da malária nessa área foi desenhado um estudo observacional misto. Para conhecer a situação de base da malária e como não existia informação sistemática anterior foi realizado inicialmente um estudo retrospectivo, posteriormente um estudo piloto seccional para avaliar os antecedentes de malária, a partir do qual foi estabelecida uma coorte aberta durante 18 meses para acompanhar as pessoas que adquiriram infecção pelo *Plasmódium* e quem tinha feito quadro clínico de malária. As pessoas foram entrevistadas, submetidas a um exame físico direcionado aos sinais da malária e coletado sangue para realização de gota espessa, esfregaço de sangue periférico, PCR para diagnóstico molecular do parasita e sorologia para determinação de níveis de transmissão. Concomitantemente foram feitos estudos entomológicos procurando conhecer os principais vetores e seu comportamento assim como os prováveis criadouros naturais dos mesmos. Foi definido como caso de malária, toda pessoa com sintomas ou sinais da doença e com presença de plasmódios na gota espessa e como infecção assintomática toda pessoa com gota espessa positiva e/ou PCR positivo para qualquer uma das espécies do *Plasmodium* que não tivesse tido sintomas em até 30 dias antes e depois da coleta da amostra. Para classificar o caso como assintomático a pessoa não podia ter tomado medicamentos antimaláricos nos últimos 30 dias antes da coleta da amostra. Foram acompanhadas 188 pessoas. Durante o período de acompanhamento não houve óbitos nem internações devidas à malária na coorte estudada. No total, 53,2% das pessoas (100/188) tiveram malária com 169 episódios diferentes da doença. A incidência parasitária anual na área foi de 602,3 para cada 1000 habitantes. Houve uma média de 1,7 episódios de malária por pessoa sendo as crianças com menos de 5 anos aquelas que tiveram maior risco para contrair a doença quando comparadas com o resto da população (RR:1,64 IC95%:1,26-2,14, p=0,012); a média de episódios de malária nessas crianças foi de 2,2. Apesar da ocorrência dos dois tipos de *Plasmodium* mais comuns nas Américas, nos últimos anos há um predomínio de infecção pelo *P. vivax* na área, mostrando um padrão de mudança quando comparados com a década anterior. Foram encontrados casos de infecção assintomática por *Plasmodium* (tanto *P. vivax* quanto *P. falciparum*) em um percentual que flutuou entre 8,2 a 24%. Os episódios clínicos de malária foram sazonais e houve uma tendência a ocorrer no início do período das chuvas e no final das mesmas. A infecção assintomática, ao contrario foi mais freqüente durante o período da estação da seca. O principal transmissor encontrado foi o *An. darlingi* que apesar de ter sido coletado em todas as localidades, sua freqüência foi muito maior nas comunidades mais afastadas da desembocadura do rio Padauri no rio Negro, nas áreas próximas aos grandes piaçabais. Nesta área da Amazonia o *An. darlingi* teve hábito endofágico predominante. O principal determinante de risco para a transmissão do parasita foi a localização geográfica, pois foram as pessoas que moram nas localidades mais próximas dos piaçabais as que tiveram mais episódios de malária e de infecção assintomática. Nesses mesmos lugares foi onde o *An. darlingi* foi encontrado em maior abundancia picando dentro dos domicílios e embora os grandes criadouros estudados não fossem permanentes, foi aí onde se encontraram as maiores coleções hídricas com larvas de anofelinos. Existem grandes diferenças tanto na presença de malária quanto da infecção assintomática a poucos quilômetros de distância na mesma área. Diversas situações de malária foram observadas em um espaço geográfico limitado o que dificulta as ações de controle que devem usar estratégias diferenciadas para cada um dos espaços de transmissão da doença.

ABSTRACT

The Padauri River - a tributary of Rio Negro in the Amazonas state - is a "piaçaba" extraction area located in a high endemic malaria region. In this study, an investigation of the local epidemiology, which has not been previously reported, was accomplished. In order to establish *Plasmodium* infection prevalence, malaria new cases and to determine risk factors we conducted a cohort study (n=188) after carrying out basic epidemiology researches in that area (a retrospective analysis and a cross-sectional study). Following a questionnaire and physical examination of all local inhabitants, blood samples were collected for carrying out thick and thin smears, DNA extraction for molecular diagnosis and serological probes. Simultaneously, entomological studies were conducted to figure out the main vectors and their behavioral. Breeding water collections were also searched for in the surrounding forest. Malaria case was defined as the patients presenting signs and symptoms of malaria disease with at least one of the human *Plasmodium* parasite determined by thick smear. Asymptomatic infection was defined as carriers of *Plasmodium* parasite - observed by thick smear and/or positive PCR - without presenting symptoms before or after 30 days of the blood sample collection. Asymptomatic carriers could not have used antimalarial drugs in the last 30 days before blood collection. During the follow-up period, any death or hospital admission caused by malaria was registered in the area in the cohort. A total of 53.2% (100/188) of inhabitants had malaria with 169 malaria episodes. The Annual Parasitic Incidence (API) was 602.3 / 1000 inhabitants. The mean of malaria episodes was 1.7. Children <5 years old showed higher risk for disease compared with older people (RR: 1.64, CI95%=1.26-2.14, $p=0.012$). The mean of malaria episodes in those children was 2.2. *P. vivax* was the main parasite detected in this cohort, which showed an epidemiology changing pattern. Interestingly, *P. falciparum* was the prevalent parasite in the last decade. We found asymptomatic *Plasmodium* infections (both *P. vivax* and *P. falciparum*) ranging from 8.2 to 24.0%. The clinical malaria episodes were seasonal with a trend to occur in the beginning and end of the rainy season. Asymptomatic infection was more frequent in the dry season. The most important insect vector in the studied area was the *Anopheles darlingi* with epidemiological regional differences. The probability of capture the vector was higher in the "piaçaba's" areas. In this place of the Amazonian region, *An. darlingi* has predominantly endofagic behavioral. The main determinant risk for parasite transmission was geographical localization. The population living in localities near at the "piaçaba" collocations had more malaria cases and asymptomatic *Plasmodium* infections. Likewise, *An. darlingi* was found inside of the dwellings although permanent breeding water collection was not observed in the surrounding area. On the other hand, only temporary breeding water collections were found with anophelines immature phases. We observed differences in the malaria prevalence and asymptomatic *Plasmodium* infection along the few kilometers within the researched area. Diverse malaria situations were observed in a small geographical space limiting the control strategies. It is crucial to apply different malaria control strategies for each transmission area.

Introdução

INTRODUÇÃO

No ano de 1955 quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou a estratégia da erradicação da malária, parecia que esta endemia estava próxima a desaparecer (Harrison 1978). Cinquenta anos depois estamos vivenciando não somente o ressurgimento da malária em grandes proporções, mas também o aparecimento de novas formas desta doença incluindo a presença de resistência aos fármacos antimaláricos tanto para o *P. falciparum* como para o *P. vivax*, (Alecrim 1999) a resistência dos vetores aos inseticidas, a modificação do perfil epidemiológico e entomológico da malária nas áreas endêmicas etc. Além disso, as mudanças nos sistemas de saúde dos países com a municipalização das ações de controle assim como a aposentadoria de uma geração de trabalhadores especializados em malária treinados durante a estratégia da campanha da erradicação da malária da OMS estão favorecendo a maior transmissão da doença. Fala-se já de "uma crise global da malária", cujos fatores causais devem ser mais bem esclarecidos (Baird 2000). Um dos principais desafios enfrentados pelos sanitaristas do mundo é entender que a malária é um problema tanto local quanto global cuja epidemiologia deve ser estudada em cada uma das áreas de transmissão para uma tomada de decisões adequada para implementar as melhores estratégias que levem ao controle efetivo desta endemia em cada região e país.

No Brasil a malária acometia cerca de seis milhões de pessoas por ano na década de 1940. Com o intenso trabalho desenvolvido durante a campanha da erradicação da malária o número de casos diminuiu até 52.469 casos em 1970. (FUNASA 2002). Esta estratégia foi abandonada em 1969. A partir da década de 70 foi iniciada uma série de mega projetos na Amazônia com a abertura de estradas, construção de hidroelétricas, expansão de áreas de garimpo, projetos agrícolas etc., promovendo uma grande migração interna no país de pessoas não imunes para as áreas endêmicas. (Camargo 1996, 1999, Marques 1987). Essa situação desencadeou a dispersão da doença pelas regiões Norte e Centro-Oeste, com um aumento significativo de casos e o registro de 450 a 500 mil casos anuais (FUNASA 2002). Em Amsterdã em 1993 a OMS adotou a "estratégia de controle global da malária" a qual priorizava o controle da doença mais que da infecção, formalizando uma política que enfatizava o diagnóstico e tratamento precoce dos doentes e desestimulava a borrifação com inseticidas residuais para o controle do vetor. (WHO 1993). Esta estratégia mudou radicalmente as políticas da OMS no controle da malária e representou um ataque frontal à malária nas áreas holoendêmicas como a África na qual ocorrem 90% dos 300 a 500 milhões de casos novos de malária e 1,5 a 2,7 milhões das mortes que acontecem cada ano. No entanto ainda

não foi estabelecido se esta estratégia é ou não adequada para as outras áreas maláricas do mundo (Baird 2000). São precisos novos estudos de ordem epidemiológica e entomológica para demonstrar a utilidade do manejo clínico como instrumento de controle em vez de uma estratégia baseada no controle vetorial. No Brasil, por exemplo, nos últimos 30 anos a malária tem aumentado em mais de 1000% elevando-se o número de casos para 610.000 em 1999, sendo que 99% dos casos acontecem na Amazônia legal. (Kretti & Andrade Netto 2001); produto da reunião de Amsterdã, o programa "Roll Back Malária" (RBM, ou fazer recuar a malária) da OMS lançado em 1999 esperava-se reduzir em 50% o número de casos da malária no ano 2010. (WHO 1998). No Brasil o Ministério da saúde por intermédio da FUNASA, lançou em julho de 2000 o Plano de intensificação das ações de controle da malária na Amazônia legal (PIACM). A FUNASA estima que após o lançamento do plano mais de 1.500.000 pessoas deixaram de contrair a doença. (FUNASA 2002). No entanto, a situação epidemiológica da malária dentro da mesma Amazônia também não é homogênea e a dinâmica transmissão deve ser esclarecida em cada local onde exista esta doença estudando as condições de receptividade, vulnerabilidade e suscetibilidade das diferentes áreas assim como das estratégias de controle adotadas pelos órgãos responsáveis (Suárez-Mutis 1997).

Um exemplo é o município de Barcelos, no médio rio Negro no Estado de Amazonas que apresenta heterogeneidade da situação epidemiológica e tem sido catalogado, desde tempos atrás, dentro de níveis "críticos" ou "altamente críticos" uma vez que, apesar de se manter na estratificação epidemiológica como de alto risco, as incidências parasitárias anuais (IPA) oscilaram entre 56,2, 98,3, 125,3 e 251,9 casos por 1000 habitantes no período compreendido entre 1991 e 1995 (Albuquerque & Suárez-Mutis 1998). É claro que por ser Barcelos um dos maiores municípios do Brasil em extensão territorial, perdendo só para Altamira no Pará, a situação de malária é bem diversa e as estratégias de controle devem ser modificadas dependendo da epidemiologia local.

O professor José Rodrigues Coura alguns anos atrás, enquanto estudava a doença de Chagas, no rio Padauri, uma das áreas de extrativismo da piaçaba em Barcelos, encontrou um grave problema de malária inclusive com presença de portadores assintomáticos do *Plasmodium* fato ainda novo no Brasil naquela época (Professor Coura, informação pessoal). Duas teses estudando a malária no município já foram desenvolvidas no Departamento de Medicina Tropical do IOC/Fiocruz. No ano 2000, o Dr. William Cevallos realizou sua tese de mestrado estudando a área urbana de Barcelos e durante os anos 2002 e 2003 a Dra. Simone Ladeia-Andrade pesquisou a morbidade por malária nos rios Unini e Jaú, no Parque

Nacional do Jaú, que também são altamente endêmicos para esta doença, como parte de sua tese de doutoramento. (Cevallos 2000, Ladeia-Andrade 2005)

No entanto, nenhuma das duas teses abordaram as populações extrativistas de piaçaba, uma das principais fontes de renda do município e um dos espaços onde há maior transmissão da malária em Barcelos. Por esses motivos, o presente estudo pretendia conhecer a epidemiologia local da malária no rio Padauri, assim como estabelecer seus principais determinantes com o intuito de fornecer subsídios aos programas de controle para a busca de estratégias que permitam ações direcionadas ao controle desta endemia. Como se trata de uma área social, econômica e geograficamente complexa e partíamos de um conhecimento muito limitado devido à escassez de estudos prévios foi necessário realizar um desenho epidemiológico misto que usou elementos da epidemiologia descritiva e analítica para obter um panorama mais próximo da realidade.

Objetivos

OBJETIVO GERAL

Estudar a morbidade da malária em conglomerados comunitários e familiares dos moradores ribeirinhos do rio Padauri, município de Barcelos na microrregião do médio rio Negro, Estado do Amazonas, integrando conhecimentos de epidemiologia clínica, de entomologia e de diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para esclarecer os mecanismos da baixa e alta morbidade e a possibilidade da presença de infecção assintomática por *Plasmodium*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer o perfil epidemiológico da infecção pelo *Plasmodium* nas comunidades ribeirinhas do rio Padauri, avaliando a malária grave, oligossintomática e a infecção assintomática.
- Caracterizar a dinâmica da transmissão segundo a sazonalidade nas estações seca e chuvosa e correlacionar o grau de morbidade da malária com a frequência da exposição à infecção
- Determinar o perfil entomológico do transmissor do *Plasmodium* na área incluindo os ciclos nictemerais, principais transmissores e risco de transmissão.

Marco teórico

EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA

Os trabalhos de Hay et al. (2004) usando sistemas de informação geográfica em combinação com mapas históricos para quantificar o impacto antropogénico na distribuição da malária no século XX mostraram que -apesar dos esforços da humanidade para o controle desta endemia que resultaram na diminuição das áreas de risco de transmissão em 50% das regiões (de 53% em 1900 a 27% em 2002) - as mudanças demográficas levaram a um aumento no total da população exposta ao risco de malária em 2 bilhões de pessoas (Figura 1).

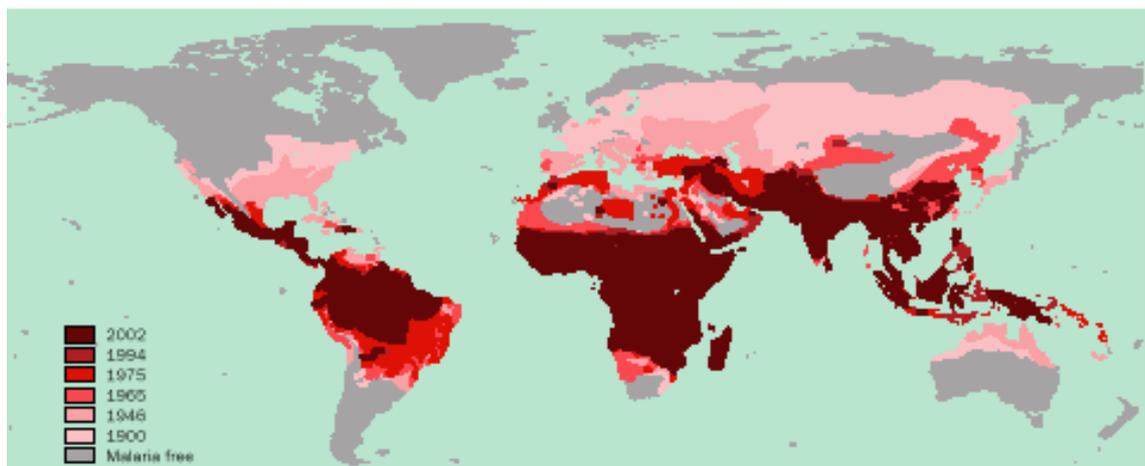


Figura 1. Distribuição global da malária desde a época da pré-intervenção, segundo as áreas de transmissão por período (extraído do Lancet Infectious Diseases, 2004; 4:327-36).

Atualmente estima-se em 515 (300-660) milhões de casos anuais de malária (Snow et al. 2005) causando entre 1,5 a 2,7 milhões de óbitos fundamentalmente entre crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas. É uma doença essencialmente de áreas tropicais e subtropicais do planeta e um grave problema de saúde pública em mais de 90 países do mundo, com 40% da população mundial (aproximadamente 2,4 bilhões de pessoas) morando em áreas ecologicamente propícias para a transmissão da doença. (WHO 2002, Hay et al. 2004, Phillips 2001, Guerra et al. 2006). Carter & Mendis (2002) propuseram uma classificação de seis regiões globais para o entendimento da malária baseados em características de demográficas e de mortalidade por malária. Estas regiões são:

- África
- China e Nordeste asiático
- Sudeste asiático, Pacífico ocidental e Oriente médio
- América do Sul
- América central e o Caribe
- Europa e Norte América

Malária nas Américas.

Nas Américas a transmissão ocorre em 21 países da região, estimando-se que 262 milhões de pessoas (aproximadamente 31% de 849 milhões de habitantes da região) vivem em áreas com diversas características sociais, econômicas e ecológicas que favorecem distintas intensidades de transmissão. Considera-se que 15% da população vive em áreas com alta ou moderada transmissão e 21% em áreas de baixo risco. En el año 2006 fueron notificados 902.391 casos de malaria en América y los cinco países que más notificaron casos fueron: Brasil (60.8%), Colombia (12.9%), Perú (7.2%), Venezuela (4.1%) y Guatemala (3,4%). (PAHO 2007).

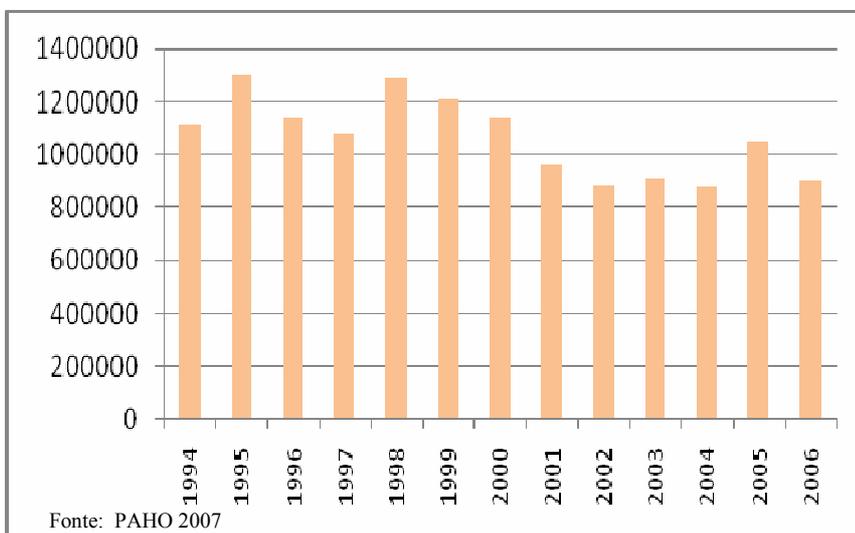


Figura N. 2. Distribuição dos casos de malária nas Américas. 1994-2006

A malária no Brasil

As informações no Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) apresentam um panorama preocupante. No ano 2005 foram notificados 600.952 casos com aumento de 29,4% em referência ao ano 2004; mais de 99% continuam sendo na Amazônia legal. A situação epidemiológica não é homogênea dentro do Brasil. Dos casos notificados no ano de 2005 na Amazônia 37% (222.545) foram no Estado do Amazonas, 20,4% (122.442) no Pará, 19,7% (118.534) em Rondônia e 9,5% (57.105) no Acre. Ao avaliar a variação dos casos de malária entre os anos 2004 e 2005 observamos um acréscimo na Incidência Parasitária Anual (IPA) nos estados do Acre, Rondônia e Amazonas de 89,1%, 57,7% e 5,0% respectivamente, enquanto houve decréscimo em outros estados como Maranhão (89,2%), Tocantins (66,5%) e Pará (56,6%). A figura N. 3 representa os casos de malária nos municípios da Amazônia segundo estratificação epidemiológica de risco. Entre 1999

e 2005 houve uma diminuição do número de municípios de alto risco, de 160 para 109 (queda de 31,9%) e de médio risco, de 129 para 93 (27,9%). No entanto é inquietante o incremento do percentual de casos de malária por *P. falciparum*, que pode favorecer a ocorrência de formas graves e de óbitos. O incremento na proporção de malária pelo *P. falciparum* foi de 33,9% no período de 1999 a 2005, sendo que os estados que mais contribuíram para esse incremento na foram Amapá (189,8%), Maranhão (156,5%), Amazonas (41,2%), Pará (30%) e Mato Grosso (23,1%). Outro fator agravante é a persistência de malária urbana nos municípios de Manaus (AM) e Porto Velho (RO) assim como o aparecimento de áreas que se vêm consolidando como espaços de urbanização da endemia como Cruzeiro do Sul (Acre) responsável, este último, por 5,2% das notificações de malária ocorridas na Amazônia legal durante o ano 2005. (Ministério da Saúde 2006).

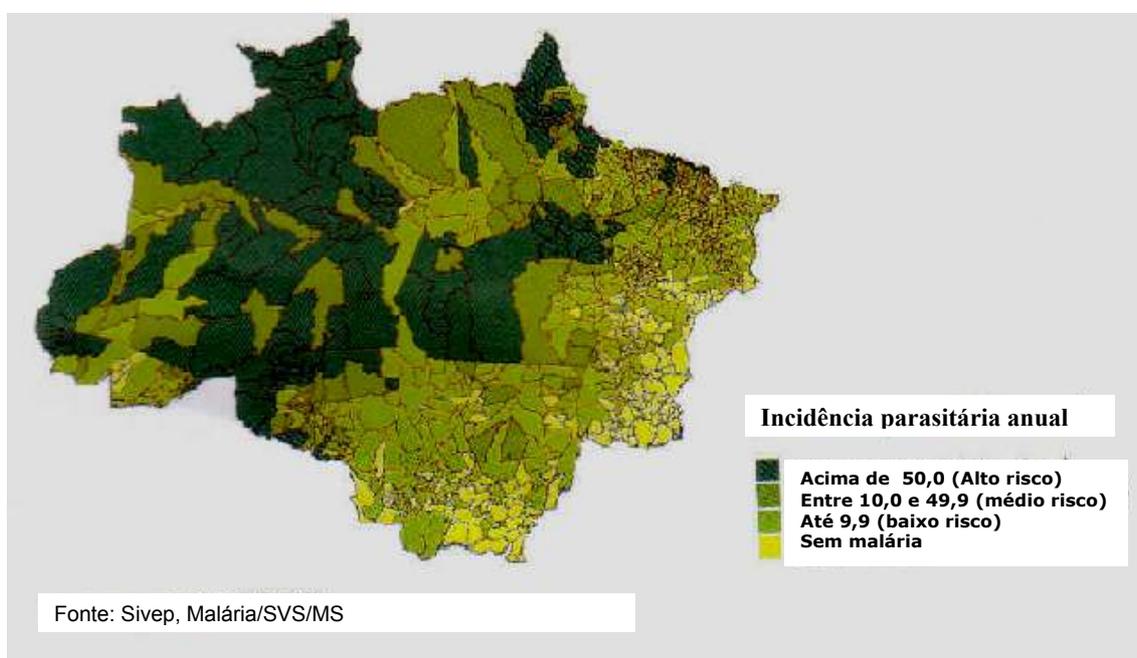


Figura N. 3. Mapa de risco de transmissão de malária por município de notificação segundo estratificação epidemiológica de risco na Amazônia Legal, 2005.

Existe, pois, enorme heterogeneidade na transmissão da endemia que está dada pela presença de diferentes situações que devem ser estudadas em cada contexto; algumas delas já têm sido extensivamente estudadas por diferentes grupos de pesquisa. Por exemplo a malária em populações indígenas (Marcano et al. 2005), malária urbana (Camargo et al. 1996, Suárez-Mutis 1997), nos garimpos, (Fontes 2000, Scopel et al. 2003, 2005) nas populações extrativistas e ultimamente a malária em zonas de conflito como ocorre nas áreas de fronteira com outros países (Pérez et al. 1999).

Uma revisão mais detalhada da epidemiologia da malária no Brasil assim como das estratégias dos programas de controle através da história incluindo os novos desafios como a presença de infecção assintomática foi recentemente publicada pelo nosso grupo (Coura et al. 2006, anexo 1).

A malária no Estado do Amazonas

Mesmo dentro do próprio estado do Amazonas convive-se com diferentes situações epidemiológicas. A malária não apresenta uma distribuição homogênea; ela se focaliza em determinadas localidades que concentram grande parte dos casos, com uma alta instabilidade na transmissão da doença em toda a extensão do Estado. Quando se toma como unidade de análise o município, a evolução espaço-temporal da malária evidencia uma alta instabilidade na transmissão da doença. Um grupo de municípios apresenta oscilações dentro níveis considerados críticos ou altamente críticos (IPA maiores de 50 por 1000 habitantes) como é o caso de Barcelos e Apuí. Em outros municípios nos quais a malária se mantém em baixa prevalência, de súbito aparecem situações explosivas como ocorreu no médio Juruá e Javari e mais recentemente na área indígena de Tabatinga (Albuquerque & Suárez-Mutis 1998, Albuquerque, informação pessoal).

Malária em Barcelos

As primeiras informações acerca da malária no município de Barcelos datam de princípios do século XX. Oswaldo Cruz na sua viagem pelo "Vale do Amazonas" referia que quase todas as crianças examinadas apresentavam esplenomegalia palpável o que indicaria que esta era uma área hiper-endêmica para malária (Cruz 1913).

No Rio Negro, Estado do Amazonas, co-existem várias situações epidemiológicas que devem ser esclarecidas. Em um inquérito preliminar desenvolvido em áreas do rio Padauri, afluente do rio Negro, encontraram-se pacientes com formas assintomáticas e oligossintomáticas de malária (Coura, comunicação pessoal) configurando possivelmente estas áreas como de malária estável, em contraposição da maior parte da Amazônia brasileira. É provável que esta situação se deva a que os pacientes são tratados de forma irregular ou não tratados, por inadequado acesso aos serviços de saúde dada a distancia geográfica, desinformação sobre a malária e outros problemas.

Outras informações referentes à malária já foram levantadas em Barcelos nos últimos anos. Segundo a classificação epidemiológica de risco o município de Barcelos pode ser classificado como de alto risco epidemiológico havendo variabilidade segundo o ano de estudo. Durante o ano 1991 a IPA foi de 56,2, em

1992 de 98,3, em 1993 de 125,3 em 1994 de 251,9 e em 1998 de 119,1 casos por 1000 habitantes (Albuquerque & Suárez-Mutis 1998). Nos outros anos a IPA tem variado entre 10 e 49,9 por 1000 habitantes. No ano 2001 a IPA foi de 15,2 por cada 1000 habitantes observando-se uma notória diminuição no número de casos fundamentalmente a expensas da malária na área urbana. (FUNASA 2002). No entanto o ano 2001 foi atípico no município.

No ano 2000 foi realizado um inquérito na cidade de Barcelos no qual foi estabelecido que a sede do município era, nesse momento, uma área hipoendêmica para malária com epidemiologia complexa e com predominância de infecções por *P. vivax*. A malária nesse lugar estava presente ao longo de todo o ano com incremento dos casos no início das chuvas e quando estas diminuíram; a malária também se incrementava quando o nível das águas do Rio Negro tinha níveis mínimos. A prevalência de malária era alta em crianças menores de 10 anos e em adultos jovens, a maioria procedente da periferia de Barcelos. Não foram encontradas pessoas infectadas sem sintomas clínicos, motivo pelo qual a área foi caracterizada como área de transmissão instável. (Cevallos 2001)

CLASSIFICAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

À luz de novos e velhos conhecimentos é fundamental conhecer a epidemiologia da doença em cada local. Apesar de que a malária é um problema global, cada dia é mais claro para os epidemiologistas que a malária deve ser bem entendida localmente para definir da melhor maneira as estratégias de controle. Desse conhecimento dependerá a correta classificação de cada área malárica dependendo da intensidade da transmissão, da estabilidade e do risco existente.

Intensidade da transmissão

Nas áreas nas quais a transmissão é muito alta, quase todas as crianças apresentam uma parasitemia muito elevada após os primeiros meses e a maioria tem esplenomegalia. Quando não tratadas oportunamente estas crianças adoecem e morrem por malária. Crianças um pouco maiores também têm a gota espessa positiva mas a parasitemia é um pouco mais baixa, resultado dos processos imunológicos desenvolvidos no hospedeiro depois de uma estimulação continuada. Já nos adultos a parasitemia é muito baixa e a esplenomegalia tende a diminuir; não apresentam sintomas de malária clínica ou são oligossintomáticos. É o que acontece na África subsahariana. Em áreas de baixa transmissão tanto os adultos como as crianças são igualmente suscetíveis a contrair a doença, a parasitemia costuma ser alta e a proporção de esplenomegalia em cada grupo de idade é praticamente igual.

Baseado na esplenomegalia a Organização Mundial da Saúde definiu em 1950 uma classificação da malária dependendo da intensidade de transmissão segundo o percentual de baços palpáveis em crianças entre 2 e 9 anos: (WHO 1950).

Malária holoendêmica: Quando mais de 75% das crianças entre 2 e 9 anos têm o baço palpável e o índice nos adultos é baixo.

Malária hiperendêmica: Quando entre 50 e 75% das crianças têm o baço aumentado e o índice esplênico nos adultos também é elevado.

Malária mesoendêmica: Quando entre 11 e 50% das crianças entre 2 e 9 anos têm esplenomegalia.

Malária hipoendêmica: Quando menos de 10% das crianças têm esplenomegalia.

Estabilidade da transmissão

MacDonald (1957) categorizou a endemicidade da malária segundo a estabilidade, classificando as áreas em **estáveis** e **instáveis** embora entre elas exista uma ampla diversidade de situações epidemiológicas. O elemento estabilizador mais importante numa população é o desenvolvimento de imunidade. Deve ser notado que nas definições não incluem a intensidade na transmissão. Podem ocorrer altas ou baixas taxas de transmissão nas áreas estáveis, instáveis ou durante as epidemias. No entanto, as mais altas taxas de inoculação natural, com centenas de picadas infectivas por homem por ano provavelmente acontecem só sob condições endêmicas estáveis; taxas de inóculo de uma ou duas picadas infectivas por homem por ano são mais características (embora não exclusivas) das áreas de malária instável; as epidemias de malária podem e freqüentemente ocorrem sob condições de taxas de inóculo relativamente baixa ou moderadas (Carter & Mendis 2002).

Malária estável

São áreas nas quais existem uma intensa transmissão do *Plasmodium* e as pessoas estão constantemente expostas, assegurando o desenvolvimento de imunidade contra a malária exceto para as crianças de baixa idade que em pouco tempo vão ter sua primeira experiência com o parasita. Nestas áreas de malária estável os adultos são normalmente assintomáticos ou oligossintomáticos e

apresentam uma baixa parasitemia. As crianças menores de dois anos têm um risco muito alto de adoecer e morrer por malária, apesar de terem anticorpos maternos passivos até os primeiros seis meses de vida.

A malária estável é o resultado da presença de espécies de anofelino que picam ao homem com freqüência, que possuem boa longevidade e que atua em meios cujas temperaturas favorecem a evolução dos parasitas. É difícil encontrar nestes territórios anofelinismo sem malária, prevalecendo em geral elevada endemicidade (Pampana 2006, Suarez-Mutis 2005, Rey 2001). Nas áreas de malária estável pode haver interrupção na transmissão nos meses mais frios do ano se a temperatura baixa até menor de 15 graus centígrados; o que é normalmente observado é a redução na transmissão que volta a aumentar quando se eleva novamente a temperatura. É difícil combater a malária nestas áreas com as estratégias atuais de controle (Pampana, 1966, Rey 2001).

Malária instável

Nas áreas de malária instável a intensidade da transmissão não é tão alta; a incidência da malária varia de mês para mês e de ano para ano. Encontra-se nos locais onde a espécie vetora pica ao homem de modo pouco freqüente. Para que exista transmissão é preciso uma alta densidade do vetor; pode haver anofelinismo sem malária porque a densidade dos anofelinos é insuficiente. Apresentam-se surtos epidêmicos estacionais que poder chegar a ser de grandes proporções quando as condições climáticas são ótimas, com grandes variações que decorrem por causas não aparentes. Têm sido registrados ciclos com períodos de 5 a 8 anos. O grau de imunidade da população destas áreas é muito variável. Apesar das epidemias que atingem grande parte das pessoas, a imunidade pode ser muito baixa. As crianças freqüentemente escapam a infecção (Rey 2001). Neste caso pode aparecer a malária epidêmica que é na verdade uma forma extrema de malária instável. Ocorre quando a população ou ainda um pequeno grupo de pessoas está exposto a aumento nas taxas de transmissão de malária em um momento determinado de tempo. Quando o *P. falciparum* é o responsável as epidemias podem ser altamente letais.

Tabela N. 1
Classificação da malária segundo a estabilidade

Característica	Malária estável	Malária instável	Epidemias de malária
Localização geográfica	África subsahariana	Mediterrâneo, Ásia e Pacífico ocidental, Centro e Sul América	Savanas da África tropical, Sul América, Ásia central e caucasiana.
Taxas de inoculação	Regular, baixa ou muito alta	Irregular, baixa ou média.	Aumenta muito rapidamente, baixa ou média.
Imunidade protetora na população	Alta nos adultos; baixo em menores de cinco anos	Incerto em adultos; ausente em crianças menores de cinco anos.	Baixa ou ausente em todos os grupos de idade
Características da transmissão	Perene ou sazonal; contato regular entre os vetores e os hospedeiros humanos	Perene ou sazonal; contato irregular entre os vetores e os hospedeiros humanos.	Muito variável sujeito a mudanças repentinas e rápidas.

Fonte: Carter 2002.

Estratificação de risco da malária

Existem diversas situações epidemiológicas em cada país ou região que se devem a vários fatores. Esta realidade deve ser estudada em cada lugar. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu a estratificação epidemiológica de risco classificando as áreas em alto, médio, baixo e sem risco dependendo da incidência parasitária anual (IPA), uma medida malariométrica construída usando como numerador o número de casos de malária em um ano determinado em local específico e como denominador a população em risco desse lugar para esse mesmo período de tempo em cada 1000 pessoas. No Brasil as áreas são divididas assim:

Alto risco: IPA maior ou igual a 50

Médio risco: IPA maior ou igual a 10 e menor de 50

Baixo risco: IPA maior ou igual de 1 e menor a 10

Sem risco: IPA menor de 1

A DOENÇA

A cada ano, aproximadamente 10% da população mundial sofre um ataque de malária clínica. Felizmente a maior parte sobrevive depois de duas a três semanas de doença, mas ficam afastados da escola ou das atividades produtivas (Phillips 2001). A letalidade global da doença é de menos de 0,5% dos casos de malária clínica. As intrincadas interações entre hospedeiro, parasita e vetor são os maiores fatores responsáveis da complexidade epidemiológica da apresentação clínica da

doença cujo espectro vai desde infecções assintomáticas até óbitos. Greenwood et al. (1991) sugerem que o fato de que só uma pequena proporção de casos seja grave e letal deve-se provavelmente a uma conjunção de fatores que incluem o tamanho da dose infectiva de esporozoítos, o estado nutricional do hospedeiro, o nível de imunidade adquirida, fatores genéticos do hospedeiro, como a anemia falciforme, fatores devidos ao parasita como a taxa de crescimento e resistência a fármacos antimaláricos e fatores socioeconômicos como o acesso aos serviços de saúde e educação.

As manifestações clínicas da malária não complicada são muito variadas e assemelham-se a muitas outras doenças. A malária devida a cada uma das quatro espécies dos *Plasmódios* capazes de produzir doença no homem (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*) compartilha algumas características comuns como a apresentação de paroxismos febris, tremores e diaforese denominada a tríade clássica da malária. A febre, embora freqüente pode não ocorrer em alguns casos; também pode haver outros sintomas como cefaléia, dores no corpo, astenia, adinamia, entre outros. Crianças pequenas podem apresentar irritabilidade, anorexia e vômito. Ao exame físico, a febre pode ser o único sinal e em alguns pacientes o fígado e o baço são palpáveis.

Crianças pequenas e adultos não imunes estão particularmente expostos à malária grave por *P. falciparum* que pode produzir malária cerebral (definida como um estado de coma não atribuível a nenhuma outra causa, num paciente com infecção por este parasita), anemia, falha renal etc. Infecções pelo *P. falciparum* não tratadas podem produzir doença grave e morte. Infecção crônica por *P. malariae* pode resultar em síndrome nefrótica e pode, eventualmente, ser letal (Carter & Mendis 2002). Malária por *P. vivax* ocasionalmente pode produzir ruptura esplênica e morte. Assim, a experiência com a infecção malárica se apresenta de diferentes formas. O perfil epidemiológico local é muito importante para diagnosticar a causa de doença febril. Em áreas com malária instável os valores preditivos (positivo e negativo) da febre podem variar dependendo da estação do ano e da presença de outras doenças prevalentes. Nessas áreas para manejar adequadamente os pacientes, particularmente crianças febris, é necessário ter um entendimento completo da nosologia e epidemiologia local (Bremam 2001).

Nas áreas de alta transmissão as pessoas que já tiveram múltiplas experiências imunológicas com o parasita desenvolvem certa imunidade que depende do número de inoculações recebidas e o intervalo entre elas. Existem três tipos de imunidade; uma que reduz o risco de morrer por malária, outra que reduz a intensidade de sintomas clínicos e outra que reduz diretamente o número de parasitas em um indivíduo infectado (Carter & Mendis 2002). A imunidade adquirida

por uma pessoa é um processo muito complexo, ainda não totalmente esclarecido. O que é verdadeiramente importante é saber que um conjunto de exposições individuais à malária leva um longo tempo para gerar uma imunidade protetora contra uma grande diversidade de *Plasmódios* e seus antígenos; no entanto, esta imunidade pode ser perdida muito rapidamente; um intervalo de seis meses a um ano sem re-infecção parece ser suficiente para deixar um indivíduo vulnerável à doença clínica (Carter & Mendis 2002).

Diagnóstico clínico

A tríade clássica da malária pode ser alterada dependendo do grau de imunidade prévia das pessoas nas áreas, pelo uso de medicamentos profiláticos levando à ausência ou diminuição de muitos desses sintomas ou por outros fatores ainda não bem conhecidos. O diagnóstico clínico da malária tem uma pobre acurácia e um baixo valor preditivo positivo em áreas de alta transmissão devido a que os sinais e sintomas são variáveis e podem facilmente mimetizarem outras doenças infecciosas e não infecciosas prevalentes na área (Basset et al. 1991, O'Dempsey et al. 1993, Phillips et al. 1996). Nessas áreas a presença de febre com parasitemia por *Plasmodium* frequentemente pode resultar em excesso de diagnóstico de malária (McGuinness et al. 1998). Por esse motivo, diferentes pesquisadores em áreas altamente endêmicas, fundamentalmente da África, têm proposto diferentes definições de caso baseados na idade, nível de transmissão e imunidade adquirida para fechar o diagnóstico de malária (Trape et al. 1985, McGuinness et al. 1998).

Diagnóstico laboratorial

A gota espessa continua sendo o método de eleição para o diagnóstico da malária. No entanto, a epidemiologia desta doença está mudando e atualmente os métodos diagnósticos usados durante anos já começaram a ser insuficientes tanto para os inquéritos epidemiológicos quanto para o diagnóstico da infecção e da doença. À luz dos conhecimentos mais modernos existem várias alternativas para fazer o diagnóstico da malária dependendo do objetivo do mesmo que vai desde o diagnóstico do paciente doente que precisa ser tratado imediatamente até para a realização de estudos epidemiológicos nas áreas endêmicas. Assim existem métodos para detectar os plasmódios dentro dos eritrócitos, métodos para detectar componentes antigênicos do parasita e métodos para detecção de anticorpos (Ávila & Ferreira 2000). Os novos métodos de diagnóstico foram desenvolvidos quando se logrou o crescimento do *P. falciparum* in vitro, a produção de antígenos

recombinantes do plasmódio assim como a disponibilidade de anticorpos monoclonais específicos (Ávila et al. 1994a).

Métodos para detecção dos *Plasmódios* dentro dos eritrócitos

Gota espessa

Em 1880 Laveran foi a primeira pessoa a ver um parasita da malária em esfregaço sangüíneo de pacientes febrís. Posteriormente Ronald Ross criou uma técnica na qual incrementando a concentração do sangue e lisando a hemoglobina aumentava em 20 vezes a possibilidade de encontrar o parasita; esta é a técnica da gota espessa. Até hoje, esta é a técnica de eleição como método diagnóstico de pacientes febrís.

A gota espessa é uma técnica altamente sensível e específica. Em condições ideais consegue encontrar o parasita quando somente tem de 20 a 30 plasmódios por mililitro de sangue. É uma técnica que permite quantificar o número de parasitas e identificar a espécie. No entanto nem sempre são possíveis as condições ideais e normalmente é preciso que existam pelo menos 50 parasitas por mililitro para que a amostra seja positiva (WHO 1991).

As principais limitações da gota espessa dependem da maneira em que a lâmina seja preparada. Pode ocorrer que o sangue não seja fixado na lâmina, que durante o processo de coloração aconteça lise dos eritrócitos liberando os parasitas, a morfologia dos parasitas não esteja bem preservada etc. Dowling & Shute (1966) demonstraram que durante o processo de coloração 66% dos trofozoitos e 80 a 90% dos gametócitos podem perder-se. Este pode ser um grande problema no diagnóstico de paciente com uma baixa parasitemia nos quais pode se tardar até 30 minutos para se achar um trofozoito de *P. falciparum* e até 60 para detectar um gametócito (Pammenter 1988, Ávila et al. 1994, Ávila & Ferreira 2000).

Apesar de o exame padrão da gota espessa permitir facilmente o diagnóstico da infecção por *Plasmodium* em indivíduos não imunes devido à alta densidade parasitaria, é freqüentemente inadequado para o diagnóstico em áreas onde a densidade parasitaria é muito baixa; isto, é especialmente verdadeiro nos adultos que já adquiriram certo nível de imunidade. O significado de um resultado negativo dependerá das condições nas quais o exame foi realizado, assim como do estado imune do sujeito. (Trape et al. 1985). Nos estudos epidemiológicos, a densidade parasitaria dependerá do método usado (gota espessa ou esfregaço), o tempo dedicado à leitura da lâmina, a motivação e treinamento do microscopista assim como a prevalência da infecção (Bruce-Chwatt, 1958, Trape 1985).

O Programa Nacional de Controle da malária (PNCM) estabelece que a determinação da densidade parasitária deve ser realizada em todo paciente com malária, especialmente naqueles portadores do *P. falciparum*. "O exame padrão deve ser lido em 100 campos microscópicos, examinados com aumento de 600-700 vezes, o que equivale a 0,25 microlitros de sangue. Um método semiquantitativo de avaliação da parasitemia, expresso em cruces é então obtido, conforme quadro abaixo: (Ministério da Saúde, 2001).

Tabela 2.
Avaliação semiquantitativa da densidade parasitária por plasmódio na gota espessa de sangue.

Número de parasitos contados/campo	Parasitemia qualitativa	Parasitemia quantitativa (por mm ³)
40-60 por 100 campos	+ / 2	200-300
1 por campo	+	301-500
2-20 por campo	++	501-10.000
21-200 por campo	+++	10.001-100.000
200 ou mais por campo	++++	>100.000

Microscopia de imunofluorescência

Este método é usado freqüentemente com o esfregaço sangüíneo. Têm sido usados diferentes agentes fluorescentes sendo a laranja de acridina a mais utilizada. Kawamoto (1991, 1996) desenvolveu duas técnicas: a primeira com um sistema de microscopia de luz que usava filtros especiais para coloração com laranja de acridina e a segunda denominada de "novo método de lâmina de esfregaço sangüíneo", no qual a hemólise e a coloração com acridina eram feitas simultaneamente. Quando este método foi testado mostrou um aumento em 4 vezes da sensibilidade comparado com a gota espessa (Agabani et al. 1994). A técnica de imunofluorescência para detecção de *Plasmodium* nos eritrócitos pode ser vista como uma amplificação da gota espessa por meio da adição de anticorpos anti- *Plasmodium*, resultando em uma reação antígeno-anticorpo detectados por um conjugado fluorescente. A técnica foi desenvolvida inicialmente usando anticorpos monoclonais específicos, embora fosse menos sensível que o QBC ou a gota espessa (Parzy et al. 1990). Ávila e colaboradores padronizaram uma técnica usando anticorpos policlonais sendo mais sensível que a gota espessa e igual ao QBC (Ávila 1994b, Ávila & Ferreira 2000).

Provas genéticas

Para o diagnóstico da malária várias provas têm sido avaliadas: ADN (Ácido desoxirribonucléico) total, parte do ADN do genoma consistente em repetições de 21 pares de bases do *P. falciparum*, oligonucleotídeos sintéticos da mesma seqüência e ADN genômico do *P. vivax*. Esses procedimentos usam radioisótopos, enzimas e peroxidasa-biotina-avidina. No entanto apesar de serem muito sensíveis na detecção do ADN do plasmódio in vitro, nas condições de campo demonstraram ser menos sensíveis que a gota espessa. (Tharavanij 1990). Uma etapa crítica tem a ver com a coleta da amostra, sua conservação e a extração adequada do ADN. (Färnert et al. 1999). Com a demonstração que o rARN (Ácido ribonucléico ribossomal) é o ácido nucléico mais abundante dentro do parasita¹ foram desenvolvidas novas provas específicas para as quatro espécies de plasmódios que infectam ao ser humano sendo muito promissórias para a detecção de pacientes com baixas parasitemias. (Lal et al. 1989). A possibilidade de amplificar uma seqüência específica do ADN do parasita através da reação em cadeia da polimerase (PCR) incrementou enormemente a sensibilidade das provas genéticas. Atualmente já foram descritas a amplificação de diferentes seqüências alvo para as quatro espécies causadoras de malária. As principais seqüências que estão sendo utilizadas são genes que codificam para antígenos da superfície, o gene codificador para a subunidade 18SrARN e o gene para a dihidrofolato reductasa-timidilatosintetasa. Vários protocolos para a coleta sangüínea e preparação das amostras têm sido publicados e usadas diferentes estratégias para a PCR desde a PCR aninhada (nested) até a PCR em tempo real (Ávila & Ferreira 2000, Snounou 1993, Ciceron et al. 1999, Arai et al. 1994, Zalis et al. 1996, Kimura et al. 1995, Perandin et al. 2004, Singh et al. 1999, Snounou 1993, Snounou et al 2002). De qualquer forma, a PCR é mais sensível e específica que a gota espessa. Todavia a técnica é ainda complexa para ser usada no nível de atenção primária. Sua utilização máxima seria, por enquanto, para detectar pessoas assintomáticas em áreas endêmicas, para inquéritos epidemiológicos, monitoramento de resposta dos pacientes a terapêutica específica, genotipagem do *Plasmódio*, seleção de doadores de sangue nas áreas endêmicas ou como teste de referência na avaliação de outros protocolos de diagnóstico (Roper et al. 1998, Di Santi et al. 2004, Friedericks et al. 1999, Scopel et al. 2004).

¹ 0,2 a 1 pg do ácido nucleico é rRNA enquanto só 0,02 pg é ADN.

Métodos para a detecção de componentes antigênicos do *Plasmodium sp.*

As primeiras tentativas de detectar antígenos dos plasmódios em soro de pacientes com malária foram descritos por McGregor et al. (1968) e Wilson & Bartolomeu (1975) empregando técnicas de dupla difusão em agar. Desde essa época já foram desenvolvidos diferentes métodos para detecção de antígenos, sendo que é preciso considerar que os antígenos não devem persistir na circulação do paciente em ausência do parasita, devem ser abundantes e geneticamente conservados, possuir uma estrutura diferente de outros antígenos não plasmodiais encontrados provavelmente no sangue, devem ser pan-específicos e comuns a todas as espécies patogênicas para o ser humano.

Com estas características foram desenvolvidas variações de radioimunoensaio (RIA) e ensaio imunoenzimático (EIA) para a detecção destes antígenos como ensaios competitivos, competição de anticorpos antiidiotípicos, ensaios de duplo anticorpos ou sanduíche usando anticorpos monoclonais ou policlonais e DOT-ELISA. No geral, estes métodos são muito sensíveis quando aplicados para a detecção in vitro mas são menos sensíveis que a gota espessa na detecção de amostras de pacientes. (Ávila & Ferreira 2000).

Recentemente foram desenvolvidos testes de imunocromatografia que detectam proteínas do parasita em eritrócitos lisados empregando diferentes anticorpos mono ou policlonais. Duas proteínas do *Plasmodium* servem como alvos nestes testes: a *Plasmodium* lactasa desidrogenasa (pLDH) e a proteína 2 rica em histidina do *P. falciparum* (PfHRP2). Estas provas rápidas têm sido testadas em diferentes lugares do mundo e, no geral, quando comparadas com a gota espessa a sensibilidade é maior de que 90% se a parasitemia é maior de 100 parasitas por microlitro de sangue; a sensibilidade diminui consideravelmente em parasitemias menores. A especificidade dos testes também é sempre maior do que 90%. (Ávila & Ferreira 2000, Fryauff et al. 2000).

Os testes rápidos têm várias vantagens em relação aos métodos tradicionais. São muito fáceis de fazer e interpretar e não precisam de energia elétrica, de equipamentos especiais e nem microscopistas treinados. Um Agente de saúde com um treinamento mínimo é capaz de fazer o exame. Os usos mais importantes são nos locais de alta transmissão com dificuldades de diagnóstico. No entanto, têm baixa sensibilidade em casos de pessoas com baixa parasitemia em regiões de media ou baixa transmissão; os testes são ainda caros, não são quantitativos. Quando é usada a PfHRP2 só se diagnostica malária por *P. falciparum*, e podem ser diagnosticadas infecções depois da eliminação do parasita devido a que esta proteína pode permanecer no sangue.(WHO 2000).

Métodos para a detecção de Anticorpos

Anticorpos dirigidos contra as formas eritrocitárias do *Plasmodium* podem ser detectados no soro de indivíduos infectados depois de poucos dias da infecção e alcançam altas concentrações séricas por um curto período. Baixos níveis de anticorpos anti-plasmódios podem ser detectados no soro por um longo período limitando a utilidade dos mesmos nas áreas endêmicas. A medição de anticorpos específicos pode ser útil para estimar o número de indivíduos infectados numa área endêmica, estudar o nível de endemicidade, documentar a presença ou ausência de transmissão e avaliar a re-introdução da malária em áreas onde já havia sido erradicada (Astagneau et al. 1995, Scopel et al. 2005). Nas áreas não endêmicas estes testes podem ser usados na seleção de doadores de sangue, esclarecer casos clínicos indeterminados, avaliação do tratamento e detecção da síndrome de esplenomegalia malárica hiperreactiva e pacientes com forma "latente" da doença (WHO 1998, Ferreira, 1988).

Durante a infecção pelo *Plasmodium* o hospedeiro vertebrado gera anticorpos com diferentes especificidades. A maior parte destes anticorpos não estão dirigidos contra componentes antigênicos do *plasmodium*. São anticorpos heterófilos ou auto-anticorpos dirigidos contra os eritrócitos, linfócitos, complemento, fatores nucleares ou fator reumático a través provavelmente de uma estimulação policlonal de células B. Anticorpos específicos podem reagir com diferentes antígenos de diversos estágios do *Plasmodium*: Anticorpos contra os estágios asexuais do sangue, anticorpos contra o esporozoito, anticorpos contra estágios sexuais sangüíneo (gametócitos) e detecção de anticorpos específicos contra antígenos dos estágios asexuais sangüíneos.

A imunofluorescência indireta (IFI) tem sido considerado o teste de referência para o sorodiagnóstico e a soroepidemiologia da malária (Ávila, 2000). Uma alternativa atual tem sido o ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay) empregando antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos derivados de estágios sangüíneos; entre os mais freqüentemente usados estão os antígenos de superfície encontrados nos eritrócitos infectados com trofozoitas jovens de *P. falciparum*, (Pf155.RESA), a proteína de superfície do merozoito (MSPf1 e MSPf2); a Pfl26 uma proteína do vacúolo parasitóforo e antígenos específicos dos estágios sangüíneos que variam desde frações antigênicas totais até proteínas específicas (Ávila & Ferreira 2000).

O VETOR DA MALÁRIA NO AMAZONAS

A malária é uma doença transmitida pela fêmea de um mosquito do gênero *Anopheles*. No Brasil, já foram encontradas aproximadamente trinta (30) espécies de anofelinos naturalmente infectados com o *Plasmodium*, mas só alguns deles têm um papel verdadeiramente importante na transmissão (Póvoa et al. 2000). Na Amazônia, das 33 espécies conhecidas, só 9 foram encontradas infectadas com *Plasmodium*. Estas espécies variam em densidade e diversidade segundo as áreas pesquisadas. As populações apresentam uma tendência a ter menor densidade e diversidade em florestas virgens que em áreas modificadas pela intervenção humana (Tadei & Thatcher 2000).

Mais de 99% dos casos de malária reportados no Brasil ocorrem na Amazônia onde a transmissão é devida basicamente a mosquitos do subgênero *Nyssorhynchus*. O *An. darlingi* Root 1926 é o mais importante vetor da malária no Brasil (Deane 1986, Deane et al. 1988, Rosa-Freitas 1998). É encontrado em áreas de baixas altitudes, quase sempre associado aos grandes cursos de água dentro das florestas; utiliza grandes coleções de água para o desenvolvimento de suas formas imaturas como lagoas, poços, açudes, represas e bolsões formados nas curvas dos rios onde há muito pouca correnteza (Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994). Os criadouros do *An. darlingi*, são de águas profundas, limpas, pouco turvas, ensolaradas ou parcialmente sombreadas onde criam-se as larvas até se converterem em pupas habitando as margens das coleções, escondidas entre a vegetação emergente. Estes criadouros são utilizados indiscriminadamente durante o ano todo e por serem permanentes, funcionam como focos de resistência durante a estação mais seca. Durante as épocas das chuvas o *An. darlingi* pode usar outros criadouros temporários como valas e poças (Deane 1986, Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994). Não crescem em coleções de água suja. Na periferia de Manaus foi encontrado nas águas limpas represadas dos igarapés que são cortados pelas estradas asfaltadas na área do Distrito Industrial (Suárez-Mutis 1997).

Esta espécie é a mais antropofílica e de comportamento endófilo de todos os anofelinos amazônicos. Encontra-se freqüentemente infectado por plasmódio e sua distribuição e densidade estão claramente relacionadas com a transmissão da malária. Ultimamente também está sendo encontrado picando fora do domicílio; apesar disso o *An. darlingi* continua transmitindo com sucesso a doença tanto no domicílio como no extradomicílio. Os *Nyssorhynchus* entram nas casas, alimentam-se do sangue e imediatamente abandonam a moradia para pousar na vegetação próxima (Tadei & Thatcher 2000). Durante algum tempo se pensava que o *An. darlingi*, era um complexo de espécies; através de análises isoenzimáticos, estudos

de comportamento e de ADN mitocondrial tanto no Brasil como em outros países de América Latina, pelo menos até o momento, considera-se uma espécie monotípica (Rosa-Freitas et al. 1998). No passado, quando ainda não se utilizavam os inseticidas residuais aplicados às paredes internas das casas, podiam ser encontradas fêmeas em repouso dentro das moradias ainda durante as horas claras do dia (Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994). Tem se verificado certa variação no ciclo da hematofagia do *An. darlingi*, dependendo da região e da época do ano. De modo geral, acredita-se que a espécie apresenta apenas um pico de atividade hematofágica situado pela meia-noite ou dos picos crepusculares (ao anoitecer ou ao amanhecer), mas com atividade ininterrupta durante a noite; a espécie também pode sugar durante o dia quando os humanos aproximam-se de seus abrigos e criadouros (Deane et al. 1988, Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994). É tão bom vetor de malária que não é preciso que seja encontrado em um grande número para haver transmissão ativa na área (Suárez-Mutis 1997).

O *An. darlingi* é o anofelino que mais se beneficia das alterações que o homem produz no meio ambiente silvestre. A colonização, substituindo a floresta por pequenas plantações, pastagens ou garimpos, assim como a construção de estradas em meio das florestas propicia um ambiente muito favorável ao anofelino aumentando sua densidade e, por conseguinte a incidência de malária (Deane et al. 1986, Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994, Suárez-Mutis 1997, Tadei et al. 1998).

Materiais e Métodos

Área do Estudo:

O Município de Barcelos

Aspectos históricos

A Aldeia de Mariuá, construída pelo tuxaua Camandri, da nação Manau à margem direita do Rio Negro, já existia quando em 1728 o Frei Carmelita Mathias São Boaventura fundou uma vila denominada "Missão de Nossa Senhora da Conceição de Mariuá" (mari=grande, iuá=braço: braço grande do Rio Negro). O local chegou a ter uma população estimada em 2.000 pessoas, de diversas origens étnicas, tais como: Werekena, Baniwa, Baré e Passé. O noroeste amazônico, nessa época, era uma fronteira colonial preocupante para a coroa portuguesa devido às atividades missionárias ligadas ao reino espanhol e às negociações dos limites territoriais entre as duas colônias. Por este motivo foi implantada uma sólida estrutura governamental com maior presença do Estado colonial, melhoramentos urbanos e incentivos econômicos. Barcelos também foi escolhida como local do encontro das comissões portuguesa e espanhola de demarcação de fronteiras. (Peres, 2003). A aldeia foi elevada à categoria de Vila em 06 de maio de 1758 já com o nome de Barcelos funcionando a sede da Capitania de São José do Rio Negro, sendo seu primeiro Governador o Sr. Joaquim de Melo e Póvoas. ([http//2004](http://2004)). No ano de 1791, o Governador Manoel da Gama Lobo D'Almada decidiu mudar a sede da Capitania para o Lugar da Barra do Rio Negro (hoje Manaus), por ser esta Vila melhor localizada na confluência do Rio Solimões com o Rio Negro. "Em 1799, a sede da Capitania retornou a Barcelos, mas em 1806 foi transferida definitivamente para o lugar que atualmente ocupa a cidade de Manaus" (Peres, 2003).

Em cinquenta e dois anos (1790-1842) a quantidade de habitações em Barcelos caiu de 640 para 74, mostrando a decadência da cidade após a mudança da capitania. Na segunda metade do século XIX, devido à introdução da navegação a vapor na Amazônia em 1854 com a implantação de uma linha de transporte regular de mercadorias e pessoas de Manaus até Santa Isabel do Rio Negro impulsionou-se o extrativismo da piaçaba, do breu, da estopa e da salsa. Outras atividades econômicas também foram beneficiadas como a fabricação de óleo e de manteiga de tartaruga e a produção de lenha para as embarcações movidas a vapor, assim como a extração do breu e da estopa estava estreitamente relacionada com a navegação fluvial e a indústria naval. Em um primeiro momento só havia uma embarcação a cada dois meses transportando cargas e passageiros. Em 1885 transitavam mensalmente pelo rio Negro cinco vapores. Com o

incremento da extração e comercialização da borracha, o número de embarcações movidas a vapor aumentou ainda mais". (Peres, 2003)

Em 31 de março de 1938, Barcelos recebeu foros de cidade por meio do Decreto-lei Estadual n.º 68. "Conforme o censo demográfico de 1950 Barcelos era um dos menos populosos municípios do Amazonas (4.911 habitantes), sendo o mais extenso município amazonense e talvez de todo o Brasil. Moravam na sede municipal menos de mil pessoas (970 habitantes). A piaçaba se tornou o principal produto extrativo, estimulando o recrutamento de mão de obra nas comunidades indígenas do Alto Rio Negro para as colocações dos rios Aracá, Padauri e Preto, devido à escassez de trabalhadores provocada pela decadência da extração da borracha". (Peres, 2003). Nesta mesma época, os moradores já preferiam a extração da piaçaba por ser mais rentável apesar do alto preço das mercadorias aviadas pelos patrões. A cidade cresceu nos últimos vinte anos, principalmente na última década, e a migração de famílias indígenas, provenientes de comunidades e sítios de São Gabriel da Cachoeira, de Santa Isabel do Rio Negro e da área rural de Barcelos contribuiu muito para este fenômeno. A população indígena do Rio Negro é extremamente móvel, ou seja, ela desloca-se constantemente por vários motivos: visitas a parentes, conflitos internos nas comunidades, acusações de feitiçaria, escassez de recursos naturais (peixes ou terrenos agricultáveis), proximidade de escolas e hospitais, busca de emprego; enfim a busca daquilo que consideram uma melhor condição de vida. Geralmente são os centros urbanos regionais (sedes dos municípios) os principais alvos destes deslocamentos. Entretanto, muitas famílias antes de chegarem às cidades do Rio Negro residiram em várias comunidades e sítios do interior. O município de Barcelos e a sua sede têm atraído uma parcela significativa da migração indígena no Rio Negro, nos últimos vinte anos. Este processo forneceu as condições sociais para o surgimento de um movimento indígena na cidade que se alastra pelo interior; ao contrário do que ocorreu no Alto Rio Negro (Peres, 2003).²

Aspectos Geográficos

O município de Barcelos está localizado na 6 sub-região do Alto Rio Negro na mesorregião Norte Amazonense na microrregião do rio Negro conforme definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a 0°58´11´ latitude norte e 62°56´ longitude oeste do estado do Amazonas e a 40 metros sobre o nível do mar. Tem uma área de 122.572 quilômetros quadrados, o segundo maior município

² No Médio Rio Negro existe uma associação indígena (a Associação das Comunidades Indígenas do Médio Rio Negro/ACIMRN) cuja sede é na cidade de Santa Isabel do Rio Negro, mas representa comunidades que são muito próximas da cidade. Já em Barcelos uma grande parcela das comunidades indígenas e ribeirinhas fica longe da sede municipal.

do Brasil em extensão territorial, perdendo só para o município de Altamira no Pará. Limita ao norte com a Venezuela, ao Sul com os municípios de Marã e Codajás, ao leste com o estado de Roraima, ao oeste com o município de Santa Isabel do Rio Negro e ao sudeste com o município de Novo Airão. (mapa 1). No município, vivem 26.967 pessoas, sendo 11.967 na área urbana (44,4% do total da população) e 15.000 na rural (IBGE, 2002). A sede municipal situa-se na margem direita do rio Negro e dista da capital do estado do Amazonas (Manaus) a 390 km em linha reta e 496 km por via fluvial.

É uma floresta tropical úmida com temperaturas máximas de 31,7 °C, mínimas de 22,0°C e médias de 26,0°C. As médias pluviométricas são superiores a 2.600 milímetros e a área é caracterizada pela sazonalidade. As chuvas iniciam no mês de março e abril sendo a enchente nos meses de julho e agosto. No mês de outubro, o rio Negro começa a descer; a estação seca vai de outubro até março sendo que os meses mais secos são de janeiro a março, quando é mais intenso o calor e o nível das águas alcança sua cota mínima. No trecho de Barcelos, a diferença de nível das águas entre a cheia e a vazante fica entre 6 e 8 metros, na vertical. Na horizontal, isso equivale a muitos quilômetros de zonas inundadas em cada margem, com uma variedade incrível de padrões de escoamento das águas, segundo a inclinação das ilhas ou planícies. A umidade relativa do ar mantém uma média anual de 89% alterando-se com as mudanças de temperatura no decurso do dia alcançando durante a noite uma saturação de quase 100%. (Rojas & Toledo, 1998).

Na vegetação sobressaem as matas de terra firme, várzea e igapós. Os solos de terra firme são de tipo lateríticos, vermelhos de zonas úmidas e quentes, cujos elementos químicos principais são hidróxido de alumínio e ferro, pobres para agricultura. Os solos de várzea são os mais férteis da região; são solos jovens, periodicamente enriquecidos por materiais orgânicos e inorgânicos depositado durante a cheia dos rios.

As principais comunidades localizam-se acompanhando as margens dos rios da região. No **Rio Unini**, que faz fronteira com o município de Novo Airão, existem as seguintes comunidades: Lago das Pedras, Terra Nova, Democracia, Tapiira, Manapana, Lago das Pombas, Floresta, Vista Alegre, Boa Vista ou Aracu, Igarapé do Solimõeszinho; no **Rio Jufarís**, Caju é a principal localidade; no **Baixo Rio Negro**: Dom Pedro II, Lago Grande, Cauburis, Tapera, Vila de Carvoeiro, Santa Helena, Vila de Moura, Vila Nova; no **Alto Rio Negro**: Costa do Mariuá, Marará, Santo Antônio, Piloto, São Luís, Paraná do Cumaru, Rio Negro Lodge, Baturité, Thomá, Canafé, Ilha de Santa Luzia, Paraná da Floresta, Ilha de Daracué; no **Rio Jurubaxi**: São Francisco; no Rio Padauri: Tapera, Acuacu,

Acuquáia, Ararinha-Ararão e Nova Jerusalém; no Rio Ereré: Santa Rita; no **Rio Aracá**: Bacabal, Rumão, Lesbão, Ucuqui, Bacuquara, Cachoeira do Aracá; no **Rio Demeni**: Samaúma, Posto Ajuricaba; no **Rio Caurés**: Roqui; no Rio Quinini: Ponta da Terra, Santa Inês, Valério, e Limão.

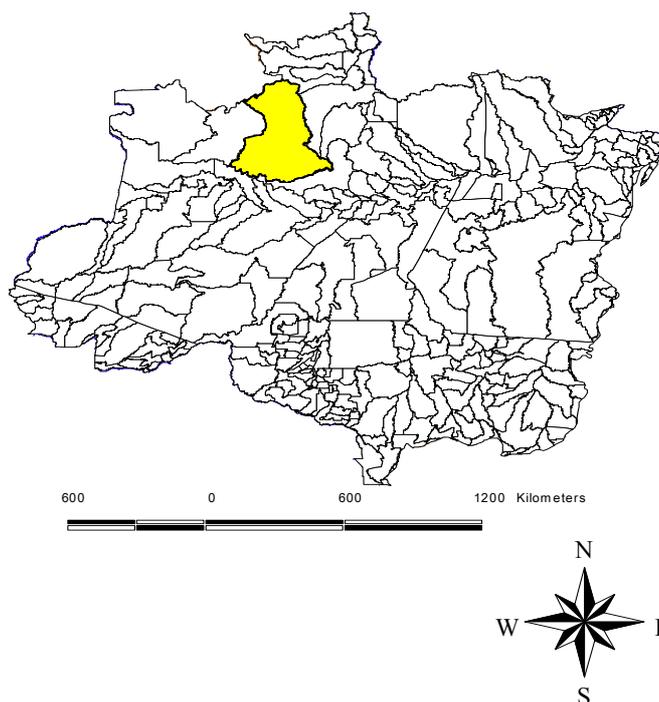


Figura 4. Localização geográfica do município de Barcelos dentro da Amazônia Legal

Aspectos Econômicos

As principais atividades econômicas correspondem ao setor primário. A agricultura, pecuária, hortifruticultura, avicultura são atividades desenvolvidas através da mão-de-obra familiar para subsistência e a pesca é realizada de maneira rudimentar, que abastece apenas o mercado local, pois o peixe ainda é a base da alimentação da população, especialmente da ribeirinha, o que já não ocorre grandemente na cidade, que começa a substituir o peixe pelo frango importado de Manaus, a capital do Estado. A principal atividade econômica é o extrativismo, tendo como principais produtos os peixes ornamentais e a piaçaba que geram divisas para o município. Segundo algumas previsões estatísticas, mais de dez mil pessoas da região em torno de Barcelos dedicam-se a diversos tipos de

extrativismo. "Os intermediários são herdeiros dos antigos patrões e, como eles, trocam produtos florestais, peixes ornamentais, pescado e caça por mantimentos, numa relação de preços sempre desfavorável aos extrativistas. Os mantimentos já chegam a Barcelos de 100 a 200% mais caros, por conta do frete. Sobre tais preços os intermediários ainda acrescentam altas margens para revenda aos extrativistas e assim perpetuam a troca de trabalho por dívidas, muito comum em regiões isoladas do país. Os poucos ribeirinhos que não dependem do extrativismo, dedicam-se à agricultura, baseada na monocultura da mandioca. Tanto o extrativismo como a agricultura obedecem à sazonalidade determinada pelas águas.

Durante a época seca se coleta sorva, se pescam peixes ornamentais e comestíveis, corta-se piaçaba e madeira e se caçam tartarugas, um dos pratos preferidos na região. No tempo da cheia, transporta-se a madeira e a piaçaba cortada, tira-se palmito e se caçam antas, catetos, queixadas, pacas e veados. Todos sabem que muitas dessas atividades são proibidas, mas não têm alternativa de sobrevivência e raramente se vê um fiscal, seja federal ou estadual. Uma parcela substancial da população dedica-se à coleta dos peixes ornamentais (piabas), principalmente o cardinal e o acará-disco, que se constitui no suporte econômico mais importante, responsável por 60% da renda municipal, de Barcelos (Prang, 1999). Esta atividade é a maior fonte municipal de arrecadação de impostos (Imposto sobre Circulação de Mercadorias/ICMS). (Peres, 2003)

A exploração de Piaçaba

A piaçaba é uma fibra vegetal utilizada na confecção de vassouras, cordas e artesanatos e em alguns lugares é usada como tetos das casas. A fibra é extraída de palmeiras (*Leopoldinia piassaba*). Segundo dados do IBGE, a produção de piaçaba no Estado de Amazonas saltou de 1.260 toneladas em 1990 para 8.677 em 2002. Atualmente, apenas três municípios do Estado são produtores de piaçaba: Santa Isabel do rio Negro, Barcelos e Santo Antônio de Içá, sendo que Barcelos é o município líder em produção, respondendo por quase 80% da produção estadual. Dentro do município de Barcelos as áreas de piaçabais se localizam em colocações nas cabeceiras dos rios da margem esquerda do rio Negro. Os rios Aracá e Padauri são os maiores produtores. A economia local no rio Padauri gira fundamentalmente, em torno das atividades do extrativismo da piaçaba. Neste rio, que corta os municípios de Barcelos e Santa Isabel, a região de maior produção de Piaçaba está dentro da Terra Indígena Yanomami. Antigamente, piaçabeiros caboclos trabalhavam nesse território, mas foram expulsos depois da criação da Terra Indígena. Atualmente, índios Yanomami estão explorando piaçaba, via

intermediação do Posto da Funai, nas proximidades da Cachoeira da Aliança. (oficina extrativismo).(Figura N. 5).



Figura N. 5. Índio Yanomami sentado em rolos da piaçaba no rio Padauri, Amazonas.

Os piaçabeiros estão subordinados ao regime de aviamento, uma forma de recrutamento da força de trabalho através do fornecimento de mercadorias-alimentação, roupas, combustível etc. - em adiantamento, para o sustento do trabalhador enquanto realiza esta atividade. Os preços cobrados pelos "patrões" pelas mercadorias e mantimentos são muito altos e o preço da piaçaba é muito baixo; portanto os trabalhadores estão sempre endividados. É um tipo de trabalho que é de semi-escravidão. Na verdade o piaçabeiro raramente recebe dinheiro, pois normalmente com a piaçaba que produziu durante uma temporada, está pagando os mantimentos comprados meses atrás para poder sobreviver durante essa época. Para esta atividade as pessoas se deslocam continuamente ao longo do rio determinando uma ampla mobilidade espacial no nível local. As vias de transporte disponíveis nesta área continuam sendo os rios, por conseguinte os únicos meios de transporte são pequenas embarcações. Normalmente são os homens adultos que cortam a piaçaba; as mulheres e as crianças ficam nas comunidades cuidando da roça e dos afazeres domésticos. Dependendo do piaçabal, alguns moradores permanecem durante duas semanas cortando piaçaba e retornam para a comunidade. Passam dois ou três dias na comunidade e voltam ao piaçabal. Outros viajam para longe das comunidades, para as cabeceiras de igarapés, nas áreas

encharcadas (“chavascais”), durante os meses do verão, onde montam acampamentos para cortar a fibra (o corte é feito na base das folhas). A média de produção mensal de piaçaba é de 400-500 kg por pessoa. A extração da piaçaba ocorre durante todo o ano, porém durante o inverno (abril/setembro) o acesso aos piaçabais é mais fácil porque os igarapés estão cheios e se pode chegar até eles em pequenas embarcações, enquanto no verão (outubro/março) o caminho é por terra, se perde mais tempo e o esforço é maior até chegar ao local de trabalho. Em compensação no verão chove menos, a produção é maior porque poucos dias são perdidos e o preço da piaçaba é melhor porque a oferta é menor por causa da dificuldade de transportá-la. (Peres, 2003). O “patrão” passa a cada três ou quatro meses para pegar a piaçaba e “pagar” aos trabalhadores.

O corte de piaçaba é um trabalho insalubre e muito difícil. Os piaçabais são locais de endemismo de malária e doença de Chagas. Ao cortar a fibra da piaçaba existe risco de o produtor ser mordido por cobras, escorpiões, e outros animais. Os trabalhadores passam muitos meses acampados na floresta, longe da família, carregam feixes de até 60kg, por grandes distâncias, em áreas encharcadas e muitas vezes com uma alimentação precária baseada na farinha que quando podem complementam com feijão, peixe ou carne de caça. O preço do produto é baixo, por ser vendido sem nenhuma agregação de valor e sempre a intermediários.

Infra-estrutura urbana

Em Barcelos há um hospital regional do Sistema Único de Saúde (SUS) administrado pela prefeitura, e uma Gerência de Endemias que no passado pertencia à FUNASA e que foi descentralizada e atualmente depende da prefeitura. Durante o tempo da nossa pesquisa, só havia dois médicos no município, um cirurgião e uma pediatra que se encontravam sempre na área urbana. A área rural estava praticamente desassistida até o ano 2004 quando o Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI) contratou um enfermeiro para dar conta da área rural. O Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz tem em Barcelos uma área de expansão com um pequeno laboratório de campo, montado na década de 90, sediado nas instalações do antigo hospital da Paróquia de Barcelos, o qual hoje dispõe de equipamentos básicos de laboratório e de trabalho de campo.

Estrutura do Programa de Controle de malária no município de Barcelos

Antes de 2002, o Programa de Controle de Doenças Endêmicas, entre elas a malária, no município de Barcelos dependia da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Com o desmonte da FUNASA que passou então a cuidar exclusivamente da Saúde Indígena e do Saneamento Básico, o controle de endemias foi municipalizado, passando a responsabilidade à Prefeitura Municipal de Barcelos. Foi criada a Gerência de Endemias, com um Gerente, o senhor Francisco Rocha, que está no cargo desde o ano 2001. Os funcionários da extinta FUNASA pertencem à folha de pagamento da Fundação de Vigilância em Saúde (FVS), um órgão do Governo Estadual sediado em Manaus, mas que estão cedidos à Prefeitura de Barcelos. Assim mesmo existem outros funcionários da própria prefeitura. Na área urbana do município as atividades de diagnóstico microscópico e tratamento de pacientes estavam concentradas na Gerência de endemias e no Hospital Regional do Sistema Único de Saúde (SUS) administrado pela Prefeitura de Barcelos. Na área rural havia dois postos de microscopia, um deles no rio Padauri, que funcionou desde meados de 2003 até 2005, com um funcionário contratado pela prefeitura que tinha recebido treinamento na Gerência de Endemias. Nos outros locais onde há Agente Comunitário de Saúde (ACS), este, coleta a gota espessa do suspeito febril, encaminha-a para Barcelos e inicia o tratamento antimalárico para *P. vivax* empiricamente com Cloroquina e Primaquina. Quando o resultado da gota espessa está pronto, este é comunicado por radio e o ACS termina o tratamento já iniciado, ou usa Mefloquina e Primaquina para tratar *P. falciparum*. Como as distâncias na área rural são enormes é freqüente que o paciente termine o tratamento antes de receber o resultado da gota espessa.

A Gerência de Endemias também tem a responsabilidade de programar os ciclos de borrição intradomiciliar com inseticida residual assim como de termonebulização. Segundo o Gerente, por problemas econômicos, estes ciclos nem sempre são realizados segundo a programação. Outro problema existente é a falta de articulação entre os Programas de Saúde da Família (PSF) e o Programa de agentes comunitários de saúde (PACs) que existem fundamentalmente a nível urbano.

Outra atribuição da Gerência de Endemias é a alimentação do Sistema de Informação de Vigilância de Endemias (SIVEP), que deve manter os dados epidemiológicos atualizados. Durante nosso trabalho esta função estava um pouco prejudicada porque o único computador disponível encontrava-se comumente fora de serviço e assim as fichas de notificação estavam acumuladas. Por outro lado, o sistema, que funciona via internet em outros locais, em Barcelos o digitador devia

gravar um disquete cada fim de mês e enviar a informação por esta via a sede da FVS em Manaus. Atualmente a internet já está funcionando.

Administrativamente o programa de controle da malária subdividiu o município em 6 microrregiões: 1. Área urbana, 2. Rios Aracá, Demini e Curuduri, 3. Rio Padauri, 4. Rios Unini e Jaú, 5. Rio Quinini e 6. Rios Negro e Jufariz. Apesar de o município estar trabalhando na prática com esta divisão geográfica, estas áreas não estavam oficialmente cadastradas no SIVEP até novembro de 2006.

O Rio Padauri

O Rio Padauri é um afluente da margem esquerda do rio Negro e é o limite entre os municípios de Barcelos e Santa Isabel do Rio Negro. A área do presente estudo é o rio Padauri desde a Cachoeira da Aliança até sua desembocadura no rio Negro, compreendendo o total de 124 quilômetros. A Cachoeira da Aliança é um acidente geográfico no rio, acima do qual existem terras indígenas Yanomami as quais não fizeram parte do presente estudo. Na área da pesquisa, cinco pequenas localidades são encontradas: Tapera (00°11'41,3S, 64°04'42O), Acú-Acú (00°06'24S, 64°01'45O), Acuquaia (00°13'15N, 63°59'24O), Ararinha (00°29'63N, 64°03'30' 'O) e Ararão (00°30'19' 'N, 64°03'29' 'O). Durante o estudo, uma nova localidade foi criada, Nova Jerusalém (00°40'37' 'N, 64°10'34' 'O), na entrada do Igarapé do Tabaco, que começou a ser povoada em agosto de 2004. (Figura 6). Nesta mesma época os moradores de Ararinha e Ararão deslocaram-se até Nova Jerusalém, ficando somente uma família em Ararão. Existem também outros locais habitados ao longo do rio Padauri denominados sítios e que têm poucos habitantes.

Para facilitar a análise epidemiológica da malária nas localidades do rio Padauri, a área foi classificada em cinco setores baseada nas características geográficas e populacionais. O primeiro setor corresponde à área próxima da desembocadura do rio Padauri no rio Negro, e se caracteriza porque se encontra a maior localidade, Tapera, que recebe pessoas procedentes tanto do rio Padauri como do rio Preto em trânsito para Barcelos; o segundo setor concentra as comunidades ao redor de Acú-acú; o terceiro setor compreende as comunidades ao redor de Acuquaia; o quarto setor corresponde as localidades próximas a Ararinha, Ararão e Igarapé do Tabaco e no quinto setor estão as comunidades acima do Igarapé do Tabaco incluindo alguns sítios próximos da Cachoeira da Aliança e acima dela. Esta última área fez parte do estudo retrospectivo mas não foi incorporado ao estudo de coorte por tratar-se de área indígena Yanomami. (Tabela N. 3 e Figura N. 6)

Chegar ao Rio Padauri desde o município de Barcelos só é possível através de pequenas embarcações, dependendo da época do ano. Na cheia, barcos de motor de centro de baixo calado podem navegar o rio até a Cachoeira da Aliança. Na época da seca, pequenas lanchas rápidas de até de 40 cavalos de força (HP) podem ingressar na área até certo ponto. O igarapé do Tabaco, local onde se encontram os maiores piaçabais só pode ser acessado usando-se motores pequenos de 5 ou 10HP. Para esta pesquisa optou-se por usar uma "voadeira" do Laboratório de Expansão do Departamento de Medicina Tropical/IOC/Fiocruz com 60HP; em algumas ocasiões durante a época da estação seca foi preciso usar um motor 25HP; e para entrar em áreas mais remotas, dentro dos igapós e no igarapé do Tabaco, para procurar as pessoas da coorte usamos pequenas "rabeta"s" 5 HP. A viagem desde Barcelos até Tapera, a primeira localidade do rio Padauri, ponto de partida do trabalho, durava aproximadamente seis horas em motor de 60HP. A partir deste ponto as distâncias até as localidades de trabalho dependiam muito da época do ano.

Tabela 3
Principais localidades existentes no rio Padauri

Localidade	Latitude	Longitude	Setor
Boca do Padauri	S 0° 15' 15''	O 64° 04' 28''	1
Atauai	S 0° 14' 38''	O 64° 05' 38''	1
Tapera	S 0° 11' 41''	O 64° 04' 43''	1
Tuinai	S 0° 11' 17''	O 64° 05' 17''	1
Catapi	S 0° 09' 27''	O 64° 07' 10''	1
Boca do rio Preto	S 0° 08' 5''	O 64° 06' 24''	1
Uruma	S 0° 08' 19''	O 64° 04' 18''	1
Acú-acú	S 0° 06' 24''	O 64° 01' 46''	2
Telheiro	S 0° 03' 19''	O 64° 01' 00''	2
Salaz	S 0° 00' 58''	O 64° 00' 15''	2
Auati	N 0° 03' 06''	O 63° 59' 35''	3
Flexal	N 0° 04' 14''	O 63° 59' 16''	3
Jutai	N 0° 07' 13''	O 63° 57' 54''	3
Vila Conceição	N 0° 07' 49''	O 63° 57' 44''	3
Cubiuatuba	N 0° 09' 27''	O 63° 57' 50''	3
Branquinha	N 0° 11' 20''	O 63° 59' 02''	3
Manjar	N 0° 11' 56''	O 63° 59' 13''	3
São Pedro	N 0° 13' 15''	O 63° 59' 12''	3
Acuquaia	N 0° 13' 37''	O 63° 49' 24''	3
Outile	N 0° 15' 02''	O 64° 00' 30''	3
Fazenda	N 0° 16' 02''	O 64° 01' 07''	3
Poção	N 0° 16' 48''	O 64° 01' 12''	3
Castanho	N 0° 17' 24''	O 64° 00' 59''	3
Escondido	N 0° 20' 19''	O 64° 00' 23''	4
Capomi	N 0° 20' 50''	O 64° 00' 30''	4
Japoacu	N 0° 21' 06''	O 64° 00' 51''	4
Ig do Puxuri	N 0° 22' 12''	O 64° 02' 22''	4
Estirão	N 0° 22' 41''	O 64° 02' 14''	4
Ig do 28	N 0° 23' 02''	O 64° 02' 09''	4
Ig do Tucano	N 0° 26' 08''	O 64° 03' 14''	4
Ararinha	N 0° 29' 63''	O 64° 03' 30''	4
Ararão	N 0° 30' 19''	O 64° 03' 29''	4
Cach do Alemanha	N 0° 34' 04''	O 64° 04' 30''	4
Ig do Alemao	N 0° 34' 04''	O 64° 04' 30''	4
lago do Yacaré	N 0° 39' 57''	O 64° 10' 28''	4
Barrerinha	N 0° 39' 30''	O 64° 09' 35''	4
Lago da Boca do Tabaco	N 0° 40' 06''	O 64° 10' 17''	4
Lago do Furo	N 0° 40' 19''	O 64° 10' 13''	4
Boca do Tabaco	N 0° 40' 04''	O 64° 10' 07''	4
Nova Jerusalém	N 0° 40' 37''	O 64° 10' 34''	4
Limeiro	N 0° 41' 05''	O 64° 10' 50''	4
Indio	N 0° 41' 39''	O 64° 11' 17''	4
Prainha	N 0° 42' 02''	O 64° 11' 04''	4
Barriga	N 0° 42' 25''	O 64° 11' 07''	4
Cachoeira da Barriga	N 0° 42' 38''	O 64° 11' 01''	4
Cachoeira do Parafuso	N 0° 42' 57''	O 64° 11' 18''	4
Sem nome	N 0° 43' 50''	O 64° 11' 50''	5
Cachoeira da Aliança	N 0° 43' 41''	O 64° 15' 56''	5
Cachoeira do Serrao	N 0° 44' 18''	O 64° 11' 49''	4
Tiracouro	N 0° 44' 33''	O 64° 11' 52''	4
Serrinha	N 0° 44' 48''	O 64° 12' 29''	4
Cachoeira do Travessao	N 0° 45' 04''	O 64° 13' 55''	4
Ig Preto	N 0° 45' 30''	O 64° 22' 16''	4
Posto da Funai	N 0° 47' 28''	O 64° 23' 26''	5

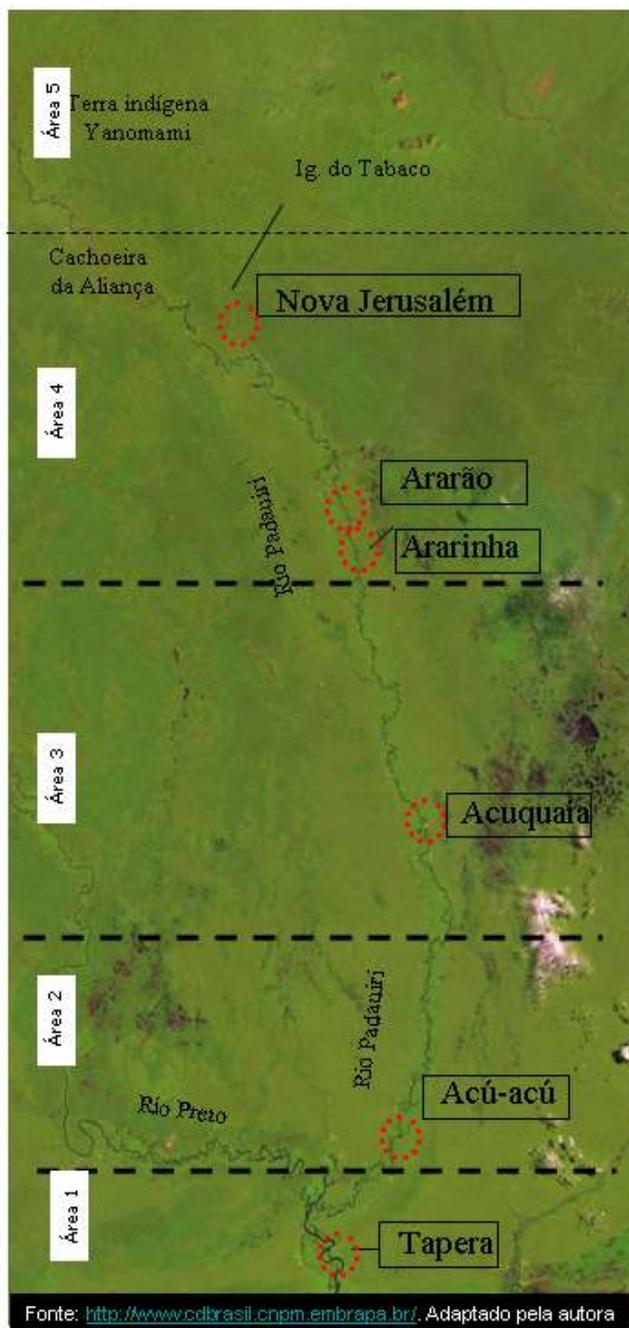


Figura 6. Localidades segundo áreas no rio Padauri, município de Barcelos, Amazonas. Na área 1, a maior localidade é Tapera que conta com uma "melhor estrutura". A maior parte das casas são fechadas e em estado "aceitável" de conservação. Poucos quilômetros antes de chegar em Tapera o rio Padauri recebe as águas ácidas do rio Preto. Na área 2, a maior localidade é Acú-acú, uma pequena comunidade que estava praticamente acabando quando terminamos nosso trabalho de campo; as moradias não tem muita proteção contra o vetor. Na área 3, a maior localidade é Acuquaia, mais próxima dos grandes piaçabais. As moradias também oferecem uma proteção incompleta contra o vetor. Na área 4, vivenciamos uma transformação do espaço físico. Os moradores de Ararão e Ararinha, deixaram as suas casas e roças para procurar um local que ficasse mais próximo dos piaçabais. Assim foi nascendo Nova Jerusalém. Quando chegamos, esta localidade estava em construção, as moradias consistiam num teto muito simples de palha e só uma casa tinha as quatro paredes completas. Na área 4, as águas do rio Padauri são amareladas.

Desenho Epidemiológico

Foi realizado um estudo observacional misto. Para conhecer a situação de base da malária na área e como não existia informação sistemática analisada foi realizado inicialmente um estudo retrospectivo, posteriormente um estudo piloto seccional a partir do qual foi estabelecida uma coorte aberta.

Estudo Retrospectivo

Foram utilizados dados secundários referentes ao período de 1992 até 2004 (informação disponível) usando como fonte de informação os livros de notificação de caso da sede da Gerência de Endêmicas da anterior Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) do município de Barcelos obtidos na sede municipal e a ficha de notificação do Ministério de Saúde. Foram definidos como casos todos os pacientes com sintomas clínicos de malária e com gota espessa positiva segundo parâmetros da FUNASA. Devido a que em estudos prévios com outras doenças, haviam encontrado uma grave situação epidemiológica de malária no rio Padauri, decidiu-se aprofundar a pesquisa neste lugar. Foram utilizadas as seguintes variáveis: (1) espacial (município, área urbana-rural, microrregiões e localidades do rio Padauri), (2) temporal (ano, mês, sazonalidade), (3) demográficas (sexo e faixa etária), e (4) parasitológicas (espécie e densidade parasitária). Foi considerada baixa densidade parasitária quando as gotas espessas tinham menos de 50 parasitas em 100 campos microscópicos.

Estas informações permitiram conhecer a situação epidemiológica prévia da área de estudo. Foram construídos os seguintes indicadores: 1) Incidência parasitaria anual de malária (IPA) média para o período, tomando como base a população em risco de malária do censo realizado pela antiga FUNASA; 2) Percentual de espécie diagnosticada por ano; 3) IPA por comunidade no rio Padauri, 4) Número total de casos por comunidade 5) Casos de malária por sexo 6) Percentual de casos por grupo etário dividido em menores e maiores de 15 anos; 7) Sazonalidade da malária por mês para estabelecer as curvas endêmicas no município; 8) Espécie parasitaria, 9) Densidade parasitaria.

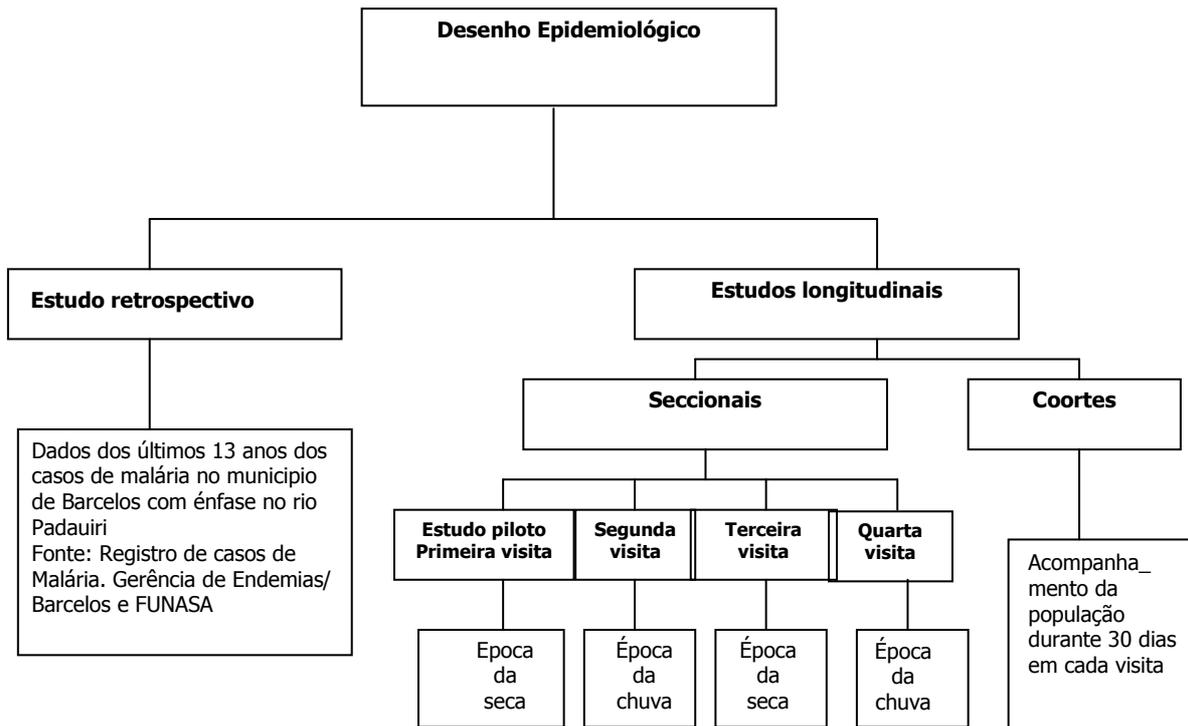


Figura 7. Desenho epidemiológico da pesquisa.

Estudo Piloto

Foi realizado um estudo seccional em novembro de 2002 para conhecer a situação epidemiológica de base existente no rio Padauri. Como a população da área de estudo era pequena, todas as pessoas presentes na área e que concordaram, foram selecionadas para ingressar na pesquisa excetuando as crianças com menos de dois anos de idade. O estudo piloto permitiu avaliar o instrumento de coleta das informações (questionário 1), assim como aperfeiçoar os métodos de coleta e referência dos exames laboratoriais. Também foi durante o piloto que ingressou a maior parte das pessoas do estudo, após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Estudos seccionais

Incluindo o estudo piloto, foram realizados quatro cortes seccionais: dois na época da estação seca e dois durante a estação das chuvas. O estudo piloto foi realizado entre 08 e 16 de novembro de 2002, na estação seca. O primeiro corte foi realizado entre maio e julho de 2003, no início da estação das chuvas; o segundo corte entre outubro e dezembro de 2003, na estação da seca, e o terceiro corte entre maio de julho de 2004, na estação das chuvas.

Estabelecimento da coorte

O estudo piloto foi utilizado como base para o estabelecimento de uma coorte aberta que foi acompanhada durante 18 meses. O tempo mínimo que cada pessoa foi acompanhada foi de seis meses. Aquelas pessoas que apesar de ter sido entrevistadas em qualquer um dos cortes, mas que não conseguiram ser encontradas em um dos cortes posteriores foram excluídas do estudo. Esta coorte foi analisada em relação à exposição ao risco de adquirir malária, história anterior da doença, tratamentos feitos, esplenomegalia e de hepatomegalia, presença do plasmódio no sangue, espécie e forma do parasito, positividade sorológica e títulos de anticorpos, positividade da PCR, condições de vida, saúde e trabalho da população.

Para verificar a presença de infecção assintomática todas as pessoas foram acompanhadas durante mínimo trinta dias pela equipe de pesquisa. As pessoas que após este acompanhamento continuarem positivas na gota espessa ou no PCR e não tivessem desenvolvido sintomas durante os 30 dias foram considerados como portadoras de infecção assintomática. Todas as pessoas positivas na gota espessa, com sintomas ou não, foram tratadas com o esquema convencional.

Operacionalização de trabalho de campo

O nosso tempo de permanência no campo, durante o primeiro, segundo e terceiro corte foi de três meses.

Ingresso das pessoas no estudo:

Devido a que ao final do estudo cada indivíduo precisava ter sido acompanhado por um período mínimo de 06 meses, o ingresso das pessoas no estudo ocorreu durante o estudo piloto, o primeiro e o segundo corte. Foram usados como critérios de exclusão:

1. Não ser morador do rio Padauri
2. Ter morado nos últimos 06 meses fora do rio Padauri
3. Crianças com menos de 02 anos

Todas as pessoas que não se enquadravam dentro dos critérios de exclusão foram consideradas aptas para entrar no estudo. Previamente ao início da inclusão dentro do estudo, foi lido o TCLE para todas as pessoas adultas; no caso das crianças o TCLE foi lido para pais. Todas as pessoas que ingressaram no estudo concordaram com a pesquisa e assinaram o TCLE; se não sabiam assinar foi solicitada impressão digital. No momento da abordagem de cada pessoa pela primeira vez foi aplicado um questionário individual e domiciliar. Estes

questionários permitiram observar as condições de linha de base das pessoas incluídas no estudo. (Anexo 5).

Àquelas pessoas que já tinham respondido o questionário individual e a ficha domiciliar, nos seguintes cortes era aplicado um questionário mais simples que visava responder às perguntas se tinham tido malária durante o período anterior (três meses), tipo de malária, gravidade, e alguns antecedentes sobre migração. Essa mesma ficha era aplicada pelo Agente de Saúde que ficava na comunidade observando a presença de sintomas clínicos de malária (Anexo 7).

Além dos questionários e exames físicos, em cada um dos três cortes foram coletadas amostras para realização de gota espessa, esfregaço de sangue periférico, papel de filtro, sangue total em tubo *vacutainer*® com anticoagulante para realização de provas moleculares e sangue total em tubo *vacutainer*® sem anticoagulante para extração de soro para provas imunoenzimáticas em cada indivíduo do estudo.

Todos os deslocamentos à área de trabalho foram realizados na lancha do Departamento de Medicina Tropical. Depois do estudo piloto a equipe fez outras três visitas. Cada trabalho de campo teve uma duração média de 3 meses. Permanecia-se em cada localidade o tempo necessário para entrevistar, examinar e coletar as amostras de todas as pessoas presentes nas localidades e obter as informações das outras, que embora morassem nessa comunidade, encontravam-se trabalhando no piaçabal ou em outra área. Normalmente a equipe deslocava-se até os igarapés que comunicavam com as colocações dos piaçabais, para poder entrevistar todas as pessoas da coorte e evitar as perdas de acompanhamento. Para estes deslocamentos utilizavam-se “rabeta”³ para poder navegar pelos pequenos igarapés e igapós atrás das pessoas. Nem sempre foi possível examinar todas as pessoas, pois existem muitas colocações que são em extremos distantes. O critério usado foi, se a colocação ficava distante dois dias a “rabeta” da localidade de base, não se procurava pela pessoa. Trinta dias depois, voltava-se a entrevistar as pessoas e coletar amostras de gota espessa com o intuito de estabelecer se as pessoas tinham tido malária durante o período.

Durante o tempo que a nossa equipe da Fiocruz não permanecia em campo (três meses) o agente de saúde semanalmente fazia a busca de indivíduos que apresentassem algum sintoma e coletava uma gota espessa que era lida pelo microscopista da área ou encaminhada à Gerência de Endemias de Barcelos.

³ Pequenos motores de uso rotineiro pelos moradores dos rios que funcionam com pouca quantidade de gasolina e que são colocadas em pequenas embarcações tipo canoa.

Questionário individual

No estudo de base foi aplicado um questionário (anexo 5) com as informações individuais. Este questionário foi usado para coleta dos dados de identificação geral de cada um dos integrantes do domicílio o qual continha uma anamnese direcionada sobre história anterior de doença, sintomas, número e frequência dos episódios, tratamentos feitos, conhecimentos sobre transmissão e medidas de prevenção, condições de vida e de saúde, dados referentes a migrações, mobilidade populacional etc. Foi realizado um exame físico focalizando a espleno e hepatometria e tomada da temperatura.

A temperatura era medida na axila. O termômetro era desinfetado com álcool após cada procedimento. Os resultados possíveis foram classificados assim:

Afebril: Temperatura menor de 37,5°C

Febrícula: Temperatura entre 37,5°C e menor de 38°C

Febril: Temperatura igual ou maior de 38°C

Exame de abdome

Cada paciente foi examinado em posição de decúbito dorsal, colocando a mão na região subcostal direita durante a inspiração e a expiração. Em caso de hepatomegalia o resultado foi expresso em centímetros. O baço foi examinado com o paciente em decúbito dorsal e lateral direito com a perna esquerda em flexão sobre a direita e braço esquerdo detrás da cabeça. Foi feita uma primeira percussão na região subcostal esquerda desde o umbigo até a região esplênica. Para dimensionar o tamanho do baço foi usada a classificação de Hackett:

0: Baço não palpável nem percutível

1: Baço palpável somente à inspiração profunda ou percutível

2: Limite inferior do pólo esplênico palpável no ponto médio entre o rebordo costal e o umbigo

3: Limite inferior do pólo esplênico palpável ao nível do umbigo

4: Limite inferior do pólo esplênico palpável entre o ponto médio entre o umbigo e o púbis.

5: Limite inferior do pólo esplênico palpável além do anterior.

Índice esplênico: Percentual de baços palpáveis em crianças entre dois e nove anos, e maiores de 9 anos.

Questionário domiciliar

Simultaneamente foi aplicado outro questionário com informações sobre o domicílio que permitiu quantificar os ocupantes da casa, identificar as características gerais do domicílio, as condições sanitárias, o nível de ingressos familiares, os dados de borrifação intradomiciliar (segundo boletim da FUNASA que fica no intradomicílio), borrifação extradomiciliar, contato com criadouros e condições socioeconômicas (Anexo 6).

Estudo Socioeconômico

Para medir o nível socioeconômico foi usado o método de Grandin, aplicado em cada uma das cinco grandes localidades do rio Padauri. Foi solicitado a informantes locais em cada comunidade que classificassem cada família de menor a maior nível socioeconômico. O primeiro que foi feito, foi escolher os informantes locais. Deviam ser pessoas da comunidade que moravam durante longo tempo no local, e que fossem lideranças comunitárias como professores, presidentes (ou ex-presidentes) da comunidade, agentes de saúde, parteiras etc. Em cada comunidade foram escolhidos três informantes. Cada família foi definida como cada grupo de pessoas que viviam sob o mesmo teto. O nome do chefe de cada família em cada localidade foi escrito em um cartão e os cartões foram misturados. Os cartões eram entregues depois a cada informante local que devia classificá-los segundo sua própria percepção de nível socioeconômico de menor a maior. Finalmente pediu-se a cada informante que comentasse sobre os fatores que foram importantes para definir as suas categorias. Os resultados dos três informantes de cada área foram posteriormente organizados numa tabela para a pontuação final de cada família. Também se tentou construir o índice de desenvolvimento humano (IDH).

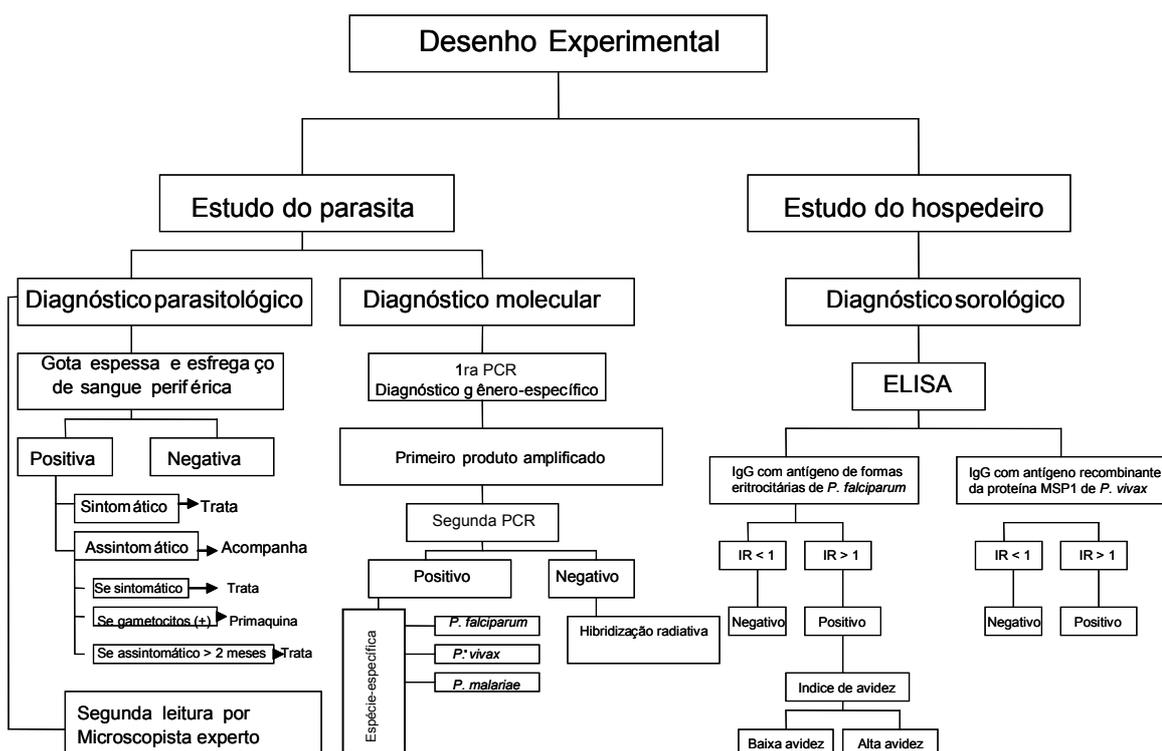


Figura 8. Desenho Experimental da pesquisa

Estudo do parasita

Diagnóstico Parasitológico

Gota espessa e esfregaço

Foi coletada uma gota espessa e esfregaço de sangue periférico em cada indivíduo durante o estudo de base e nos três acompanhamentos.

A gota espessa e o esfregaço foram realizados, corados e lidos na mesma área durante o trabalho de campo segundo técnicas padronizadas pelo Ministério da Saúde. Depois de secada à temperatura ambiente a amostra foi desmembrada com solução isotônica de azul de metileno. As lâminas foram coradas segundo a técnica de Walker (Giemsa) e examinadas em objetivo de imersão (100X), lendo-se 200 campos microscópicos por lâmina no caso do estudo piloto e posteriormente 500 campos nos outros cortes. Foi realizada uma avaliação qualitativa da densidade parasitária da seguinte forma: +/2: 40 a 60 parasitos contados em 200 campos; +: 1 parasito por campo; ++: de 2 a 20 parasitos por campo; +++: de 21 a 200 parasitos por campo; ++++: mais de 200 parasitos por campo. Quando houve uma parasitemia menor de 40 parasitos em 200 campos, os resultados foram expressos pelo número de parasitos contados nos 200 campos.

Os resultados possíveis foram:

Lâmina negativa

Trofozoitos de *P. falciparum* (F)

Gametocitos de *P. falciparum* (Fg)

Esquizontes de *P. falciparum* (Ez)

Trofozoitos e gametocitos de *P. falciparum* (F+Fg)

Trofozoitos de *P. vivax* (V)

Gametocitos de *P. vivax* (Fv)

Trofozoitos e gametocitos de *P. vivax* (V+Fv)

Malária mista (espécies) (F+V)

P. malariae (M)

Para garantir o controle de qualidade posterior, as lâminas foram encaminhadas à Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTA) onde um técnico qualificado e experiente sem conhecer os resultados anteriores, realizou uma segunda leitura também em 500 campos para o controle de qualidade. Os dados foram comparados posteriormente.

Diagnóstico molecular

Foram coletados 5 ml de sangue em Acido etilenediaminetetracético (EDTA) armazenados a 4°C em condições de campo para posterior extração do ADN e

diagnóstico parasitológico através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Uma vez na cidade extraiu-se o ADN. O material sanguíneo restante foi armazenado a -20°C.

Extração do ADN

Extração com fenol

O ADN das amostras coletadas durante o estudo piloto foi extraído usando o método de extração com fenol-clorofórmio. Foram colocados 1200 µl do tampão de lises de hemácias sobre 300 µl de sangue de cada amostra. Centrifugou-se a 5,000 rotações por minuto (rpm) durante 10 minutos. Um botão branco foi observado. As células foram ressuspensas em 1,5 ml (1500µl) de tampão NET e foram adicionados 150 µl SDS 10% misturando suavemente para lisar as células. Foram adicionados 16,5 µl de proteinase K e deixou-se a 55°C durante a noite. As amostras foram divididas em dois tubos e colocaram-se 800 µl de fenol saturado em cada tubo, misturando lentamente por inversão. Centrifugou-se a 14.000 rpm durante 3 minutos. O sobrenadante foi passado a outro tubo. Se extraiu duas vezes com fenol:cloroformio:isoamil álcool. (25:24:1), homogeneizando lentamente e centrifugando a 14.000 rpm por 3 minutos. Se extraiu uma vez com clorofórmio (1:1) com cuidado para não quebrar o ADN. Agregou-se à fase aquosa 1/10 do volume de AcNa 3 M pH 5,2 (acetato de Sódio), mais dos volumes de etanol 100% (frio). Misturou-se por inversão do tubo que foi deixado durante 10 minutos à temperatura ambiente e logo centrifugado por 10 minutos a 14.000 rpm para posterior lavado com etanol 70% (frio). O ADN foi centrifugado a 14.000 rpm por 5 minutos; o sobrenadante foi descartado. Deixou-se secar o botão na incubadora a 37°C por 15 minutos e resuspendeu-se em TE pH 8.0 dependendo da quantidade de ADN (30µl). Foi deixado outra vez durante a noite. O ADN assim extraído foi estocado a -20°C correndo previamente uma eletroforese em gel de agarose 0,8% para observar a integridade do ADN.

Extração com Kit comercial:

A partir do primeiro corte, o ADN foi extraído usando o *Kit Wizard® Genomic purification* (Promega) a partir de uma alíquota de 300µl de sangue. Foram adicionados 900µl de solução de lise de células a um tubo de microcentrífuga de 1.5 ml estéril. Depois foram transferidos 300µl de sangue no microtubo que continha a solução de lise celular e o tubo foi inverter 5-6 vezes para misturar. Incubou-se durante 10 minutos à temperatura ambiente para lisar os glóbulos vermelhos. Centrifugou-se a 13,000-16,000 x g durante 20 segundos à temperatura ambiente. A maior parte do sobrenadante possível era removida e

descartada sem perturbar o botão visível. O tubo era logo agitado no vortex vigorosamente até que as células brancas estivessem ressuspensas (10-15 segundos). Adicionava-se a solução de lise nuclear (300µl) ao tubo que continha as células ressuspensas. Pipetava-se solução 5 a 6 vezes para lisar os glóbulos brancos. A solução podia ficar viscosa. Se eram observadas nuvens de células depois de misturar, a solução era incubada a 37°C ao banho Maria até que as nuvens se dissolvessem. Se as nuvens ainda estavam visíveis depois de uma hora, adicionavam-se 100µl de solução de lises nuclear adicional e repetia-se a incubação. Adicionava-se a solução de precipitação de proteínas (100µl) ao lisado nuclear e agitava-se no vórtex vigorosamente por 10 a 20 segundos. Pequenas nuvens de proteínas podiam ser visíveis depois de agitar. Centrifugava-se a 13,000-16,000 x g durante 3 minutos a temperatura ambiente. Um botão marrom escuro devia ser observado. Se fosse necessário na etapa anterior, adicionar mais solução de lise nuclear, adicionar em total 130µl de solução de precipitação de proteínas. O sobrenadante era transferido a um microtubo de 1,5 ml que continha 300 µl de isopropanol à temperatura ambiente. Suavemente misturava-se a solução por inversão até que bandas brancas de ADN formassem uma massa visível. Centrifugava-se a 13,000-16,000 x g durante 1 minuto à temperatura ambiente. O ADN deveria ser visível como um pequeno botão branco. Decantava-se então o sobrenadante e adicionavam-se, ao ADN, 300µl de etanol 70% à temperatura ambiente. O tubo era invertido suavemente várias vezes para lavar o botão de ADN e as paredes do tubo de microcentrifuga. Centrifugava-se a 13,000-16,000 x g durante 1 minuto à temperatura ambiente. Cuidadosamente aspirava-se o etanol usando uma pipeta Pasteur ou uma pipeta de seqüenciamento. O botão de ADN é muito sensível neste ponto e se devia ter muito cuidado evitando aspirar o botão na pipeta. O tubo era invertido em papel absorvente e secado ao ar seco durante 10 a 15 minutos. Adicionava-se a Solução reidratante (100µl) ao tubo e reidratava-se o ADN incubando a solução toda a noite à temperatura ambiente. Armazenou-se a 2-8°C o ADN que seria utilizado para PCR nas próximas semanas e uma alíquota foi guardada a -20°C.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR):

A PCR foi realizada segundo o protocolo de Snounou (1993, 1996) com algumas modificações. Foi feita uma PCR aninhada (*nested*). Na primeira reação foram utilizados iniciadores específicos para o gênero *Plasmodium sp* com amplificação de um fragmento de 1200 pb que serviu como molde para o aninhamento da segunda reação. A segunda reação de PCR foi realizada com iniciadores espécie-específicos de *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. Devido à

pouca ou nula incidência de *P. ovale* no nosso médio não foram realizadas provas para esta espécie parasitária. Na tabela apresentam-se os iniciadores que foram utilizados assim como os reagentes e os programas da PCR. Os fragmentos obtidos foram de 120 pb para *P. vivax* e 205 pb para *P. falciparum*, e 144 pb para *P. malariae*. Os produtos de amplificação foram verificados em agarose 2% em TBE (Tris + ácido bórico + EDTA) 0,5X aplicando 5µl da amostra com 2µl de tampão usando 3µl de um marcador de peso molecular em escala de 100 pares de bases (Promega®). A sensibilidade de detecção é de níveis de parasitemia entre 0,01 e 0,001% adequado para o diagnóstico de infecções sintomáticas e latentes. Controles com ADN de amostras de *Plasmodium* foram realizados facilitando a visualização e análise dos resultados. Foi usado um controle interno composto por seqüência de ADN de mamífero, assegurando a qualidade da reação.

Tabela N. 4
Iniciadores utilizados para a PCR diagnóstica

Iniciador	SEQÜENCIA	Tm°C
<i>Gênero Plasmodium</i>		
rPLU5	5'-CTT GTT GTT GCC TTA AAC TTC-3'	43
rPLU6	5'-TTA AAA TTG TTG CAG TTA AAA CG-3'	41
<i>P. falciparum</i>		
rFAL1	5'-TTA AAC TGG TTT GGG AAA ACC AAA TAT ATT-3'	48
rFAL2	5'-ACA CAA TGA ACT CAA TCA TGA CTA CCC GTC-3'	55
<i>P. vivax</i>		
rVIV1	5'-CGC TTC TAG CTT AAT CCA CAT AAC TGA TAC-3'	54
rVIV2	5' ACT TCC AAG CCG AAG CAA AGA AAG TCC TTA-3'	55
<i>P malariae</i>		
rMAL1	5'-ATA ACA TAG TTG TAC GTT AAG AAT AAC CGC-3'	51
rMAL2	5' AAA ATT CCC ATG CAT AAA AAA TTA TAC AAA-3'	46

Tabela N. 5
Reagentes usados na primeira PCR

Para 1 reação de 25µL gênero-específica (Primeira PCR)

REAGENTE	CONCENTRAÇÃO/25µL	VOLUME (µL)
H2O		16,9
Tampão 10X (Invitrogen)	1X	2,5
MgCl2 50 mM (Invitrogen)	1,5mM	1
dNTP mix 10µM	0,12µM	0,3
Iniciador rPLU5 10 µM (rVIV1; rFAL1)	5 pmol	0,6
Iniciador rPLU6 10µM (rVIV2; rFAL2)	5 pmol	0,6
Taq (Invitrogen) 5U/µL	0,5U	0,1
ADN	10-50 ng	3

Todas as reações foram preparadas no gelo e o programa utilizado para esta primeira PCR foi

Tabela N. 6
Perfil térmico usado na PCR aninhada (nested)

	Temperatura °C	Tempo	Número de ciclos
Perfil térmico usado na primeira PCR	95	5 min	1
	94	1 min	25
	58	2 min	
	72	2 min	
	72	5 min	1
	4		α

	Temperatura °C	Tempo	Número de ciclos
Perfil térmico usado na segunda PCR	95	5 min	1
	94	1 min	30
	65	2 min	
	72	2 min	
	72	5 min	1
	4		α

Tabela N. 7
Reagentes usados na PCR aninhada

Na segunda PCR para uma reação espécie-específica de 25 μ L

REAGENTE	CONCENTRAÇÃO/25 μ L	VOLUME (μ L)
H ₂ O		18,9
Tampão 10X (Invitrogen)	1X	2,5
MgCl ₂ 50 mM (Invitrogen)	1,5mM	1
dNTP mix 10 μ M	0,12 μ M	0,3
Iniciador 10 μ M (rVIV1; rFAL1; rMAL1; vOVA1)	5 pmol	0,6
Iniciador 10 μ M (rVIV2; rFAL2; rMAL2; rOVA2)	5 pmol	0,6
Taq (Invitrogen) 5U/ μ L	0,5U	0,1
ADN producto da primeira amplificação		1

Todas as reações foram preparadas no gelo e o programa utilizado para a segunda reação de PCR foi como determinado na tabela 6.

Estudo do Hospedeiro Humano

Diagnóstico Sorológico

Foram coletados 10 ml de sangue para obter soro que foi separado através de centrifugação na área de campo no mesmo dia da coleta e guardado com glicerina (1:1) que permite melhor preservação e armazenagem a 4°C em geladeira e posteriormente congelado a -20°C até a realização das provas sorológicas. Todos os testes foram realizados no laboratório de Soro-Epidemiologia e Imunologia do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. Foi usado um Ensaio imunoenzimático (ELISA) com antígeno de formas eritrocitárias de *P. falciparum* extraído com *Zwittergent* e um ELISA com antígeno recombinante da proteína MSP1₁₉ de *P. vivax* gentilmente doado pela Dra. Irene Soares. Os resultados foram expressos em índice de reatividade (IR) que é a razão entre a densidade ótica (DO) da amostra pela densidade ótica (DO) do ponto de corte de cada placa, calculado como a média mais duas vezes o desvio padrão de seis negativos. Considerou-se reação positiva quando o IR foi maior ou igual a 1,0. Nas amostras com um IR maior que 1 no ELISA com antígeno de *P. falciparum*, também foi testada a avidéz dos anticorpos IgG (IA). O índice de avidéz foi determinado fazendo-se a reação em duplicata com a primeira lavagem após a incubação do soro com um agente denaturante (no caso foi usado a uréia 8M) durante 5 minutos e no outro duplicado lavando somente com PBS. O agente denaturante desliga as reações de baixa avidéz e então se calcula o índice de avidéz como a porcentagem do que ainda ficou ligado (ou seja, a razão entre a DO da amostra lavada com uréia pela DO da amostra lavada apenas com PBS e multiplica-se por 100). IA abaixo de 30% consideram-se anticorpos de baixa avidéz, entre 30 e 50 de média avidéz e acima de 50% de alta avidéz.

Tratamento

Os pacientes com diagnóstico clínico e parasitológico de malária com gota espessa positiva foram imediatamente tratados com o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde usado no município de Barcelos no momento da nossa pesquisa da seguinte forma:

- ***P. vivax***: Cloroquina, comprimidos de 150 mg: 4 comprimidos inicialmente seguidos de três comprimidos após 24 horas e mais três comprimidos após 48 horas para uma dose total de 25 mgs/kg de peso acompanhada de Primaquina, 30 mgs por dia durante 7 dias quando se trataram adultos. As doses para crianças foram ajustadas segundo o peso individual.

- ***P. falciparum***: Mefloquina na dose de 15 a 20 mg/kg de peso em dose única, dividida em até duas tomadas sendo a segunda tomada no máximo 06 horas depois da primeira, e três comprimidos de primaquina 15 mgs (dose única) em caso de adultos. A dose para crianças foi ajustada segundo o peso. Nunca se administrou primaquina aos menores de 06 meses de idade e em mulheres grávidas ou que estivessem amamentando crianças com menos de 06 meses de idade.

Ações comunitárias

Foram feitas reuniões com a comunidade para esclarecimento sobre a malária e formas de prevenção. Em cada localidade foi realizado um treinamento para os Agentes de Saúde sobre diagnóstico, tratamento e prevenção da malária, assim como no método de acompanhamento dos pacientes durante o tempo que a nossa equipe não estivesse na área.

Como contrapartida à população da área, além de tratamento médico em casos necessários, foram realizadas atividades educativas em saúde objetivando enfatizar no conhecimento das formas da transmissão da malária e as medidas existentes de prevenção e controle integrado desta endemia. Foram trabalhados grupos focais, usando diferentes métodos pedagógicos e didáticos dependendo do grupo, incluindo brincadeiras para as crianças (Anexo 10).

ESTUDO ENTOMOLÓGICO

A avaliação entomológica foi realizada com a colaboração do Sr. Nelson Fé, entomologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTA-AM) e dirigida para captura de adultos e larvas dos anofelinos.

Estudo das larvas de anofelinos

Consistiu em identificar os criadouros em cada uma das comunidades de estudo, levantando primeiro todas as coleções hídricas localizadas dentro das localidades e posteriormente os igarapés, lagoas, bolsões, remansos dos rios situados na floresta próxima até 2 km ao redor das 5 comunidades principais e na nova localidade de Nova Jerusalém. Para determinar negatividade dos possíveis criadouros mínimamente foram coletadas 20 conchadas de água em ambas as beiras das coleções hídricas. As larvas coletadas foram transportadas ao laboratório de entomologia da FMTA onde se procedeu a identificação. A pesquisa larvária foi realizada nas primeiras horas da manhã durante a fase de campo. Foram procurados os prováveis criadouros primários dos anofelinos.

Estudo dos mosquitos adultos

Foi realizado através de captura com a utilização de isca humana (membros da equipe de pesquisa), assim como armadilha Shannon e CDC. As coletas foram feitas durante três dias consecutivos por mês durante o período do estudo. Em dois dias a coleta foi das 18:00 horas às 22 horas e um dia das 18:00 horas às 6:00 horas da manhã). As capturas foram realizadas no peridomicílio e no intradomicílio ao mesmo tempo. Durante cada visita da equipe de entomologia em cada localidade foram determinados dois pontos de captura tanto no intra quanto no peridomicílio para estabelecer a composição das espécies da fauna entomológica assim como o padrão de picada dos mosquitos. Os anofelinos adultos foram capturados por coletores treinados. Somente na área 4 não foi possível realizar uma coleta sistemática devido à falta de coletores treinados. Nas visitas, uma equipe adicional realizou captura dos anofelinos em cada uma das áreas de estudo.

Definições operacionais

Malária: Pessoa com sintomas ou sinais da doença com presença de qualquer um dos plasmódios na gota espessa.

Infecção assintomática: Pessoa com gota espessa positiva (qualquer uma das duas leituras) e/ou PCR positivo para qualquer uma das espécies do *Plasmodium* que não tivesse tido sintomas em até 30 dias antes e depois da coleta da amostra. Para classificar o caso como assintomático a pessoa não podia ter tomado medicamentos antimaláricos nos últimos 30 dias antes da coleta da amostra.

Ciclo nictemeral: Número de anofelinos encontrados picando dentro e fora do domicílio segundo horário de atividade alimentar.

Grau de exofilia e endofilia: Percentual de anofelinos encontrados fora (exo) e dentro (endo) das moradias

Espécie parasitaria: Percentual de espécies de anofelinos encontrados na época da seca e da enchente

IPPH: Índice de picada homem-hora

ÉTICA EM PESQUISA

Este trabalho faz parte de uma pesquisa maior denominada "Estudo da morbidade da malária em áreas do médio rio Negro Amazonas" e que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz sob o número 157-02. Previamente ao início da inclusão das pessoas na pesquisa, foi realizado um estudo piloto no qual foram dadas informações aos moradores do rio Padauri sobre os objetivos da mesma. Às pessoas que concordaram fazer parte da pesquisa

estudo foi lido o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este TCLE foi lido para todas as pessoas adultas; no caso das crianças o TCLE foi lido para pais. Todas as pessoas que ingressaram no estudo concordaram com a pesquisa e assinaram; se não sabiam assinar foi solicitada impressão digital.

ANÁLISE DE DADOS

Estudo retrospectivo

Todos os dados foram armazenados e analisados usando a versão 6.0 do software Epi Info (CDC Atlanta), SPSS8 e Prisma. Foi usado o teste do qui-quadrado (χ^2) para analisar as associações entre variáveis categóricas. O teste de Student foi utilizado para comparação de médias. Foi usado como nível de significância um p-valor menor de 5%.

Concordância

Para medir a concordância resultante foi usado o Coeficiente Kappa usando o software livre kappa.exe.

Base de dados e estudos longitudinais

A informação coletada foi sistematizada em bancos de dados de estatística em EPIDATA e as análises de distribuição de frequências, desvios padrões, medidas de tendência central, análises uni e multivariados e regressão logística foram realizadas no programa EPIINFO. Para variáveis categóricas foram usados os testes de Qui quadrado (χ^2) com correção de Yates para proporções e o para variáveis contínuas o teste de t (Student) para comparação de médias. No estudo de coorte foram determinados os riscos relativos usando um intervalo de confiança de 95% para medir a força de associação estatística entre duas variáveis. Para a análise dos resultados sorológicos foi usado o programa Prisma[®].

Quando necessário, foram realizadas análises multivariadas usando as ferramentas da regressão logística do SPSS. Foram construídos dois modelos de regressão logística. O primeiro foi usado para estimar a razão de chances (OR) de malária clínica com idade (foi usado como valor de referência idade menor de 5 anos). O modelo multivariado incluiu varias covariáveis como é mostrado na tabela 8. O segundo foi usado para estimar a razão de chances (OR) da infecção assintomática por Plasmodium com idade (usando como valor de referência idade menor de 5 anos). Foram usadas as mesmas covariáveis da tabela 8.

Tabela 8
Descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística

Fatores	Variável	Descrição	Tipo	Valor
Variável resposta Modelo 1	Malária	Pelo menos um dos três sintomas de malária clássica (febre, cefaleia e/ou diaforeses) e parasitemia a qualquer nível durante a coorte.	Binária	0=não 1=Sim
Variável resposta Modelo 2	Infecção assintomática	Parasitemia detectada por gota espessa e/ou PCR sem nenhum sintoma de malária em qualquer um dos quatro cortes seccionais.	Binária	0=não 1=Sim
Variável explicativa	Idade	Idade em anos ao ingresso do estudo.	Categórica	0=<5 (ref.), 1=5-10, 2=11-20, 3=21-30, 4=31-40, 5=41-50, 5=51-60, 6=>=61
Co-variáveis	Moradia	Área de moradia das pessoas.	Categórica	0=área 1, 1=área 2, 2=área 3, 3=área 4 (ref.)
	Mobilidade	Padrão de mobilidade.	Categórica	0=padrão 1, 1=padrão 2, 2=padrão 3 (ref.)
	Ocupação	Ocupação principal à qual dedica-se.	Binária	0=piçaba (ref.) 1=outra
	Tempo ultima	Ano em que teve o último episódio de malária.	Binária	0=antes de 2000 (ref.), 1=>=2000.
	Renda	Nível de renda familiar.	Categórica	0=<100 reais (ref.) 1=100 e 300 reais, 2=>=300 reais

A construção de mapas e as técnicas de estatística espacial foram feitas em um ambiente de GPS usando como dados gráficos os mapas da Agência Nacional de Águas (ANA, www.ana.gov.br). Todos os casos foram georreferenciados usando as coordenadas dos lugares coletadas com GPS durante o trabalho de campo e posteriormente transferidas e analisadas usando o programa ARCVIEW.

Em todos os casos foi considerado um nível de significância estatística de 5% para rejeitar a hipótese nula.

Resultados

ESTUDO RETROSPECTIVO

Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de malária ocorridos entre 1992 e 2004 no município de Barcelos, Amazonas, aprofundando as informações existentes na área altamente endêmica do Rio Padauri, afluente do Rio Negro. Foram identificados 16.795 casos de malária, sendo 61,4% (10318) da área rural e 38,6% (6477) da área urbana, com uma Incidência Parasitária Anual Média (IPAM) de 136,7 por 1000 habitantes na área urbana e 613,6 na área rural. A IPAM no rio Padauri foi de 708,9/1000. Nesse rio, foram diferenciados dois períodos epidemiológicos, sendo um denominado epidêmico (1992-1998) e outro pós-epidêmico (1999-2004). Comparando os dois períodos, a razão homem/mulher mudou de 1,8 para 1,14, a média de idade dos pacientes passou de 17,9 para 14,8, o percentual de casos por *P. falciparum* reduziu-se de 51,9% para 23,7 e o percentual de lâminas com baixa densidade parasitária de *P. falciparum* passou de 35,3% para 44,9% e as de *P. vivax* de 24% para 35%. Todas essas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). As informações do estudo retrospectivo foram organizadas e apresentadas num artigo aceito para publicação nos Cadernos de Saúde Pública (Anexo N. 2).

ESTUDOS DE COORTE

Em total 197 pessoas foram elegíveis para ingressar no estudo. Como se tratou de uma coorte aberta, no estudo piloto ingressaram 109 pessoas, no primeiro estudo seccional 64 e 24 no segundo. Foram perdidos 7 e 2 indivíduos que ingressaram no primeiro e no segundo estudo seccional, respectivamente. Do total, 103 pessoas foram acompanhadas durante 18 meses, 53 durante 12 meses e 32 durante 6 meses. No fim do estudo tinham sido acompanhadas 188 pessoas com um tempo total de acompanhamento efetivo da coorte de 2682 meses, a média de 14,3 meses de acompanhamento por indivíduo. O primeiro estudo seccional foi realizado em novembro de 2002 e serviu como estudo piloto para o estabelecimento da coorte aberta. Os resultados do estudo piloto foram consolidados num artigo submetido e aceito para publicação na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo e sintetiza os achados no início da primeira estação estudada em novembro de 2002 (Anexo N. 3).

LINHA DE BASE

INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS

Na tabela N. 9 encontram-se as informações demográficas gerais. A pirâmide populacional pode ser observada na figura N. 9. Das 188 pessoas que foram efetivamente acompanhadas, 58,5% (110/188) eram homens e 41,5% (78/188) mulheres com uma proporção de 1,4 homens por cada mulher sendo 93,1% (175/188) com menos de 50 anos e 46,8 (88/188) com menos de 15 anos. A média da idade foi de 21.6 anos, desvio padrão de 16,9, e mediana de 17 anos. As idades variaram de 2 a 82 anos.

Tabela N. 9

Principais resultados demográficos dos moradores do rio Padauri, médio rio Negro, Amazonas

Característica	Número	
Número total de indivíduos	188	
Total pessoas-ano	2682	
Sexo M/F (razão)	110/78	1,4
Media da idade (ao ingresso) em anos	21,6	(2-82)
Grupos de idade (ano), n (%)		
10 anos e menos	61	32,4
De 11 a 20 anos	48	25,5
De 21 a 30 anos	29	15,4
De 31 a 40 anos	22	11,7
De 41 a 50 anos	15	8,0
De 51 a 60 anos	6	3,2
De 61 a 70 anos	6	3,2
De 71 a 80 anos	0	0,0
82 anos	1	0,5
Grupo étnico		
Indígena	132	70,2
Pardo	39	20,7
Negro	16	8,5
Branco	1	0,5
Localidades (ÁREA)		
Área 1: Tapera	64	34%
Área 2: Açu-acú	30	16
Área 3: Acuquaia, Castanho, São Pedro	48	25,5
Área 4: Ararinha, Ararão, Nova Jerusalém, Tabaco	46	24,5
Categorias profissionais		
Crianças menores de 7 anos não escolares	38	20,2
Estudantes	48	25,5
Extrativismo da piaçaba	44	23,4
Patrão da piaçaba	7	3,7
Dona de casa	31	16,5
Professor	4	2,1
Aposentado	3	1,6
Pastor	2	1,1
AIS, técnico de enfermagem	4	2,1
Constructor de barco	2	1,1
Deficiente física	1	0,5
Extração de madeira	1	0,5
Desempregado	1	0,5
Extrativismo do peixe ornamental	1	0,5

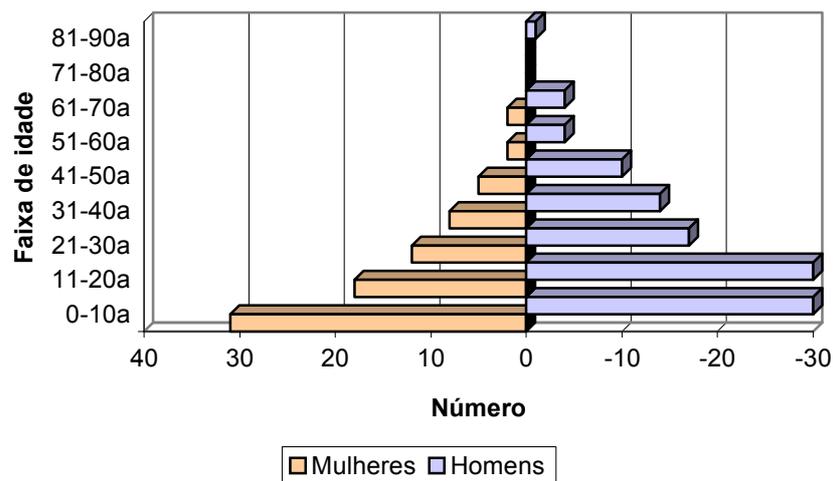


Figura 9. Pirâmide populacional das pessoas do estudo por faixa etária e sexo.

Grupo Étnico

Cento e trinta uma pessoa (70,1%) disseram pertencer ao grupo étnico Baré, no segundo grupo encontram-se os caboclos (18,7%, 35/188), seguido das pessoas que manifestaram ser negros (8,6%, 16/188).

Lugar de nascimento

Na tabela N. 10 observam-se os municípios de origem dos moradores do rio Padauri. São quase todos originários do município de Barcelos (77,1% 145/188), e só uma pessoa, que era o auxiliar de enfermagem do Distrito Sanitário, nasceu em um Estado diferente ao Estado do Amazonas (Ceará).

Tabela N. 10
Município de nascimento dos moradores do rio Padauri

Município de Nascimento	Número	Percentual
Barcelos	145	77.1
Manaus	15	8.0
Santa Isabel do rio Negro	14	7.4
São Gabriel da Cachoeira	6	3.2
Nova Airão	2	1.1
Canafé	1	0.5
Coari	1	0.5
Fortaleza	1	0.5
Itacoatiara	1	0.5
Manacapurú	1	0.5
Manaquirí	1	0.5
Total	188	100%

Das pessoas que nasceram no município de Barcelos, 93,4% (135/145) são oriundos da área do rio Padauri, e do total de pessoas do estudo, 71,8% (135/188) nasceram em localidades desse rio. (Tabela N. 11).

Tabela N. 11
Local de origem dos moradores do rio
Padauri que nasceram no município de Barcelos.

Localidade	Número	Percentual
Acuquaia	33	22.76
Tapera	30	20.69
Rio Padauri	17	11.72
Acú-acú	16	11.03
Ararinha	11	7.59
Ararão	10	6.90
Ig. do Tabaco	5	3.45
Rio Preto	5	3.45
Barcelos	4	2.76
Ig. Acú-acú	4	2.76
Ig. Tucano	3	2.07
Ig. Acuquaia	2	1.38
Ig. Tuinai	2	1.38
Ig. Humaitá	1	0.69
Ig. da Vila	1	0.69
Ig. do Pretinho	1	0.69
Total	145	100.00

Ig.: Igarapé

Local de moradia e mobilidade

Observa-se que 34% (64/188) das pessoas, moravam em Tapera, 25,5% (48/188) em Acuquaia, e 16% (30/188) em Acú-acú; o restante 24,5% das pessoas moravam nas outras localidades. No entanto o local permanente de moradia é muito variável devido a que estas populações têm um alto índice de mobilidade interna dentro do mesmo rio Padauri. Este alto padrão de mobilidade deve-se às características das atividades do extrativismo da piaçaba. Durante nossa pesquisa logramos identificar três padrões gerais: existe um grupo de pessoas (12,8%, 24/188) que normalmente fica o ano escolar nas localidades, mas durante a época das férias das crianças deslocam-se aos piaçabais a acompanhar ao homem chefe do lar (padrão 1). Há outro grupo de pessoas (41,5%, 78/188) que se deslocam continuamente pelo rio, especialmente os patrões, os trabalhadores mais jovens e em alguns casos famílias inteiras que passam a maior parte do ano procurando o melhor local para trabalhar (padrão 2). Finalmente há outro grupo de pessoas (45,7%, 86/188) que raramente se desloca da localidade de moradia ou se o faz é para ir até a cidade de Barcelos (padrão 3).

Ocupação

Na tabela 9 observa-se a ocupação das pessoas do estudo. Só foram estudadas as pessoas com mais de 15 anos economicamente ativas, excluindo três aposentados, uma mulher com deficiência física e um desempregado; 45,8% (44/96) são dedicados à extração da piaçaba, 32,3% (31/96) são estudantes ou dedicam-se aos ofícios domésticos, 7,3% (7/96) são patrões da piaçaba, 4,2% (4/96) são professores, outros 4,2% (4/96) pessoal da saúde indígena, 2,1% (2/96) pastores, 2,1% (2/96) construtores de barcos, e 1% (1/96), extrativista de madeira e outro coletor de peixe ornamental. A ocupação denominada como doméstica corresponde a mulheres que além dos trabalhos domésticos realizados nas casas, também se dedicam a cultivar a roça para o auto-sustento.

Doenças prévias diferentes a malária

Cento e quinze pessoas tiveram alguma doença no passado (61,2%) diferente à malária e 73 (38,8%) manifestaram não ter tido nenhuma doença anterior. Na tabela N. 12 encontra-se o demonstrativo das doenças prévias na população de estudo (n=188).

Tabela 12. Frequência de doenças prévias dos moradores do rio Padauri.

Doença	Número	Percentual
Catapora	65	34.6
Sarampo	39	20.7
Leishmaniase	16	8.5
Pneumonia	15	8.0
Asma brônquica	10	5.3
Hepatite	8	4.3
Hipertensão arterial sistêmica	4	2.1
Acidente vasculo-cerebral	3	1.6
Alergia	3	1.6
Disenteria	3	1.6
Epilepsia	3	1.6
Parotidite	3	1.6
Picada de cobra	3	1.6
Cefaléia	2	1.1
Febre	2	1.1
Gripe	2	1.1
Coqueluche	2	1.1
Trauma ocular com perda da visão	2	1.1
Anemia	1	0.5
Arritmia	1	0.5
Cálculos urinários	1	0.5
Dermatite inespecífica	1	0.5
Diabetes Mellitus	1	0.5
"Dor no corpo"	1	0.5
Gastrite	1	0.5
Hemiplegia	1	0.5
Hipertrofia prostática	1	0.5
Meningite	1	0.5
Oncocercose	1	0.5
Palpitações	1	0.5
Parasitismo intestinal	1	0.5
Picada arraia	1	0.5
Reumatismo	1	0.5
Rubéola	1	0.5
Tuberculose	1	0.5

Quarenta e sete pessoas (25%) referiram ser consumidores de álcool sendo que deles, 46,8% (22/47) consumem-no ocasionalmente, 27,7% (13/47) intensamente e 25,5% (12/47) muito intensamente.

ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO (IDH)

Tentou-se medir o IDH através dos indicadores usualmente utilizados para este fim (escolaridade, serviços públicos, densidade populacional etc.)

Escolaridade

A média de escolaridade na população com 15 e mais anos foi de 3,4±2,7 anos estudados, sendo que 19% (19/100) nunca foram à escola e 68% (68/100) têm 5 ou menos anos de escolaridade. O restante 13% tinham mais de 5 anos de escolaridade e desses, 1, que era o professor de Acuquaia, havia estudado durante 17 anos.

Tabela N. 13.
Escolaridade nos maiores de 15 anos.

Anos de estudo	Total	Maiores de 15 anos	%	% cumulativo
0	46	19	19.0	19
1	35	12	12.0	31
2	18	4	4.0	35
3	21	12	12.0	47
4	39	25	25.0	72
5	15	15	15.0	87
6	4	3	3.0	90
7	2	2	2.0	92
8	6	6	6.0	98
9	1	1	1.0	99
17	1	1	1.0	100
Total	188	100	100	100%

Cinquenta e sete pessoas responderam que estudavam no momento da pesquisa (30,3%), sendo que deles 6 eram pessoas com mais de 15 anos.

Tabela N. 14
Freqüência de pessoas que estudavam no momento da pesquisa

	Total		Maiores de 15 anos	
	Número	Percentual	Número	Percentual
Sim	57	30,3%	6	6,0%
Não	131	69,7%	94	94%
Total	188	100	100	100

Serviços de água potável

No rio Padauri nenhuma família tem acesso à água potável dentro dos domicílios. A água para beber é coletada diretamente do rio em baldes ou panelas e usualmente não é submetida a tratamento prévio antes de ser consumida. Não existem métodos alternativos como a coleta de água de chuva para consumo e só ocasionalmente usam o hipoclorito de sódio como tratamento químico quando a

equipe de pesquisa estava na área e repartia estes insumos com a população. Ao final do nosso trabalho de campo com a chegada do enfermeiro do Distrito Sanitário Especial Indígena (DSEI) esta prática começou a ser habitual.

Esgoto e instalações sanitárias

Não existem instalações sanitárias dentro das casas. Somente na comunidade de Acuquaia há uma latrina que pertence à escola e que depois de 3 anos de uso encontrava-se em péssimas condições. A matéria fecal é depositada diretamente na terra dentro da selva. Os animais de estimação como cachorros, gatos, macacos, pacas e outros criados para o auto-sustento como porcos e galinhas freqüentam estes locais sem nenhuma restrição.

Densidade habitacional

A média de habitantes por domicílio é de 5,3 pessoas por casa sendo que o mínimo foi de um habitante e o máximo de 15 pessoas.

Espaço físico da habitação

Em média o espaço físico das casas foi de 32,3 m² com um tamanho mínimo de 9 m² e o máximo de 60 m². Das 37 famílias acompanhadas, 4 (10,8%) moravam em barcos itinerantes pelo rio Padauri. Em média, cada casa tinha 2,4 cômodos sendo que 15 domicílios (45,4%) tinham três cômodos, 9 (27,3%) dois cômodos, 7 (21,2%) um cômodo e 2 (6,1%) quatro cômodos.

Características dos domicílios

Não existiam grandes diferenças nas características dos domicílios. O material dos tetos era na sua maior parte de produtos extraídos da selva; em 81,8% (27/34) das casas os tetos eram feitos de palha, em 5 casas (15,2%) de zinco, 1 (3,0%) de amianto; 4 famílias (10,8%) não tinham casa fixa na área e moravam em pequenas embarcações de motor de centro. As paredes em 45,5% (15/33) dos casos eram feitas de paixuba, um tipo de lascas de madeira; em 39,4% (13/33) de madeira, em 9,1% (3/33) não tinham parede e em dois casos mais, feito de folhas de árvores. O piso de 45,5% das casas (15/33) era feito de madeira, em 39,4% (13/33) de paixuba e em 15,2% (11/33) de terra. Em todas as moradias havia frestas que permitiam a passagem dos mosquitos vetores.

Renda

A renda familiar média mensal foi de 348,2 reais, o que dá a média de 2,2 reais por pessoa por dia. No entanto em 75,7% (28/37) das famílias, este nível de

ingresso não é fixo e varia segundo a estação do ano, os preços de compra da piaçaba e dos peixes ornamentais e da capacidade produtiva de cada família. No total, 148 pessoas (78,7%) tinham uma renda mensal inferior a 100 reais (nível 1), 19,1% (36 indivíduos), renda entre 100 e 300 reais (nível 2), e 2,1% (4 pessoas) renda de 300 ou mais reais.

Bens

Os moradores do rio Padauri possuíam escassos bens e só tinham as coisas necessárias para a subsistência. Embora 51,4% das famílias possuíssem fogão a gás, este só era usado em ocasiões especiais e quando era possível comprar o gás. Os fogões, elementos indispensáveis para o dia a dia eram na sua maior parte de carvão ou lenha e só 8,1% das famílias não possuíam este tipo de fogão (fundamentalmente o professor, o técnico em enfermagem do DSEI e o pastor); 40,5% possuíam rádio, 8,1% geladeira, 18,9% televisão e 43,2% motor tipo "rabeta".

ANTECEDENTES DE MALÁRIA

Noventa e um por cento das pessoas (171/188) alguma vez tiveram malária enquanto que 9% (17/188) nunca adoeceram. A média de episódios progressos foi de 5,34 sendo que 110 pessoas (58,5%) tiveram entre 1 e 5 episódios e 32,4% mais de 5 episódios. Daqueles, 60,2% (103/171) eram homens e 39,8% (68/171) mulheres. Não houve diferença estatística. (OR: 2,16, IC: 0,71-6,68 p=0,13).

Na tabela N. 15 observam-se alguns antecedentes de risco para ter tido malária no passado e nas tabelas N. 16 e 17 o número de episódios prévios entre aqueles que adoeceram.

Tabela N. 15
Fatores demográficos associados a antecedentes prévios de malária.

Antecedentes de malária	Sim	Não	Total	OR (95% IC)	Valor de p
Idade					
Menor de 10 anos	46	11	57	1	
10-19 anos	47	2	49	4,98 (1,58-16,21)	0,001
20-29 anos	27	2	29		
30-39 anos	24	0	24		
40-49 anos	14	1	15		
50-59 anos	6	0	6		
60-69 anos	7	1	8		
Localidade de residência					
Área 1	58	6	64	1	
Área 2	25	5	30	0,41 (0,12-1,47)	0,16
Área 3	43	5	48	0,81 (0,24-2,80)	0,77
Área 4	45	1	46	5,71 (0,76-118,81)	0,08
Padrão migratório					
Padrão 2	76	2	78	1	
Padrão 1	23	1	24	$\chi^2=10,15$	0,006
Padrão 3	72	14	86		

Tabela N. 16
Número de episódios prévios de malária segundo sexo e padrão de mobilidade

Episódios prévios de malária	Total	Padrão de migração			Sexo	
		1	2	3	Masculino	Feminino
Sem malária previa	17	1	2	14	10	7
1 crise passada	36	5	6	25	18	18
2-4 crises passadas	62	8	20	34	34	28
5-9 crises passadas	31	3	22	6	25	6
mais de 9 crises passadas	42	7	28	7	26	16
Total	188	24	78	86	113	75

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre aquelas pessoas que tem maior mobilidade (n=78) quando comparado com os outros dois padrões ($\chi^2= 10,15$, 2 graus de liberdade, $p=0,006$). Quando estudados o número de episódios prévios de malária (menos de 2 episódios) também foram encontradas diferenças significativas entre aqueles que têm maior mobilidade comparados com aqueles que ficam mais tempo nas localidades ($\chi^2= 25,02$, 2 graus de liberdade, $p<0,001$). Esta diferença acentua-se à medida que aumentam o número de episódios prévios para malária, assim para quando houve mais de 5 episódios prévios de malária houve também diferenças significativas entre aqueles que mais se movem ao longo do rio Padauri ($\chi^2=39,44$, 2 graus de liberdade, $p<=0,001$).

Tabela N. 17
Número de episódios prévios de malária e idade

Malária	Idade		total	OR	IC 95%	Valor de p
	Mais de 15 anos	Menos de 15 anos				
Nenhuma	6	11	17	1		
Pelos menos uma vez	94	77	171	2,24	0,72-7,17	0,12
Mais de uma vez	84	51	135	3,81	1,83-7,99	<0,001
Mais de duas vezes	72	39	111	3,23	1,69-6,21	<0,001
Mais de três vezes	55	28	83	2,62	1,38-4,98	0,001
Mais de quatro vezes	50	23	73	2,83	1,46-5,49	<0,001
Mais de cinco vezes	43	18	61	2,93	1,46-5,94	0,001

Sessenta e uma pessoas (61/188, 32,4%) tiveram mais de 5 episódios pregressos de malária enquanto que 67,6% (127/188) tiveram menos de 5. Embora ao dividir o grupo entre os menores de 15 anos e as pessoas com 15 ou mais anos não tivessem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre aqueles que nunca tiveram malária e aqueles que já adoeceram ($p=0,12$), encontramos que os maiores de 15 anos tiveram uma chance maior de ter tido um maior número de episódios de malária prévia comparado com os menores de 15 anos e estas diferenças foram estatisticamente significativas. (figura 10).

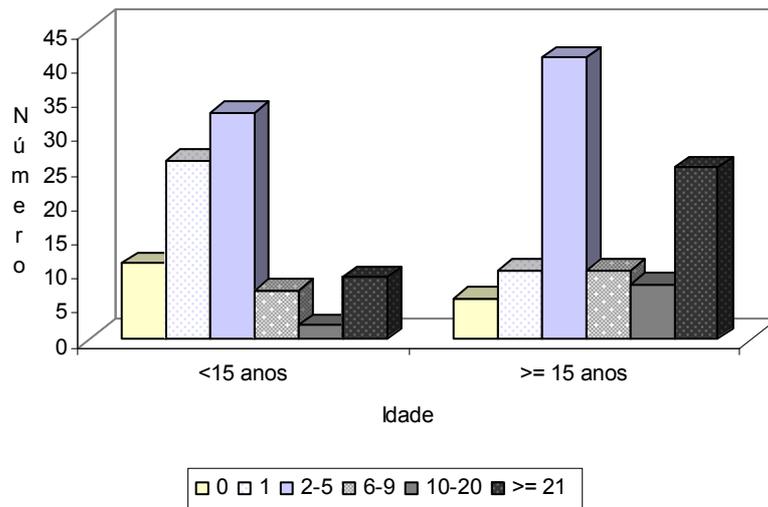


Figura 10 - Distribuição do número de episódios progressivos de malária segundo faixa etária (menores de 15 e 15 e mais anos), na área do rio Padauri, médio rio Negro, Amazonas.

PREVALENCIA DA INFECCAO POR PLASMODIUM

Das 98 pessoas com gota espessa e PCR coletadas durante o estudo piloto, nenhuma pessoa teve sintomas de malária e só uma criança de 12 anos teve gota espessa positiva sem ter qualquer sintomas. Dessas, 20 (20,4%) foram PCR positivas, todas para *P. vivax*. sintomas. No início da primeira estação das chuvas (maio de 2003) foram estudadas 150 pessoas, das quais 04 (2,7%) apresentavam sintomas clínicos de malária sendo todos positivos na gota espessa para *P. vivax*. No total 5 (3,3%) foram positivos na gota espessa e 20 (13,3%) no PCR sem apresentar qualquer sintoma nos 30 dias prévios e 30 dias depois da coleta das amostras; 4 eram pacientes com malária e também tiveram PCR positivo. Em total na PCR, 22 (91,7%) foram infecções por *P. vivax* e 2(8,3%) infecções mistas. No início da segunda estação seca (novembro de 2003) foram estudados 167 pacientes, dos quais 6 (3,6%) foram positivos na gota espessa e 40 (24,0%) foram positivos no PCR e não manifestaram qualquer sintoma; 78% foram infecções por *P. vivax*, 14,6% por *P. falciparum* e 7,3% infecções mistas (*P. falciparum* + *P. vivax*). Nesse mesmo período duas pessoas foram sintomáticas (uma criança de 4 anos com *P. vivax* e um adulto com *P. falciparum*). No inicio da segunda estação das chuvas foram acompanhados 170 pacientes, dos quais 4 (2,4%) tiveram gota espessa positiva, e 14 (8,2%) tiveram PCR positivo. Nesta visita não foi encontrada qualquer pessoa sintomática. 57,1% foram infecções devidas ao *P. vivax*, 28,6% ao *P. falciparum* e 14,37% infecções mistas. O risco de encontrar portadores assintomáticos na estação seca foi 1,94 vezes maior quando comparado com a estação das chuvas e associação foi estatisticamente significativa (IC=1,34-2,81, $p < 0,001$) (Tabela N. 18).

Tabela N. 18.
Casos de malária e de infecção assintomática detectados em cada uma das visitas.

	Malária					Infecção assintomática			
	n	GE+	PCR+	Total	%	GE+	PCR+	Total	%
Primeira visita (primeira estação seca - nov 2002-)	98	0	0	0	0.0	1	20	20	20.4
Segunda visita (primeira estação das chuvas -maio 2003-)	150	4	4	4	2.7	5	20	20	13.3
Terceira visita (segunda estação seca - nov 2003-)	167	2	2	2	1.2	6	40	40	24.0
Quarta visita (segunda estação das chuvas -maio 2004-)	170	0	0	0	0.0	4	14	14	8.2

n= pacientes da amostra.

MALÁRIA

Durante o período de acompanhamento, 53,2% das pessoas (100/188) tiveram malária com 169 episódios diferentes da doença, com média de 1,7 episódios por pessoa. Na tabela 19 observa-se o número de episódios por faixa etária, localidade, sexo e padrão de mobilidade.

Tabela N. 19
Principais fatores demográficos associados com casos de malária durante o acompanhamento da coorte

	n	Pessoas com malária	Total episódios	Média episódios/pessoa	Pessoas- mês	Incidência por 1000 pessoas- mes	RR (IC 95%)	p
Sexo								
Feminino	78	44	70	1,6	1206	5,8	1	
Masculino	110	56	99	1,8	1476	6,7	0,90 (0,69-1,18)	0,458
Grupo de idade (em anos)								
< 11 anos	61	38	70	1,8	846	8,3	1	
11-20	48	25	41	1,6	654	6,3	1,20 (0,86-1,67)	0,286
21-30	29	20	32	1,6	420	7,6	0,90 (0,66-1,23)	0,539
31-40	22	10	11	1,1	306	3,6	1,37 (0,83-2,25)	0,173
41-50	15	3	6	2,0	240	2,5	3,11 (1,11-8,73)	0,003
51-60	6	3	8	2,7	102	7,8	1,25 (0,55-2,84)	0,670
61-70	6	1	1	1,0	96	1,0	3,74 (0,62-22,61)	0,070
>=71	1	0	0	0,0	18	0,0	(-)	0,387
Localidade								
Área 1	64	22	29	1,3	846	3,4	1	
Área 2	30	9	12	1,3	462	2,6	0,87 (0,46-1,66)	0,676
Área 3	48	34	63	1,9	738	8,5	2,06 (1,40-3,03)	0,000
Área 4	46	35	65	1,9	636	10,2	2,21 (1,52-3,22)	0,000
Padrão de mobilidade								
Padrão 1*	24	9	12	1,3	306	3,9	0,79 (0,45-1,38)	0,378
Padrão 2**	78	50	90	1,8	1050	8,6	1,34 (1,02-1,77)	0,035
Padrão 3***	86	41	67	1,6	1326	5,1	1	
Ocupação								
Piaçaba	61	27	39	1,4	786	5,0	0,77(0,56-1,06)	0,09
Outra	127	73	130	1,8	1896	6,9	1	

* Pessoas que ficam durante o ano escolar nas localidades mas durante a época das férias das crianças deslocam-se aos piaçabais.

** Pessoas que se deslocam continuamente pelo rio

*** Pessoas que raramente se deslocam ou se o fazem é para ir até Barcelos.

Pessoas com malária por sexo e idade

Cinquenta e seis homens (50,9%, 56/110) e 44 mulheres (56,4%, 44/78) padeceram de malária no período de acompanhamento, sendo que os homens contribuíram com 58,6% (99/169) do total de episódios de malária. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres ($p=0,46$).

Quatorze (82,3%, 14/17) crianças com menos de 5 anos tiveram malária. O risco de adoecer de malária entre as crianças menores de 5 anos foi de 1,64

(IC=1,26-2,14) quando comparado com o resto da população. Esta associação foi estatisticamente significativa ($p=0,012$). Cinquenta e duas crianças (59,1%, 52/88) com menos de 15 anos tiveram malária. O risco de adoecer por malária nestas crianças quando comparadas com o resto da população não foi estatisticamente significativa.

Ao correlacionar o número de episódios de malária e a idade encontrou-se uma correlação negativa que foi estatisticamente significativa ($r_{\text{pearson}}=-0,238$ IC=-(0,3686-0,09816), $p=0,001$). Durante o tempo de acompanhamento houve 169 episódios de malária. As crianças com menos de 11 anos tiveram, no total, 70 episódios de malária contribuindo com 41,4% do total de casos (média de 1,8 episódios) enquanto que os com mais idade tiveram em total 99 episódios (média de 1,6). Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,023$). As crianças menores de 5 anos contribuíram com 18,3% (31/169) dos episódios de malária e as crianças com menos de 15 anos contribuíram com 55,6% (94/169) dos casos de malária. As crianças com menos de 5 anos tiveram em média 2,2 episódios maláricos durante o período de acompanhamento enquanto que nas pessoas com 5 e mais anos a média de episódios foi de 1,6. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,033$). No grupo dos menores de 15 anos estas diferenças já não foram significativas quando comparados com os maiores desse grupo.

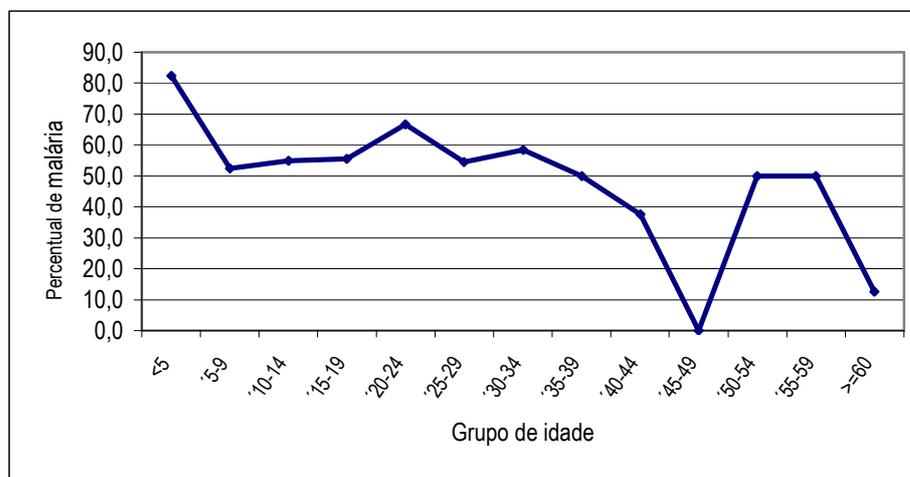


Figura 11. Percentual de casos de malária segundo faixa etária na coorte

Localidade

Trinta e quatro por cento (22/64) dos moradores de Tapera (área 1), 30% (9/30) de Acú-acú (área 2), 72,3% (34/48) de Acuquaia (área 3) e 74,5% (35/46) de Ararão-Ararinha-Tabaco (área 4) tiveram malária durante o período de acompanhamento. O risco de adoecer por malária entre os moradores de Ararinha, Ararão e o Igarapé do Tabaco foi de 1,62 (IC=1,26-2,06, $p<0,001$) quando

comparado com os moradores das outras áreas. O risco foi maior quando os moradores da área 4 junto com os moradores de Acuquaia (área 3) foram comparados com os moradores das outras áreas (RR=2,23, IC=1,63-3,04, $p<0,001$).

Ao comparar o número de episódios maláricos que as pessoas tiveram em cada área, pode ser observado que 18 pessoas em Ararinha-Ararão e Tabaco (51,4%, 18/35), 16 pessoas em Acuquaia (47%, 16/34), 3 pessoas em Acú-acú (33,3%, 3/9) e 7 pessoas em Tapera (31,8%, 7/22) tiveram mais de um episódio malárico durante o acompanhamento. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p<0,001$). O risco de ter mais de um episódio de malária foi 2,08 vezes (IC=1,26-3,43, $p=0,005$) entre os moradores da área 4 quando comparados com os moradores das outras áreas. Esta associação foi mais forte quando comparados os episódios de malária dos moradores das áreas 3 e 4 (Acuquaia e Ararinha, Ararão e Tabaco), com risco 3,40 vezes (IC=1,78-6,48, $p<0,001$) maior quando comparado com os moradores das outras áreas. (Figura 12).

Mobilidade

Nas pessoas que ficam nas suas localidades de moradia e só se mobilizam na época das férias escolares das crianças (padrão de mobilidade 1), 9 (37,5%, 9/24) tiveram malária no período com 12 episódios diferentes (média de 1,3 episódios por pessoa); nas pessoas que se mobilizam permanentemente pelo rio (padrão de mobilidade 2), 50 (64,1%, 50/78) tiveram malária com 90 episódios diferentes (média de 1,8 episódios por pessoa); nas pessoas que ficam nas suas localidades de moradia e se mobilizam pelo rio (padrão de mobilidade 3), 41 (47,7%, 41/86) adoeceram com malária com 67 episódios diferentes com uma média de 1,6 episódios por pessoa. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($\chi^2_{MH}=7,5$, 2 graus de liberdade, $p=0,028$). O risco de adoecer por malária entre as pessoas que se mobilizam permanentemente pelo rio (padrão 2) foi de 1,41 (IC=1,08-1,84, $\chi^2_{MH}=6,34$, $p=0,002$) quando comparadas com os outros dois padrões migratórios. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre os padrões 1 e 3. Entre as pessoas que se mobilizam permanentemente pelo rio (padrão migratório 2), 33,3% pessoas (26/78) padeceram mais de um episódio de malária. Das pessoas do padrão migratório 1, 12,5% (3/24) padeceram de mais de um episódio de malária; entre as pessoas do padrão migratório 3, 17,4% (15/86) tiveram mais de um episódio. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,0279$). O risco de ter mais de um

episódio de malária foi de 2,04 (IC=1,20-3,45, $p=0,006$) vezes entre aqueles do padrão 2 quando comparado com os outros padrões migratórios.

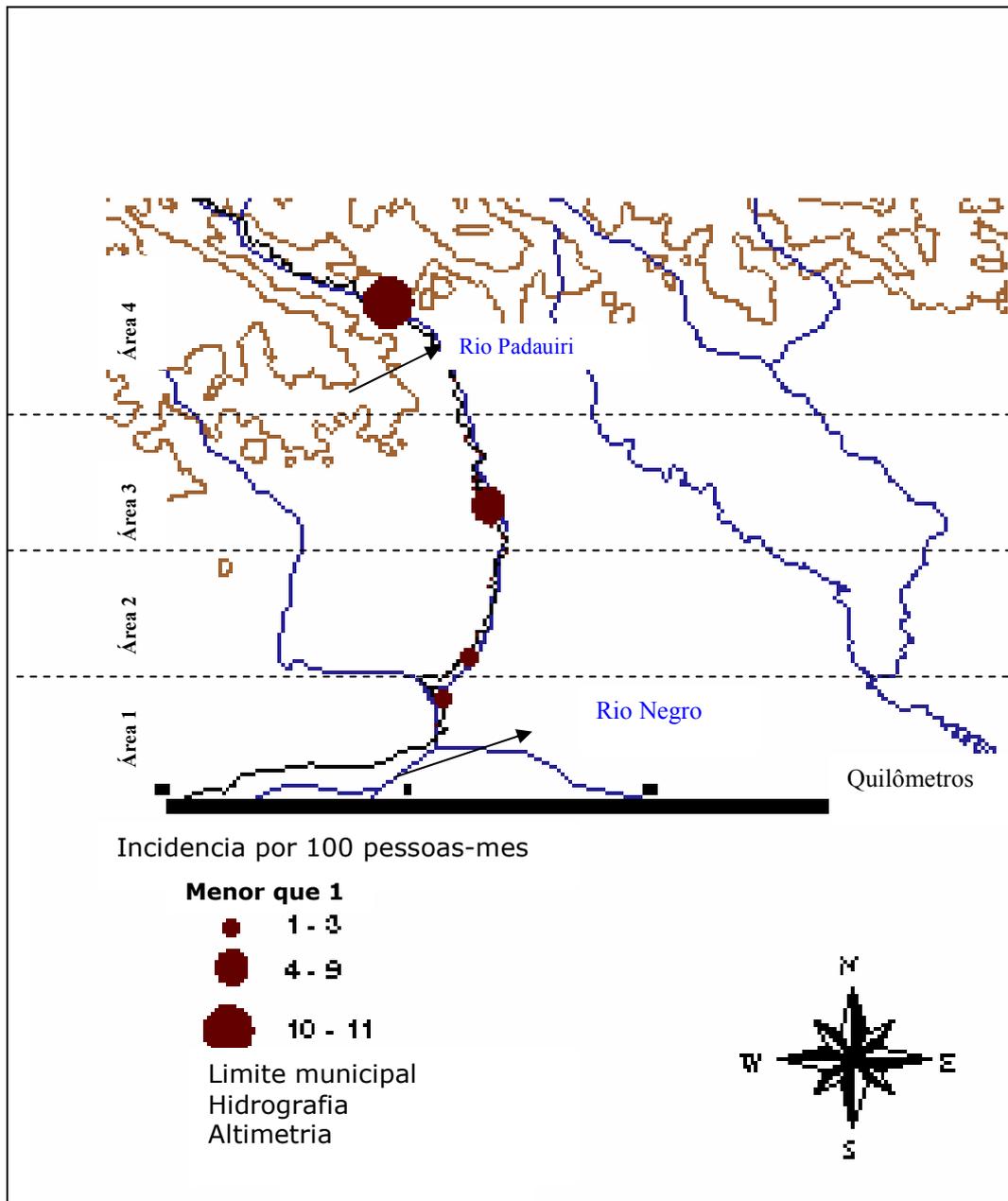


Figura 12. Mapa dos casos de malária segundo local provável de infecção. Divisão por áreas.

Ocupação

No total 32,4% (61/188) pessoas dedicam-se à extração e/ou comercialização da piaçaba incluindo algumas crianças que durante a semana assistem a aula e no fim de semana acompanham os pais até o piaçabal. Deles, 44,3% (27/61) tiveram malária. O risco de adoecer de malária entre os extrativistas foi de 0,77 vezes (IC95% 0,56-1,06, $p=0,09$) comparado com as pessoas que dedicam-se a outras atividades. Também não foram encontradas associações estatísticas entre o tipo de ocupação e o número de episódios diferentes da doença (RR=0,80, IC95%=0,46-1,38, $p=0,39$).

Casos de malária e nível de renda

No total, 53,4% (79/148) das pessoas com nível de renda menor de 100 reais por mês (nível 1) 50% (18/36) daqueles com renda entre 100 e 300 reais (nível 2) e 75% daqueles com renda maior de 300 reais por mês (nível 3) tiveram malária. Não foram encontradas associações estatísticas entre nível de renda individual e risco para ter adoecido por malária durante o tempo de acompanhamento ($p=0,63$).

Tabela N. 20
Freqüência de episódios diferentes da doença seja por se tratar de uma nova infecção ou por uma recaída (no caso de *P. vivax*).

	n	Indicadores malarionométricos	Incidência por 100 pessoas mês	Média de casos de malária por ano por pessoa
Pessoas	188			
Pessoas-mês	2682			
Qualquer caso de malária	169	602,3*	6.3	0.756
Malária por <i>P. falciparum</i>	18	10,7**	0.7	0.084
Malária por <i>P. vivax</i>	150		5.6	0.672
Malária mista	1			
Tapera (Área 1)				
Pessoas-mês	846			
Qualquer caso de malária	29	303,6*	3.4	0.408
Malária por <i>P. falciparum</i>	(-)	(-)**	(-)	(-)
Malária por <i>P. vivax</i>	29		3.4	0.408
Malária mista	(-)		(-)	(-)
Acú-acú (Área 2)				
Pessoas-mês	462			
Qualquer caso de malária	12	268,0*	2.6	0.312
Malária por <i>P. falciparum</i>	1	8,3**	0.2	0.024
Malária por <i>P. vivax</i>	11		2.4	0.288
Malária mista	(-)		(-)	(-)
Acuquaia (Área 3)				
Pessoas-mês	738			
Qualquer caso de malária	63	879,4*	8.5	1.02
Malária por <i>P. falciparum</i>	3	4,8**	0.4	0.048
Malária por <i>P. vivax</i>	60		8.1	0.972
Malária mista	(-)		(-)	(-)
Ararinha-Ararão-Tabaco (Área 4)				
Pessoas-mês	636			
Qualquer caso de malária	65	946,7*	10.2	1.224
Malária por <i>P. falciparum</i>	14	21,5**	2.2	0.264
Malária por <i>P. vivax</i>	50		7.9	0.948
Malária mista	1		0.2	0.024

* * Incidência parasitária anual (IPA); ** *Percentual de *P. falciparum* positivo

A incidência total foi de 6,3 casos por 100 pessoas-mês, que significa que no rio Padauri, em média espera-se um caso de malária a cada 16 meses. Ao estabelecer a incidência observam-se diferenças segundo as áreas, sendo que em Tapera (área 1) espera-se um caso de malária a cada 29 meses, em Acú-acú (área 2), a cada 38 meses, em Acuquaiá (área 3) a cada 12 meses e em Ararinha-Ararão-Tabaco (área 4) cada 09 meses.

Sazonalidade

Dos casos de malária, 8,3% (14/169) aconteceram na primeira estação seca, 50,9% (86/169) na primeira estação das chuvas, 31,4% (53/169) na segunda estação seca e 9,5% (16/169) na segunda estação das chuvas, sendo que só foram estudados os primeiros dois meses da última estação chuvosa. (Figura N. 13)

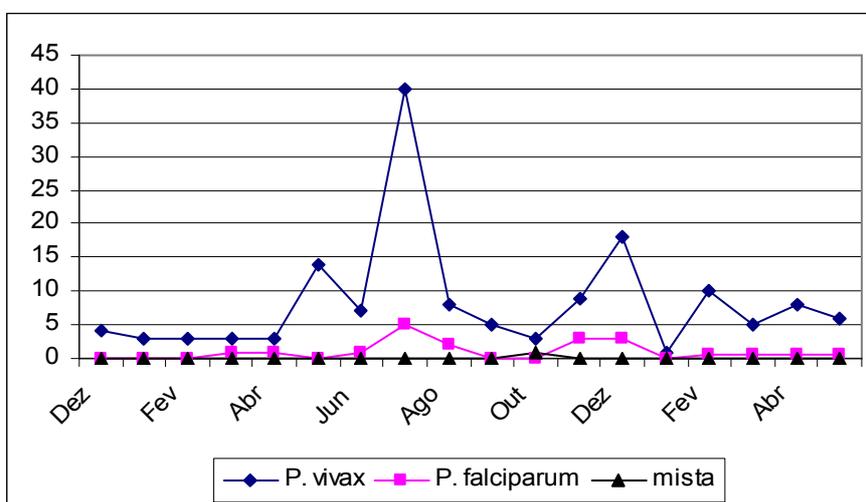


Figura N. 13. Casos de malária segundo espécie parasitária e sazonalidade durante o acompanhamento.

Espécie parasitária

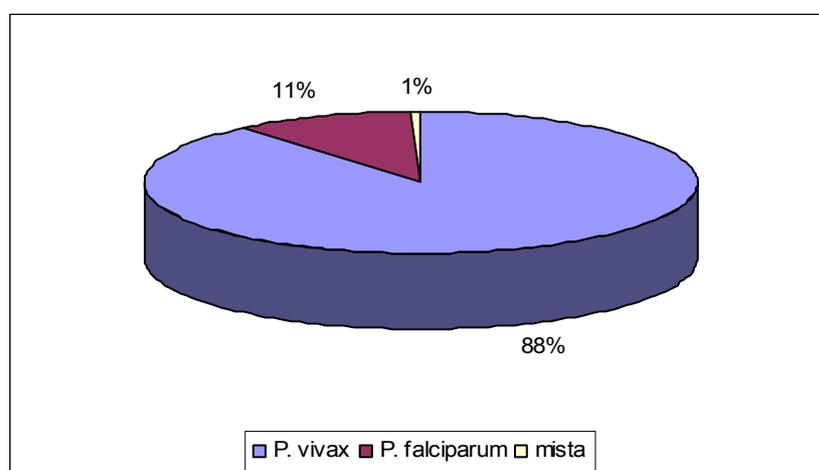


Figura 14. Prevalência de malária segundo espécie parasitária na coorte estudada.

Ao todo houve 150 casos de *P. vivax*, (88,8%), 18 casos de *P. falciparum* (10,7%) e um de malária mista de *P. vivax* e *P. falciparum*, (0,6%).

Parasitemia

Nos pacientes infectados pelo *P. vivax*, a média de parasitas por paciente no grupo de menores de 5 anos foi de $808,7 \pm 324,1$ (IC 95% 717,5-899,6), no grupo entre 5 e 14 anos de $744,435 \pm 332,9$ (IC=653,6-835,3), no grupo entre 15 e 44 anos foi de $674,2 \pm 311,0$ (IC=409,5-748,3) e entre os adultos maiores de 45 anos de $393,2 \pm 123,6$ (IC=289,9-496,6). Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p=0,0031$).

Ao correlacionar a idade com a parasitemia por *P. vivax* foi encontrada uma associação negativa $r_{\text{Pearson}}=-0,2695$ (IC=-0,3961-(-0,1330)) que foi estatisticamente significativa ($p=0,0002$). No grupo de pessoas infectadas com *P. falciparum* não foram encontradas diferenças entre a idade e a parasitemia.

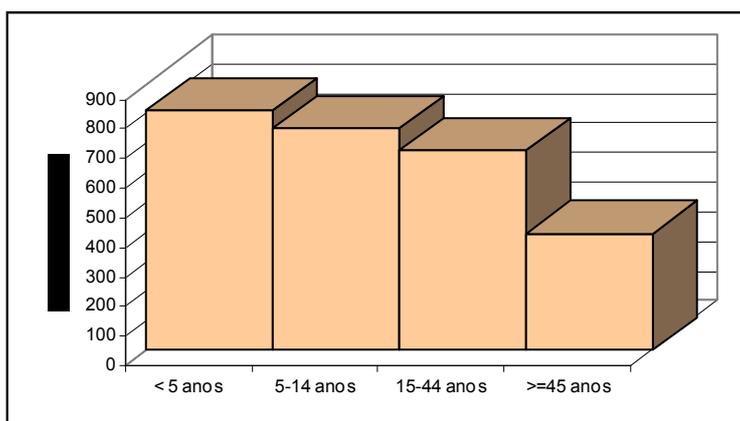


Figura 15. Diferenças no grau de parasitemia e as faixas etárias nas pessoas que tiveram malária por *P. vivax*.

ANTECEDENTES DE MALÁRIA

Entre as pessoas que tiveram malária no passado 53,2% (91/171) adoeceram pelo menos uma vez de malária durante o acompanhamento. Das pessoas que nunca tiveram malária, 9 (52,9%) adoeceram por malária. Estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Também não foram encontradas diferenças estatísticas entre o número de episódios prévios de malária e o número de episódios de malária durante o acompanhamento.

Entre as pessoas que tiveram o último episódio de malária antes de 1999, 24(46,2%, 24/52) tiveram malária novamente durante o acompanhamento. Entre

as pessoas que tiveram seu último episódio de malária antes do ano 2001, 41(48,2%, 41/85). Estas diferenças não foram estatisticamente significativas (tabela 21).

Tabela N. 21
Número de episódios de malária na coorte acompanhada segundo antecedentes prévios da doença

	Pessoas	Pessoas com malária	Número de episódios atuais	Média de episódios atuais de malária	Pessoas/mês	RR IC 95%	p
Antecedentes de malária previa							
Não	17	9	12	1,33	234	0,99 (0,62-1,59)	0,983
Sim	171	91	157	1,73	2448	1	
Número de episódios prévios de malária							
0	17	10	13	1,30	234	1	
1	36	21	29	1,38	528	1,10 (0,65-1,87)	0,714
De 2a 4	62	28	58	2,07	870	0,85 (0,50-1,44)	0,571
De 5 a 9	31	29	50	1,72	558	1,77 (1,12-2,79)	0,002
>=10	42	12	19	1,58	492	0,54 (0,28-1,04)	0,08
Total	188	100	169	1,69	2682	(-)	(-)

QUADRO CLÍNICO

O sintoma mais freqüente foi a febre (60%), seguido da cefaléia (55%), calafrio (52%) e mialgia (52%). (Tabela 22). Ao estudar os sintomas mais freqüentes, todas as crianças com menos de 5 anos, (100%, 14/14) tiveram sintomas muito evidentes; dos adultos, 29 (33,7%) informaram ter tido uma malária "muito forte". Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$).

Todas as crianças com menos de 5 anos tiveram febre intensa. Entre os maiores de 5 anos, 28% (24/86) tiveram febre leve, 8%(7/86) moderada e 17% (15/86) muito alta. Das 60 pessoas que tiveram febre durante os episódios maláricos, a temperatura foi medida em 52 (86,7%). Destes, a média de temperatura axilar foi de 38,5°C, sendo que a mínima foi de 37,6°C e a máxima de 40°C. As temperaturas mais altas foram encontradas nas crianças (média de 38,9°C) quando comparado com os adultos (media de 38,1°C).

A cefaléia foi o segundo sintoma mais freqüente relatado; foi muito forte em todas as crianças menores de 5 anos, enquanto que foi leve em 26% (22/86), moderada em 6%(5/86) e intensa em 16,3% (14/86) dos maiores de 5 anos; o

calafrio foi percebido como leve em 24% (21/86), moderado em 9% (8/86) e severo em 10,5% (9/86) dos maiores de 5 anos, e como intenso em todos os menores de 5 anos. Duas crianças com menos de 5 anos tiveram outros sintomas diferentes, um deles foi um caso de anemia e outro, perda de peso após cada episódio malárico. Não houve internações devidas à malária nem foi verificado nenhum óbito por esta causa durante o período de acompanhamento da coorte.

Anemia clínica

Na primeira visita foram encontradas 22,9% (26/109) pessoas com anemia clínica com uma distribuição semelhante entre menores e maiores de 15 anos (11/48 e 14/61, respectivamente). Na segunda visita 20,7% (31/150) das pessoas tinham anemia clínica sendo 18,2% (16/31) em crianças com menos de 15 anos e 24,2% (15/62) em adultos. Na terceira visita, 10,8% (18/167) pessoas tinham anemia clínica, sendo 12 crianças (13,9%) e 6 adultos (7,4%). Na quarta visita, 10 pessoas (5,9%) tinham anemia clínica. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativa entre crianças quando comparadas com os adultos.

Tabela N. 22
Principais sintomas encontrados e percepção de severidade entre as pessoas que adoeceram por malária

	Percepção da severidade			Total	Percentual
	1	2	3		
Sintomas individuais					
Febre	24	7	29	60	60
Cefaléia	22	5	28	55	55
Calafrio	21	8	23	52	52
Mialgia	30	13	43	52	52
Diarréia	7	3	0	10	10
Diaforese	12	6	31	49	49
Vômito	8	7	9	24	24
Enjôo	17	8	5	29	29
Outro*	0	0	3	2	2
Número de sintomas experimentados por episódio					
Um sintoma				10	5,9
2-3 sintomas				21	12,4
4 ou mais sintomas				138	81,7

Esplenomegalia

Durante a primeira visita, o exame físico revelou que 10,1% dos habitantes tinham o baço palpável. A esplenomegalia foi detectada em 8,3(4/48) crianças com menos de 15 anos e em 11,5% (7/61) dos adultos). Durante a segunda visita, no

mês das chuvas, 11,3% (17/150)) pessoas foram encontradas com o baço aumentado de tamanho, sendo que em 70,6% (12/17) o baço era só percutível e em 29,4% (5/17) era palpável. Só em um caso foi possível apalpar o baço até o umbigo (Hackett 2). Não houve diferenças estatísticas ao comparar crianças e adultos. Na terceira visita, 6,6% (11/167) pessoas tinham o baço aumentado de tamanho sendo 72,7% (8/11) só percutível e 27,3% (3/11) palpável a abaixo do rebordo costal esquerdo. Na quarta visita, 7,6 (13/170) pessoas tinham o baço grande, com 9 (69,2%) percutível e 4 (30,8%) palpável (Hackett 2). Não foram encontradas diferenças quando comparadas as crianças com os adultos.

Hepatomegalia

Na primeira visita foram encontradas 23,8% (26/109) pessoas com o fígado aumentado de tamanho, sendo palpável em 29,1% (14/48) crianças com menos de 15 anos e em 19,7% dos adultos (12/61). Na segunda visita foi encontrada hepatomegalia em 29 pessoas (19,3%) sendo 16 em crianças com menos de 15 anos (18,2%) e 13 em adultos (21%). Na terceira visita foram encontradas 18,5% (31/167) pessoas com hepatomegalia. Na quarta visita 11,7% (20/170) tiveram fígado palpável. Não foram encontradas diferenças entre crianças e adultos ou entre períodos.

Análise Multivariada dos fatores de risco.

As crianças com menos de 5 anos tiveram 1,54 vezes mais chance de contrair malária comparada com os outros grupos de idade (IC95% 1,3-2,66 $p=0,02$); os moradores da área 4 tiveram 1,31 vezes mais chance de terem malária (IC95% 1,09-1,53 $p<0,001$); as pessoas com o padrão de mobilidade 2 tiveram 1,48 vezes mais chances de ter malária comparado com as outras categorias (IC95% 1,35-1,54 $p<0,001$). As outras variáveis foram excluídas do modelo.

Casos de malária e sorologia

A tabela 23 mostra os títulos sorológicos para o *P. vivax* e o *P. falciparum* segundo o índice de reatividade (IR) e em caso de sorologia positiva para *P. falciparum* se apresenta também o Índice de Aidez (IAPf). Os resultados demonstram que o índice de reatividade médio para o *P. vivax* foi maior nos pacientes que tiveram malária durante o primeiro e o segundo acompanhamento; estas diferenças foram estatisticamente significativas. Já no terceiro acompanhamento não foram encontradas diferenças. A média do IRPf e do IAPf não foram diferentes nos acompanhamentos.

Tabela N. 23
Títulos sorológicos segundo período de acompanhamento da coorte

	IRPv	IRPf	IAPf
	Media±desvio padrão	Média±desvio padrão	Média±desvio padrão
Malária no período.			
Primeiro acompanhamento			
Não	1.788 ± 0.2238 N=115	3.357 ± 0.2387 N=115	62.08 ± 2.314 N=84
Sim	3.246 ± 0.5724 N=32	3.597 ± 0.4389 N=32	58.74 ± 3.847 N=28
p-valor	0.0058	0.6371	0.4684
Segundo acompanhamento			
Não	1.987 ± 0.2304 N=103	3.069 ± 0.3102 N=103	67.06 ± 2.541 N=61
Sim	3.366 ± 0.4386 N=63	3.720 ± 0.4596 N=63	72.26 ± 3.378 N=43
p-valor	0.0027	0.2255	0.2123
Terceiro acompanhamento			
Não	1.514 ± 0.1660 N=126	3.030 ± 0.3706 N=126	61.74 ± 2.690 N=71
Sim	2.142 ± 0.4906 N=39	1.753 ± 0.3440 N=39	54.29 ± 3.215 N=19
p-valor	0.1213	0.0676	0.1770

Conhecimentos sobre a doença

Os dados sobre conhecimentos da doença foram aplicados nas pessoas maiores de 15 anos. À pergunta de "sabe como é transmitida a malária" as respostas foram:

Resposta	Número	Percentual
Não sabe/não imagina	73	73%
Através da picada de um mosquito	19	19%
Pela água	5	5%
Bebendo água	2	2%
Por mosquito que pousa na água	1	1%
Total	100	100

Sobre como evitar malária obtivemos as seguintes respostas:

Resposta	Número	Percentual
Não sabe/não imagina	76	76
Conservar o estômago limpo	1	1
Tomando remédio	5	5
Não tomar banho do rio depois das 18horas	3	3
Fazer exame para malária	1	1
Não comer peixe gordo	1	3
Não ter água empoçada em frente da casa	3	3
Ferver água ou botar cloro	1	1
Ficar com o "sangue limpo"	1	1
Evitar ser picado pelo mosquito	1	1
Usar paracanauba	1	1
Manter a casa limpa	1	1
Usar mosquiteiro	5	5
Total	100	100

INFECÇÃO ASSINTOMÁTICA

Da coorte de 188 pessoas, 69 (36,7%) tiveram infecção assintomática em algum momento do acompanhamento sendo que 54 (28,7%) tiveram infecção pelo *P. vivax*, 9 (4,8%) por *P. falciparum* e 6 (3,2%) infecção mista. Todos estes pacientes, (exceto aqueles do estudo piloto na primeira visita) foram acompanhados clínica e parasitologicamente pela equipe de pesquisa em campo durante 30 dias antes de serem classificados como portadores de infecção assintomática. Os pacientes que ingressaram no estudo durante o piloto foram classificados como assintomáticos a posteriori quando a equipe retornou ao campo. Na tabela N. 24 estão consolidadas as informações das principais variáveis demográficas e sua associação com a presença da infecção assintomática.

Tabela N. 24
Principais fatores demográficos associados com infecção assintomática durante o acompanhamento da coorte

	n	N	%	RR (IC 95%)	p-valor
SEXO					
Feminino	78	21	26.9	1	
Masculino	110	48	43.6	1,62 (1,06-2,47)	0,02
GRUPO DE IDADE					
Menos 11 anos	61	18	29.5	1	
11-20 anos	48	12	25.0	1,79 (1,23-2,62)	0,002
21-30 anos	29	16	55.2	1,67 (1,16-2,40)	0,008
31-40 anos	22	13	59.1	0,97 (0,57-1,66)	0,906
41-50 anos	15	8	53.3	1,51 (0,90-2,53)	0,165
51-60 anos	6	0	0.0	2,49 (0,69-9,03)	0,130
61-70 anos	6	2	33.3	0,91 (0,29-2,85)	1,000
>=71 anos	1	0	0.0		
Localidade					
Área 1	64	9	14.1	1	
Área 2	30	12	40.0	1,11 (0,68-1,80)	0,683
Área 3	48	17	35.4	0,70 (0,44-1,12)	0,122
Área 4	46	31	67.4	1,50 (1,02-2,21)	0,040
Padrão de mobilidade					
Padrão 1	24	4	16.7	1	
Padrão 2	78	44	56.4	2,48 (1,67-3,69)	<0,001
Padrão 3	86	21	24.4	0,52 (0,34-0,79)	<0,001
Ocupação					
Piaçaba	61	29	47,5	1,51 (1,04-2,8)	0,033
Outra	127	40	31,5	1	

Quarenta e oito homens (43,6%, 48/110) e 21 mulheres (26,9%, 21/78) foram assintomáticos em algum momento do estudo. O risco de os homens terem mais infecção assintomática quando comparados com as mulheres foi 1,62 maior (IC95% 1,06-2,47, $p=0,019$). A média de idade entre as pessoas que foram assintomáticos nos 18 meses acompanhados foi de $23,8 \pm 1.8$ ($n=69$) e entre aqueles que não tiveram infecção assintomática foi de $20,4 \pm 1.6$ ($n=119$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre estes dois grupos ($p=0,186$). (Figura 16)

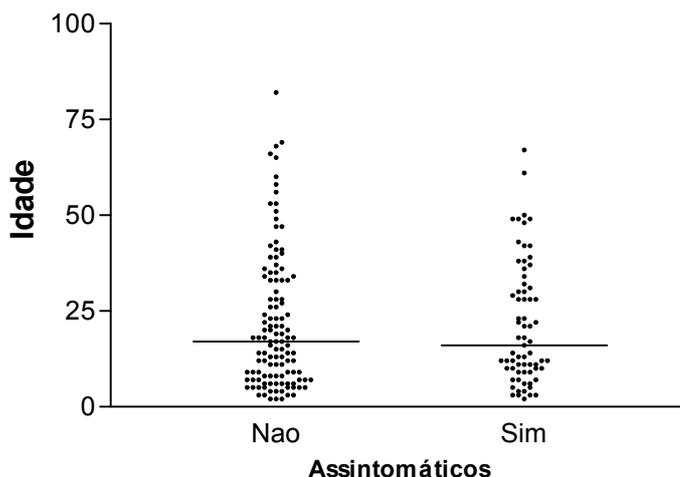


Figura 16. Comparação da média da idade entre as pessoas com infecção assintomática e aquelas não infectadas.

Nove moradores de Tapera (área 1, 14,1%, 9/64), 12 de Acú-acú (área 2, 40%, 12/30), 17 de Acuquaiá (área 3, 35,4%, 17/48) e 31 da área 4 (Ararinha, Ararão, Nova Jerusalém e Tabaco, 67,4%, 31/46) apresentaram infecção assintomática. Quando comparadas as áreas, os moradores da área 4 tiveram um risco 1,5 vezes maior comparado com os moradores das outras áreas. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p<0,05$). Não foram encontradas associações entre o tempo de viver na localidade e a presença de infecção assintomática.

O padrão de mobilidade foi outro importante fator de risco. Enquanto que as pessoas com padrão 1 e 3 estavam protegidas para ter infecção assintomática, os moradores com padrão 2 tiveram 2,48 vezes maior risco de serem infectados assintomáticos. Esta associação foi estatisticamente significativa.

Entre as pessoas que se dedicam à extração ou comercialização da piaçaba 29 (47,5%) tiveram infecção assintomática. O risco de ter infecção assintomática foi 1,51 vezes maior quando comparados com as pessoas que têm ocupações diferentes daquela atividade. Esta associação foi estatisticamente significativa ($p=0,033$).

Na tabela N. 25 estão apresentados os dados da fórmula parasitária em cada uma das quatro visitas realizadas.

Tabela N. 25
Resultados da gota espessa e PCR na população de estudo segundo sazonalidade

Sazonalidade	Método	n	Negativo	Pf	Pv	Mista*	Total	Prevalência
Primeira visita (primeira estação seca - nov 2002-)	GE	98	97	0	1	0	1	1.0
	PCR	98	78	0	20	0	20	20.4
Segunda visita (primeira estação das chuvas -maio 2003-)	GE	150	145	1	4	0	5	3.3
	PCR	150	126	2	18	0	20	13.3
Terceira visita (segunda estação seca -nov 2003-)	GE	167	161	0	6	0	6	3.6
	PCR	167	126	6	32	2	40	24.0
Quarta visita (segunda estação das chuvas -maio 2004-)	GE	170	166	1	3	0	4	2.4
	PCR	170	156	4	8	2	14	8.2

* Mista: *P. falciparum* + *P. vivax*

Na primeira estação seca (novembro de 2002), 1 (1,0%) pessoa foi positiva na gota espessa e 20 (20,4%) pessoas foram positivas no PCR para *P. vivax*. Nesta época não foi encontrada infecção pelo *P. falciparum*. Na primeira estação das chuvas (maio de 2003), 5(3,3%) pessoas tiveram gota espessa positivas, sendo uma para *P. falciparum* e 4 para *P. vivax*. Nesta mesma época, houve 20 pessoas positivas no PCR (13,3%) sendo 2 positivas para o *P. falciparum* e 18 para o *P. vivax*. Na segunda estação seca (novembro de 2003), 6 pessoas tiveram gota espessa positiva (3,6%) e 40 foram positivas no PCR (24%), sendo que destas 32 tinham infecção por *P. vivax*, 8 por *P. falciparum* e 2 infecções mistas pelas duas espécies. Na segunda estação das chuvas (maio de 2004), foram encontradas 4 gotas espessas positivas (2,4%) e 14 no PCR (8,2%) sendo 4 infecções pelos *P. falciparum*, 8 pelo *P. vivax* e 2 infecções mistas. Estas diferenças no PCR foram estatisticamente significativas ($\chi^2_{3gl} = 15,52$, $p < 0,001$). (Figura N. 17).

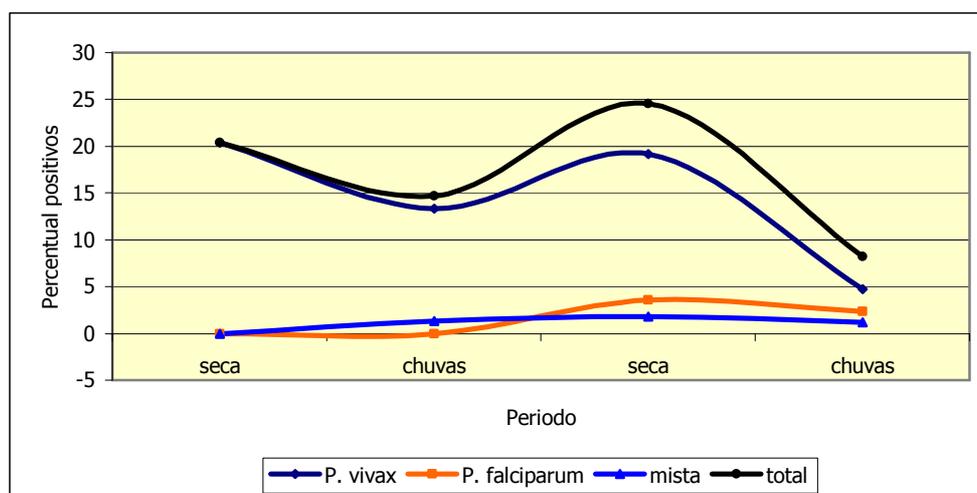


Figura N. 17 Sazonalidade da infecção assintomática segundo espécie parasitária.

Todas as pessoas positivas na gota espessa também foram positivas na PCR. A PCR aumentou a detecção de infectados assintomáticos em 5,9 vezes comparada com a gota espessa. Ao estabelecer a sensibilidade da gota espessa para detectar infecção assintomática, usando como padrão ouro a PCR, foi encontrada uma sensibilidade de 11,7% nas duas estações secas comparada com 26,5% nas duas estações das chuvas. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($\chi^2_{1gl}=20,15$, $p=0,00007$).

Das 69 pessoas assintomáticas por um período mínimo de 30 dias, 53 (76,8%) tiveram infecção assintomática somente durante uma das estações do ano, sendo que delas, 43 (62,3%) tiveram infecção pelo *P. vivax*, 8 (11,6%) por *P. falciparum* e 2 (2,9%) mista; houve 6 pessoas (8,7%) que tiveram *P. vivax* em duas estações seguidas; em 4 (5,8%) pessoas foi encontrada infecção pelo *P. vivax* em três estações seguidas. Uma pessoa foi encontrada com infecção mista em uma estação seguida de infecção por *P. vivax* na seguinte estação, outra teve uma estação com *P. vivax* e na outra *P. falciparum*; outra teve infecção por *P. vivax* na primeira estação, passou duas estações sem infecção e na última teve uma infecção mista; outra esteve com infecção por *P. vivax* nas duas primeiras estações e na última; uma pessoa teve infecção por *P. vivax* nas quatro estações e outra teve infecção por *P. falciparum* numa estação, logo *P. vivax* e na seguinte *P. falciparum* outra vez.

Tabela N. 26
Número de episódios maláricos prévios referidos pelos infectados assintomáticos

Número de malárias prévias	Assintomáticos			RR (IC95%)	p-valor
	Sim	Não	%		
0	3	14	17.6	1	
1	11	25	30.6	2,19 (0,77-6,21)	0,0882
2	10	14	41.7	1,54 (0,94-2,53)	0,0674
3	7	21	25.0	1,30 (0,87-1,94)	0,1910
4	3	7	30.0	1,55 (1,06-2,26)	0,0219
5	6	6	50.0	1,62 (1,12-2,35)	0,0110
De 6 a 9	15	12	55.6	1,51 (1,04-2,18)	0,0331
De 10 a 19	12	16	42.9	1,15 (0,73-1,82)	0,5508
20 e mais	2	4	33.3	0,91 (0,29-2,85)	1,0
Total	69	119	36.7		

A tabela 26 apresenta os riscos relativos relacionados ao número de malárias prévias e o aparecimento de infecções assintomáticas nas pessoas da coorte. O risco de desenvolver infecção assintomática foi 1,55 vezes maior entre as pessoas que tiveram pelo menos três episódios prévios de malária quando comparados com aqueles que tiveram menos de 3 malária anteriores.

Tempo desde a última malária

Das 52 pessoas que tiveram o último episódio de malária antes de 1999, 14 (26,9%) tiveram infecção assintomática neste estudo (RR=0,63, IC95% 0,39-1,04, p=0,056); dos 96 indivíduos cuja última malária foi antes de 2000, 47 (49%) tiveram infecção assintomática (RR=2,25 IC95% 1,38-3,65, p=0,00038); dos 85 moradores que tiveram sua última malária antes do ano 2001, 24(28,2%) foram infectados assintomáticos (RR=1,68, IC95% 1,12-2,53, p=0,0109) e daqueles que tiveram o último episódio no ano do início deste estudo, 49,1% (27/55) tiveram infecção assintomática (RR=1,54, IC95% 1,05-2,26, p=0,0313).

Correlação entre a infecção assintomática e a gota espessa

No anexo 4 encontram-se consolidadas as informações do estudo realizado com as gotas espessas comparando o resultado da leitura realizada no campo com as condições idéias. Não foram encontrados resultados discordantes entre a gota espessa e o resultado do PCR; todos os pacientes com gota espessa positiva tiveram também PCR positivo.

Infecção assintomática e nível de renda

Não foram encontradas associações estatísticas entre a renda individual e risco para ser portador de infecção assintomática (p=0,801). No total, 37,2% (55/148) das pessoas com nível de renda menor de 100 reais por mes (nível 1) 36,1% (13/36) daqueles com renda entre 100 e 300 reais (nível 2) e 25% daqueles com renda maior de 300 reais por mes (nível 3) foram portadores de infecção assintomática.

Análise Multivariada dos fatores de risco.

As pessoas entre 21 e 40 anos tiveram 1,79 vezes mais chance de serem portadores assintomáticos (IC95% 1,23-2,62 p=0,002); os moradores da área 4 tiveram 1,3 vezes mais chance de serem assintomáticos (IC95% 1,11-1,8 p<0,001) e as pessoas com o padrão de mobilidade 2 tiveram 2,48 vezes mais chance de serem portadores (IC95% 1,64-3,5 p<0,001) quando comparados com os demais grupos em cada categoria. As demais variáveis independentes foram excluídas do modelo.

Tabela N. 27
Títulos de anticorpos segundo sazonalidade e percentual de positividade nos infectados assintomáticos

	Primeira estação seca			Primeira estação das chuvas			Segunda estação seca			Segunda estação das chuvas		
	IRPv	IRPf	IAPf	IRPv	IRPf	IAPf	IRPv	IRPf	IAPf	IRPv	IRPf	IAPf
n	98	98	88	148	148	113	167	168	106	165	165	90
Mínimo	0	0.1	0	-0.06	0.1	15.1	0.18	0.01	28	0.01	0.01	12.7
Percentil 25%	0.42	1.700	35.2	0.41	1.100	43.65	0.53	0.47	54.3	0.29	0.43	47.55
Mediana	0.93	5.700	56.5	0.935	3.100	59.5	1.340	2.335	69.75	0.88	1.190	58.6
Percentil 75%	1.980	12.95	79.45	2.715	5.550	81.45	3.310	5.500	83	2.040	3.505	71.4
Máximo	12.73	24.6	100	12.05	8.400	100	16.18	11.64	166.2	13.3	21.44	100
Média	1.702	7.859	55.97	2.097	3.439	61.44	2.509	3.388	69.59	1.662	2.728	60.17
Desvio padrão	2.243	7.065	27.3	2.655	2.554	20.96	2.887	3.397	20.9	2.212	3.815	21.28
95% IC inferior	1.253	6.443	50.19	1.665	3.024	57.53	2.068	2.871	65.56	1.322	2.141	55.71
95% IC superior	2.152	9.276	61.76	2.528	3.853	65.34	2.950	3.905	73.61	2.002	3.314	64.63
Sorologia positiva*	45	84	51	71	113	76	99	106	87	73	90	64
Percentual	45.9	85.7	58.0	48.0	76.4	67.3	59.3	63.1	82.1	44.2	54.5	71.1
n assintomáticos positivos	12	17	8	13	20	14	31	34	31	9	11	10
% positividade nos assintomáticos	60.0	85.0	40.0	65.0	100.0	70.0	77.5	85.0	77.5	64.3	78.6	71.4
Valor de p	0,1587	0,5805	0,229	0,0529	0,0040037	0,77418	0,00733	0,00112	0,3412	0,11558	0,0599	1,0

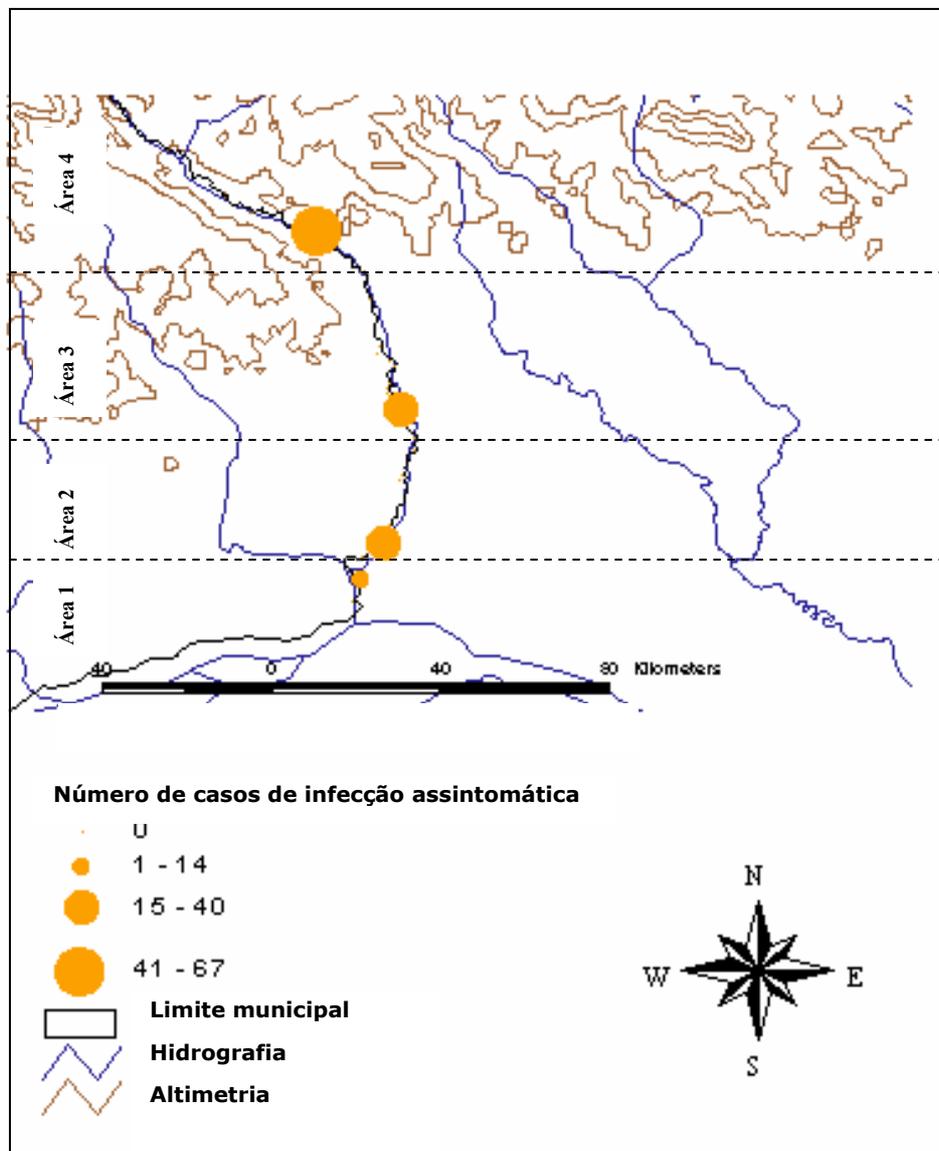


Figura 18. Mapa dos casos de infecção assintomática por *Plasmodium* em cada uma das áreas.

Correlação entre infecção por *Plasmodium* e sorologia

Nas tabelas N. 28, 29 e 30 estão sintetizadas as informações dos resultados sorológicos.

Tabela N. 28
Resultados dos títulos sorológicos segundo idade

	Primeira estação seca	Primeira estação das chuvas	Segundo estação seca	Segunda estação das chuvas
CORRELAÇÃO ENTRE A SOROLOGIA E A IDADE				
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium vivax</i>.				
r de Pearson	0,2457	0,1470	0,0570	0,09245
IC 95%	0,05-0,42	-0,01-0,30	-0,09-0,20	-0,06-0,24
p-value	0,015	0,074	0,463	0,237
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
r de Pearson	0,5681	0,4826	0,43	0,5463
IC 95%	0,41-0,68	0,34-0,59	0,3-0,5	0,42-0,64
p-value	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,001
Índice de Aidez para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
r de Pearson	0,402	0,338	0,167	0,032
IC 95%	0,2-0,6	0,2-0,5	-0,02-0,3	-0,2-0,2
p-value	0,0001	0,0003	0,0864	0,7613
Diferença nas médias entre os menores de 15 anos e aqueles com 15 e mais anos				
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium vivax</i>.				
Média em <15 anos	0,78 (n=38)	1,8 (n=70)	2,3 (n=81)	1,5 (n=74)
Média em >=15 anos	2,3 (n=60)	2,4 (n=78)	2,7 (n=87)	1,8 (n=91)
p-value	0,0009	0,196	0,3795	0,3165
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Média em <15 anos	3,5	2,3	2,0	1,2
Média em >=15 anos	10,65	4,42	4,65	3,98
p-value	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Índice de Aidez para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Média em <15 anos	50,56	56,12	65,02	61,13
Média em >=15 anos	62,67	64,70	71,75	59,74
p-value	0,040	0,03	0,1223	0,776

Tabela N. 29
Resultados dos títulos sorológicos segundo área geográfica de moradia e padrão de mobilidade da população

	Primeira estação seca	Primeira estação das chuvas	Segundo estação seca	Segunda estação das chuvas
LOCAL DE MORADIA E TITULOS SOROLÓGICOS (Mediana)				
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium vivax</i>.				
Área 1	0,760	0,650	0,6051	0,515
Área 2	1,59	1,40	1,79	1,14
Área 3	0,680	0,900	1,90	0,910
Área 4	1,04	1,43	1,86	0,975
p-valor	0,0092	0,0828	0,0015	0,2769
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Área 1	1,190	0,9000	0,330	0,470
Área 2	4,40	2,35	3,05	1,910
Área 3	6,50	4,00	3,57	1,955
Área 4	12,35	5,45	5,58	2,650
p-valor	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Índice de Avidéz para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Área 1	38,60	43,7	54,8	54,90
Área 2	54,55	46,2	70,8	59,40
Área 3	65,50	68,2	72,4	57,60
Área 4	59,55	71,0	74,2	64,50
p-valor	0,0875	<0,0001	0,0080	0,0754
PADRÃO DE MOBILIDADE E TITULOS SOROLÓGICOS (Mediana)				
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium vivax</i>.				
Padrão 1	0,3700	0,700	0,800	0,4050
Padrão 2	1,090	1,270	5,000	1,020
Padrão 3	0,930	0,885	2,350	0,8250
p-valor	0,1653	0,1256	<0,0001	0,4909
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Padrão 1	1,70	0,2800	0,2800	0,4800
Padrão 2	8,35	4,040	4,040	1,670
Padrão 3	4,150	2,000	2,000	1,110
p-valor	0,0038	<0,0001	<0,0001	0,0271
Índice de Avidéz para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Padrão 1	36,80	43,40	41,80	53,80
Padrão 2	55,60	62,35	73,10	58,90
Padrão 3	63,55	59,80	70,70	60,40
p-valor	0,3117	0,0225	0,0019	0,3618

Tabela N. 30
Resultados dos títulos sorológicos e antecedentes de malária na população de estudo

	Primeira estação seca	Primeira estação das chuvas	Segundo estação seca	Segunda estação das chuvas
Tempo desde a última malária (mediana)				
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium vivax</i>.				
Diferença nas médias entre os menores de 15 anos e aqueles com 15 e mais anos				
Antes de 2000	1.673	1.622	2.143	1.844
Depois de 2000	1.699	2.549	2.860	1.529
p-value	0.9546	0.0394	0.1164	0.3742
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Antes de 2000	8.164	3.222	3.077	2.946
Depois de 2000	7.448	3.594	3.657	2.312
p-value	0.6239	0.3879	0.2800	0.2821
Índice de Avidéz para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Antes de 2000	9.781	60.83	68.67	57.69
Depois de 2000	7.744	60.83	70.48	61.96
p-value	0.1846	0.9996	0.6668	0.3531
Relação entre número de episódios prévios e título sorológicos				
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium vivax</i>.				
Menos de 4 episódios prévios	1.709	2.130	2.449	1.726
4 ou mais episódios prévios	1.695	2.057	2.584	1.582
p-value	0.9763	0.8675	0.7660	0.6790
Índice de Reatividade para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Menos de 4 episódios prévios	6.540	2.898	2.384	2.363
4 ou mais episódios prévios	9.233	4.075	4.586	3.188
p-value	0.0588	0.0048	<0,0001	0.1685
Índice de Avidéz para o <i>Plasmodium falciparum</i>				
Menos de 4 episódios prévios	56.88	59.89	68.85	58.56
4 ou mais episódios prévios	55.10	62.95	69.71	61.40
p-value	0.7613	0.4396	0.8348	0.5347

TRANSMISSIBILIDADE

Captura de Anofelinos adultos

Devido à impossibilidade de ter um agente de saúde treinado na área 4, as coletas mensais neste lugar foram prejudicadas e só foram realizadas pela equipe de pesquisa durante os cortes seccionais. No total foram realizadas 1203 horas de captura, sendo 384 no peridomicílio e 819 horas no intradomicílio. O número de horas de coleta por localidade encontra-se na tabela N. 31.

Tabela N. 31
Total de horas de captura em cada área

Área	Intradomicílio	Peridomicílio	Total
Área 1	256	128	384
Área 2	256	128	384
Área 3	237	104	341
Área 4	70	24	94
Total	819	384	1203

A tabela N. 32 apresenta os dados consolidados das capturas realizadas em todas as áreas e incluem outras espécies de mosquitos diferentes aos anofelinos. A tabela 32 consolida os dados das coletas de anofelinos em todas as áreas. No total foram capturados 10.954 exemplares incluindo 631 (10%) da subfamília Anophelinae, 10.216 da subfamília Culicinae e 6 Lutzomias.

Tabela N. 32
Insetos coletas na pesquisa entomológica nas áreas 1, 2 e 3 durante um ano de capturas

ESPÉCIE	Tapera Area 1		Acú-acú Area 2		Acuquaia Area 3		Total Area 4		Total
	ID	PD	ID	PD	ID	PD	ID	PD	
Subfamília Culicinae									
Tribo Culicini									
Gênero <i>Culex</i>. Linnaeus, 1758									
<i>Culex declarator</i> . Dyar & Knab, 1906	1	1	0	0	0	1	1	2	6
<i>Culex coronatur</i> . Dyar & Knab, 1906	1	1	7	8	0	3	8	12	40
<i>Culex sp</i>	15	16	26	3	0	0	41	19	120
Subgênero <i>Aedinus</i> (Lutz, 1904)									
<i>Cx. clastrieri</i> Casal & Garcia, 1968	138	137	555	471	2	21	703	639	2666
<i>Cx. amazonensis</i> (Lutz, 1905)	1	2	0	0	0	0	1	2	6
Subgênero <i>Carrollia</i> Lutz, 1905									
<i>Cx. andurei</i> Cerqueira & Lane, 1944	3	8	0	0	0	0	3	8	22
Subgênero <i>Melanoconion</i> Theobald, 1903									
<i>Cx. atratus</i> Theobaldo, 1901	39	13	115	140	0	13	154	166	640
<i>Cx. bastagarius</i> Dyar & Knab, 1906	64	61	53	61	2	14	119	136	510
<i>Cx. crybda</i> Dyar, 1924	2	2	8	17	0	0	10	19	58
<i>Cx. eastor</i> Dyar, 1920	187	166	150	112	1	10	338	288	1258
<i>Cx. sp.</i>	81	163	126	62	0	0	207	225	864
<i>Cx. Spissipes</i> (Theobald, 1903)	1	3	13	5	0	0	14	8	44
<i>Cx. taeniopus</i> Dyar & Knab, 1907	4	5	59	112	0	0	63	117	360
<i>Cx. vomerifer</i> Komp, 1932	45	64	649	438	1	0	695	502	2394
<i>Cx. ybarmis</i> Dyar, 1920	17	14	133	91	1	11	151	116	534
<i>Cx. sp. (fungo)</i>	34	72	0	0	0	0	34	72	212
<i>Cx. theobaldi</i> Lutz, 1904	24	37	3	0	0	0	27	37	128
<i>Cx. vaxus</i> Dyar, 1920	2	2	39	48	0	0	41	50	182
<i>Cx. pedroi</i> Sirivana Karn & Belkin, 1980	0	0	7	21	0	0	7	21	56
<i>Cx. zeteki</i> Dyar, 1918	0	0	0	0	0	1	0	1	2
Subgênero <i>Microculex</i> Theobald, 1907									
<i>Cx. chryselatus</i> Dyar & Knab, 1919	4	4	12	10	0	1	16	15	62
<i>Cx. stonei</i> Lane & Whitman, 1943	1	2	0	3	0	0	1	5	12
Subtotal	664	773	1955	1602	7	75	2634	2460	10170
Tribo Aedini									
Gênero <i>Psorophora</i>. Robineau-Desvoidy, 1827									
<i>Ps. (Jan.) amazônica</i> Serqueira, 1960	6	8	130	62	0	1	136	71	414
<i>Ps. (Pso) cilipes</i> (Fabricio, 1805)	1	1	1	0	0	0	2	1	6
<i>Ps (Jan) sp</i>	0	0	10	0	0	0	10	0	20
<i>Ps. (Jan.) ferox</i> (Humboldt, 1819)	0	0	26	11	0	0	26	11	74
<i>Ps. albigena</i> Peryassu, 1908	0	0	12	0	1	0	13	0	26
<i>Ps. albipes</i> Theobald, 1909	0	0	6	1	0	0	6	1	14
Subtotal	7	9	185	74	1	1	193	84	554

ESPÉCIE	Tapera Area 1		Acú-acú Area 2		Acuquaia Area 3		Total Area 4		Total
	ID	PD	ID	PD	ID	PD	ID	PD	
Continuação									
Gênero Haemagogus Williston, 1896									
<i>Ha. Janthinomys</i> Dyar, 1921	0	0	2	0	0	0	2	0	4
Gênero Aedes Meigen, 1818									
<i>Ae. scapularis</i> (Rondani, 1848)	1	1	6	1	0	0	7	2	18
<i>Ae. serratus</i> Theobald, 1901	27	8	13	10	1	6	41	24	130
<i>Ae. fulvus</i> Wiedemann, 1928	0	0	2	1	0	1	2	2	8
<i>Ae. fluviatilis</i> Lutz, 1905	0	0	3	0	0	0	3	0	6
<i>Cx. hortator</i> Dyar & Knab, 1907	0	0	0	1	0	0	0	1	2
Subtotal	28	9	26	13	1	7	55	29	168
Subgênero Anodioporpa Dyar, 1923									
<i>Cx. originator</i> Gordon & Evans, 1922	0	0	7	2	1	1	8	3	22
Subtotal Culicineos	699	791	2166	1689	9	83	2882	2573	10914
Subfamília Flebotomine									
<i>Lu. flaviscutelata</i> Mangabeira, 1942	1	2	0	0	0	0	1	2	6
Total	700	793	2166	1689	9	83	2883	2575	10920

ID: Intradomicilio PD: Peridomicilio

Foram capturados 698 anofelinos dos quais 631 (90,4%) foram *An. darlingi* e 67 pertencentes a outras espécies. O Índice de picada por homem por hora (IPHH) no caso do *An. darlingi*, o vetor mais freqüentemente encontrado nesta pesquisa, foi de 0,52 picadas por homem por hora de captura, sendo de 0,63 no interior dos domicílios e de 0,23 ao redor das casas (tabela 33).

Tabela N. 33.
Número de anofelinos coletados em cada área por espécie.

ESPÉCIE	Área 1	Área 2	Área 3	Área 4	Total
Subfamília Anophelinae					
Subgênero Nyssorhynchus. (Blanchard, 1902)					
<i>An. darlingi</i> . Root, 1926	10	34	56	531	631
<i>An. nuneztovari</i> . Gabaldon, 1940	3	1	7	0	11
<i>An. Oswaldoi</i> (Peryassú, 1922)	4	10	0	0	14
Subgênero Anopheles Meigen, 1818					
<i>An. mediopunctatus</i> (Theobald, 1903)	8	13	9	7	37
<i>An. Peryassui</i> Dyar & Knab, 1908	4	10	0	0	3
Subgênero Stethomyia Theobald, 1902					
<i>An. nimbus</i> (Theobald, 1902)	0	2	0	0	2

Área geográfica

Foram encontradas diferenças segundo as áreas estudadas. Dos *An. darlingi* capturados, 84,2% (531/631) foram na área 4. Tanto no intradomicílio quanto no peridomicílio, na área 1, o IPHH foi de 0,03, na área 2 de 0,09, na área 3 de 0,16 e na área 4 de 5,6. No intradomicílio o IPHH foi de 0,03 na área 1, de 0,05 na área 2, de 0,15 na área 3 e de 6,7 na área 4.

Comparada com as outras áreas, a chance de capturar *An. darlingi* na área 4 foi 46,27 vezes maior, em uma associação que foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A presença de outras espécies de anofelinos diferentes ao *An. darlingi*, foi mais freqüente nas outras áreas diferentes da área 4.

Local de picada e sazonalidade

Dos *An. darlingi*, 83,8% (529/631) foram encontrados no intradomicílio e 16,2% (102/631) no peridomicílio. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). (Figura 19 e tabela N. 34).

Das outras espécies de anofelinos, 28 (4,4%) espécimes foram capturadas no intradomicílio, e 39 exemplares (6,2%) no peridomicílio.

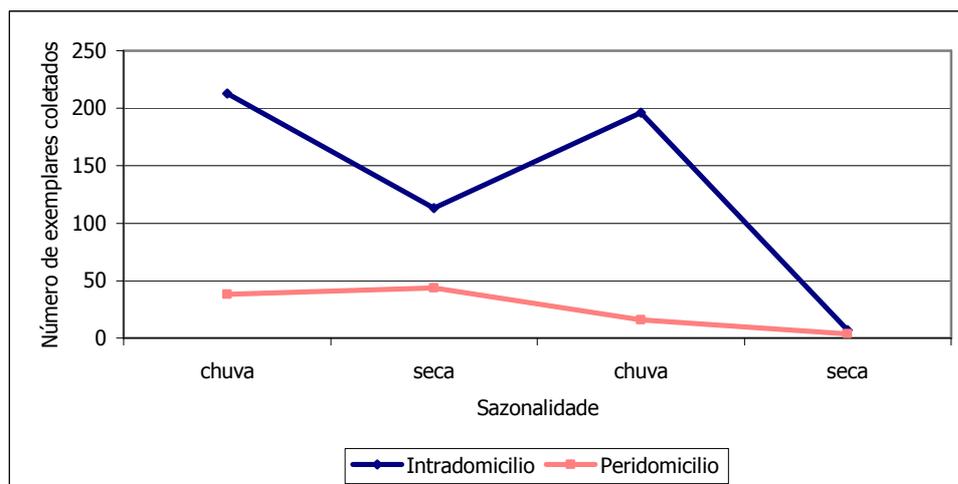


Figura N. 19. Número de exemplares de *A. darlingi* coletados segundo sazonalidade

Dos 631 *An. darlingi* capturados, 409 (64,8%) foram capturados no interior dos domicílios durante as estações das chuvas e 120 (19,02%) na estação seca. Cinquenta e quatro (8,6%) desta mesma espécie foram capturados no peridomicílio na estação das chuvas e 48 (9%) na estação seca. A chance de encontrar *An. darlingi* picando na estação das chuvas no intradomicílio foi 3,03 vezes maior (1,91-4,81) quando comparado com a estação seca; esta associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,001$). (Tabela N. 34).

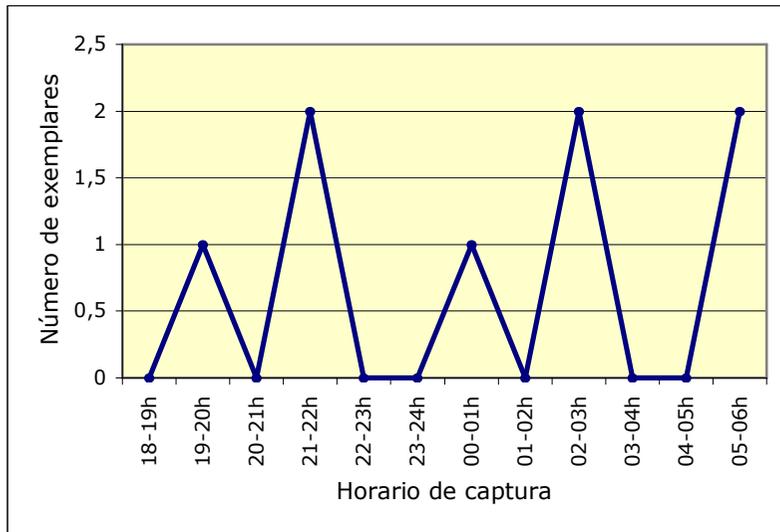
Tabela N. 34
Anofelinos capturados em cada área segundo sazonalidade

	Área 1		Área 2		Área 3		Área 4		Total		Total
	I	P	I	P	I	P	I	P	I	P	
Primeira estação chuvosa											
<i>An. darlingi</i>	5	1	6	5	14	8	188	24	213	38	251
Outros anofelinos	4	4	7	7	1	14	0	3	12	28	40
Primeira estação seca											
<i>An. darlingi</i>	0	0	4	12	6	0	103	32	113	44	157
Outros anofelinos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Segunda estação chuvosa											
<i>An. darlingi</i>	4	0	4	3	16	12	172	1	196	16	212
Outros anofelinos	3	4	8	4	1	3	4	0	16	11	27
Segunda estação seca											
<i>An. darlingi</i>	0	0	0	0	0	0	7	4	7	4	11
Outros anofelinos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total anofelinos coletados											
<i>An. darlingi</i>	9	1	14	20	36	20	470	61	529	102	631
Outros anofelinos	7	8	15	11	2	17	4	3	28	39	67

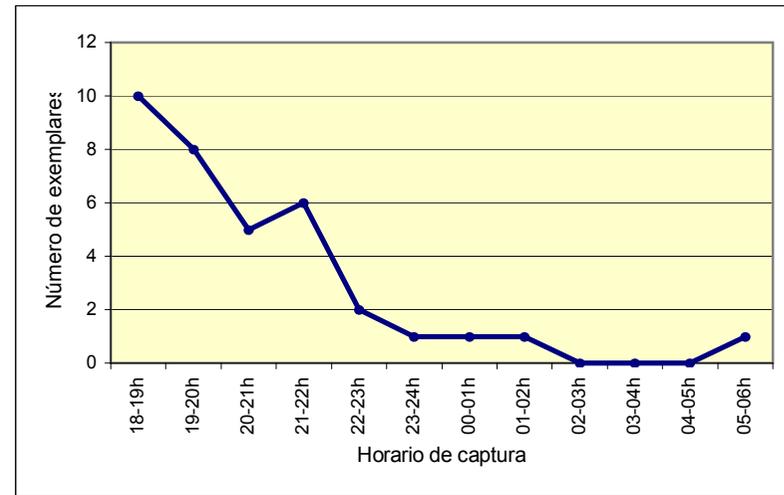
I: Intradomicílio, P: Extradomicílio

É de salientar que as últimas coletas realizadas no mês de janeiro de 2005 foram pouco produtivas devido às intensas chuvas que caíram na área de pesquisa durante o tempo que os pesquisadores permaneceram no campo apesar de ser época da estação seca.

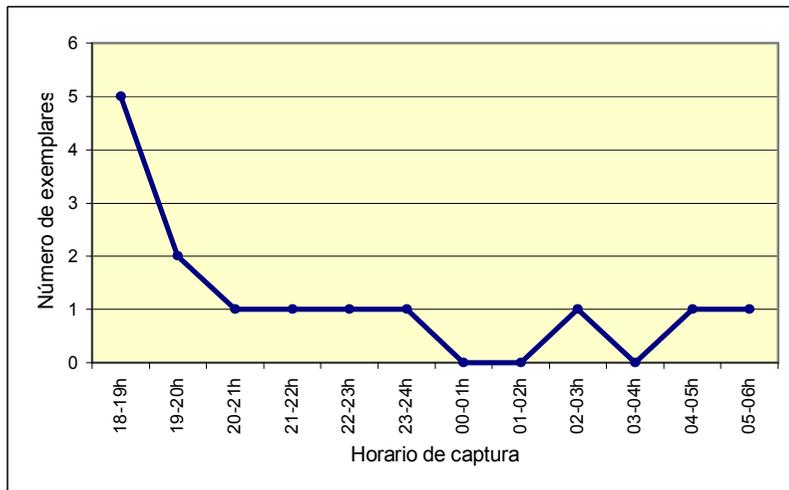
A. Área 1.



B. Área 2.



C. Área 3.



D. Área 4.

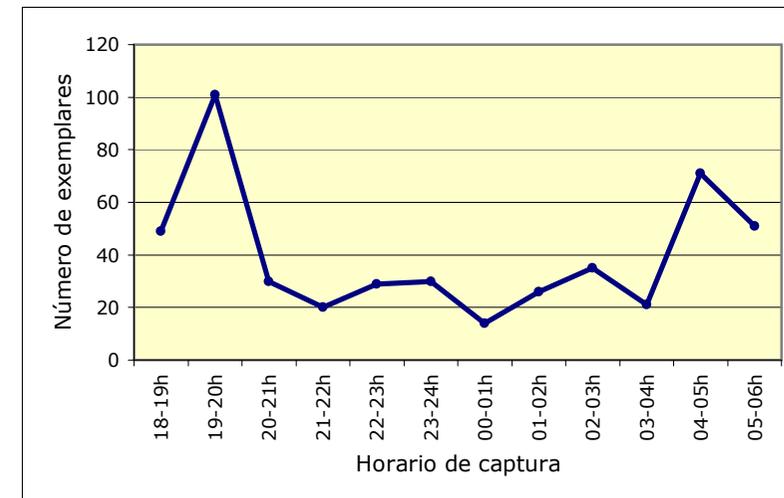


Figura N. 20. Ciclo nictemeral do *An. darlingi* no intradomicílio de cada uma das áreas estudadas. A. Área 1 (Tapera), B. Área 2 (Açu-acú), C. Área 3 (Acuquaia), D. Área 4 (Ararinha-Ararão-Nova Jerusalém).

Atividade de picada

A figura 20 apresenta o ciclo nictemeral do *An. darlingi* em cada uma das áreas. Na área 1, (Tapera), apesar de que aparentemente o anofelino pica durante toda a noite, o número de exemplares coletados no ano foi muito baixo, por esse motivo a análise fica prejudicado. Nesta área há televisão comunitária e as pessoas costumam assistir televisão até as 21 ou 22 horas na dependência da existência de combustível para o motor de luz. Na área 2, (Acú-acú) o número de exemplares coletados também foi baixo quando comparado com a área 4, mas permite observar que o *An. darlingi* pica durante toda a noite tendo um pico no crepúsculo vespertino. Na área 4, (Acuquaia), o maior número de anofelinos foi coletado no crepúsculo vespertino mas também houve um número importante até quase as 22 horas, quando as pessoas costumam ir dormir depois de assistir televisão.

Na área 4, as coletas no intradomicilio mostram um aumento das atividades de picada no horário das 19 horas às 20 horas decrescendo após este horário e com um novo aumento entre as 4 e as 6 horas da manhã. Dos *An. darlingi* encontrados, 31,4% foram coletados entre as 18 e as 20 horas e o resto (68,6%) foram capturados ao longo da noite. No entanto, nesta área, a maior parte do tempo foi possível capturar anofelinos em abundante quantidade. Nesta área há três pontos a salientar: o primeiro é que ao finalizar nosso trabalho de campo a única localidade existente era Nova Jerusalém, dentro do Igarapé do Tabaco. As outras (Ararinha e Ararão) só serviam como locais para coletar alimentos das roças dos moradores); o segundo, é não existe um motor de luz que pertença à comunidade; o único motor assim como o único televisor pertencia à família de dona Aldenora e só ocasionalmente tinha combustível para assistir televisão que só é usado para assistir o jornal e a novela das 8 (que ali é normalmente às 19 ou 20 horas dependendo do horário de verão no sul); o terceiro, é que grande parte das pessoas que moram nesta área são cristãos e todas as noites estão no culto depois do qual vão dormir, o que acontece pelas 21 horas.

PESQUISA LARVÁRIA

A busca dos criadouros dos anofelinos foi acentuada nas áreas nas quais foram mais freqüentes as coletas desta espécie vetorial e predominância dos casos de malária. Durante todas as viagens da equipe de pesquisa houve um período dedicado à busca dos criadouros nos perímetros das principais localidades existentes. Os resultados estão apresentandos segundo as áreas pesquisadas.

Área 1:

A pesquisa larvária em Tapera foi realizada durante a segunda estação das chuvas. Inicialmente pesquisaram-se as coleções hídricas existentes no rio Padauri atrás da Vila onde foi verificado um pH de 6,0. Foram encontradas duas larvas, de 1° e 3° estágio de *An. mediopunctatus*. Posteriormente pesquisou-se o Lago do Tuinai, (pH=6,5) e uma pequena lagoa no sitio Giliarde, (pH=5); nestas duas últimas coleções hídricas não foram encontradas larvas.

Área 2:

Nesta área a pesquisa larvária foi realizada na segunda estação das chuvas. Foram procurados estágios imaturos no Lago de Fenícia (pH=6). Foram encontradas duas larvas de *An. peryassui*.

Área 3:

Na primeira estação das chuvas, em maio de 2003 foram realizadas pesquisas larvárias nos lagos do Maia, do Moco, em vários pontos destas coleções hídricas encontrando-se larvas de *An. triannulatus*, *An. nuneztovari*, *An. mediopunctatus* e *An. darlingi* em diferentes estágios de desenvolvimento. Também foram encontradas pupas desta última espécie. No Lago da Mangueira foram encontradas larvas e pupas de *An. mediopunctatus*.

Durante a primeira estação seca pesquisada foram encontradas larvas de *An. darlingi* em vários estágios no Lago do Maia, Lago do Moco e Lago da Mangueira.

Área 4

Devido a que no estudo piloto e na análise retrospectiva encontramos o maior número de casos de malária na área 4, nas localidades de Ararinha e Ararão, decidimos iniciar a busca dos criadouros nesta área. A coleta realizada na primeira estação das chuvas no Lago de Ararão foram encontradas larvas de *An. oswaldoi*, *An. mediopunctatus* e de *An. darlingi*. No Lago de Ararinha (que denominamos 1, por se encontrar muito próximo da localidade), foram encontradas larvas e pupas de *An. darlingi*. Um pouco mais distante, fica o segundo lago de Ararinha (que foi denominado como lago 2) onde foram coletadas larvas de *An. darlingi* e de *An. oswaldoi*. Na enseada de Ararinha foram encontradas larvas e pupas de *An. darlingi* em abundante quantidade e em dias diferentes.

Durante a primeira estação seca pesquisada foram encontradas outra vez larvas de *An. darlingi* no Lago de Ararinha e de Ararão em vários estágios de desenvolvimento, só que em menor quantidade quando comparado com a estação das chuvas imediatamente anterior. Entramos então no mato para pesquisar algumas coleções hídricas que existiam dentro da floresta e que nunca secam nem durante a estiagem. Partimos então em direção ao rio Aracá; caminhamos ao redor de uma hora dentro da floresta até encontrar uma série de pequenos espelhos de água com água suficiente para servir como criadouros. No entanto não encontramos qualquer larva de anofelino nestas lagoas que estavam muito expostas ao sol. Também foram procuradas coleções hídricas no igarapé do Tabaco. Só conseguimos entrar em três lagos que ficam próximos de um ponto denominado "Limera", na boca do Igarapé do Tabaco. Devido a que o igarapé estava muito seco e mal permitia navegar. Neste época do ano já não há mais igapós, assim que a procura pelos criadouros se vê dificultada. Não encontramos larvas nestas coleções hídricas nesta época do ano.

Como soubemos que estavam ocorrendo casos de malária na área indígena acima da Cachoeira de Aliança, decidimos verificar a possibilidade de encontrar criadouros próximos da nossa área de pesquisa. Assim, depois de atravessar a Cachoeira nos dirigimos até o Poção, localidade onde fica o Posto da FUNAI e que dá ingresso na área indígena. A aldeia mais próxima do Poção fica aproximadamente a dois dias de viagem de motor de popa (uns 120 quilômetros de distância pelo rio Padauri ao norte). No Poção (a 15 kms da Boca do Tabaco) pesquisamos uma coleção de água que fica justo atrás do Posto da FUNAI. Foram encontradas larvas de *An. darlingi*, embora em pouca quantidade quando comparadas com aquelas encontradas no lago de Ararão.

Na segunda estação das chuvas, em junho de 2004 foram pesquisados os lagos e coleções hídricas que ficam no Igarapé do Tabaco. Nesta ocasião estava se conformando uma nova localidade, Nova Jerusalém que no momento da visita da equipe de pesquisa já tinha aproximadamente 70 moradores, a maior parte dos quais passa a semana dentro das colocações dos piaçabais. Como era época da enchente o nível das águas permitiu que a equipe se deslocasse e pudesse coletar larvas em algumas lagoas no Igarapé. Foram coletadas escassas larvas de *An. mediopunctatus*.

Na segunda estação seca, em janeiro de 2005 a pesquisa larvária foi privilegiada nos lagos que ficam perto do Igarapé do Tabaco. Foi realizada pesquisa larvária no Lago Yacaré (a 10 minutos em motor 40 HP) de Barrerinha. Este é um lago cujo acesso na época de verão é feito por via terrestre tendo que arrastar o barco por um trecho de aproximadamente 500 metros. Dentro do Lago Yacaré,

chega-se a outro lago denominado Bacaval; dentro dele existia um terceiro Lago. O pH deste último foi de 5,0. A 5 minutos da entrada do Lago do Yacaré encontra-se o lago 3, ao qual chega-se caminhando durante 5 minutos desde o rio Padauri. Não foram encontradas larvas nestas pesquisas. Foi verificado também o Lago de Ararão no qual, na estação anterior haviam sido encontradas larvas de *An. darlingi* e foi determinado como um dos criadouros principais pesquisados. Foi encontrada só uma larva de 2 estágio de *An. darlingi*. Havia película de pólen na superfície. É de salientar que na nossa última pesquisa entomológica havia chovido nos dias prévios e ainda durante o tempo que permanecemos em campo.

Tabela N. 35.
Distancia desde as coleções hídricas pesquisadas até Nova
Jerusalem, a nova localidade em conformação em junho de 2004

Coleção de água	Latitude	Longitude	Distancia em km
Lago do Yacaré	N 00°39' 56.6''	W 064°10' 27.9''	1,1
Lago da Boca do Tabaco	N 00°40' 05.7''	W 064°10' 16.9''	1,29
Bacaval.	N 00°40' 17,4''	W 064°10' 10,5''	0,95
Lago do Furo	N 00°40' 19.2''	W 064°10' 13.1''	0,8
Boca do Tabaco	N 00°40' 04.3''	W 064°10' 07.1''	1,31
Lamero	N 00°41' 05.2''	W 064°10' 49.6''	0,99
Indio	N 00°41' 39.2''	W 064°11' 16.9''	2,34
Prainha	N 00°42' 02.3''	W 064°11' 04.2''	2,79
Barriga	N 00°42' 24.5''	W 064°11' 06.8''	3,47
Cachoeira da Barriga	N 00°42' 37.9''	W 064°11' 01.2''	3,83
Cachoeira do Parafuso	N 00°42' 57.3''	W 064°11' 18.4''	4,55
Ana	N 00°43' 36.9''	W 064°11' 19.0''	5,73
Desconhecido	N 00°43' 50.4''	W 064°11' 50.1''	6,42
Cachoeira do Serrão	N 00°44' 17.6''	W 064°11' 48.8''	7,2
Tiracouro	N 00°44' 32.6''	W 064°11' 52.1''	7,67
Serrinha	N 00°44' 47.8''	W 064°12' 28.8''	8,53
Cachoeira do Travessao	N 00°45' 03.7''	W 064°13' 54.5''	10,3

A



B



C



D



Figura N. 21. Principais características dos potenciais criadouros pesquisados. A. Enseada de Ararinha. B. Lago de Ararã (área 4, lago 3) onde foram encontradas larvas abundantes de *An. darlingi* durante a primeira estação das chuvas. C. Detalhe do criadouro do Lago de Ararã. D. Vista do mesmo Lago na época da segunda estação seca quando só foram encontradas escassas larvas de *An. darlingi*. Observar a película de pólen na superfície.

E



F



G



H



Figura N. 21 (*Continuação*). Principais características dos potenciais criadouros pesquisados. E. Coleção hídrica dentro da floresta que "nunca seca" segundo os ribeirinhos. F. Detalhe de lago dentro do Igarapé do Tabaco. G. Lago Yacaré. H. Pesquisa entomológica das larvas dentro dos lagos do Igarapé do Tabaco.

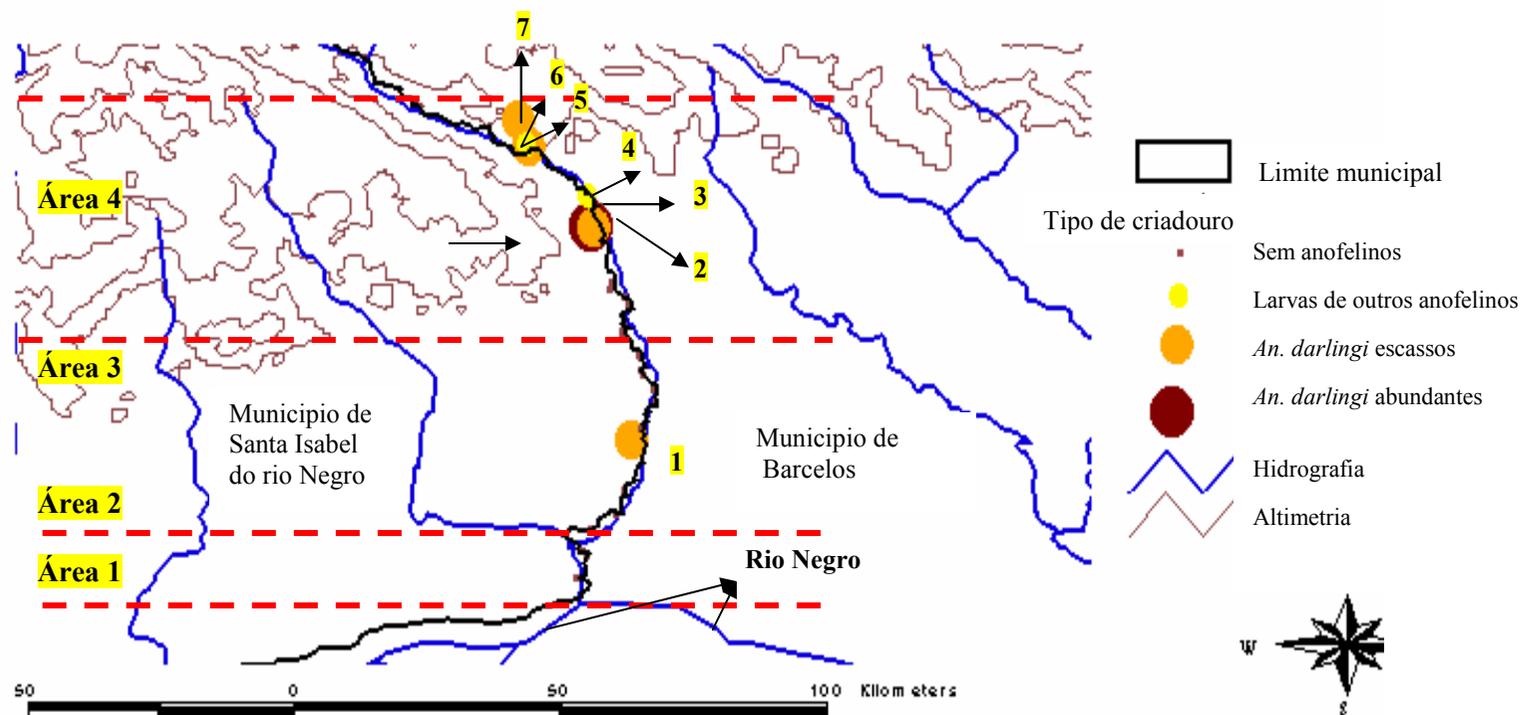


Figura 22. Localização geográfica das principais coleções hídricas pesquisadas: **1.** Lagos do Moco e do Maia na área 3; **2.** Lago da Enseada de Ararinha e Lago 1 na área 4; **3.** Lago de Ararão; **4.** Cachoeira do Alemão; **5.** Bacaval; **6.** Lago Yacaré; **7.** Lago da Boca do Tabaco.

Discussão

Nos últimos tempos vem se impondo o termo "glocal" para se referir aos problemas globais que têm especificidades segundo as condições locais. (Palácios 2001). Nada mais acorde com a realidade da epidemiologia da malária. Não há dúvida de que esta endemia é o resultado de condições ecológicas, sanitárias, sociais, políticas, e culturais próprias de cada lugar. O risco de contrair a doença não é uniforme (Vinetz 2002, Loiola et al. 2002, Ministério da Saúde 2003). Para estabelecer medidas adequadas de controle é preciso conhecer a epidemiologia local em cada uma das áreas onde a doença está presente. A presença de situações diferentes as quais têm sido denominadas como malária de garimpos (Fontes 2001, Scopel et al. 2004, 2005, Andrade et al. 1995), malária de populações indígenas (Arruda 1991, Ianelli 1997, Marcano 2004, Freeman 1999, Pérez 1998), malária urbana (Suárez-Mutis, 1997, Tadei et al. 1988, Camargo et al. 1996), malária de fronteiras e ultimamente a malária nas zonas de conflitos (Pérez et al. 1999) apresentam diferentes graus de endemicidade e determinantes diferenciados. O que é certo, é que a malária é uma doença de populações empobrecidas que moram perto dos criadouros dos vetores, que não têm recursos suficientes para ter moradias dignas para evitar o contacto com o vetor e com escassos conhecimentos na forma de transmissão e prevenção da doença. Exceto os viajantes, excursionistas, militares, ecoturistas, exploradores e investigadores que se infectam acidentalmente.

O município de Barcelos há anos tem sido considerado como crítico ou altamente crítico na produção da malária dentro do Estado de Amazonas (Albuquerque & Suárez-Mutis, 1998). No entanto, a dimensão geográfica assim como a complexidade social deste lugar permite prever a presença de diferenciadas situações epidemiológicas que devem ser esclarecidas com o intuito de planejar estratégias adequadas dentro dos programas de controle do município e do Estado. Prévias ao presente estudo foram desenvolvidas duas teses que analisaram a epidemiologia da malária em Barcelos. No ano 2000, William Cevallos estudou as características da malária na sede do município classificando a área como hipoendêmica e com predomínio de casos devido à infecção pelo *P. vivax*. No ano 2005, Simone Ladeia-Andrade estudou a epidemiologia da malária no Parque Nacional do Jaú, uma área de agricultura familiar encontrando áreas de malária estável e com presença de infecção assintomática por *Plasmodium*. Este estudo pretendeu pesquisar a epidemiologia local da malária em uma área de extrativismo vegetal da piaçaba no rio Padauri no médio rio Negro, uma área considerada pelo sistema de saúde do município como altamente crítica na transmissão desta endemia. O rio Padauri, afluente do rio Negro no estado do Amazonas, é uma área reconhecidamente endêmica de malária que se caracteriza pela presença de

pessoas dedicadas ao extrativismo da piaçava, fibra vegetal usada para a confecção de vassouras e outros materiais. Não encontramos estudos prévios que tratassem especificamente da malária em comunidades extrativistas de piaçaba na Amazonia.

Epidemiologia da malária na área de estudo

No total ocorreram 169 casos de malária nos 18 meses de acompanhamento da coorte, com uma incidência de 6,3 casos por 100 pessoas-mês e uma incidência parasitária anual de 602,3 por cada 1000 habitantes. O alto título de anticorpos mostra que é uma área de intensa transmissão. Em média espera-se um caso de malária a cada 16 meses; no entanto foram encontradas diferenças entre setores. Enquanto nas comunidades mais próximas da desembocadura no rio Negro espera-se um caso de malária a cada 29 meses, na área que fica na fronteira com a Terra indígena Yanomami espera-se um caso a cada 9 meses. O rio Padauri, que na sua nascente tem águas amareladas com um pH básico, a medida que se aproxima da sua desembocadura no rio Negro vai recebendo afluentes de águas negras como o rio Preto, de águas escuras e pH muito ácido. Esta fato pode estar influenciando a menor incidência de malária e de infecção assintomática na área 1. As incidências parasitárias anuais (IPA) continuam sendo muito altas podendo ser catalogadas como altamente críticas, inclusive nas áreas de menor risco como Tapera. Não obstante, pelo menos até agora não atingiu os níveis do que denominamos período pré-epidêmico no estudo retrospectivo. O maior número de casos ocorreu no fim da época das chuvas e o *P. vivax* é a espécie parasitária mais freqüente com uma modificação do perfil epidemiológico existente até o ano de 1998. Também observamos a existência de um padrão com aumento no número de casos aproximadamente a cada cinco anos que poderia ser o reflexo do fenômeno do Niño; infelizmente não foi possível abordar o estudo das questões ambientais neste trabalho que já foram encontrados como determinantes de risco para malária em outros lugares da Amazônia (Guthmann 2002). Embora haja sazonalidade, a prevalência dos casos de malária se mantém alta durante todo o ano fundamentalmente nas áreas próximas dos piaçabais o que pode estar favorecendo que nessas áreas a doença tenha um comportamento estável (Vinetz 2002).

Os resultados do estudo retrospectivo já mostravam como a média de idade das pessoas que adoeceram por malária entre 1992 e 2004 no rio Padauri modificou-se nos dois períodos analisados de 17,9 para 14,8. Estas evidências foram confirmadas no estudo de coorte ao mostrar uma correlação negativa não só entre idade e o fato de ter tido malária durante o acompanhamento, mas também no número de episódios maláricos nos 18 meses que durou a coorte, quer dizer a

maior idade menor número de episódios de malária. Também encontramos que quanto menor idade maior densidade parasitária na gota espessa, informações similares às pesquisas de Bosier et al (2002) e Trape (1985). Apesar de que a avaliação da percepção de gravidade das crises de malária seja altamente subjetiva, as diferenças entre adultos e crianças foram estatisticamente significativas reforçando a hipóteses de que nesta área a malária é uma doença que afeta não somente em número, mas também em intensidade o grupo de crianças com menos de cinco anos os quais têm uma parasitemia maior que aquela encontrada entre os adultos. Nossos dados são diferentes das estatísticas oficiais nas quais a maior incidência de malária no Brasil encontra-se nos grupos etários de 20 a 49 anos. (Ministério da Saúde, 2006). A possível explicação para esta contradição pode dever-se ao fato de que as estatísticas nacionais estão refletindo o que acontece na Amazônia legal como um todo sem levar em conta as especificidades locais especialmente nas pequenas populações ribeirinhas. A malária é uma doença que atinge fundamentalmente adultos de sexo masculino quando se trabalha com populações migrantes (Sawyer 2001, Camargo et al. 1994, Somboon 1998), ou populações de áreas urbanas (Camargo et al 1996, Suárez-Mutis, 1997) ou populações em áreas de conflito produtoras de folha de coca na Amazônia colombiana (Pérez et al 1999). De qualquer forma o Ministério é ciente de que existe uma elevada incidência de malária entre crianças de 1 a 9 anos que merece realização de estudos específicos para desvendar os fatores condicionantes da transmissão nesse grupo etário. (Ministério da Saúde 2006).

Nossos achados nesta população extrativista são similares àqueles de Camargo et al (1999) que estudando malária em uma comunidade ribeirinha em Portochuelo, Rondônia, mostraram que crianças com menos de 16 anos tiveram maior risco de adoecer por malária e salientaram que a presença de casos entre menores de 5 anos indicava transmissão intradomiciliar. Na terra indígena Yanomami, em uma área com presença de infecção assintomática no rio Orinoco, a malária foi mais freqüente entre crianças menores de 10 anos (Marcano et al 2004) e na Amazonia Venezuelana, na aldeia Coyoweteri na bacia do rio Orinoco, o estudo de Laserson et al (1999) mostrou que a chance de ter malária entre as crianças com menos de 4 anos foi 5,7 vezes maior quando comparado com os grupos etários. Essas diferenças foram estatisticamente significativas.

A diferenciação por gênero dos casos de malária na área também merece destaque. Observa-se uma mudança na epidemiologia da malária nesta área que passou de uma proporção homem-mulher de 1,78 no período de 1992-1998 para 1,14 de 1999-2004. Nessas épocas os homens adoeciam mais que as mulheres. Durante a coorte conseguimos estabelecer que apesar de existirem diferenças, com

um maior porcentual de casos entre as mulheres, essa diferença não foram estatisticamente significativas. Iguais resultados foram obtidos por Camargo et al. (1999) estudando populações ribeirinhas e por Branch et al (2005) que ao pesquisar a diferença entre vigilância passiva e busca ativa de casos de infecção pelo Plasmodio encontraram que não houve associação entre gênero e malária numa área suburbana da periferia de Iquitos na Amazônia peruana. Esses resultados discordam com os estudos entre migrantes em que são os homens que constituem o grupo de maior risco, (Camargo 1994, Sawyer 2001) e entre população produtora de folha de coca (Pérez et al 1999), o que classificou esta malária como uma doença ocupacional naquelas áreas.

Os resultados do estudo retrospectivo também permitiram sugerir a hipótese de que as áreas de piaçabais seriam espaços determinantes da produção da malária nesta região. Os treze anos de informações retrospectivas mostraram que 77,1% dos casos registrados no rio Padauri ocorreram nas áreas de extrativismo de piaçaba enquanto que 22,9% foram registrados longe das áreas de piaçabais. Foi encontrado também um risco 2,13 vezes maior de que os casos de *P. falciparum* ocorreram nas áreas de piaçaba comparado com outras áreas (IC=1,60-2,84, $p < 0,001$). Os resultados do estudo de coorte mostraram que o risco de adoecer por malária foi 2,23 vezes nas áreas dos piaçabais quando comparado com as áreas longe deles (RR=2,23, IC=1,63-3,04, $\chi^2_{MH}=30,68$, $p < 0,001$) assim como o risco de adoecer por *P. falciparum* nas áreas próximas dos piaçabais foi 17,3 vezes maior quando comparado com o *P. vivax*. Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$). Assim, existe uma maior proporção de casos de malária na parte alta e média do rio Padauri. A hipótese de que as áreas de extrativismo de piaçaba seriam espaços determinantes da produção da malária na área do rio Padauri foi confirmada no estudo de coorte. Porém a força da associação dos casos de *P. falciparum*, foi muito maior quando realizado o estudo de coorte comparado com o estudo retrospectivo permitindo observar a grave situação epidemiológica presente.

Não foi encontrada associação entre malária e ser piaçabeiro ou patrão da piaçaba quando comparados com outras ocupações na área. Este fato, que pode parecer contraditório poderia ser explicado pela dinâmica populacional do extrativismo da piaçaba. Ser piaçabeiro ou patrão da piaçaba não é um emprego formal. Trata-se de uma ocupação. Os moradores deste rio têm uma vocação como povos extrativistas de pelo menos 100 anos; inicialmente era a seringa, depois a piaçaba. Atualmente está existindo uma crise na quantidade de palmas para a extração nas áreas não indígenas do rio Padauri o que está levando os moradores a se deslocarem para outras áreas (rio Preto ou ainda na área indígena Yanomami

extraindo ilegalmente a piaçaba), para a periferia da cidade de Barcelos procurando outros tipos de empregos informais, ou dedicam-se a outra atividade extrativista, como a captura de peixe ornamental. O extrativismo da piaçaba é na verdade uma ocupação familiar na qual estão envolvidos diretamente os homens chefes de famílias que passam a maior parte do tempo dentro do piaçabal, as mulheres mais jovens que acompanham aos seus maridos quando as crianças ainda não têm idade para ir à escola e os meninos de mais de 12 anos, uma vez terminada a quarta série, sem perspectiva de continuarem a estudar em nenhuma das três escolas existentes nas localidades do rio, acompanham seus parentes e tornam-se piaçabeiros desde muito jovens. Quando o período escolar termina e as crianças entram em férias, boa parte das famílias desloca-se até os piaçabais para ajudar no corte da fibra. Tem um grupo de moradores que por diversos motivos como idade, aposentadoria, serem funcionários (professores ou agentes de saúde) ou possuem famílias muito grandes sem ingressos suficientes para ter seu próprio motor, já não costumam ir aos sítios de corte da piaçaba. Assim, a ocupação não funcionaria estritamente como um determinante de risco para malária; nesse sentido a nossa classificação de mobilidade interna no rio, assume este papel de condicionante e podemos observar como 64,1% das pessoas que se deslocam continuamente pelo rio tiveram malária com um risco 1,41 vezes maior quando comparados com os outros padrões de mobilidade. Duarte et al. (2004) trabalhando com ex-migrantes que haviam se tornado agricultores em um assentamento recém conformado no Mato Grosso também não encontrou associações relacionados com a ocupação.

Não foram encontradas associações entre ter tido malária previamente, número de episódios prévios de malária, ter morado em área endêmica ou tempo de moradia na área com o fato de ter tido malária durante o acompanhamento. Como só foram encontradas três pessoas que ocasionalmente usavam mosquiteiro esta variável não foi incorporado à nossa análise. Estes resultados diferem dos de Castilla & Sawyer que estudando fatores associados a malária em Machadinho na Amazônia brasileira (1993) encontraram que o estado socioeconômico das pessoas assim como o conhecimento do comportamento do mosquito eram determinantes para a prevalência da malária. Guthman (2001) no Perú encontrou que os moradores de casas que ficavam muito próximas das coleções hídricas tinham maior risco de desenvolver malária. No estudo de Duarte et al. (2004) em uma coorte em Leonislândia, uma localidade rural de malária hipoendêmica em Peixoto de Azevedo (MG), também não encontraram associação entre malária e outros fatores de risco associados como a falta de uso de mosquiteiros, tempo na área endêmica, caçar ou pescar na noite e alguns indicadores socioeconômicos. Duarte atribuía essa falta de associação à pouca variabilidade dessas características

existente na população de Leonislândia. Conclusões similares foram feitas por Snow & Marsh (1998). Alexander et al. (2005) também não conseguiram relacionar variáveis sócioeconômicas e malária em um estudo realizado na Amazônia colombiana na fronteira com o Brasil. Os resultados das variáveis socioeconômicas mostram também a existência de homogeneidade na população do rio Padauri, fator que pode ter contribuído a inexistência de associações nestes tópicos. Nossos resultados podem também ser devidos, pelo menos em parte, na forma de mensurar, por exemplo, algumas variáveis como o tamanho das frestas nas casas o que poderia ter causado algum grau de confusão entre as variáveis.

Apesar de que 91% dos moradores do rio Padauri tinham tido pelo menos um episódio de malária antes do estudo, só 19% de adultos sabiam que é uma doença transmitida por mosquitos. Estas proporções são muito menores daquelas encontradas por Nauz et al. (2001) na Amazônia peruana em só 34% das pessoas conhecia a forma de transmissão da malária.

Espectro clínico da malária

O espectro clínico da malária vai desde a infecção assintomática até formas graves e complicadas que podem levar ao óbito. (Suárez-Mutis et al. 2005,) Felizmente não encontramos óbito ou doença grave que precisasse de atendimento hospitalar na coorte estudada.

Estima-se que a cada 12 segundos morre uma criança por malária no mundo. A elevada taxa de mortalidade se dá em função do número de pessoas infectadas pelo *P. falciparum* dentro de contextos específicos e não por ser uma doença altamente letal. São aproximadamente de 1,5 a 2,7 milhões de mortes anuais, a maior parte entre crianças e mulheres grávidas (Phillips 2001). O *P. falciparum* é o maior responsável pelo número de óbitos (Phillips 2001, Snow & Marsh 1998). O que faz com que a malária seja grave ou mortal só em uma pequena proporção de casos provavelmente se deve a uma conjunção de fatores que incluem o número de parasitos inoculados, o estado nutricional do hospedeiro, o nível de imunidade adquirida, fatores genéticos intrínsecos do hospedeiro como presença de doença de células falciformes, características do parasita como taxa de crescimento e resistência aos medicamentos antimaláricos e fatores socioeconômicos como acesso aos serviços de saúde e educação básica (Greenwood et al 1991, Lines 1992).

No nosso estudo, o *Plasmodium* predominante foi o *P. vivax* responsável por 88% dos casos de malária e 80% de infecção assintomática. Apesar da existência de descrições que mostram que o *P. vivax* pode ser responsável de doença grave e em alguns casos pode levar ao óbito, especialmente pela ruptura esplênica,

trombocitopenia grave e síndrome de coagulação intravascular disseminada (Kochar et al. 2005, Suárez-Mutis et al. 2005), este parasita não costuma produzir doença letal. A baixa prevalência de *P. falciparum* é provavelmente responsável pela baixa mortalidade –em números absolutos– da malária no Brasil. Os dados do Ministério da Saúde mostram uma queda de 50% da letalidade (de aproximadamente 2 óbitos por cada 1000 habitantes em 2002 para 1 óbito por cada 1000 habitantes em 2005). Anualmente o número médio de óbitos por malária no Brasil é de 100, afeta principalmente indivíduos do sexo masculino e crianças dos 0 a 4 anos embora existam padrões diferenciados para cada área segundo distintos contextos socio-econômicos. (Gabriel 2003). Por outro lado, apesar de existir ainda algumas deficiências na oportunidade do diagnóstico para o início do tratamento adequado, em alguns estados da Federação, em geral comparando com a África onde ocorre o maior número de óbitos no mundo, os pacientes com malária no Brasil têm acesso aos serviços de saúde relativamente rápido não somente com possibilidade de ter diagnóstico precoce, mas também o acesso aos medicamentos que são fornecidos de graça pelo governo, fato que não acontece em outros lugares do mundo.

As descrições da gravidade da doença são subjetivas e varia de paciente para paciente. No entanto ao estabelecer uma medida da percepção de gravidade no nosso trabalho, encontramos que as crianças tiveram sintomas mais evidentes que os adultos com diferenças que foram estatisticamente significativas. De outro lado, 5,9% das pessoas referiram haver sentido só um sintoma, 12,4% de 2 a 3 sintomas e 81,7%, 4 ou mais sintomas. Esta maior “percepção” de gravidade do episódio malárico entre as crianças reforça o fato de que pelo menos nesta área, a malária é uma doença que afeta predominantemente às crianças e que são os adultos que tiveram pelo menos três episódios prévios de malária os que têm maior probabilidade de ter uma infecção assintomática. Karunaweera et al (1998) no Sri Lanka avaliando o espectro e gravidade da malária clínica por *P. vivax*, usando um questionário com 11 sintomas que estão freqüentemente associadas à malária, pediram para registrar de 0 a 3 a gravidade do sintoma (ausente, leve, moderado e intenso). Os resultados, ao comparar uma área endêmica para malária com outra não endêmica, mostram como os moradores de áreas endêmicas têm uma percepção de menor gravidade do episódio malárico quando comparados com aqueles que moram em áreas não endêmicas.

Marcano et al. (2004) encontraram que o sinal mais freqüente de malária foi a febre que esteve presente em 61,5% dos casos do Orinoco (área onde existia infecção assintomática na Venezuela) e em 95,1% dos casos de Mucajai (no Brasil). No nosso estudo 60% das pessoas com malária referiram ter tido febre, sendo que

os adultos referiram febre em 53,5% dos casos enquanto que todas as crianças tiveram febre.

Apesar da subjetividade intrínseca da avaliação da anemia usando parâmetros clínicos, sempre foi a mesma pesquisadora quem realizou as avaliações a partir da segunda visita na área; 22,9% das pessoas avaliadas tiveram anemia clínica na primeira visita, 20,7% na segunda visita, 10,8% na terceira visita e 5,9% na quarta visita. Todos estes pacientes foram tratados com sulfato ferroso. Não realizamos avaliação laboratorial para o diagnóstico de anemia. A malária é uma causa de anemia importante nestas comunidades. No entanto, existem outros fatores condicionantes como o estado de nutrição por uma alimentação precária assim como a presença de parasitas intestinais como o *Necator americano*. Para poder fazer uma avaliação mais rigorosa teríamos que ter procurado outras causas de anemia, o que tornaria um pouco mais complicado o trabalho de campo. A presença de anemia já foi encontrada entre índios Yanomami na fronteira com a Venezuela (Pérez 1998)

A freqüência de esplenomegalia foi muito baixa em todas as visitas e permaneceu na faixa entre 6,6-11,5% das pessoas sem apresentar diferenças entre crianças de 2 e 9 anos e o resto da população. Resultados similares foram encontrados por Ladeia-Andrade no rio Unini e Jaú, no Parque Nacional do Jaú, entre os municípios de Barcelos e Novo Airão; nesse estudo o índice esplênico em crianças de 2 a 9 anos de idade variou de 9,2 a 13,6. Com esses percentuais, o rio Padauri estaria classificado como área de hipo ou mesoendemicidade (WHO 1950). Apesar da alta transmissibilidade da malária no rio Padauri e da presença do parasito há muito tempo, era de se esperar uma maior proporção de esplenomegalia. Provavelmente o acesso precoce a medicamentos seja a causa de este baixo índice esplênico.

Infecção assintomática

No outro lado do espectro clínico, 69 pessoas (36,7%) não apresentaram qualquer sinal clínico da doença no momento do exame ou qualquer sintoma relacionado com malária até 30 dias depois do exame inicial. Tanto a incidência de malária como o risco de ter a infecção assintomática por *Plasmodium* foi maior entre os moradores da área 4 quando comparados com as outras áreas (estatisticamente significativo) e se comparadas as áreas 3 e 4 juntas o risco foi 2,29 vezes maior (IC95% 1,49-3,50, $p < 0,001$). A presença de infecção assintomática na Amazônia é um fato recentemente conhecido. No ano de 1988 o professor Aluizio Prata estudando malária em Costa Marques em populações migrantes que estavam menos de 5 anos na área, encontrou uma parasitemia de

22% entre 344 pessoas. Desses, 36 eram assintomáticos no momento do inquérito, mas 19 desenvolveram sintomas de malária nos seguintes dois dias e 17 permaneceram assintomáticos durante mais de dois dias, sendo que 4 tinham só gametócitos, um era um paciente que havia recebido tratamento incompleto, 2 migraram e conseguiram ser acompanhados, 6 desenvolveram malária nos seguintes 3 a 6 dias e na verdade só um permaneceu sem sintomas após 7 dias de acompanhamento. (Prata et al. 1988). Nos últimos anos, diferentes grupos de pesquisa estão mostrando uma situação diferente. Em 1994, Balthazar-Guedes et al. já assinalavam que moradores de áreas de alta transmissão podiam estar "evitando" a doença depois de experimentar várias infecções pelo *Plasmodium*. Andrade et al. (1995) trabalhando com garimpeiros em Peixoto de Azevedo encontraram uma prevalência de 20,5% (20/98) de pessoas infectadas com *Plasmodium*, das quais 70% (14/20) eram assintomáticas, 5, com *P. falciparum*, 7 com *P. vivax* e 2 com *P. malariae*. Fontes (2001) pesquisando populações de garimpeiros em Apiacás demonstrou que 41,8% pessoas (38/329) permaneceram assintomáticas em um período que variou de 3 a 47 dias (mediana de 5 dias) e deles 14 permaneceram sem sintomas depois de 15 dias de acompanhamento. Na fronteira entre Brasil e a Venezuela, Marcano et al (2004) encontraram uma prevalência de 38,5% e 4,9% em duas comunidades Yanomami com diferentes níveis de transmissão na Venezuela e no Brasil, respectivamente. Esses estudos usaram a gota espessa como técnica de diagnóstico da parasitemia. Estudos mais recentes usando técnicas moleculares estão mostrando que a infecção é mais freqüente do que parecia. Scopel (2003) usando a técnica da PCR nas mesmas amostras de Fontes (2001) encontrou que 27,3% eram positivas para o *Plasmodium* (144/527); nos estudos de Alves et al (2002) em Portochuelo e Ji Paraná (Rondônia) a prevalência de infecção assintomática variou entre 6,4% e 64,8% e Ladeia-Andrade (2005) demonstrou entre populações ribeirinhas agrícolas do rios Jaú e Unini, uma prevalência de 31,3% depois de 30 dias de acompanhamento. Uma síntese destes e outros trabalhos publicados na América latina encontram-se na tabela 36. Os estudos de Alves et al. (2005) também mostraram como os portadores assintomáticos podem ser fonte de infecção para os anofelinos transmissores.

O estudo dos fatores condicionantes da infecção assintomática é de extrema importância para definir os mecanismos desse fato por um lado, e por outro para a tomada de medidas adequadas de controle. Os trabalhos de Fontes (2000) entre garimpeiros mostram como as pessoas com mais de 28 anos tiveram mais chance de ter parasitemia sem doença, se bem, que esta mostra pode ter certo viés dado que ele trabalhou com população adulta. No entanto a pesquisa de Alves et al.

(2002) mostra como a chance de ter uma infecção assintomática foi 6,67 vezes maior nos adultos de mais de 40 anos quando comparados com crianças de menos de 5 anos, e ao dividir o grupo entre menores de maiores de 15 anos, a chance foi de 5,82 vezes maior nos adultos que nas crianças com diferenças que foram estatisticamente significativas. Nossos dados mostram como as pessoas com mais de 20 anos tiveram uma maior probabilidade de ter infecção assintomática quando comparado com os outros grupos.

Outros fatores condicionantes foram bem estabelecidos por Fontes (2000) que demonstrou que quem estava mais tempo na área endêmica, o número de meses decorridos após o primeiro episódio de malária na vida assim como o número de meses decorridos após o último episódio de malária estiveram associados com maior chance de ter uma infecção assintomática por *Plasmodium* entre garimpeiros no Mato Grosso. Já os estudos de Alves (2002) apontam para achados similares no sentido de que as pessoas que tinham morado mais tempo na Amazônia nas localidades de estudo, tiveram maior chance de ter infecção assintomática. Na nossa área de estudo, a maior parte dos moradores ou nasceram no rio Padauri (71,8%) ou em outro local do município de Barcelos (77,1%), o que poderia estar agindo como um fator de confusão pela escassa variabilidade. Esta pode ser provavelmente a causa de não encontrarmos associação entre o tempo de viver na localidade e infecção assintomática.

Apesar de que na análise bivariada as variáveis de sexo (masculino), idade (entre 21 e 40 anos) da localidade (área 4), padrão de mobilidade (padrão 2), ocupação (piaçabeiro), tempo desde a última malária (entre 1999 e 2002) e número de malárias prévias (4 ou mais episódios pregressos) estiveram estatisticamente associadas à infecção assintomática nesta área, na análise multivariada que controla possíveis interações entre variáveis só a idade, localidade e o padrão migratório se mantiveram dentro do modelo como fatores associados à infecção assintomática. O risco de ter infecção assintomática entre o grupo de idade de 21 a 40 anos foi 1,79 vezes comparados com as outras faixas etárias, de 2,48 vezes entre aqueles que se mobilizam permanentemente pelo rio quando comparados com os outros padrões e de 1,3 nos moradores da área 4 comparados com as outras áreas (também estatisticamente significativas).

A gota espessa continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de malária. Todavia, esta não tem sensibilidade suficiente para a detecção de portadores de infecção assintomática, nem sequer quando se tenta aumentar a sensibilidade ao ler 500 campos microscópicos como foi realizado nesta pesquisa. A concordância encontrada entre microscopistas experientes ($K=0,42$), foi muito baixa e também foram achadas diferenças na sensibilidade segundo a estação, sendo que na época

das chuvas foi maior quando comparada com a estação seca (26,5% vs. 11,7%). Nossos achados são similares aos de Coleman et al. (2002) os quais compararam microscopistas de campo e em condições ideais e encontraram que no campo apesar da boa especificidade da gota espessa, a sensibilidade foi muito baixa em áreas de infecção assintomática no oeste da Tailândia. Sendo assim, fica demonstrado que a gota espessa não é um bom método de diagnóstico da infecção assintomática pelo que é necessário então usar outros métodos como o PCR diagnóstico que aumentou a detecção em 5,9 vezes. Este fato representa um desafio devido à dificuldade de coletar amostras de sangue total na rotina dos programas de malária para extração de DNA e PCR. Dados preliminares de nosso grupo demonstram também a baixa sensibilidade do PCR usando amostras de sangue coletadas em papel de filtro. (Gómez et al. 2007).

A presença de infecção assintomática por *Plasmodium* não é nova para a humanidade. No fim do século XIX, Robert Koch, estudando malária na ilha de Java encontrava que a malária era mais freqüente nas crianças que padeciam da forma aguda da doença; "...o sangue daqueles que sobrevivem gradualmente produz algo que após um certo número de anos, pode reduzir e talvez até abolir a invasão de parasitas" (Harrison 1978). A partir de então têm sido inúmeros os relatos relacionados à presença de parasitemia sem sintomas, fundamentalmente devido ao *P. falciparum*. Este evento ocorre nas áreas de maior endemicidade da doença e tem sido extensamente estudada em áreas hiperendêmicas e holoendêmicas da África (Bottius et al. 1996, Bruce et al. 2000, Greenwood 1987, Owusu-Agyei et al. 2001, Soe-Soe et al. 2001, Owusu-Agyei et al. 2002, Mayor et al. 2007, Trape et al. 1994) mas também em áreas de malária instável e sazonal no mesmo continente (Elhassan et al. 1995, John et al. 2005, Missinou 2003) assim como fora desse continente (Mehlotra et al. 2002, Saul et al. 1997, Vinetz 2002).

Há evidências que existem dois estágios para o desenvolvimento da imunidade adquirida: a imunidade clínica e a imunidade antiparasitária. Parece que é a imunidade clínica a primeira em ser desenvolvida. Esta imunidade adquirida parece ser espécie-específica, estágio-específico e mais efetiva se ocorre uma nova reinfeção com genótipos homólogos àqueles já experimentados (Snow & Marsh 1998, Kun 2002, Rogier 1999, Smith 1999c) sendo capaz de controlar a doença assim como a densidade parasitária. A imunidade clínica desenvolve-se lentamente durante a infância e a adolescência.

Tabela N.36
Estudos realizados em infecção assintomática por *Plasmodium* nas Américas.

Autores	Data	Lugar	Tipo de Estudo	Exame		Acompanhamento	N	% infecção assintomática	
				GG	PCR				
Prata, 1988	1986	Costa Márques	Seccional	Sim	Não	7 dias	344	1,3%	
Marcano, 2004		Alto Orinoco (Venezuela) e	Seccional	Sim	Não			407	25/65(38,5%)
		Alto Mucajai (Brasil)						101	2/41(4,9%)
Pérez, 1998	1992	Mavaca-Venezuela	Seccional	Sim	Não	-	103	1,9%	
Laserson, 1999	1993-1994	Ríos Orinoco e Atabapo Venezuela	Seccional-sucesivos	Sim	Não	3-8 semanas	1309	P vivax=43%	
Andrade, 1995	1995	Peixoto de Azevedo (Central Brazil)	Seccional	Sim	Não	48 horas	98	14/20 (70%)	
Gonzales, 1997	1996	Buenaventura, Colômbia	Seccional	Sim	Não	-	319	18/27 (67%)	
Fontes, 2001	1996	Garimpo Satélite-Apiacás-MT	Seccional	Sim	Sim	72-120 horas	527	38/91(41,8%)	
Scopel, 2003*	2003							144/527(27,3%)	
Suárez-Mutis, 2000	1997	Rio Apaporis-Amazonia-Colomb	Seccional	Sim	Não	7 dias	37	8/37 (21,6%)	
Roper, 2000	1997-1998	Loreto, Peru	Seccional	Sim			1095	26/1095 (2,4%)	
Camargo, 1999		Portuchuelo	Seccional	Sim	Não	5 dias	157	3 (9,4%)	
Andrade, 2001	2000	Oeste do Estado do Acre	Relato de caso	Sim	Não	6 meses	1	-	
Andrade, 2001	2000	Cruzeiro do Sul-Acre	Relato de caso	Sim	Não	3 meses	1	-	
Ladeia-Andrade, 2005	2003-2004	Rios Unini e Jaú. Médio Rio Negro-Amazonas	Seccional-sucesivos	Sim	Sim	30 dias 150 dias	540	45(31,3%)	
								36 (25%)	
Alves, 2002	1999-2002	Ji Paraná-Rondônia	Seccionais sucesivos	Sim	Sim	30 dias	172	29(16,9% GE) 83(64,8% PCR)	
	1999-2002	Portochuelo	Seccional	Sim	Sim		175	6(4,2 GE) 45(31,7% PCR)	
Branch, 2005	2003	Zungarococha, Iquitos, Perú	Longitudinal dinal	Sim	Não	30 dias	573	P. vivax =76% P. falciparum = 59%	
Rosharanvan		Perú					819	38(4,6% GE) 144(17,6% PCR)	

O desenvolvimento de imunidade anti-parasitária ocorre mais tardiamente e observa-se uma redução da densidade de parasitas até que muitas vezes chega a estar abaixo do limiar de detecção da gota espessa. No entanto a esterilização completa raramente é atingida, nem sequer nas áreas holo e hiperendêmicas da África (Trape 1994, Smith et al. 1999a, 1999b.). Tratar portadores assintomáticos nas áreas de holo ou hiperendemicidade pode aumentar o risco de malária na época onde aumenta a transmissão de casos (Owusu-Agyei et al 2002b).

Ainda hoje, temos uma compreensão incompleta de como opera o mecanismo de aquisição natural de imunidade à malária (Druilhe & Perignon 1997, Zambrano-Villa 2002). Existem poucas dúvidas de que a razão pela qual a malária grave e complicada está concentrada basicamente no grupo de crianças com menos de 5 anos nas áreas de intensa transmissão de *P. falciparum* classificadas como estáveis, é devido a que os adultos adquiram imunidade protetora à doença (Trape 1994, Snow & Marsh 1998, Hviid 2005). Nessas áreas os adultos podem continuar experimentando episódios esporádicos de malária, mas a doença letal é rara e compromete mais às mulheres na primeira ou segunda gravidez. Fortes evidências sugerem que a proteção contra malária depois de uma exposição natural ao *P. falciparum* é mediada fundamentalmente por IgG (Hviid 2005). Nos últimos anos, uma maior evidência está apontando para a importância dos antígenos clonalmente variantes de superfície (VSA) codificados pelo parasita e que se encontram na superfície dos eritrócitos infectados e que são o principal alvo da resposta IgG montada pelo hospedeiro (Hviid 2005). Estes antígenos formam famílias das quais a mais conhecida é PfEMP1. Estudos feitos no Quênia mostraram que nas pessoas em que os VSA são pobres ou raramente reconhecidos predomina a malária não complicada e infecção assintomática em pessoas semi-ímmunes enquanto aqueles com antígenos VSA são freqüentes e altamente reconhecidos estão associados com malária grave (Bull 1999).

Outro fato é que diferenças na exposição ao *P. falciparum* resulta em diferentes manifestações clínicas de malária grave (Snow et al. 1997, Arnot 1998), diferentes incidências por grupo de idade e diferentes taxas de aquisição de premunição (Trape & Rogier 1996, Filion 2006, Snow et al. 2005). A velocidade com que a imunidade clínica é adquirida é dependente da freqüência da exposição ao parasito desde o nascimento (Snow & March 1998, Baird 1991). Há evidências que sugerem que em indivíduos semi-ímmunes a diversidade genética do parasita é um obstáculo para adquirir mecanismos de defesa imune (Contamin 1996). Em malária experimental em humanos, infecção primária por uma cepa produz resposta imune protetora contra essa cepa, mas não contra a infecção por outra cepa. (Rogier et al. 1993, Al-Yaman et al. 1997, Babiker 1999, Trape et al. 2002).

Outros estudos apontam a importância de polimorfismos genéticos do hospedeiro para o desenvolvimento de imunidade clínica e/ou esterilizante. Estes trabalhos, entretanto ainda têm resultados controversos em diferentes lugares do mundo (Stirnadel et al. 1999, Beiguelman et al. 2003, Burst 1999, Mombo 2003, Silva 2002)

Embora o *P. vivax* seja o responsável por aproximadamente 50% dos casos de malária fora da África e 10% nesse continente, (média estimada de 75 milhões de episódios por ano), (Sina 2002), estudos sobre a aquisição de imunidade contra infecções pelo *P. vivax* são ainda escassos. Em pesquisa desenvolvida em Papua Nova Guiné, em área com infecção assintomática por *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*, Bruce et al (2000 a, b) examinaram crianças e adultos para determinar se existiam diferenças na dinâmica e duração de cada espécie entre diferentes grupos de idade fazendo gotas espessas a cada três dias durante 61 dias. Encontraram que a superinfecção com mais de uma espécie por paciente era comum nesta área, e que a duração dos episódios de cada espécie variavam amplamente entre os indivíduos. As infecções tardavam geralmente mais tempo entre as crianças, mas duravam só alguns dias entre os adultos. As infecções pelo *P. falciparum* demoram em média até 48 dias entre crianças de 4 anos mais só 12 dias entre adultos. As infecções pelo *P. vivax* têm uma duração menor, de 15 dias entre crianças de 4 anos e de 6 dias nos adultos. Provavelmente esta variação pode ser devida à imunidade adquirida com a idade resultado de múltiplas infecções. Esta diferença é consistente com a hipótese de que a imunidade contra o *P. vivax* é adquirida mais rapidamente quando comparada com o *P. falciparum* (Bruce et al 2000a). Nas áreas nas quais tanto o *P. falciparum* quanto o *P. vivax* estão circulando simultaneamente é possível que exista uma interação entre as duas espécies assim como imunidade cruzada (Maitland 1997, Snounou & White 2002).

Devido que a malária por *P. vivax* ocorre principalmente sob condições de baixa a moderada transmissão quando comparado com os níveis africanos, as populações que vivem em áreas endêmicas para *P. vivax* normalmente adquirem relativamente baixos níveis de imunidade. Como acontece também com a malária por *P. falciparum* a imunidade protetora adquirida por exposição ao *P. vivax* é o resultado da experiência de uma sucessão de infecções em curto tempo. Onde as intensidades de transmissão do *P. vivax* são relativamente mais altas, como em Papua Nova Guiné, uma maior proporção de imunidade protetora (fundamentalmente imunidade clínica) pode ser atingida pelos 10 a 15 anos. Parece ser que taxas de inoculação tão baixas quanto 2 a 3 inoculações de parasitas ao ano, sejam suficientes para que a prevalência do *P. vivax* comece a declinar. Na maior parte das áreas onde o *P. vivax* é prevalente, raramente alcança-se altos

níveis de imunidade efetiva contra este parasita. No entanto, certos graus de imunidade são encontrados. Os sintomas agudos de infecção por *P. vivax* como febre, cefaléia e astenia podem ser significativamente menores depois de vários episódios clínicos (Carter & Mendis 2002). Também tem sido descrita ampla diversidade genética do *P. vivax* em áreas de transmissão intensa (Cui 2003).

Dinâmica da transmissão segundo a sazonalidade

A malária no Brasil é predominantemente sazonal (Ministério da saúde 2006, Rey, 2002, Suárez-Mutis et al. 2005, Ladeia Andrade 2005, Souza-Santos 2002, Klein 1990). No nosso estudo também foi clara a sazonalidade da malária tendo um incremento dos casos no início da estação das chuvas. Encontramos diferenças na sazonalidade da infecção assintomática sendo que foi maior na época da estação seca (20,4% e 24%) e menor na época das chuvas (13,3%, 8,2), com diferenças que foram estatisticamente significativas. É interessante ver como a infecção assintomática tem prevalência menor quando se encontra o maior número de pacientes com manifestações clínicas de malária. A maior parte dos estudos publicados enfatiza a determinação da prevalência da infecção assintomática. Encontramos poucos estudos em que fosse feita uma avaliação da sazonalidade da infecção assintomática. As descrições de Alves et al. (2002) não encontraram esta associação que já foi relatada em algumas áreas endêmicas da África (Babiker 1998a, 1998b, Roper 1998, Theander 1998).

Segundo Fernandes da Mota (1992), na floresta Amazônica intacta raramente são encontradas as condições ideais para a formação de criadouros de *An. darlingi*. As águas dos igarapés são em geral muito ácidas, densamente sombreadas e correntes. A maior parte dos lagos são muito ácidos e não permitem o crescimento do vetor. Na Amazônia o *An. darlingi* é o principal agente transmissor da malária (Deane 1986, Deane et al. 1988, Oliveira-Ferreira et al. 1990, Tadei et al. 1998, Tadei & Thatcher 2000, Silva et al. 2006). *An. triannulatus*, *An. braziliensis*, *An. nuneztovari* e *An. oswaldoi* já foram encontradas infectadas com *Plasmodium falciparum* e/ou *P. vivax*, assim poderiam estar envolvidas na transmissão da malária como vetores secundários (Oliveira-Ferreira et al. 1990, Rosa-Freitas et al. 1998, Branquinho et al. 1996). No rio Padauri, observamos que o *An. darlingi* foi o principal vetor encontrado. Embora não tenhamos feito estudos de infectividade, os resultados tanto dos casos de malária quanto nos infectados assintomáticos mostram que é na área 4 onde há maior risco de contrair o *Plasmodium* e é precisamente nesta área em que a chance de encontrar *An. darlingi* foi 46 vezes maior quando comparadas com as outras áreas. Sendo o *An. darlingi* o mosquito mais frequentemente encontrado infectado com esporozoítos de

qualquer uma das três espécies de plasmódios presentes no Brasil, assim como uma alta taxa de sobrevivência quando comparado com os outros anofelinos (Kiszewski et al. 2004) não temos dúvida de que é o principal transmissor da malária no rio Padauri.

Apesar de que na maior parte do país, o *An. darlingi* é responsável pela transmissão da malária no peridomicílio e no início da noite (Deane et al. 1986, Deane et al. 1988, Lourenço-de-Oliveira et al. 1989, Consoli & Lourenço-de-Oliveira 1994, Souza-Santos 2002) no nosso estudo o comportamento foi fundamentalmente endofílico. A figura N. 21 mostra como nas áreas 2 e 3, o ciclo nictemeral do *An. darlingi* é unimodal enquanto na área 4 é bimodal com dois picos crepusculares, um matutino e outro vespertino, com atividade durante toda a noite; na área 1, a quantidade de transmissores coletados foi tão pouca que não apresentou um padrão determinado e se perdeu no viés da epidemiologia de pequenos números. Dos *An. darlingi* capturados, 83,8% foram encontrados picando no interior dos domicílios mostrando como no rio Padauri o vetor tem hábito de endofagia.

O mesmo padrão foi observado na estação das chuvas quando foram encontrados mais mosquitos picando dentro dos domicílios; nesta época ocorreu maior número de casos de malária na região. No fim do período de estudo observamos uma notória diminuição nos vetores coletados, incluindo na área 4, onde sempre houve abundância de captura de anofelinos. Dois fatores poderiam ter contribuído para essa diminuição no número de anofelinos coletados. Por um lado, durante a última captura na época seca houve um pequeno "inverno" com grandes tempestades e chuvas fortes que se por um lado impediram realizar as coletas programadas em todas as áreas, por outro, muito provavelmente, com as fortes chuvas as larvas foram arrasadas dos criadouros. De outro lado, desde que foram feitas as primeiras negociações com a Gerência de Endemias (FUNASA na época do início do estudo) para desenvolver esta pesquisa, ficou conveniado que as ações de controle de malária continuariam sendo realizadas por parte do município. O fato de ter pesquisadores na área permanentemente pode ter contribuído para que o município realizasse as ações de borrifação intradomiciliar assim como termonebulização. Durante a visita para pesquisa entomológica na segunda estação seca a equipe do município estava borrifando e termonebulizando na área.

Assim como em outras áreas do mundo, no rio Padauri coexistem os dois principais parasitas responsáveis pela malária humana: O *P. falciparum* e o *P. vivax*. As estratégias dos programas de saúde no mundo, em geral, estão dirigidas ao controle das duas endemias. No entanto usam as mesmas medidas para dois

parasitas que são biologicamente diferentes. Para Sattabongkot (2004) a dificuldade de controlar o *P. vivax* apresenta vários desafios:

- O desenvolvimento biológico do *P. vivax* é único com a produção precoce de gametócitos e a geração dos hipnozoítos no fígado que são responsáveis pelas recaídas da doença.
- A resposta do *P. vivax* a alguns antimaláricos difere quando comparado com *P. falciparum*.
- A maior parte dos recursos financeiros no mundo estão dirigidos à pesquisa com o *P. falciparum* negligenciando a importância de se estudar o *P. vivax*.

O Cenário apresentado é complicado para o controle da malária. Qualquer estratégia que se adote deve ser necessariamente integrada (Pampana 1966, McKenzie 2002). No entanto, é necessário diferenciar duas situações no nosso estudo: a malária produzida nas áreas 3 e 4 e aquela das áreas 1 e 2. A malária das áreas dos piaçabais, no extremo do rio, próximo da área Yanomami apresenta uma situação complexa. O combate ao mosquito é impraticável usando os métodos habituais como termonebulização ou borrifação intradomiciliar. O habitat natural do *An. darlingi* é a floresta aonde os piaçabeiros chegam a estabelecer moradias que não oferecem qualquer proteção contra este vetor. Se bem, que o fato de ter este anofelino o hábito da endofagia faz pensar que o uso de mosquiteiros impregnados pode ser de utilidade, dado que nas colocações normalmente as pessoas vão dormir cedo, esta medida por se só não é suficiente para controlar a endemia. Os trabalhos de Alexander et al. (2005) mostraram um efeito protector no uso de mosquiteiros impregnados com deltametrina na Amazônia colombiana. De outro lado, apesar de que não tivemos muito sucesso na procura dos criadouros permanentes e só encontramos algumas coleções que modificaram-se com a sazonalidade, este é um obstáculo para o controle da malária na área. Uma adequada estratégia educativa, junto com a possibilidade de manter um microscopista, ou pelo menos um agente de saúde treinado na leitura de provas rápidas e na entrega de tratamentos adequados, em conjunto com o uso de mosquiteiros, poderiam ser uma possibilidade para o controle. A busca ativa semanal de casos através de agente de saúde bem treinado, é uma estratégia possível e já foi usada com sucesso em outros lugares onde a malária tinha um comportamento similar (Pithan 2002, Suárez-Mutis 2000). No controle da malária as ações devem ser sustentáveis no tempo, o que não é fácil especialmente em áreas focais onde existe maior intensidade de transmissão como é o caso das áreas 3 e 4 do rio Padauri. Neste lugar a borrifação intradomiciliar não tem razão, exceto

para Nova Jerusalém, onde já existem algumas casas em melhores condições que permitem a borrifação.

Nas áreas 1 e 2 o desafio é outro. Primeiro, a malária é ocasional e ocorre em surtos que um bom sistema de vigilância epidemiológica comunitário pode detectar (Macauley 2005). O município teria de investir na vigilância através do Distrito Sanitário Especial Indígena. Além disso, a aparente proximidade com Barcelos permite a tomada de medidas corretivas oportunas. A qualidade das moradias, com a maior parte das casas com menor possibilidade de contato com o vetor facilita a borrifação intradomiciliar com inseticidas com suficiente residualidade para manter afastados os anofelinos (Roberts 1997). Uma estratégia possível em todas as áreas onde existem casas permanentes seria o melhoramento das moradias usando janelas e portas teladas assim como o fechamento das frestas para evitar ao máximo o contato do homem com o vetor. A melhoria das condições de vida dos moradores das áreas endêmicas junto com adequados programas de controle tem permitido diminuir a incidência da malária em outros lugares do mundo (Erhart et al. 2004).

Conclusões

- Nossos resultados demonstram que a região do rio Padauri é uma área de alta transmissão das duas espécies de Plasmodios que com maior frequência parasitam ao homem nas Américas: o *P. vivax* e o *P. falciparum*.
- A epidemiologia da malária tem mudado nos últimos 13 anos na área, sendo que inicialmente era mais freqüente em homens adultos e atualmente são as crianças as mais afetadas e as mulheres estão aumentando o percentual de contribuição na "carga da doença".
- A espécie de *Plasmodium* mais prevalente na década anterior era o *P. falciparum* e atualmente é o *P. vivax*.
- Não foram encontrados óbitos nem internações devidas à malária, mas a doença tende a ser mais grave entre as crianças que nos adultos e existe também infecção assintomática em níveis importantes.
- A malária é sazonal e têm tendência a ocorrer no início do período das chuvas e no final dos mesmos. A infecção assintomática, ao contrario é mais freqüente durante o período da estação da seca.
- O principal vetor é o *An. darlingi* que apesar de ter sido coletado em todas as localidades, sua freqüência é muito maior nas comunidades mais afastadas da desembocadura do rio Padauri no rio Negro, nas áreas próximas aos grandes piaçabais. Nesta área da Amazonia o *An. darlingi* tem hábito endofágico predominante.
- Os criadouros dos anofelinos foram difíceis de serem encontrados, apesar da ampla busca e foram achados, não somente com condições ecológicamente propícias, mas variando o número de anofelinos de uma estação para outra.
- O principal determinante de risco para a transmissão do parasita tem a ver com a localização geográfica, pois foram as pessoas que moram nas localidades mais próximas dos piaçabais as que tiveram mais casos de malária e de infecção assintomática. Nesses mesmos lugares o *An. darlingi* foi encontrado em maior abundancia picando dentro dos domicílios e apesar da existência de criadouros temporários, foi aí onde se encontraram as maiores coleções hídricas com larvas de anofelinos.
- Existem grandes diferenças tanto na presença de malária quanto da infecção assintomática a poucos quilômetros de distância na mesma área. Diversas situações de malária foram observadas em um espaço geográfico limitado.
- Tudo indica que a presença de infecção assintomática nas comunidades do rio Padauri é produto da imunidade clínica adquirida devida à maior exposição à infecção por Plasmodium dos habitantes das áreas mais próximas dos piaçabais onde a transmissão é mais intensa.

Bibliografia

- Agabani HMM, El Hag IM, El Toum IA, Satti M & El Hassan AM 1994. Fluorescent microscopy using a light microscopio fitted with an interference filter for the diagnosis of malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 88:61.
- Albuquerque B & Suárez-Mutis MC Malária. Em: *Espaço e doença: um olhar sobre Amazonas*. Iñiguez L & Toledo L. (compiladores). Atlas de geografia médica. Ed. Fiocruz. Rio de Janeiro. 1998.
- Alecrim MGC, Alecrim W, Macedo V.1999. *Plasmodium vivax* resistance to cloroquina (R2) and mefloquina (RS) in Brazilian Amazon Region. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* 32:67-68
- Alexander N, Rodriguez M, Pérez L, Caicedo JC, Cruz J, Prieto G, Arroyo JA, Cotacio MC, Suarez M, de la Hoz F, Hall A 2005. Case-control study of mosquito nets against malaria in the Amazon region of Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 73:140-148.
- Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LHP, Camargo EP 2002. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native Amazonian population. *Am J Trop Med Hyg* 66:641-648.
- Alves FP, Gil LH, Marrelli MT, Ribolla PEM, Camargo EP, Silva LHP 2005 Asymptomatic carriers of *Plasmodium* spp, as infection source for malaria vector mosquitoes in the Brazilian Amazon. *J Mel Entomology*42: 777-779.
- Al-Yaman F, GentonB, Reeder JC, Anders RF, Smith T, Alpers MP 1997. Reduced risk of clinical malaria in children infected with multiple clones of *Plasmodium falciparum* in a highly endemic area: a prospective community study. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 91:602-605.
- Andrade ALSS, Martelli CMT, Oliviera RM, Arias JR, Zicker F, Pang L 1995. High prevalence of asymptomatic malaria in Gold Mining areas in Brazil. *Clin Infect Dis* 20:467.
- Arai M, Mizukoshi C, Kubochi F, Kakutani T, Wataya Y 1994. Detection of *Plasmodium falciparum* in human blood by nested polymerase chain reaction. *Am. Trop Med Hyg* 51:617-626.
- Arnot D 1998. Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. Clone multiplicity of *Plasmodium falciparum* infections in individual exposed to variable levels of disease transmission. *Trans Roy Trop Med Hyg* 92:580-585.
- Arruda ME 1991. A malária em populações indígenas na Amazônia brasileira: possíveis inter-relações entre as malárias humana e simiana. Ph Thesis. Fiocruz/Rio de Janeiro. 110p
- Avila, SLM, Leandro MM Arruk VG, Carvalho NB, Oliveira MS, Sanchez MCA, Boulos M, Ferreira AW. 1994a. Evaluation of different methods for Plasmodia detection in well defined population groups in an endemic area of Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S Paulo* 36:157-162.
- Avila, SLM 1994b. Avaliação do desempenho de métodos de laboratório no diagnóstico da malária humana: sugestões para normatização. PhD Thesis. Instituto de Ciência biomédica da Universidade de São Paulo.
- Ávila SLM & Ferreira AW 1996. Malaria diagnosis: a review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 29:431-443.
- Avila SLM & Ferreira AW 2000. An appraisal of laboratory methods addressing roll back malaria. *Ciência e Cultura Journal of the Brazilian Association for the advancement of Science*. 52(4/5):220-229.
- Astagneau P, Roberts JM, Steketee RW, Wirima JJ, Lepers JP, Deloron P 1995. Antibodies to a *Plasmodium falciparum* blood-stage antigen as a tool for predicting the protection levels of two malaria exposed populations. *Am J Trop Med Hyg* 53: 23-28.

- Babiker HA 1998. Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. *Plasmodium falciparum* population in the unstable malaria area of eastern Sudan is stable and genetically complex. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 92:585-589.
- Babiker HA, Muhsin AMA, Ranford-Cartwright LC, Satti G, Walliker D 1998. Characteristics of *Plasmodium falciparum* parasites that survive the lengthy dry season in eastern Sudan where malaria transmission is markedly seasonal. *Am J Trop Med Hyg* 59: 582-590.
- Babiker HA, Ranford-Cartwright, Walliker D 1999. The epidemiology of multiple *Plasmodium falciparum* infections. 3. Genetic structure and dynamics of *Plasmodium falciparum* infections in the Kilombero regions of Tanzania. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 93: suppl1:11-14
- Baird JK, Jones TR, Danudirgo EW, Annis BA, Bangs MJ, Basri H, Purnomo, Masbar S 1991. Age-dependent acquired protection against *Plasmodium falciparum* in people having two years exposure to hyperendemic malaria. *Am J Trop Med Hyg* 45:65-76.
- Baird JK 2000. Resurgent malaria at the millennium: control strategies in crisis. *Drugs* 59:719-743.
- Balthazar-Guedes HC, Ferreira-da-Cruz MF, Daniel-Ribeiro CT 1994. Living and avoiding malaria infection in endemic areas of the Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 89:301-302.
- Basset MT, Taylor P, Bvirakare J, Chiteka F, Govere E 1991, Clinical diagnosis of malaria: can we improve? *J Trop Med Hyg* 94:65-69
- Beiguelman B, Alves FP, Moura MM, Engracia V, Nunes AS, Heckman MIO, Ferreira RGM, Silva LHP, Camargo EP, Krieger H 2003. The association of genetic markers and malaria infection in the Brazilian Western Amazonian region. *Mem Inst Osw Cruz* 98:455-460.
- Boisier P, Jambou R, Raharimalala L, Roux J 2002. Relationship between parasite density and fever risk in a community exposed to a low level of malaria transmission in Madagascar Highlands. *Am J Trop Med Hyg* 67:137-140.
- Bottius E, Guanzirolli A, Trape JF, Rogier C, Konate L, Druilhe P 1996. Malaria: even more chronic in nature than previously thought: evidence for subpatent parasitemia detectable by the polymerase chain reaction. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 90:15-19.
- Branch OL, Casapia WM, Gamboa DV, Hernandez JN, Alava FF, Roncal N, Alvarez E, Perez EJ, Gotuzzo E 2005. Clustered local transmission and asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria infections in a recently emergent hypoendemic Peruvian Amazon community. *Malaria J* 4:27-42.
- Branquinho MS, Araujo MS, Natal D, Marrelli MT, Rocha RM, Taveira FAL, Kloetzel JK 1996. *Anopheles oswaldoi* a potential malaria vector in Acre, Brazil. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 90:233.
- Breman JG 2001. The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants and estimates of the malaria burden. *Am J Trop Med Hyg* 64:1-11.
- Bull PC, Lowe BS, Kortok M, Marsh K 1999. Antibody recognition of *Plasmodium falciparum* erythrocyte surface antigens in Kenya: evidence for rare and prevalent variants. *Infect Immun* 67: 733-739.
- Bruce-Chwatt LJ. 1958. Parasite density index in malaria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 52:389.
- Bruce MC, Donnelly CA, Alpes MP, Galinski MR, Barnwell JW, Walliker D, Day K 2000a. Cross-species interactions between malaria parasites in humans. *Science* 287: 845-847.

- Bruce MC, Donnelly CA, Pacaker M, Lagog M, Gibson N, Narara D, Alpers M, Day KP 2000b. Age and species-specific duration of infection in asymptomatic malaria infections in Papua New Guinea. *Parasitology* 121:247-256.
- Bruce MC, Galinski MR, Barnwell JW, Donnelly CA, Walmsley M, Alpers MP, Walliker D, Day KP 2000. Genetic diversity and dynamics of *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* populations in multiplicity infected children with asymptomatic malaria infections in Papua New Guinea. *Parasitology* 121:257-272.
- Burst RA 1999. Genetics of host response to malaria. *International Journal for Parasitology* 29:973-979.
- Camargo LMA, Ferreira MU, Krieger H, Camargo EP, Silva LHP 1994. Unstable hypoendemic malaria in Rondônia (Western Amazon Region, Brazil): epidemic outbreaks and work-associated incidence in an agro-industrial rural settlement. *Am J Trop Med Hyg* 51:16-25.
- Camargo LMA, Colleto GMD, Ferreira MU, Gurgel SM, Escobar AL, Marques A, Krieger H, Camargo EP, Silva LHP 1996. Hypoendemic malaria in Rondônia (Brazil, Western Amazon Region): seasonal variation and risk groups in an urban locality. *Am J Trop Med Hyg* 55:32-38.
- Camargo LMA, Noroña E, Salcedo JMV, Dutra AP, Krieger H, Silva LHP, Camargo EP 1999. The epidemiology of malaria in Rondônia (Western Amazon region, Brazil): study of a riverine population. *Acta tropica* 72:1-11
- Camargo LM, Colleto GMD, Ferreira MU, Gurgel SM, Escobar AL, Marques AC, Krieger H, Camargo EP, Silva LHP. 1996. Hypoendemic malaria in Rondônia (Brazil, western Amazon region): seasonal variation and risk groups in an urban locality. *Am J Trop Med Hyg* 55:32-38.
- Camargo LM, Noronha E, Salcedo JMV. 1999. Epidemiological of malaria in Rondônia (western Amazonian region, Brazil). Study of riverine population. *Acta tropica*, 72:1-11.
- Camargo EP, Alves P, Silva LHP 1999. Symptomless *Plasmodium vivax* infections in native Amazonians. *Lancet* 353:1415-1416.
- Carter R & Mendis KM. 2002. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clinical microbiology reviews* 15:564-594.
- Castilla RE, Sawyer DO 1993. Malaria rates and fates: a socioeconomic study of malaria in Brazil. *Soc Sci Med* 37: 1137-1145.
- Cevallos T. William. 2001. *Estudo do processo de transmissão da malária humana na sede do município de Barcelos, Estado do Amazonas, Brasil*. Tese de para obter o título de mestre em Medicina Tropical. Departamento de Medicina Tropical. IOC. FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 100p.
- Ciceron L, Jaureguiberry G, Gay F, Danis M. 1999. Development of a *Plasmodium* PCR for a monitoring efficacy of antimalarial treatment. *J Clin Microbiol* 37:35-38.
- Coleman RE, Maneechai N, Rachaphaew N, Kumpitak C, Miller RS, Soyseng V, Thimasarn K, Sattabongkot J 2002. Comparison of field and expert laboratory microscopy for active surveillance for asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in western Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 67: 141-144.
- Consoli AGB & Lourenço-de-Oliveira R 1994. *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil*. Ed. Fiocruz. Rio de Janeiro 225p.
- Contamin HT, Faunder T, Rogier C, Bonnefoy S, Konate L, Trape JF, Mercereau-Puijalon O 1996. Different genetic characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates collected during successive clinical malaria episodes in Senegalese children. *Am J Trop Med Hyg* 54: 632-643

- Cruz O 1913. Relatório das condições médico-sanitárias do valo do Amazonas. *Typo Jorn Comer Casa de Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro.
- Cui L, Escalante A, Imwong M, Snounou G 2003. The genetic diversity of *Plasmodium vivax* populations. *Trends in parasitology* 19:220-226.
- Deane LM 1986. Malaria vectors in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 81 (Suppl. II):5-14.
- Deane LM, Ribeiro CD, Lourenço-de-Oliveira R, Oliveira-Ferreira J, Guimarães AE 1988. Study on the natural history of malaria in areas of the Rondônia State, Brazil, and problems related to its control. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 30:153-156
- Di Santi SM, Kirchgatter K, Brunialti KCS, Oliveira AM, Ferreira SRS, Boulos M 2004. PCR-based diagnosis to evaluate the performance of malaria reference centers. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 46: 183-187.
- Druilhe P & Perignon JL 1997. A Hypothesis about the chronicity of malaria infection. *Parasitology today* 13:353-357.
- Dowling M.A.C. & Shute GT. 1966. A comparative study of thick and thin blood films in the diagnosis of scanty malaria parasitemia. *Bull of the World Health Organization*, 34:249-267.
- Duarte EC, Gyorkos TW, Pang L, Abrahamowicz M 2004. Epidemiology of malaria in a hypoendemic brazilian Amazon migrant population: a cohort study. *Am J Trop Med Hyg* 70:229-237.
- Elhassan I, Hviid L, Jakobsen P, Giha H, Satti GMH, Arnot D, Jensen JB, Theander TG 1995. High proportion of subclinical *Plasmodium falciparum* infections in an area of seasonal and unstable malaria in Sudan. *Am J Trop Med Hyg*53: 78-83.
- Erhart A, Thang ND, Bien TH, Tung NM, Hung NQ, LX Hung, Tuy TQ, Speybroeck N, Cong LD, Coosemans M, D'Alessandro U 2004. Malaria epidemiology in a rural area of the Mekong Delta: a prospective community-based study. *Trop Med Int Health* 9:1081-1090.
- Färnert A, Arez AP, Correia AT, Björkman A, Snounou G, do Rosário V 1999. Sampling and storage of blood and the detection of malaria parasites by polimerase chain reaction. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 93:50-53.
- Fernandez da Motta E 1992. Fatores determinantes da situação da malária na Amazônia. *Anais do II Simpósio de malária. Rev Soc Bras Med Tropical* 25 (Suppl II): 27-32
- Fundação Nacional da Saúde. 2002. <http://www.funasa.gov.br/not/not368.htm>
- Filion GJP, Paul REL, Robert V 2006. Transmission and immunity: the importance of heterogeneity in the fight against malaria. *Trends in parasitology* 22:345-346.
- Fontes CJF 2001. *Epidemiologia da Malaria e Fatores Associados à Infecção Assintomática por Plasmodium em uma População de Garimpeiros da Amazonia Brasileira (Mato Grosso, 1996)*, PhD Thesis, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- Freeman J, Laserson KL, Petralanda I, Spielman A 1999. Effect of chemotherapy on malaria transmission among Yanomami Amerindians: simulated consequences of placebo treatment. *Am J Trop Med Hyg* 60:774-780.
- Friedericks DN, Relman DA 1999. Applications of Polymerase Chain Reaction to the Diagnosis of Infectious Diseases. *Clin Inf Dis* 29:475-488.
- Fryauff DJ, Purnomo, Sutamiharja MA, Elyazar IRS, Susanti I, Subianto JB, Marwoto H 2000. Performance of the Optimal® assay for detection and identification of malaria infections in asymptomatic residents of Irian Jaya, Indonésia. *Am J Trop Med Hyg* 63: 139-145.

- Gabriel RMVF 2003. *Mortalidade por malária na Amazônia Legal - 1980 a 2000: um estudo exploratório*. Tese de mestrado, ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro
- Gonzales JM, Olano V, Vergara J, Arévalo-Herrera M, Carrasquilla G, Herrera S, López JA 1997. Unstable low-level transmission of malaria on the Colombian Pacific Coast. *Ann of Trop Med Parasitology* 91: 349-358.
- Greenwood B 1987. Asymptomatic malaria infections: Do they matter? *Parasitol Today* 3: 206-214.
- Greenwood B, Marsh K and Snow W(1991) Why do some African Children develop severe malaria? *Parasitology Today*. 7:277-281.
- Guerra CA, Snow RW, Hay SI 2006. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends in parasitology* 22:353-358.
- Guthmann JP, Llanos-Cuentas A, Palácios A, Hall AJ 2002. Environmental factors as determinants of malaria risk. A descriptive study on the northeast coast of Peru. *Trop Med Int Health* 7:518-525.
- Harrison G. 1978. *Mosquitoes, malaria and man: a history of the hostilities since 1880*. London: John Murray, 1978:314.
- Hay SI, Guerra CA, Tatem A, Noor AM, Snow RW 2004. The global distribution and population at risk of malaria: past, present, and future. *Lancet Infect Dis* 4: 327-336.
- Hviid L 2005. Naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa. *Acta Tropica* 95:270-275.
- Ianelli RV 1997. *Perfil epidemiológico da malária em uma população indígena do Brasil central: os Xavante de Pimentel Barbosa*. Tese de mestrado/Escola Nacional de Saúde Pública-ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro.
- IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 1996. *Contagem Populacional 1996*. 27 Maio 2002 <<http://www.ecof.org.br/projetos/machadi2/>>.
- John CC, McHugh MM, Moormann AM, Sumba P, Ofulla AV 2005. Low prevalence of *Plasmodium falciparum* infection among asymptomatic individual in a highland area of Kenya. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 99:780-786.
- Jones SA, Neto JAF 1971. Symptomless *Plasmodium vivax* parasitaemias and malaria eradication in Santa Catarina state, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 5: 21-35.
- Kawamoto F 1991. Rapid diagnosis of malaria by fluorescence microscopy with light microscope and interference filter. *Lancet* 337:200-202.
- Kawamoto F, Miyake H, Kaneko O, Kimura M, Nguyen TD, Q Liu Q, Zhou M, Le DD, Kawai S, Isomura I, Wataya Y 1996. Sequence variation in the 18S rRNA gene, a target for PCR-based malaria diagnosis, in *Plasmodium ovale* from southern Vietnam. *Journal of Clinical Microbiology* 34: 2287-2289.
- Karunaweera ND, Carter R, Grau GE, Mendis KN 1998. Demonstration of anti-disease immunity to *Plasmodium vivax* malaria in Sri Lanka using a quantitative method to assess clinical disease. *Am J Trop Med Hyg* 58:202-210.
- Kimura M, Miyake H, Kim HS, Tanabe M, Aral M, Kawai S, Yamane A, Wataya Y 1995. Species-specific PCR detection of malaria parasites by microtiter plate hybridization : clinical study with malaria patients. *J Clin Microbiol* 33:2342-2346.
- Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Malaney P, Sachs SE, Sachs J 2004. A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 70:486-498.

- Kretti NA, Andrade-Netto IF. 2001. The search for new antimalarial drugs from plants used in treatment fever and malaria plants randomly selected: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96:1033-1042.
- Klein T A, Lima JBP 1990. Seasonal distribution and biting patterns of *Anopheles* mosquitoes in Costa Marques, Rondonia, Brazil. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 6:700-707.
- Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A 2005. *Plasmodium vivax* malaria. *Emerging Infectious Dis* 11:132-134
- Kun JFK, Missinou MA, Lell B, Sovric M, Knoop H, Bojowald B, Dangelmaier O, Kremsner P 2002. New emerging *Plasmodium falciparum* genotypes in children during the transition phase from asymptomatic parasitemia to malaria. *Am J Trop Med Hyg* 66: 653-658.
- Ladeia-Andrade S 2005. *Aspectos Epidemiológicos da Malária no Parque Nacional do Jaú, Amazonas, Brasil*, PhD Thesis Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz, Rio de Janeiro, 287 pp.
- Lal AA, Changkasiri, S, Hollingdale M.R., Mccutchan T.F. 1989. Ribosomal RNA-based diagnosis of *P. falciparum* malaria. *Mol Biochem Parasitol* 36:67-72
- Laserson KF, Wypij D, Petralanda I, Spielman A, Maguire JH 1999. Differential perpetuation of malaria species among Amazonian Yanomami Amerindians. *Am J Trop Med Hyg* 60: 767-773.
- Lines J, Armstrong JRM 1992. For a few parasites more: inoculum size vector control and strain-specific immunity to malaria. *Parasitology today* 8:381-383.
- Loiola CCP, Silva CJM, Tauil PL 2002. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. *Pan Am J Public Health* 11:235-244.
- Lourenço-de-Oliveira R, Guimarães AEG, Arlé M, Silva TF, Castro MG, Motta MA, Deane LM 1989. Anopheline Species, some of their habits and relation to malaria in endemic areas of Rondônia state, Amazon region of Brazil. *Mem Inst Osw Cruz* 84:501-514
- Macauley C 2005. Aggressive active case detection: a malaria model strategy based on the Brazilian model. *Social Sci Med* 60: 563-573.
- Mayor A, Aponte JJ, Fogg C, Saute F, Greenwood B, Dgedge M, Menendez C, Alonso PL 2007. The epidemiology of malaria in adults in a rural area of southern of Mozambique. *Malaria J* 6:1-15.
- MacDonald G 1957. *The Epidemiology and Control of Malaria*, Oxford University Press, London.
- Maitland K, Williams TN, Newbold CI 1997. *Plasmodium vivax* e *P. falciparum*: biological interactions and the possibility of cross-species immunity. *Parasitology today* 13:227-231.
- Marcano TJ, Morgado A, Tosta CE, Coura JR 2004. Cross-sectional study defines difference in malaria morbidity in two Yanomami communities on Amazonian boundary between Brazil and Venezuela. *Mem Inst Osw Cruz* 99: 369-376.
- Marques AC 1987. Human migration and the spread of malaria in Brazil. *Parasitol Today*. 3:166-70
- McGuinness D, Koram K, Bennett S, Wagner G, Nkrumah F, Riley E 1998. Clinical cases definitions for malaria: clinical malaria associated with very low parasite densities in Africa infants. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 92:527-531.
- McGregor IA., Williams K & Hall P. 1968. Soluble antigens in the blood of African patients with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 2:881-884.

- McKenzie FE, Baird JK, Beier JC, Lal AA, Bossert WH 2002. A biologic basis for integrated malaria control. *Am J Trop Med Hyg* 67:571-577.
- Mehlotra R, Kasehagen LJ, Baisor M, Lorry K, Kazura JW, Bockarie M, Zimmermam P 2002. Malaria infections are randomly distributed in diverse holoendemic areas of Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 67:555-562.
- Ministério da saúde. Fundação Nacional de Saúde 2001. *Manual de Terapêutica da Malária*. Brasília:Ministério de Saúde. 104p
- Ministerio da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde 2003. *Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária-PNCM/ Ministério da Saúde*. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília:Ministério de Saúde. 132p
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde 2006. *Situação Epidemiológica da Malária no Brasil*. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Brasília.
- Miranda EE, Coutinho AC. (Coord.). *Brasil Visto do Espaço*. Campinas: Embrapa Monitoramento por Satélite, 2004. Disponível em: <<http://www.cdbrasil.cnpm.embrapa.br>>. Acesso em: 23 fev. 2007
- Missinou MA, Lell B, Kremsner PG 2003. Uncommon asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections in Gabonese children. *Clin Inf Dis* 36: 1198-1202.
- Mombo LE, Ntoumi F, Bisseye C, Ossari S, Lu CY, Nagel RL, Krishnamoorthy R 2003. Human Genetic polymorphisms and asymptomatic *Plasmodium falciparum* malaria in gabonese schoolchildren. *Am J Trop Med Hyg* 68: 186-190.
- Nauz H, Rahman MA, Graham D, Katz DL, Jekel JF 2001. Health risk behaviours and Health Perceptions in the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 3: 252-256.
- O'Dempsey TJ, McArdle TF, Laurence BE, Lamont AC, Todd JE, Greenwood BM 1993. Overlap in the clinical features of pneumonia and malaria in African children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:662-665.
- Oliveira-Ferreira J, Lourenço-De-Oliveira R, Teva A, Deane LM, Daniel-Ribeiro CT 1990. Natural malaria infections in anophelines in Rondônia State, Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 43:6-10.
- Owusu-Agyei S, Koran KA, Baird K 2001. Incidence of symptomatic and asymptomatic *Plasmodium falciparum* infections following curative therapy in adult residents of Northern Ghana. *Am J Trop Med Hy* 65: 197-203
- Owusu-Agyei S, Smith T, Beck HP, Amenga-Etego L, Felger I 2002. Molecular epidemiology of *Plasmodium falciparum* infections among asymptomatic inhabitants of a holoendemic malarious area in northern Ghana. *Trop Med Int Health* 7:421-428.
- Owusu-Agyei S, Binka F, Koram K, Anto F, Adjuik M, Nkrumah F, Smith Tom 2002b. Does radical cure of asymptomatic *Plasmodium falciparum* place adults in endemic areas increased risk of recurrent symptomatic malaria?. *Trop Med Int Health* 7:599-603.
- Palacios G 2001. *La naturaleza en disputa*. Ed ICANH. Bogotá. 480p
- Pammenter MD. 1988. Techniques for de diagnostic of malaria. *South African Medicine Journal* 74:55-57.
- Pampana E 1966. *Erradicación de la malaria*. Oxford University Press. México. 587 p.
- Pan American Health Organization (PAHO) 2003. *Status report on malaria programs in the Americas (based on 2002 data)*. 44th Direction Council. 55th Session of the regional committee. CD44/INF/3. Washington

- Parzy D, Raphenon B, Martet G, Nicholas P, Touze JE, Baudon D, Lecamus JL 1990. Quantitative buffy coat test (QBC test) Monofluo kit *falciparum*. Comparative value in the rapid diagnosis of malaria. *Med Trop* 50:97-101.
- Perandin F, Manca N, Calderaro A, Piccolo G, Galati L, Ricci L, Medici MC, Arcangeletti MC, Snounou G, Dettori G, Chezzi C 2004. Development of a Real-Time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. *J Clin Microb* 42:1214-1219.
- Perez S 1998. Anemia and malaria in a Yanomami Amerindian population from the Southern Venezuela Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 59: 998-1001.
- Pérez L, Suárez-Mutis M, Murcia L, De la Hoz F, Olano VA, Brochero H, Toro P 1999. La malaria en el Amazonas: conocimientos, prácticas, prevalencia de parasitemia y evaluación entomológica en mayo de 1997. *Biomédica* 19:93-102.
- Peres SC 2003. *Cultura, política e identidade na Amazônia: o associativismo no Baixo Rio Negro*. Ph Thesis. Universidade Estadual de Campinas UNICAMP.
- Phillips RS 2001. Current status of malaria and potencial for control. *Clin Microbiol reviews* 14:208-226.
- Phillips J, Radloff, Lehman LG, Baksai L, Milovanovic D, Nkeyi M, Wernsdorfer WH, Kremsner PG 1996. Clinical diagnosis of malaria: can the patients help us improve? *Trans Roy Soc Trop Méd Hyg* 90: 42.
- Pithan, OA, Santos J, Araújo D, Galdino P, Abreu H, Oliveira A 2002. Interruption of malaria transmission in semi-isolated indigenous areas: a proposal in light of the experience of PIACM in the Yanomami Health Distric. *Proceedings of the second epidemiological exposition, Fortaleza*
- Pornsilapatip, J., Namsiripongpun, V., Wilde, O., Hanvanich, S., Chutivongse S. 1990. Detection of plasmodia in acridina orange stained capillary tubes (The QBC system). *S Asian J Trop Med Public Health* 21:534-540
- Póvoa M.M., Da Silva A.N., Santos C.CB., Segura MNO., Machado RLD. 2000. Malaria transmission. *Ciência e cultura Journal of the Brazilian Association for the advancement of science*. 52(4/5):208-212.
- Prata A, Urdaneta M, McGreevy PB, Tada MS 1988. Infrequency of asymptomatic malaria in an endemic area in Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 21: 51-54.
- Rey L 2001. *Parasitologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. 856 p.
- Roberts DR, Laughlin L, Hsheih P, Legters L 1997. DDT, global strategies and a malaria control crisis in South America. *Emerg Infect Dis*: 295-302
- Rogier C, Trape JF 1993. Malaria attacks in children exposed to high transmission: who is protected? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87: 245-246.
- Rogier C, Tall A, Diagne N, Fontenille D, Spiegel A, Trape JF 1999. Plasmodium falciparum clinical malaria: lessons from longitudinal studies in Senegal. *Parassitologia* 41:255-259.
- Rojas LI & Toledo L 1998. *Espaço e Doença: um olhar sobre o Amazonas*. Ed. Fiocruz. Rio de Janeiro.
- Roper C, Elhassan IM, Hviid L, Giha H, Richardson W, Babiker H, Satti GM, Theander GT, Arnot DE 1996. Detection of very low level *Plasmodium falciparum* infections using the nested PCR and a reassessment of the epidemiology of unstable malaria in Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 54: 325-331.

- Roper C, Richardson W, Elhassan IM, Giha H, Hvidd L, Satti GM, Theander TG, Arnot DE 1998. Seasonal changes in the *Plasmodium falciparum* population individual and their relationship to clinical malaria: a longitudinal study in a Sudanese village. *Parasitology* 116: 501-510.
- Roper MH, Carrión TRS, Cava GCG, Andersen EM, Aramburú GJS, Calampa C, HightowerAW, Magill A 2000. The epidemiology of malaria in an epidemic area of the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 62: 247-256.
- Rosa-Freitas MG, Lourenço-de-Oliveira R, Carvalho-Pinto CJ, Flores-Mendoza C, Silva-do-Nascimento TF 1998. Anopheline Species complexes in Brazil, Current knowledge of those related to malaria transmission. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93:651-655.
- Roshanravan B, Ari E, Gilman RH, Cabrera L, Lee E, Metclafe J, Calderon M, Lescano AG, Montenegro SH, Calampa C, Vinetz JM 2003. Endemic malaria in the Peruvian Amazon region of Iquitos. *Am J Trop Med Hyg* 69: 45-52.
- Sattabongkot J, Tsuboi T, Zollner GE, Sirichaisinthop J, Cui L 2004. *Plasmodium vivax* transmission: chances for control? *Trends in Parasitology* 20:192-198.
- Saul A, Belizario VY, Bustos MDG, Espino F, Lansang MA, Salazar NP, Torres E 1997. Stability of malaria in a community in Bataan, The Philippines: prospects for control. *Acta tropica* 63:267-273.
- Sawyer DR, Caldas de Castro M 2001. Agricultural colonization and malaria on the Amazon Frontier. *Annals of the New York Academy of Sciences* 954:184-222
- Scopel KKG, Fontes CJF, Nunes AC, Horta MF, Braga E 2004. High prevalence of Plasmodium malariae infections in a Brazilian Amazon endemic área (Apiacás-Mato Grosso State) as detected by polymerase chain reaction. *Acta Tropica* 90:61-64.
- Scopel KKG, Fontes CFJ, Ferreira MU, Braga E 2005. *Plasmodium falciparum*: IgG subclasse antibody response to merozoite surface protein-1 among Amazonian gold miners, in relation to infection status and disease expression. *Exp Parasitol* 109: 124-134.
- Silva ANM, Fraiha-Neto H, Santos CC, Segura MNB, Amaral JCOF, Gorayeb IS, Lacerda IM, Pimentel LN, Conn J, Pova MM 2006. Anophelines in Belém, Pará, Brazil: current and retrospective data. *Cad Saúde Pública* 22:1575-1585.
- Singh B, Bobogare A, Cox-Singh J, Snounou G, Abdullah MS, Rahman HA 1999. A genus- and species-specific nested polymerase chain reaction malaria detection assay for epidemiologic studies. *Am J Trop Med Hyg* 60: 687-692.
- Silva LHP, de Oliveira VEG 2002. O desafio da malária: o caso brasileiro e o que se pode esperar dos progressos da era genômica. *Ciência e saúde coletiva* 7:49-63.
- Sina B 2002. Focus on Plasmodium vivax. *Trends in Parasitology* 18:287-289.
- Smith T, Beck HP, Kitua A, Mwankusye S, Felger I, Fraser-Hurt N, Irion A, Alonso P, teuscher T, Tanner M 1999. The epidemiology of multiple Plasmodium falciparum infections. 4. Age dependence of the multiplicity of Plasmodium falciparum infections and of other malariological indices in an area of high endemicity. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 93: Suppl1 15-20.
- Smith T, Felger I, Fraser-Hurt N, Beck HP 1999. The epidemiology of multiple Plasmodium falciparum infections 10. Effect of insecticide-treated bed nets on the dynamics of multiple Plasmodium falciparum infections. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 93: Suppl1 53-57.
- Smith T, Felger I, Tanner M, Beck HP 1999c. The epidemiology of multiple *Plasmodium falciparum* infections 11. Premunition in Plasmodium falciparum infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 93: Suppl1 59-64.

- Snow R, Gouws E, Omumbo J, Rapuoda B, Craig MH, Tanser FC, le Sueur D, Ouma J 1998. Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: applications to the burden of disease in Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92: 601-606.
- Snow RW & Marchs K 1998 New insights into the epidemiology of malaria relevant for disease control. *British Medical Bulletin* 54:293-309
- Snow RW, Omumbo JA, Lowe B, Molyneux CS, Obiero JO, Palmer A, Weber MW, Pinder M, Nahlen B, Obonyo C, Newbold C, Gupta S, Marsh K 1997. Relation between severe malaria morbidity in children and level of Plasmodium falciparum transmission in Africa. *Lancet* 349:1650-1654.
- Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay S 2005. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 434: 214-217.
- Soe-Soe, Shin-Saw-Aye, Htay-Aung, ThaniSwe, Roussilhon C, Pergnon JL, Druille P 2001. Premunition against *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95: 81-84.
- Snounou G 1993. Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of a high prevalence of mixed infections. *Mol Biochem Parasitol* 58:283-292.
- Snounou G & Singh B 2002. Nested PCR analysis of Plasmodium parasites. *Methods Mol Med* 72:189-203.
- Snounou G & White N 2004. The co-existence of *Plasmodium*: sidelights from falciparum and vivax malaria in Thailand. *Trends in Parasitology* 20:333-337.
- Somboon P, Aramrattana A, Lines J, Webber R 1998. Entomological and epidemiological investigations of malaria transmission in relation to population movements in forest areas or North-West Tailanda. *South East Asian J Trop Med Public Health* 29:3-9.
- Souza-Santos R 2002. Distribuição sazonal de vetores da malária em Machadinho d'Oeste, Rondônia, Região Amazônica, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 18: 1813-1818.
- Stirnadel HA, Stöckle M, Felger I, Smith T, Tanner M, Beck H-P 1999. Malaria infection and morbidity in infants in relation to genetic polymorphisms in Tanzania. *Trop Med Int Health* 4:187-193.
- Suárez-Mutis MC, Bonilla MP, Blandón ME 2000a. Diagnosis of the health situation of the Yujup-Maku, a seminomadic indigenous group of the Colombian Amazonas. *Abstracts 2 XVth International Congress for Tropical Medicine and Hygiene and Malaria*, Cartagena : 192.
- Suárez-Mutis MC, Bonilla MP, Blandón ME 2000b. Prevention and control of malaria among the Yujup-Maku, of la Libertad: an ethnic group on the brink of extinction. *Abstracts 2 XVth International Congress for Tropical Medicine and Hygiene and Malaria*, Cartagena : 113.
- Suárez-Mutis MC. 1997. *Estudo do processo de transmissão da malária em um bairro de ocupação recente da cidade de Manaus-Amazonas-Brazil*. 1996. Tese defendida e aprovada em setembro de 1997 para optar ao título de mestre em Medicina Tropical. Departamento de Medicina Tropical. Instituto Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.
- Suárez- Mutis M, Martinez-Espinosa FE, Albuquerque BC, Coura JR 2005. *Malária*. Em: José Rodrigues Coura. (Org.). *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, v. 1, p. 833-858
- Tadei, WP & Thatcher BD. 2000. Malaria vectors in the Brazilian Amazon: *Anopheles* of the subgenys *Nyssorhynchus* (1) *Rev Inst Med Trop S Paulo* 42(2):87-94

- Tadei, W. P.; Santos, J. M. M.; Costa, W. L. S. & Scarpassa, V. M., 1988. Biologia de anofelinos amazônicos. XVII. Ocorrência de espécies de *Anopheles*, dinâmica da transmissão e controle da malária na zona urbana de Ariquemes (Rondônia). *Rev Inst Med Trop S Paulo* 30:221-251.
- Tadei WP, Thatcher BT, Santos JMM, Scarpassa VM, Rodrigues IB, Rafael MS 1998. Ecologic observations on anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 59:325-335.
- Tharavanij, S. 1990. New developments in malaria diagnostic techniques. *Rev S Asian J trop Med Public Health* 21:3-12
- Theander TG 1998. Unstable malaria in Sudan: the influence of the dry season. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92: 589-592.
- Trape JF & Rogier C 1996. Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitology Today* 12: 236-240.
- Trape JF, Rogier C, Konate L, Diagne N, Bouganali H, Canque B, Legros F, Badji A, Ndiaye G, Ndiaye P, Brahimi K, Faaye O, Druilhe P, Pereira da Silva L 1994. The Dielmo Project: a longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 51: 123-137.
- Trape JF, Peelman P, Morault-Peelman B 1985. Criteria for diagnosis clinical malaria among a semi-immune population exposed to intense and perennial transmission. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 79:435-442.
- Trape JF, Pison G, Spiegel A, Enel C, Rogier C 2002. Combating malaria in Africa. *Trends in parasitology* 18: 224-230.
- Trape J.F. 1985. Rapid evaluation of malaria parasite density and standardization of thick smear examination for epidemiological investigations. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 79:181-184
- Vinetz J, Gilman RH 2002. Asymptomatic Plasmodium parasitemia and the ecology of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 66:639-640.
- Wilson, R.J. & Bartolomeu R.K. 1975. The release of antigens by *Plasmodium falciparum*. *Parasitology* 71:183-192.
- WHO-World Health Organization 1950. *Expert Committee on Malaria, report on the Third Session*. Technical Report Series no. 8, Geneva.
- WHO-World Health Organization 2002. *The global malaria situation: current tools for prevention & control. 55th. World Health Assembly*. Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis & Malaria, WHO document no. 55. Available at: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA55/ea55id6.pdf. Accessed 31 August 2004.
- World Health Organization (WHO). 1991. *Basic laboratory methods in medical parasitology*. Geneva.
- World Health Organization. 1993. *Implementation of the global malaria control strategy*. WHO Technical report series n. 839. Geneva.
- World Health Organization 1998. *Four international organizations unite to roll back malaria*, World Health organization Press Release WHO/77. Accessed at <http://www.who.ch>
- World Health Organization (WHO). 2000. *Expert Committee on malaria*, Geneva. Twentieth Report. Technical report series 892.
- Wongsrichanalai, C., Pornsilapatip J., Namsiripongpun V., Webster H.K., Luccini, A., Pansaamdang P., Wilde H., Prasittisuk M. 1991. Acridine orange fluorescent

microscopy and detection of malaria in populations with low density parasitemia. *Am J trop Med Hyg* 86:17-20

Zambrano-Villa S, Rosales-Borjas D, Carrero JC, Ortiz-Ortiz L 2002. How protozoan parasites evade the immune response. *Trends in parasitology* 18: 272-278.

Zalis MG, Ferreira MF, Balthazar Guedes HC, Banic DM, Alecrim W, Souza JM, Druilhe P, Daniel-Ribeiro CT 1996. Malaria diagnosis: standardization of a Polymerase chain-reaction for the detection of *P. falciparum* in individual with low-grade parasitemia. *Parasitology Res* 82:612-616.

Anexos

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)