

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUÇÃO EM BIOQUÍMICA**

ANGELA PARDO CABRAL

**INFLUÊNCIA DE FATORES AMBIENTAIS NA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO RIO GRANDE DO NORTE**

**Natal
2007**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

ANGELA PARDO CABRAL

**INFLUÊNCIA DE FATORES AMBIENTAIS NA LEISHMANIOSE
VISCERAL NO RIO GRANDE DO NORTE**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Bioquímica da
Universidade Federal do Rio Grande do
Norte como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em
Bioquímica.

Orientadora: Professora Selma Maria
Bezerra Jerônimo.

Co-orientador: Professor José Wilton
Queiroz

**Natal
2007**

Cabral, Ângela Pardo.

Influência de fatores ambientais na Leishmaniose visceral no Rio Grande do Norte / Ângela Pardo Cabral. – Natal, RN, 2007.

85 f. : il.

Orientador : Selma Maria Bezerra Jerônimo.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica.

1. Leishmaniose – Dissertação. 2. Leishmaniose visceral – Dissertação. 3. Coeficiente de Pearson – Dissertação. I. Jerônimo, Selma Maria Bezerra. II. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. III. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 616.993.16

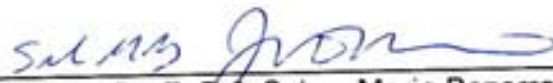
ANGELA PARDO CABRAL

"INFLUÊNCIA DE FATORES AMBIENTAIS NA LEISHMANIOSE VISCERAL NO RIO GRANDE DO NORTE"

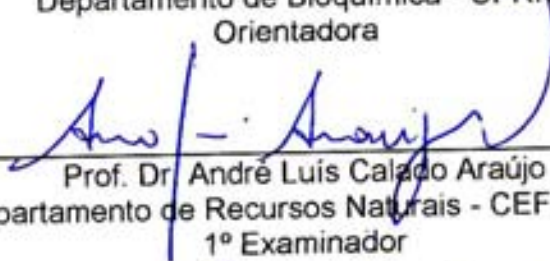
Dissertação apresentada ao
Departamento de Bioquímica da
Universidade Federal do Rio Grande do
Norte como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em
Bioquímica.

Aprovado em: 23/10/2007

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Selma Maria Bezerra Jerônimo
Departamento de Bioquímica - UFRN
Orientadora



Prof. Dr. André Luís Calado Araújo
Departamento de Recursos Naturais - CEFET-RN
1º Examinador



Prof. Dr. Carlos Capistrano Gonçalves de Oliveira
Departamento de Microbiologia e Parasitologia - UFRN
2º Examinador

Dedico esta dissertação aos meus pais

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo: pela força e pelas pessoas que colocou no meu caminho para concretizar esse trabalho

Aos meus pais pelo apoio incondicional e estímulo para continuar a batalha até o fim.

Ao amor da minha vida Eduardo por me escutar e agüentar todas as minhas lamentações e mesmo longe me confortava.

A minha irmã que mesmo longe ajudou em tudo que foi preciso

Ao meu irmão Breno e minha cunhada Michelle por todo apoio e carinho

A toda a minha família que torceu e ajudou para isso se concretizar

A grande amiga Goreti pelo apoio e por me ajudar a manter o foco, e terminar essa jornada

Aos meus amigos Pedro Paulo e Arandi, por me ajudarem a chegar até aqui, me ouvindo e me ajudando com as disciplinas que pagamos juntos.

Ao meu professor e amigo Alexandre Rocha por toda paciência e ensinamentos.

As professoras Regina Braz e Fátima Ximenes que me ajudaram a crescer nesse processo

A todos os professores do mestrado pelos ensinamentos transmitidos.

A amiga e professora Jacira que apesar de sempre tumultuada me tirava à dúvida.

A amiga Dra Eliana por toda ajuda, orientação e paciência.

A Leonardo e a James por me ajudarem nas horas de aperreio

A Margarita secretária da pós graduação por toda ajuda

A todos do laboratório pelo apoio

Ao Professor Wilton meu co-orientador pela compreensão, dedicação e ensinamentos.

A todos os meus amigos que trilharam essa jornada comigo e me apoiaram.

Ao NIH pelos recursos financeiros.

A minha orientadora professora Selma Jerônimo, minha chefe quando necessário, minha amiga em momentos tristes e alegres, e como mãe ajudando a segurar as barras mais difíceis.

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença endêmica em algumas regiões do Brasil causada pelo protozoário *Leishmania chagasi*, sendo transmitida por vetor, o flebotomíneo, *Lutzomyia longipalpis*. Em virtude da expansão da doença no Rio Grande do Norte, é necessário avaliar os fatores ambientais determinantes na proliferação do vetor para melhor controle. Foram analisadas as variáveis pluviométricas e sociais utilizando a regressão espacial com dois modelos. Para as variáveis ambientais do Zoneamento Agroecológico do Nordeste e as analisadas nos municípios de Natal, Extremoz, Nísia Floresta, São Gonçalo do Amarante, São José do Mipibu, Parnamirim e Macaíba, onde foram georeferenciadas 205 casas, utilizando-se o coeficiente de Pearson e também o qui-quadrado para as primeiras. Os resultados mostraram que alta pluviosidade, relevo plano, a presença de floresta, o clima tropical úmido as atividades de produção cultivo de cana de açúcar e fruticultura e a presença de bovinos aumentam o risco da LV. Foi confirmada que há agregação espacial e que fatores ambientais influenciam na LV no Estado.

Palavras Chaves: Fatores de risco, fatores ambientais, Leishmaniose Visceral.

ABSTRACT

The Visceral Leishmaniose (LV) disease is endemic in some places in Brazil. It is caused by the protozoa *Leishmania chagasi*, being transmitted for vector, the phlebotomies, *Lutzomyia longipalpis*. In virtue of the expansion of the illness in Rio Grande do Norte, it is necessary to evaluate the determinative ambient factors in the proliferation of the vector for better control of the illness. The variable rainfall and the social variables had been analyzed using space regression with two models and the ambient variable of ZANE and the variables analyzed in 205 houses in the cities of Natal, Extremoz, Nísia Floresta, São Gonçalo do Amarante, São Jose do Mipibu, Parnamirim and Macaíba the Person and ML Chi-square were used . The analyses had shown that high rainfall, plain relief, the forest, the humid tropical climate the activities of production culture of sugar cane and fruit culture and the presence of bovines increase the risk of the LV. The work showed that it has space aggregation and that ambient factors influence in the LV in the State.

Keys Words: Ambient factors of risk, factors, Visceral Leishmanises

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo de vida da <i>Leishmania</i>	11
Figura 2. Tipos de respostas moduladas pela ativação das células T	14
Figura 3. Área endêmica de Leishmaniose Visceral no Mundo	15
Figura 4. Área de estudo.	21
Figura 5. Incidência de calazar por 10000 pessoas	27
Figura 6. Mapa de IDH do RN	28
Figura 7. Mapa temático do tipo Box-Plot	29
Figura 8. Histograma de incidência	31
Figura 9. Unidades Geoambientais no RN	39
Figura 10. ZANE do RN destacando os municípios de maior incidência de LV no RN	40
Figura 11. Mapeamento das residências dos municípios	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Associação das variáveis analisadas no modelo 1	29
Tabela 2: Associação das variáveis analisadas no modelo 2	30
Tabela 3: Classificação dos municípios por incidência por 10000 habitantes	30
Tabela 4: Variáveis ZANE	32
Tabela 5: Tipos de solo predominante nos municípios de acordo com a incidência	33
Tabela 6: Relevo 2 do solo predominante na Incidência de LV	33
Tabela 7: Clima predominante na incidência de LV	34
Tabela 8: Densidade demográfica na incidência de LV	34
Tabela 9: Vegetação predominante na incidência de LV	35
Tabela 10: Resumo da vegetação predominante na incidência de LV	36
Tabela 11: Análise da influência do potencial dos recursos hídricos subsuperficiais na incidência de LV	36
Tabela 12: O sistema agrário no risco de LV	37
Tabela 13: Análise da produção primária no risco de LV	37
Tabela 14: Análise da produção secundária no risco de LV	38
Tabela 15: Análise da produção terciária no risco de LV	38
Tabela 16: Influência do sistema de produção primário no risco de LV	39
Tabela 17: Casos georeferenciados	40
Tabela 18: Análise de algumas variáveis do questionário ambiental no risco de LV	41

LISTA DE ABREVIATURAS

APC	Célula apresentadora de antígeno
LV	Leishmaniose Visceral
IL- 4	Interleucina 4
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
INF-γ	Interferon gama
NK	Células Matadoras Naturais (Natural Killer Cells)
PMN	Primeiras células polimorfonucleares
SIG	Sistema de Informações Geográfica
SMF	Sistema monuclear fagocitário
TCD4	Linfócitos auxiliares
Th0	Linfócitos T auxiliares naive (T helper naive)
Th1	T auxiliar 1 (T helper 1)
Th2	T auxiliar 2 (T helper 2)
TNF-β	Fator de necrose tumoral beta
UG	Unidade Geoambiental
ZANE	Zoneamento Ambiental do Nordeste

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	21
2.1	ÁREA DE ESTUDO	21
2.2	CARACTERIZAÇÃO DOS MUNICÍPIOS	22
2.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	22
2.4	COLETA DE DADOS	22
2.5	BANCO DE DADOS	23
2.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS E ESPACIAIS	23
2.6.1	No Estado	23
2.6.1.2	Incidência de Calazar no Zoneamento Agroecológico do Estado	25
2.6.2	Nos Municípios	26
3	RESULTADOS	27
3.1	A INCIDÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO RIO GRANDE DO NORTE	27
3.2	ÍNDICE DE DESENVOLVIMENTO HUMANO (IDH)	27
3.3	AVALIAÇÃO DE FATORES AMBIENTAIS NA LEISHMANIOSE VISCERAL NO RN 28	
3.4	ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DO ZANE	30
3.5	ANÁLISE DAS RESIDÊNCIAS GEOREFERENCIADAS	39
4.0	DISCUSSÃO	44
5.0	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49
	ANEXOS	60

1. INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um complexo de doenças causadas por parasitas, protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*. Este complexo de doenças pode ser dividido em: formas clínicas com envolvimento cutâneo-mucosa, visceral, difusa e disseminada (WHO, 2002). A leishmaniose visceral (LV) ou calazar foi observada pela primeira vez na Índia em 1885, por Cunningham. O seu agente etiológico, a *Leishmania*, foi identificada em 1900 por William Leishman e confirmado, em 1903, por Charles Donovan. A LV é causada, principalmente, por espécies do complexo denominado *Leishmania donovani*. Comumente, as espécies que evoluem para doença visceralizante são a *L. donovani*, a *L. infantum* e a *L. chagasi*. A LV nas Américas é causada pela *L. chagasi*. Estudos comparativos utilizando isoenzimas (CUPOLILLO et al., 1994; RIOUX et al., 1990) e variabilidade na região gênica gp53 (MAURICIO et al., 1999; MAURICIO et al., 2000; MAURICIO et al., 2001); (KUHLS et al., 2005) O primeiro caso de LV foi identificado no Brasil em 1934, por Penna, no Estado do Ceará.

O vetor da *Leishmania* são flebotomíneos do subgênero *Lutzomyia*, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* o vetor de *L. chagasi* no Brasil. Os flebotomíneos são popularmente conhecidos por cangalhinha, birigui, mosquito-palha, asa branca, catuqui, escangalhado e muritinga. Os açúcares são a base da alimentação do vetor, sendo apenas a fêmea hematófaga, sendo necessária a presença de hemáceas proveniente de sangue de mamíferos para produção de ovos (CAMERON et al., 1995; TANG; WARD, 1998). O período de alimentação dos flebotomíneos é, geralmente, entre às 20h30 e 23h30, tendo um declínio na sua atividade após esse horário (DAVIES et al., 2000). O cão em ambiente domiciliar parece ser o principal reservatório do parasita. Outros mamíferos funcionam como reservatório, entre eles a raposa, *Dusicyon vetulus*, e o gambá, *Didelphis marsupialis*, (CABRERA et al., 2003).

O ciclo de vida da *Leishmania* está ilustrado na figura 1. O flebotomíneo ao picar o hospedeiro vertebrado, ingere células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) que podem estar infectadas por *Leishmania*, forma amastigota. As formas ficam alojadas no intestino do vetor e transformam-se em promastigotas, sofrendo o processo de metaciclogênese. Ao picar outro hospedeiro vertebrado, as fêmeas

inoculam na derme formas promastigotas. Estas são fagocitadas pelas células do SMF e transformam-se em amastigotas (SILVA-JARDIM et al., 2004).

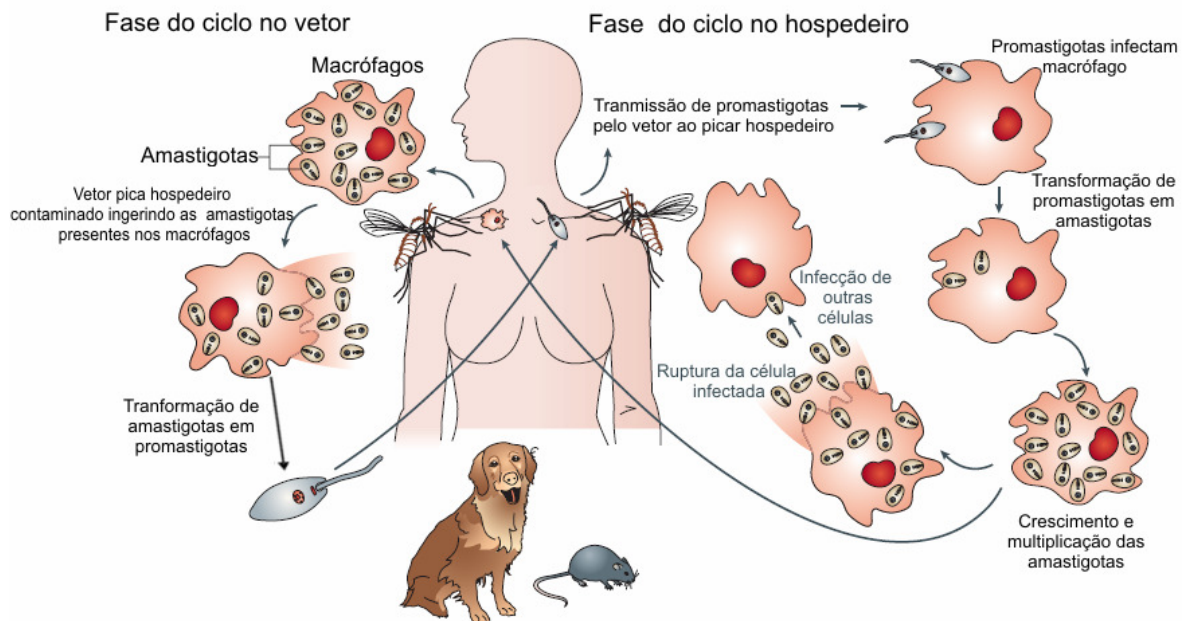


FIGURA 1: **Ciclo de vida da *Leishmania***. Adaptado e traduzido de (MARIE LIPOLDOVA; PETER DEMANT, 2006)

A maioria dos indivíduos infectados por *Leishmania chagasi* apresenta auto-resolução da infecção sem apresentar sintomas. Outros, porém, dentro de um período que varia em média de um a quatro meses, mas podendo ser até quatorze meses após a soroconversão, desenvolvem a doença (EVANS et al., 1995). Além disso, a quebra da imunidade ocasionada por co-infecção com HIV ou neoplasias pode levar ao desenvolvimento de LV (ALVAR, 1994). O ressurgimento da LV na Europa foi decorrente, principalmente, do aumento do número de indivíduos infectados por HIV, com registro de mais de 1000 casos de LV entre 1990 e 1998, sendo o grupo de maior risco para LV os usuários de drogas que compartilham seringa (WHO, 1999).

A evolução da infecção por *Leishmania* em humanos depende da interação entre a resposta imunológica do hospedeiro e a virulência do parasita. A infecção por *Leishmania chagasi* apresenta um espectro clínico variado, com a maioria dos indivíduos infectados (85%) evoluindo de forma assintomática e 15% evoluindo sintomaticamente (BADARO et al., 1986). A resolução da infecção é caracterizada pelo desenvolvimento de uma resposta imune do tipo Th1, com produção de $INF\gamma$ (CARVALHO et al., 1992). Por outro lado, uma resposta imune do tipo Th2, caracterizada pela presença de interleucina 10 (IL-10) leva à exacerbação da infecção, com eventual desenvolvimento de sintomas (HOLADAY, 1999). Estudos em murinos infectados com *L. major* mostraram que, após a inoculação de promastigotas na derme, ocorre um processo inflamatório na área inoculada, sendo observada uma quantidade considerável de neutrófilos no local da lesão (MULLER et al., 2001). Outro estudo *in vitro*, utilizando inoculação de promastigotas de *L. major* em neutrófilos humanos, demonstrou aumento na produção de interleucina 8 (IL-8), quimiocina que é responsável pelo recrutamento de neutrófilos (LAUFS et al., 2002). Há uma diminuição na produção da quimiocina IP-10, responsável pela ativação de células natural Killer (NK), e linfócitos Th1, quando não ocorre eliminação do parasita. A diminuição da produção de IP-10 impede uma resposta imune eficiente (VAN et al., 2002). Aga e colaboradores demonstraram que *Leishmania* é capaz de aumentar o tempo de vida dos neutrófilos que é de 6 a 10 horas, ao inibir a ativação de apoptose; com isso, o parasita seria capaz de sobreviver por mais tempo, de 2 a 3 dias, no interior destas células, aumentando a sinalização para atração de macrófagos - células alvos do parasita (AGA et al., 2002). Após apoptose, os neutrófilos são fagocitados por macrófagos. As leishmanias presentes nos neutrófilos são viáveis e podem infectar os macrófagos. Não há ativação de macrófagos quando ocorre fagocitose de células apoptóticas, resultando em silenciamento das funções microbidas (FADOK et al., 1998). Esse mecanismo configura uma importante via de evasão da resposta imune e conseqüente estabelecimento da infecção por *Leishmania* (MCCONVILLE et al., 1992a).

A *Leishmania* apresenta mecanismo de escape de lise direta do sistema Complemento ao inativar molécula deste sistema via molécula de lipofosfoligano, LPG e proteína gp63 presentes em sua membrana. O LPG dificulta a ligação do complexo MAC (C5b-C9) do sistema complemento ao parasita (MCCONVILLE et al.,

1992b). A gp63 protege o parasita através da acelerada conversão proteolítica na sua superfície do C3b para C3bi, que funciona como uma opsonina, facilitando a ligação com receptores do Complemento tipo 3 (CR3) nos macrófagos (BOGDAN et al., 1996; BOGDAN; ROLLINGHOFF, 1998). Com isso o parasita inibe o sistema Complemento.

Os macrófagos também funcionam como APCs, células apresentadoras de antígeno, ativando células TCD4, podendo modulá-las para linhagens Th1 ou Th2, dependendo das citocinas produzidas (AWASTHI et al., 2004). Os macrófagos têm a produção de IL-12 diminuída quando infectados por *Leishmania*, enquanto as células dendríticas mantêm os níveis de produção normais. Isso indica que as células dendríticas são importantes na determinação do padrão de resposta Th1 anti-*Leishmania*, durante a infecção (GORAK et al., 1998). Outra célula importante na resolução da infecção são as células NK. São ativadas pela IL-12 que é produzida por macrófagos e células dendríticas. As células NK ativadas produzem IFN- γ facilitando o desenvolvimento de uma resposta Th1 (SCHARTON-KERSTEN et al., 1995; SCHARTON; SCOTT, 1993). A figura 2 ilustra a modulação da resposta imune à *Leishmania*. A IL-12 é a principal citocina que diferencia linfócitos TCD4 Th0 para Th1 (BACELLAR et al., 2000). Os linfócitos Th1 também produzem IFN- γ que ativa macrófagos, induzindo a produção de óxido nítrico e de produtos intermediários reativos de oxigênio, eliminando assim o parasita e ao mesmo tempo, inibindo a proliferação de células Th2 (MOSSER; HANDMAN, 1992; MURRAY; NATHAN, 1999; GANTT et al., 2001). Por outro lado, a produção da citocina TGF- β , presente em alta quantidade na LV, inibe a produção de IL-12 e a proliferação das células Th1 (WILSON et al., 1998; GANTT et al., 2003). A IL-4 é a principal citocina indutora da resposta Th2 e inibidora da proliferação de células Th1. As células Th2 produzem IL-10, uma citocina que inibe a ativação de macrófagos.

A infecção sintomática por *Leishmania chagasi* apresenta diversos sintomas. Na LV clássica, o indivíduo apresenta febre, astenia, perda da força muscular, anorexia, perda de peso e caquexia, além de hepatoesplenomegalia acentuada, micropoliadenopatia, intensa palidez de pele e mucosas. Pode ocorrer alopecia e edema de membros inferiores. Os fenômenos hemorrágicos podem ser de grande monta, gengivorragia, epistaxes, equimoses e petéquias, em conseqüências das alterações hepáticas e da plaquetopenia. Na forma oligossintomática, a febre é geralmente baixa, a hepatomegalia e a esplenomegalia são discretas, ocorre

adinamia, mas não há hemorragias e caquexia. O tratamento da doença é feito com antimoniais pentavalentes. Quando não tratada, a doença pode levar o indivíduo à morte. Geralmente o óbito é devido a hemorragias e co-infecções (CROFT et al., 2006).

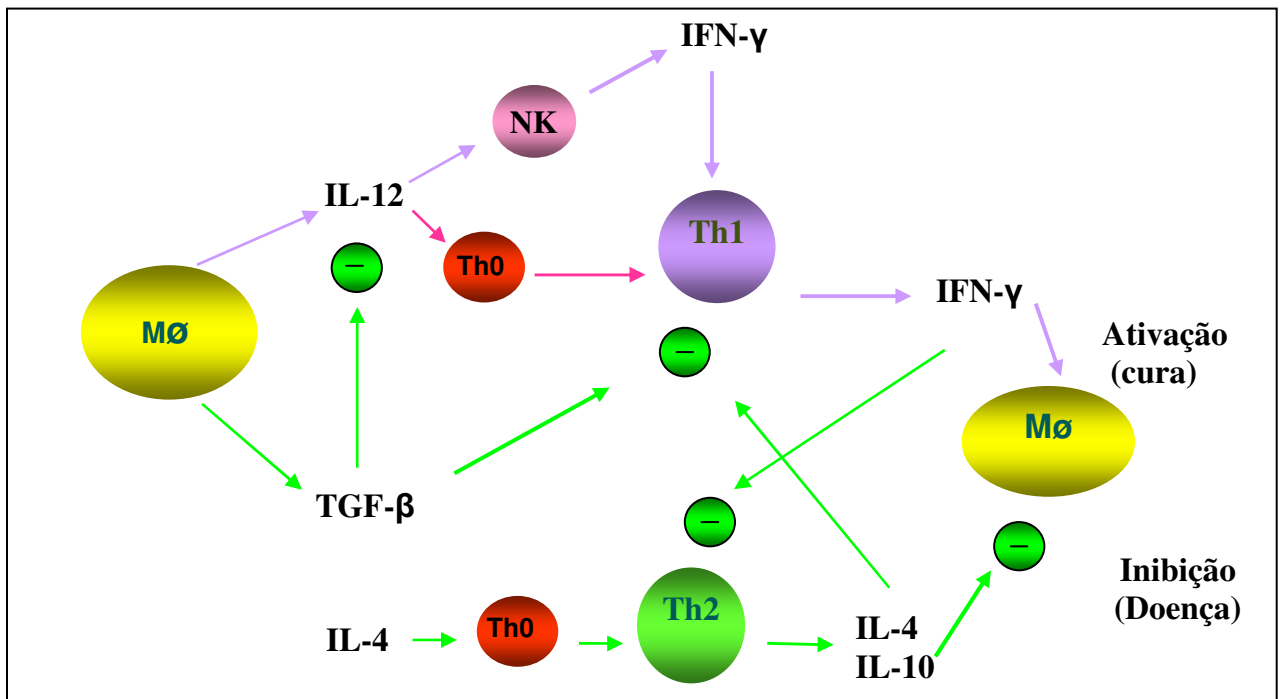


FIGURA 2: Tipos de respostas moduladas pela ativação das células T Helper 0 presente na leishmaniose.

O diagnóstico da LV no Brasil, classicamente, é feito pela demonstração parasitológica em aspirados obtidos por punção da medula óssea, corada pelo Giemsa. O aspirado de medula óssea é positivo em torno de 85% dos pacientes (JERONIMO et al., 1994). Métodos sorológicos também têm sido utilizados para confirmação da infecção por *Leishmania*. Antígenos recombinantes de *leishmania* têm sido utilizados como ferramenta para diagnóstico sorológico da infecção. Um domínio repetitivo, rK39, de 39 resíduos de aminoácidos de uma proteína presente, predominantemente, em amastigotas de *L. chagasi* e *L. donovani* tem sido usado como antígeno (BURNS, JR. et al., 1993). Com a utilização do rK39, o teste sorológico apresenta alta especificidade em diferentes populações humanas, incluindo Brasil e Sudão (BURNS, JR. et al., 1993), China e Paquistão (QU et al.,

1994). No Rio Grande do Norte, esse antígeno também revelou elevada sensibilidade (94%) e especificidade (99,5%) para o diagnóstico de LV (BRAZ et al., 2002).

Outro método de avaliação imunológica, o Teste de Montenegro, é importante para diagnosticar a resolução da infecção por *Leishmania chagasi*. O Teste de Montenegro é negativo para pacientes na fase sintomática da LV, quando os sinais clínicos são importantes, e torna-se positivo alguns meses após o tratamento bem sucedido. (CARDOSO et al., 1998; REED et al., 1986).

A LV é uma doença que ocorre em regiões tropicais e subtropicais, estando presente na Ásia, Europa, África, América Central e do Sul, e apresentando 500.000 casos por ano (WHO, 2002). A doença é encontrada em aproximadamente 88 países, onde vivem cerca de 350 milhões de pessoas. Noventa por cento dos casos ocorre na Índia, Sudão e Brasil (DAVIDSON, 1999). O Brasil registra noventa por cento dos casos notificados nas Américas. Desses, oitenta por cento ocorrem na região Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). As áreas endêmicas estão ilustradas em vermelho na figura 3, distribuição mundial de LV.



FIGURA 3: Área endêmica de Leishmaniose Visceral no Mundo

As mudanças do meio ambiente, associadas ao processo de urbanização populacional, têm provocado o reaparecimento de doenças originalmente rurais (COSTA et al, 1990, TESH, 1995). No Brasil, a LV é um grave problema de saúde pública que, no passado, apresentava-se como uma endemia rural, contudo, atualmente, tornou-se urbana devido aos movimentos populacionais do campo para as grandes cidades. Encontra-se distribuída em 19 (70,4%) dos 27 estados da federação, com registro de cerca de 2000 casos por ano no País, distribuídos pelas regiões Norte com grande incidência em Boa Vista-RR e Santarém-PA, Nordeste destacando as capitais, Teresina-PI, São Luís-MA, Natal-RN e Aracaju-SE, Sudeste com destaque para as cidades no estado de Minas Gerais, Montes Claros e Belo Horizonte e Centro-Oeste para capital de Mato Grosso, Cuiabá, evidenciando a mudança do perfil epidemiológico da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). A presença de flebotomíneos próximo a áreas urbanas e a migração de famílias trazendo cães infectados, oriundos de áreas endêmicas, provavelmente propiciou a endemização da *Leishmania* nessas novas áreas (GALLEGO, 2004).

No Rio Grande do Norte, além do aumento da incidência, verificou-se expansão da doença na área metropolitana de Natal, a qual inclui: Natal, Extremoz, Macaíba, São Gonçalo do Amarante, Parnamirim e Ceará-Mirim. Dos 167 municípios do Estado, 134 apresentaram relatos de casos de leishmaniose visceral entre 1990 a 2006 (BADARO et al., 1986; EVANS et al., 1992; SECRETARIA ESTADUAL DE SAUDE DO RIO GRANDE DO NORTE, 2006; JERONIMO et al., 2000; JERONIMO et al., 2004; JERONIMO et al., 2005).

A expansão da LV e a susceptibilidade à mesma envolvem diversos fatores relacionados ao ciclo do parasita e aos fatores genéticos do hospedeiro, que influenciam na resposta imunológica. A desnutrição e a co-infecção com HIV aumentam o risco de LV por comprometer o sistema imunológico (ALVAR, 1994; ANSTEAD et al., 2001; BADARO et al., 1986; ANSTEAD et al., 2001; BADARO et al., 1986). Estudos demonstraram que ter um irmão com calazar aumenta o risco de LV (JERONIMO et al., 2000; EVANS et al., 1995). Estudos desenvolvidos em Natal, RN indicam que há um coeficiente de correlação mais elevado quanto maior a proximidade de parentesco, com relação à semelhança da resposta DTH, mostrando, por exemplo, que se um irmão de um indivíduo tem uma resposta cutânea positiva a estimulação por antígenos de *Leishmania*, resposta DTH, existe

maior probabilidade deste irmão ter uma resposta semelhante (EVANS et al., 1995; JERONIMO et al., 2005).

A susceptibilidade a doenças infecciosas é influenciada por múltiplos genes e o conhecimento dos polimorfismos desses pode auxiliar a determinar o risco da doença, entender o mecanismo molecular da mesma e ajudar a identificar terapias alternativas (PHAROAH et al., 2002). Estudos de genes relacionados à susceptibilidade são intrincados, em virtude de ser necessário um elevado número de indivíduos e, em se tratando de doenças infecciosas, além da heterogeneidade da população, há que ser considerado os diferentes estilos de vida e as diferenças em relação à exposição à infecção, que complicam a relevância da influência do gene.

A LV é uma doença complexa e tem polimorfismos genéticos que influenciam na modulação da resposta imune (LIPOLDOVA; DEMANT, 2006). Genes candidatos foram avaliados na influência da susceptibilidade da LV. Observou-se em murinos que o gene NRAMP 1 está relacionado com a suscetibilidade a LV quando ocorre a troca de uma glicina pelo aspartato na posição 169, debilitando a função de inibir a replicação do parasita e de passar pelo macrófago. Esse gene também está envolvido em outras doenças (VIDAL et al., 1995; LIPOLDOVA et al., 2006; MALO et al., 1994). Os polimorfismos nos genes de TNF α , TNF β , estão associados com a persistência do parasita; essas citocinas estão presentes na fase aguda da doença. (CABRERA et al., 1995; KARPLUS et al., 2002). A região H-2 em murinos correspondente a região HLA em humanos. Esta região concentra genes responsáveis pela apresentação do antígeno, sendo observadas diferenças entre os fenótipos (BLACKWELL, 1996; LECLERCQ et al., 1996).

Sendo a LV uma doença transmitida por vetor, os fatores ambientais também influenciam na doença. Estudos já realizados mostram que fatores ambientais aumentam o risco da infecção por *L. chagasi*. Lugares úmidos, ausência de um sistema de coleta de lixo e de saneamento, a presença de animais domésticos, potenciais reservatórios para o vetor, são fatores que favorecem a proliferação dos flebotomíneos (CALDAS et al., 2002) podendo aumentar o risco de infecção por *L. chagasi*. Foi constatado, em Natal-RN, que galinheiros e tocas de animais selvagens, como tatus e roedores, podem servir como criadouros de *L. longipalpis*, aumentando o risco de infecção por *L. chagasi* (XIMENES et al., 1999). A presença de galinhas, *Gallus gallus*, aumenta a densidade do flebotomíneo aumentando o

risco de LV (ALEXANDER et al., 2002). Telle, Hamilton e Ard citam que cairomônios humanos são atrativos para *L. longipalpis*, sendo um fator que influencia no risco para LV. Tal fator deve ser considerado na epidemiologia individualmente (TELLES et al., 1999). Em Barra de Guabiraba - RJ, uma cidade endêmica para LV, foi evidenciada que as medidas de controle da doença, como sacrifício de cães diagnosticados com LV, não influenciam o número de casos da doença. O mesmo estudo observou que a presença de marsupiais, *Didelphis marsupialis*, um possível hospedeiro para *L. chagasi*, aumentava em 2,5 vezes o risco da infecção. A proximidade de 0 a 100 metros de florestas aumentava em 3,5 vezes o risco, e altitudes superiores a 100 metros do nível do mar também influenciava no risco da infecção (CABRERA et al., 2003). Outro estudo realizado em Pancas, Espírito Santo(ES), demonstrou que a eliminação de cães não influenciou a infecção por *L. chagasi* em humanos (DIETZE et al., 1997).

A modificação do perfil de distribuição de doenças de ocorrência rural para áreas urbanas reflete o processo de redistribuição da população brasileira. Esse deslocamento ocorreu, de forma predominante, nas décadas de 60 e 70. O processo de urbanização e o deslocamento da população rural para a periferia das metrópoles com a conseqüente falta de infra-estrutura tornam ainda mais complexo o controle da transmissão intra-urbana de algumas endemias, exigindo novas estratégias de controle (PORTUGAL et al., 1998).

Uma das estratégias adotadas para dimensionar esses problemas é determinar onde estão os aglomerados de doenças, de maneira a identificar se existe agregação espacial dos mesmos. A existência de agregação de um determinado tipo de doença transmitida por vetor pode estar relacionada a algum fenômeno ambiental ou a características climáticas propícias para expansão da doença. A agregação espacial de uma doença pode ser avaliada por determinação da existência de associações entre os diversos pontos de ocorrência dos casos no espaço (CLODOVEU A.D.J.E ALBERTO H.F.L., 2000).

Os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) são ferramentas para o geoprocessamento e utilizam técnicas matemáticas e computacionais para o tratamento da informação geográfica de dados na área de cartografia, análise de recursos naturais, transportes, comunicações, energia, planejamento urbano e regional e estudo da evolução de doenças. O SIG permite realizar análises complexas, ao integrar dados de diversas fontes e ao criar bancos de dados

georeferenciados, possíveis de serem utilizados para estudar a distribuição de casos de doenças (SOUZA, 2002).

A influência de fatores ambientais na ocorrência de doenças que sofrem interferência do ambiente, como Dengue, Cólera, Malária, Hepatite, LV e outras, podem ser estimadas ou visualizadas utilizando-se as técnicas de análise estatística espacial de um SIG. Por exemplo, o fenômeno natural do El Niño (FRANKE et al., 2002; TORRENCE et al., 2006) pode influenciar no comportamento da expansão da LV, por influenciar o ciclo de vida do flebotômíneo (FRANKE et al., 2002; TORRENCE et al., 2006) A integração de dados epidemiológicos com sistemas de informação geográfica (SIG) permite a visualização e realização de diversos tipos de análise de correlação espacial.

O SIG para avaliação de padrões de distribuição de doenças já está em uso no Brasil. O Ministério da Saúde do Brasil desenvolve um projeto que disponibiliza uma importante base de dados epidemiológicos (BRITO et al., 2002). Estudos com esse modelo de informações permitiriam melhor análise dos dados como o realizado no município de São Luis, no Maranhão, onde foi mostrada a agregação dos casos de dengue entre 1997 a 2002 com diversos fatores ambientais influenciando na doença, como os regimes de chuva, a umidade e a temperatura (NETO; REBELO, 2004). Em KwaZulu, na África do Sul, foi demonstrado agregação espacial da malária, mostrando a complexidade tanto dos fatores climáticos envolvidos na doença, a quantidade de chuvas e a temperatura, quanto dos fatores não climáticos, como resistência a drogas, incidência de HIV, fronteira com outra localidade endêmica, desenvolvimento da agricultura e resistência dos vetores a inseticidas (CRAIG et al., 2004). No Brasil, em General Carneiro – MG, modelos espaciais mostraram agregação espacial da LV nos quais o risco de infecção por *L. chagasi* aumenta na ausência de coleta de lixo, quando há maior quantidade de árvores, na presença de pássaros e cães e na presença de galinheiro (MORENO et al., 2005). No RN, foi constatado que a ocorrência da LV não se dá por acaso, ocorrendo agregação espacial e temporal, ou seja, na expansão da doença existem variáveis espaciais e temporais (QUEIROZ et al., 2003).

Neste trabalho, propomos estudar a distribuição espacial da LV no Rio Grande do Norte, no período 1990 a 2006, e sua relação com fatores climáticos e características ambientais a partir de dados agregados por municípios. Além disso, a partir de uma amostragem de casos de LV ponto a ponto, pretendeu-se caracterizar

a distribuição espacial da doença na Grande Natal. A hipótese de estudo é que o risco da LV não se distribui uniformemente no espaço pois fatores ambientais influenciam na distribuição da doença.

Objetivos:

Principal:

Identificar fatores ambientais e sócio-econômicos de risco para LV no RN.

Específicos:

1. Analisar se as variáveis climáticas influenciam na incidência de LV;
2. Utilizar SIG para identificação de áreas de maior incidência de LV no RN;
3. Verificar a existência de correlação entre as variáveis climáticas e a incidência de LV no RN;
4. Analisar a associação entre fatores ambientais e sócio-econômicos e a prevalência de LV no RN;
5. Identificar áreas de maior risco para desenvolver LV no RN.

2. METODOLOGIA

2.1. Área de estudo

A área de estudo pode ser dividida em macro e micro. A área macro engloba todos os municípios do RN e uma análise global dos casos de LV a partir de dados de notificação da área. A parte micro analisa pontos amostrais de casos de LV georeferenciados na Grande Natal (n=205) incluindo os municípios de Extremoz, Macaíba, Natal, Nísia Floresta, Parnamirim, São Gonçalo do Amarante e São José de Mipibu. A figura 4 mostra a área de estudo destacando os municípios que foram georeferenciados.



FIGURA 4: Área de estudo de casos de LV no Rio Grande do Norte

2.2 Características dos Municípios

No estudo global, os municípios foram caracterizados utilizando-se a média anual de chuva de 2000, as variáveis do zoneamento ambiental do Nordeste e variáveis sociais, que inclui saneamento, coleta de lixo e abastecimento de água, bem como, o Índice de Desenvolvimento Humano, IDH. Além dessas variáveis que caracterizam o município, considerou-se como variável resposta do modelo ora a incidência de LV por 10.000 habitantes avaliados no período de 1999 a 2001 onde ocorreu maior pico da doença, ora a incidência categorizada nos níveis Baixa (taxa <1), Média (taxa < 2,51) e Alta (taxa >= 2,51) incidência.

Para caracterizar a situação da população, foram analisados o IDH e a situação econômica. O IDH é medido a partir de indicadores de educação (alfabetização e taxa de matrícula), longevidade (esperança de vida ao nascer) e renda (PIB per capita). O índice varia de 0, nenhum desenvolvimento humano, a 1, desenvolvimento humano total. Regiões e Municípios com IDH até 0,499 têm desenvolvimento humano considerado baixo; aqueles com índices entre 0,500 e 0,799 são considerados de médio desenvolvimento humano; regiões e municípios com IDH maior que 0,800 têm desenvolvimento humano considerado alto.

2.3. Considerações éticas

O presente protocolo de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (CEP-UFRN 01-2003) e CONEP - Comissão Nacional de Ética em pesquisa (Registro CONEP 7507) (Anexo 1). Os locais georeferenciados foram expressamente autorizados pelo responsável pela residência, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

2.4. Coleta de dados

As informações de casos de LV foram obtidas consultando-se dados da Secretaria de Saúde e exames de pessoas que procuraram atendimento médico. Dados clínicos e exame físico foram realizados por médicos do projeto ou compilados de prontuários. Exames sorológicos utilizando-se um extrato solúvel de

leishmania e antígeno recombinante K39 foram realizados no laboratório de Imunogenética no Departamento de Bioquímica na Universidade do Rio Grande do Norte, conforme descrito (BRAZ et al., 2002).

Os dados climatológicos foram obtidos na EMPARN - Empresa de Pesquisa Agropecuária do Rio Grande do Norte. As variáveis sociais foram obtidas do Atlas do desenvolvimento humano no Brasil (MARTINS, 2003). As variáveis ambientais foram obtidas do Zoneamento Agro-ecológico do Nordeste pela EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA, 2000).

Foram georeferenciadas 205 casas distribuídas nos municípios de Extremoz, Macaíba, Natal, Nísia Floresta, Parnamirim, São Gonçalo do Amarante e São José de Mipibu, sendo casos e controles. Os controles foram selecionados dentre uma a duas casas vizinhas, ao acaso, num raio de no máximo 300m. Foram selecionados, aleatoriamente, 143 casos de 1990 a 2006 e 62 controles.

2.5. Banco de dados

Para o banco de dados foi utilizado o Access XP, um programa da Microsoft Office, que oferece a possibilidade de arquivar as informações que foram coletadas. O mapeamento foi feito com *palm top* acoplado a um aparelho de GPS - *Global Positioning System*, que é um sistema de posicionamento global. O software utilizado para georeferenciar as residências foi o ARC PAD 6.0. Os dados foram coletados no sistema de coordenadas de Latitude e Longitude: Sul (y), Oeste (x).

Os dados foram armazenados e analisados no ARCGIS 9.0, que utiliza o modelo vetorial, contendo a representação de feições geográficas assim como o mapa. Este modelo utiliza como método de apresentação a *Coverage* - área de estudo coberta - que é uma estrutura para o armazenamento de dados vetoriais, representando um único conjunto de objetos geográficos. Uma *coverage* suporta o modelo geo-relacional o qual contempla tanto dados espaciais quanto os atributos para as feições geográficas.

2.6. Análises estatísticas e espaciais

2.6.1 No Estado

Para relacionar as variáveis ambientais com a prevalência de LV foram utilizadas ferramentas estatísticas. O índice de Moran, que fornece uma medida geral da associação espacial existente no conjunto dos dados, foi utilizado para correlacionar a incidência de LV com o índice pluviométrico. Este índice varia de -1 a 1, sendo que, valores próximos de zero indicam a inexistência de auto-correlação espacial significativa. Valores positivos para o índice indicam que o valor do atributo de um objeto tende a ser semelhante aos valores dos seus vizinhos. Valores negativos para o índice, por sua vez, indicam autocorrelação negativa. A regressão espacial foi aplicada avaliando o relacionamento existente entre duas ou mais variáveis quantitativas sobre a incidência de LV por 10.000 habitantes.

Em dados de área, quando está presente autocorrelação espacial, as estimativas do modelo devem incorporar esta estrutura, uma vez que a dependência das observações afeta o poder explicativo do modelo. A significância dos parâmetros é usualmente superestimada e a existência de variações em larga escala pode introduzir associações espúrias. Uma forma importante de incluir, explicitamente, informações espaciais em um modelo de regressão é capturar a estrutura de correlações espaciais em um único parâmetro que é adicionado ao modelo clássico de regressão linear. Esta abordagem é denominada Modelo Espacial Auto-regressivo Misto (Spatial Autoregressive – SAR) ou também denominada Spatial Lag Model, formalmente expressa como: $Y = \rho WY + X\beta + \varepsilon$, onde Y é o vetor de valores da variável dependente espacialmente dos dados coletados, W é a matriz de proximidade espacial, o produto WY expressa a dependência espacial do fenômeno medido por Y e ρ é o coeficiente espacial auto-regressivo. Uma hipótese importante a ser testada com o ajuste do modelo é a de que não existe dependência espacial no fenômeno estudado, ou seja, testar $H_0: \rho=0$. Finalmente, X é a matriz de planejamento do modelo envolvendo as variáveis explicativas e $\beta=[\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p]$ é o vetor de parâmetros do modelo que mede o efeito das variáveis explicativas sobre a resposta. Hipóteses do tipo $H_0: \beta_i=0$ são importantes e devem ser testadas para avaliar o efeito das variáveis explicativas. O modelo de regressão espacial também

mede a variação total da incidência de LV com relação às variáveis estudadas, medindo o quanto essas variáveis podem explicar a variação da incidência pelo R-square.

Foram feitos dois modelos para análise dos dados coletados para os municípios do Rio Grande do Norte. O primeiro modelo ajustado procura explorar a existência de dependência espacial na incidência municipal da LV no Rio Grande do Norte, observada em seu período de pico no triênio 1999 – 2001, conforme mostrado na figura 5, assim como o efeito de fatores sócio-econômicos e climáticos sobre esta incidência. A variável resposta consiste na incidência calculada em casos por 10000 habitantes e as variáveis explicativas consistem nos índices IDH municipais e na pluviometria média mensal observada no ano 2000, ponto central do triênio considerado. Para minimizar problemas de instabilidade de variância, que freqüentemente ocorrem no cálculo de taxas envolvendo recobrimentos espaciais sobre divisões político-administrativas como em dados municipais, foi aplicada uma técnica de suavização de mapas denominada estimador espacial bayiano empírico.

O segundo modelo, similar ao anterior, foi ajustado envolvendo, além da pluviosidade, taxa bruta de freqüência à escola, taxa de alfabetização, porcentagem de pessoas que recebem ajuda do governo, porcentagem de energia elétrica no município e taxa de coleta de lixo do município.

2.6.1.1 Incidência de Calazar no Zoneamento Agroecológico do Estado

A EMPRAPA realizou o Zoneamento Agroecológico do Nordeste (ZANE) em 2000. Nesse levantamento foram criadas unidades geográficas dividindo o Nordeste em 172 unidades ambientais. Unidades geoambientais (UG) são entidades espacializadas, na qual o substrato (material de origem do solo), a vegetação natural, a natureza e a distribuição dos solos na paisagem constituem um conjunto, cuja variabilidade é mínima, de acordo com a escala cartográfica. No Rio Grande do Norte, existem 23 unidades geoambientais.

As variáveis do ZANE analisadas com relação à incidência de LV no Rio Grande do Norte foram: solo predominante, relevo do solo, solo secundário e seu relevo, vegetação predominante, clima predominante, sistema agrário, densidade demográfica e outros.

Cada município foi caracterizado com a UG a qual pertence. Nos municípios

que possuem mais de uma UG em seu território foi adotada a principal. A incidência de LV para essas análises foi medida pelo método Espacial Bayes Empírico em seu período de pico (1999-2001). Em seguida, a variável foi categorizada, dividindo-se o Estado em três estratos, segundo o nível de incidência: Baixa (taxa < 1), Média (taxa $< 2,51$) e Alta (taxa $\geq 2,51$). A divisão dos estratos se fez com base no critério da "Soma Acumulada da Raiz Quadrada da Incidência".

Na análise da associação entre a incidência de LV com fatores ambientais categorizados no ZANE foi aplicado o teste do qui-quadrado de máxima verossimilhança para tabelas de contingência.

2.6.2 Nos Municípios

Foram construídos mapas de pontos das 205 residências e as variáveis do questionário listadas no anexo 2 foram analisadas com relação ao risco de LV, sendo utilizado o coeficiente de Person e o teste do qui-quadrado de máxima verossimilhança.

3. RESULTADOS

3.1 A incidência de Leishmaniose Visceral no Rio Grande do Norte

A figura 5 demonstra a taxa de incidência de LV no período de 1990 a 2004. Observa-se o maior pico de incidência de LV no triênio de 1999 a 2001, com maior pico em 2000, e uma tendência para apresentação de ciclos de epidemias.

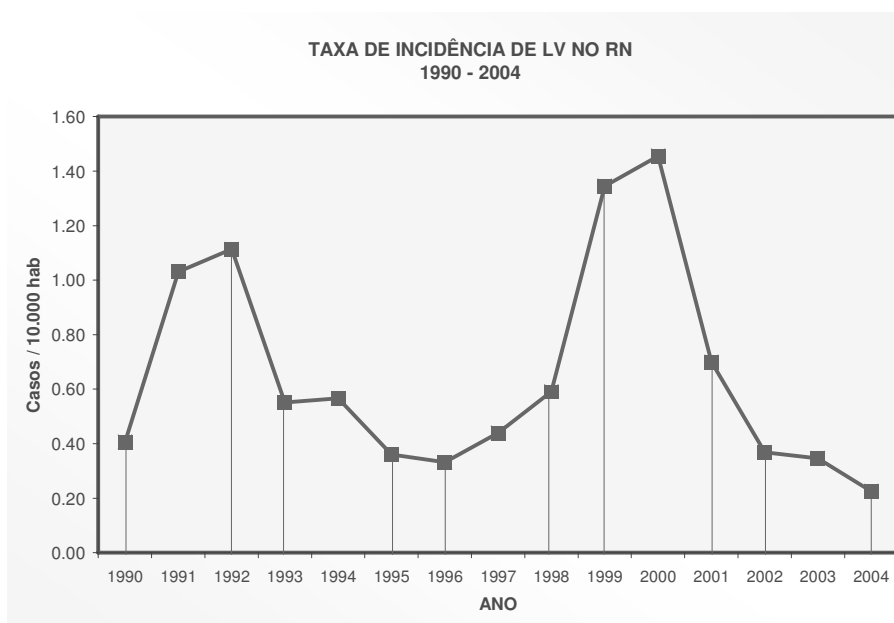


FIGURA 5: Incidência de calazar por 10000 pessoas.

3.2 Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)

O IDH do estado do Rio Grande do Norte é médio, pois a maioria dos municípios possui valores de 0,5 a 0,78. A figura 6 demonstra o IDH do Rio Grande do Norte. Apesar de o IDH ter valores médios, na maioria dos Municípios, a distribuição de renda é desigual, não refletindo a realidade das condições de vida da maioria da população. A relação do IDH com a Leishmaniose não foi significativa de acordo com os modelos analisados, descritos a seguir.

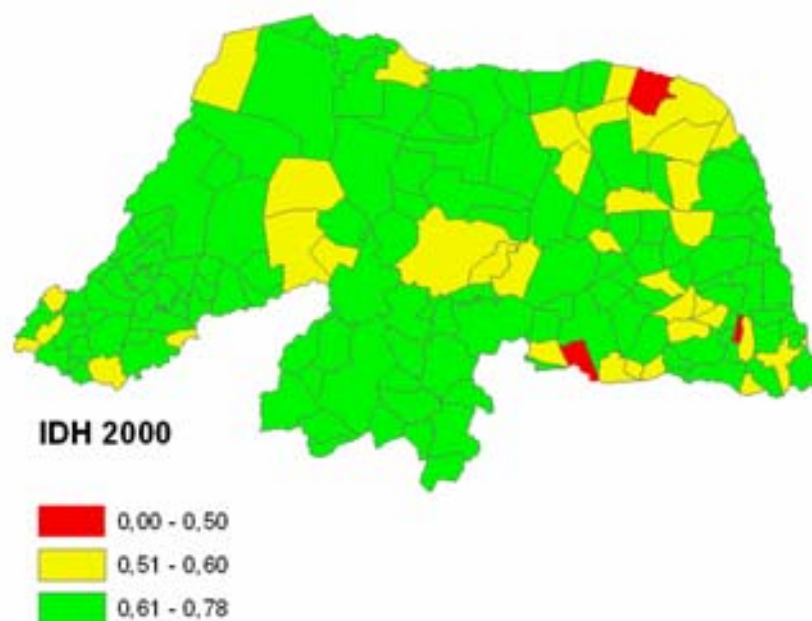


FIGURA 6: Mapa do IDH do RN em 2000.

3.3 Avaliação de fatores ambientais na Leishmaniose visceral de acordo com modelos

Foram utilizados modelos de regressão espacial para avaliação da influência das variáveis na incidência de LV. A figura 7 mostra a distribuição espacial da LV no RN, indicando conglomerados de municípios, nas áreas em vermelho, que representam áreas de alto risco para LV. Os municípios de Extremoz, Januário Cicco, Lagoa de Pedras, Lagoa Salgada, Macaíba, Maxaranguape, Montanhas, Nísia Floresta, Portalegre, São Gonçalo do Amarante, São José de Mipibu, Senador Georgino Avelino e Touros representam áreas de alto risco.

A análise do resultado do *R-square*, que foi de 0,287, indica que 28% na variação da incidência de LV, no período 1999 – 2001 no RN, é explicada pelo efeito da variação pluviométrica entre os municípios. A incidência média foi de 0,8744 casos por 10.000 hab, com desvio-padrão de 1,24. Existe significativa dependência espacial, $p=0,4575$ com $p < 0,0001$, isto é, existe agregação espacial. No entanto, as variáveis relativas ao IDH não têm efeito significativo sobre a incidência. A pluviosidade média mensal tem significativo efeito sobre a incidência ($p=0,0025$). O coeficiente $\beta_i=0,01057$ indica que quanto maior a pluviosidade, maior a incidência de LV. A tabela 1 mostra as variáveis do modelo 1: o coeficiente que indica se a relação

é positiva ou negativa, aumenta ou diminui na incidência de LV, e a probabilidade que é o valor p mostrando se é significativo – $p < 0,05$ – ou não.

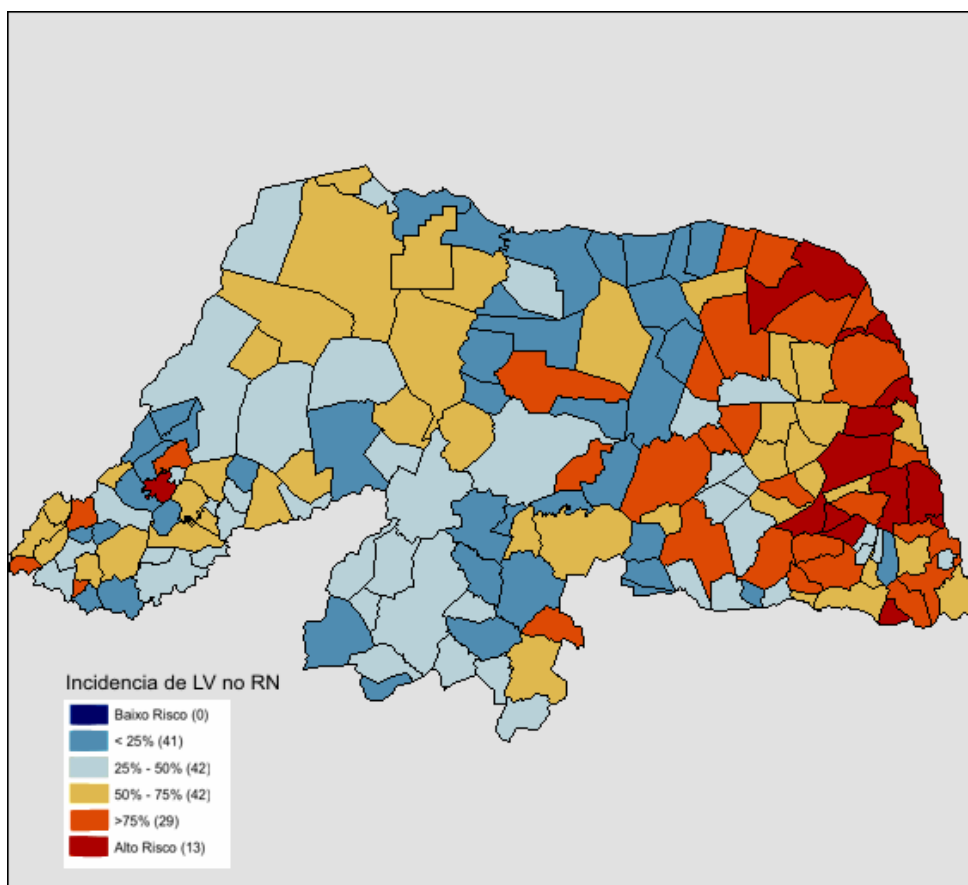


FIGURA 7: **Mapa temático do tipo Box-Plot**, mostrando a distribuição espacial da incidência de LV no RN no período 1999 – 2001.

Tabela 1: Associação das variáveis analisadas no modelo 1

Variável	Coefficiente	Probabilidade
IDH 2000	-6.267215	0.9834368
IDH Educação	0.6711739	0.9946739
IDH Longevidade	2.221946	0.9823923
IDH Renda	3.388581	0.9731528
Pluviometria	0.01057325	0.0024795

O resultado do modelo 2, tabela 2, explica 30,4% da variação da incidência de LV no período 1999 – 2001, que também é devida à pluviosidade. O Teste de

Moran foi realizado com a pluviometria, confirmando o resultado dos modelos: a pluviometria influencia na incidência de LV ($p=0,0031$).

Tabela 2: Associação das variáveis analisadas no modelo 2

Variável	Coefficiente	Probabilidade
Taxa bruta de frequência a escola	-0.002283757	0.8973328
Taxa de alfabetização	-0.01439714	0.3132251
Pessoas que recebem ajuda do governo	-0.02011968	0.3464421
Energia Elétrica	0.02213872	0.0699874
Coleta de lixo	-0.007021245	0.2423089
Pluviometria	0.01023816	0.0030596

Em ambos os modelos há explicação de aproximadamente 30 por cento da variação da incidência de LV sendo esta devida a pluviometria. As outras variáveis não foram significativas.

3.4 Análise das variáveis do ZANE

Foi observado, segundo o critério de classificação adotado, que o Estado se divide em três estratos de municípios de acordo com a distribuição na tabela 3, ou seja, 19 municípios com alta incidência no período, 29 com incidência média e 119 com baixa incidência. O nível de incidência para relacionar a taxa de LV com as variáveis ZANE está representado no histograma da figura 8, mostrando no eixo y a quantidade de municípios e no x, a incidência de LV.

Tabela 3: Classificação dos municípios por incidência por 10000 habitantes

Classificação	Nº de municípios	Porcentagem	Incidência
Alta	19	11.38	> 2,51
Média	29	17.37	< 2,51
Baixa	119	71.26	<1
total	167	100	

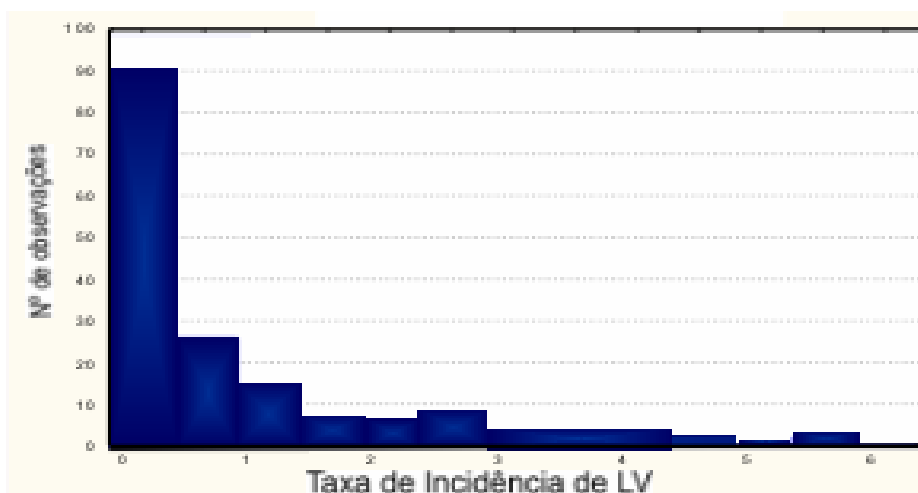


FIGURA 8: Histograma de incidência de LV no período de 1999 a 2001

Com a classificação em estratos dos municípios, verificou-se o grau de associação entre a incidência e as diversas variáveis qualitativas do diagnóstico ZANE no Estado do RN, sendo significativa quando $p < 0,05$. Para identificar a dependência da variável, o cruzamento das variáveis é visualizado linearmente pela porcentagem em cada critério de incidência; se os resultados apresentarem uma linha crescente e outra decrescente demonstram que há dependência, no entanto significativo quando $p < 0,05$. As variáveis do ZANE analisadas encontram-se na tabela 4. Todas as variáveis ZANE foram retiradas do projeto da EMBRAPA respeitando os critérios apresentados no projeto.

O solo predominante foi classificado em: Areias Quartzosas, Areias Quartzosas Marinhas, Brunos não Cálcidos, Cambissolos, Latossolos, Planossolos, Podzólicos, Regossolos, Solonetz Solodizados, Solos Indiscriminados de Mangues, Solos Litólicos; e o solo secundário classificado em: Afloramentos de Rocha, Gleissolos (húmico e pouco húmico), Latossolos, Planossolos, Podzólicos, Rendzinas, Solonchaks, Solonetz Solodizados e Solos Litólicos. Os tipos de solo predominante estão analisados na tabela 5. Os tipos de solo predominantes nas áreas com alta incidência de calazar foram Latossolos (23,3%), Platossolos (31,6%) e Areias Quartzosas (42,1%). Os demais tipos de solo que receberam outra classificação estiveram mais presentes nas áreas de baixa incidência da doença. O teste do qui-quadrado de máxima verossimilhança mostrou significativa associação entre a incidência da doença e o tipo de solo ($p < 0,0001$).

Tabela 4: Variáveis ZANE

Variável	Valor de P
Solo Predominante	0,0030
Relevo 1 solo predominante	0,0865
Relevo 2 solo predominante	0,0178
Solo Secundário	0,0002
Relevo 1 solo secundário	0,01
Relevo 2 solo secundário	$< 10^{-5}$
Solo Terceário	0,3151
Relevo 1 solo terceário	0,0982
Relevo 2 solo terceário	0,1843
Solo Quartenário	0,5645
Clima Predominante	$< 10^{-4}$
Vegetação Predominante	$< 10^{-5}$
Potencial Dos Recursos Hídricos Subsuperficiais	0,0030
Sistema Agrário Primário	$< 10^{-4}$
Produção Primária	$< 10^{-4}$
Produção Secundária	$< 10^{-5}$
Produção Terciária	0,0080
Sistema de Produção Primário	0,0050
Densidade Demográfica	$< 10^{-5}$

Tabela 5: Tipos de solo predominante nos municípios de acordo com a incidência

Tipos de solo Predominante	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	N	%	N	%
Latossolos	5	26,3	4	13,8	12	10,1
Planossolos	6	31,6	9	31,0	20	16,8
Areias Quartzosas	8	42,1	6	20,7	11	9,2
Outros	0	0,0	10	34,5	76	63,9
Total	19	100,0	29	100,0	119	100,0

O relevo foi caracterizado pela sua declividade, sendo classificado como: plano, com declividade variando de 0 a 3%; suave ondulado, de 3 a 8%; ondulado, de 8 a 20%; forte ondulado, de 20 a 45%; montanhoso, de 45 a 75% e escarpado, com declividade maior que 75%. O relevo de cada solo foi analisado dividindo cada tipo de solo por dois segmentos de relevo denominados 1 e 2. O relevo 1 do solo predominante não foi significativo ($p=0,0865$); o relevo 2 do solo predominante e ambos os relevos do solo secundário, foram significativos. Os valores para o relevo 2 do solo predominante estão na tabela 6. Nesta tabela, verifica-se que a frequência do relevo plano aumenta com a incidência da doença, ou seja, ele tem frequência 89,5% na alta incidência, a qual decai para 61,9% na baixa incidência; o contrário ocorre nos tipos de solo Suave ondulado ou Ondulado, onde há menor incidência.

Tabela 6: Relevo 2 do solo predominante na Incidência de LV

Tipos de relevo	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Suave Ondulado	0	0.00	4	13.79	20	17.70
Plano	17	89.47	22	75.86	70	61.95
Ondulado	0	0.00	2	6.90	17	15.04
Forte Ondulado	2	10.53	1	3.45	6	5.31
Total	19	100,0	29	100,0	113	100,0

O clima do Estado foi caracterizado pelo ZANE, estando presente o clima tropical muito seco, tropical seco e tropical úmido. A tabela 7 mostra variação inversa na frequência dos climas Tropical muito seco e Tropical úmido em relação à incidência de LV, ou seja, enquanto o primeiro aumenta a frequência com a redução da incidência, variando de 5,26% na alta para 50,42% na baixa, o segundo varia em sentido contrário (47,37% na alta para 10,92% na baixa), caracterizando uma significativa ($p < 0,0001$) associação entre os dois fatores clima e incidência.

Tabela 7: Clima predominante na incidência de LV

Clima Predominante	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa%	
	n	%	n	%	n	%
Tropical muito seco	1	5.26	5	17.24	60	50.42
Tropical seco	9	47.37	15	51.72	46	38.66
Tropical úmido	9	47.37	7	24.14	13	10.92
Total	19	100,0	29	100,0	119	100,0

Para calcular a densidade demográfica dividiu-se o número de habitantes dos municípios localizados dentro de cada UG pela área total, classificando-se, posteriormente, o número de habitantes por Km² (hab/Km²) em: muito fraca, menor que 10 hab/Km²; fraca, de 10 a 20 hab/Km²; média, de 20 a 50 hab/ Km²; forte, de 50 a 100 hab/Km² e muito forte, maior que 100 hab/Km². Esse padrão foi utilizado pela EMBRAPA no ZANE em 2000. As análises foram significativas com p menor que 10⁻⁵ mostrando na tabela 8 que quanto maior a densidade demográfica maior o risco de LV.

Tabela 8: Densidade demográfica na incidência de LV

Incidência	Média Densidade Demográfica hab/Km ²	Quantidade de Municípios
Alta	69	19
Media	58	29
Baixa	39	119
Total	46	167

A vegetação foi dividida em: floresta perenifólia, floresta subperenifólia, floresta subcaducifólia, floresta caducifólia, cerrado, caatinga hipoxerófila e caatinga hiperxerófila. A vegetação predominante na alta incidência é a floresta subperenifólia, como indica a tabela 9.

Tabela 9: Vegetação predominante na incidência de LV

Vegetação predominante	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Caatinga Hiperxerófila	1	5.26	7	25.00	57	53.77
Floresta Caducifólia	0	0.00	3	10.71	6	5.66
Caatinga Hipoxerófila	6	31.58	10	35.71	28	26.42
Floresta Subperinifólia	4	21.05	4	14.29	4	3.77
Restinga arbustiva	0	0.00	0	0.00	2	1.89
Floresta Subcaducifólia	2	10.53	1	3.57	6	5.66
Manguezais	0	0.00	0	0.00	3	2.83
Floresta Subperinifólia / Subcaducifólia	3	15.79	2	7.14	0	0.00
Caatinga Hipoxerófila/Cerrado	3	15.79	1	3.57	0	0.00
Total	19	100	28	100	106	100

A tabela 10 mostra uma relação entre vegetação e incidência em uma classificação mais agregada. O teste indica associação significativa ($p=0,0056$), notando-se que a frequência de caatinga aumenta com a redução da incidência, enquanto o contrário ocorre com florestas, indicando que áreas florestais são mais propícias à propagação da doença.

Tabela 10: Resumo da vegetação predominante na incidência de LV

Vegetação predominante	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Caatingas	10	52,6	18	64,3	85	80,2
Florestas	9	47,4	10	35,7	16	15,1
Outras	0	0,0	0	0,0	5	4,7
Total	19	100,0	28	100,0	106	100,0

Na análise do potencial dos recursos hídricos subsuperficiais, pode-se visualizar na tabela 11 que a frequência do baixo/muito baixo potencial aumenta com a queda da incidência e o contrário ocorre com o alto/muito alto potencial, embora esta variação não demonstre uma associação significativa ($p=0,2204$).

Tabela 11: Análise da influência do potencial dos recursos hídricos sub-superficiais na incidência de LV

Potencial	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Baixo / Muito Baixo	12	63,2	22	75,9	95	81,9
Médio	4	21,1	5	17,2	18	15,5
Alto / Muito Alto	3	15,8	2	6,9	3	2,6
Total	19	100,0	29	100,0	116	100,0

A variável sistema agrário caracteriza as grandes coerências e as grandes características de uma UG. O sistema agrário primário policultura, gado e zona agroindustrial apresentaram alta incidência de LV como mostra a tabela 12. Esse dado podem estar relacionado com a densidade demográfica que quanto maior, mais alta a incidência de LV. Na pecuária extensiva, gado solto em grandes propriedades com pastagem ampla, e semi-extensiva, ração complementada com pastagem que não é tão ampla devido a estiagem ou espaço, o contato com os animais é menor e a população envolvida na tarefa também, diminuindo o risco de

contato com o fleobótomo.

Tabela 12: Análise do sistema agrário primário na incidência de calazar

Sistema agrário primário	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Pecuária extensiva / semi-intensiva	4	21,1	13	44,8	83	71,6
Policultura / gado	8	42,1	10	34,5	29	25,0
Zona Agroindustrial	7	36,8	6	20,7	4	3,4
Total	19	100,0	29	100,0	116	100,0

O sistema de produção tenta identificar as diferentes estruturas de produção de base (EMBRAPA, 2000). Na tabela 13, a produção primária apenas de bovinocultura de corte apresentou uma baixa incidência de LV, enquanto a produção de cana de açúcar tem alta incidência.

Tabela 13: Produção primária influenciando na incidência de LV

Produção Primária	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Bovinocultura de corte	4	21.05	12	41.38	79	68.10
Bovinocultura de corte e leite	8	42.11	11	37.93	33	28.45
Cana-de-açúcar	7	36.84	6	20.69	4	3.45
Total	19	100,0	29	100,0	116	100,0

Na produção secundária há alta incidência na policultura de subsistência e baixa incidência na caprinocultura e ovinocultura, conforme mostrado na tabela 14.

Tabela 14: Tipos de produção secundária e a influência na LV

Produção Secundária	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	N	%
Policultura de subsistência	16	84.21	22	75.86	68	58.62
Caprinocultura / ovinocultura	0	0.00	5	17.24	48	41.38
Coco-da-baía	3	15.79	2	6.90	0	0.00
Total	19	100,0	29	100,0	116	100,0

A produção terciária apresentou alta incidência na Fruticultura e baixa na policultura de subsistência, como mostra a tabela 15. Na análise dos sistemas de produção primário, foi observado que a maior incidência ocorre onde o sistema de produção é a subsistência e o sistema agroindustrial, como demonstra a tabela 16, apresentando um decréscimo conforme a incidência diminui.

Tabela 15: Análise da produção terciária no risco de LV

Produção Terciária	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Extrativismo	0	0.00	0	0.00	6	6.59
Policultura						
subsistência	3	15.79	7	30.43	48	52.75
Fruticultura	10	52.63	13	56.52	24	26.37
Caju	4	21.05	2	8.70	7	7.69
Hortifruticultura	2	10.53	1	4.35	6	6.59
Total	19	100,0	23	100,0	91	100,0

Tabela 16: Influencia do sistema de produção primário no risco de LV

Sistema de produção primário	Incidência Alta		Incidência Média		Incidência Baixa	
	n	%	n	%	n	%
Pecuária extensiva	1	5.26	4	13.79	38	32.76
Camponês agropecuário diversificado	10	52.63	18	62.07	61	52.59
Pecuária extensiva e semi-intensiva	2	10.53	4	13.79	15	12.93
Subsistência	3	15.79	1	3.45	2	1.72
Agroindustrial	3	15.79	2	6.90	0	0.00
Total	19	100,0	29	100,0	116	100,0

A figura 9 demonstra as unidades geoambientais encontradas no RN. A figura 10 mostra o ZANE do RN destacando os municípios com maior incidência e o Anexo 3 contém a descrição de todos os municípios.

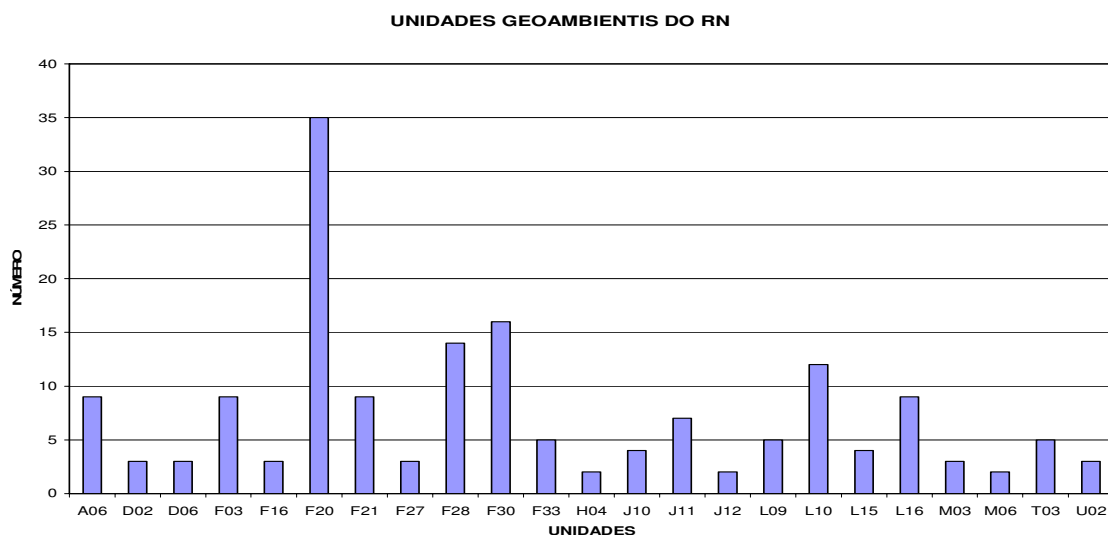


FIGURA 9: Unidades Geoambientais no RN

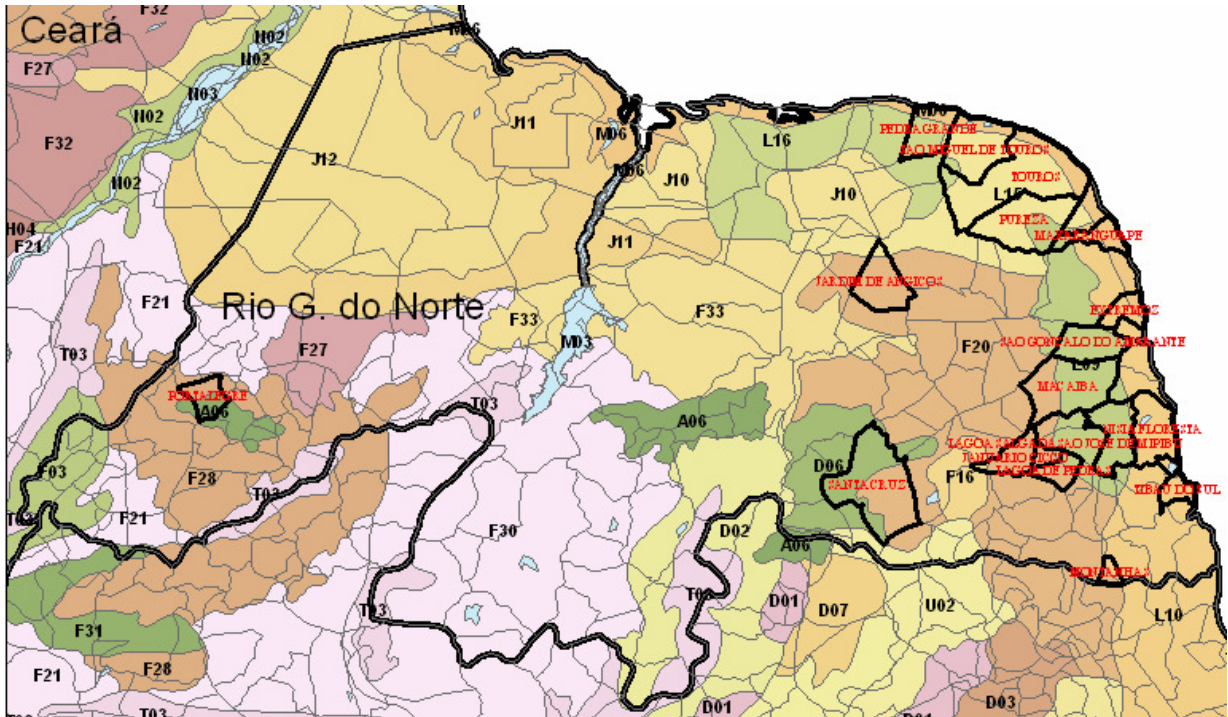


FIGURA 10: ZANE do RN destacando os municípios de maior incidência de LV no RN

3.5 Análise das residências georeferenciadas

Os 143 casos foram georeferenciados, aleatoriamente, do total de 2564 casos, com 62 controles. A figura 11 mostra as casas dos municípios estudados, indicando a localização e apresentando o relevo dos municípios. As coordenadas de cada casa visitada aparecem como pontos, cada uma com sua coordenada Sul (y – latitude) e Oeste (x - longitude). A tabela 17 demonstra o número de casos georeferenciados.

Tabela 17: Municípios com casos georeferenciados aleatoriamente do número total de casos de 1990 a 2006.

MUNICÍPIOS	CASOS GEOREFERENCIADOS	NÚMERO DE CASOS 1990 - 2006
NATAL	40	616
PARNAMIRIM	37	232
MACAÍBA	35	169
SÃO GONÇALO DO AMARANTE	4	155
EXTREMOZ	19	81
NIZIA FLORESTA	3	53
SÃO JOSÉ DO MIPIBU	5	86
OUTROS	54	1172
TOTAL	197	2564

A incidência da LV está relacionada com a presença de bovinos nos arredores, mostrado na tabela 18. As variáveis analisadas estão na tabela 5 com seu valor de significância, onde, para ser significante, p tem que ser menor que 0,05. Como observado na tabela, a análise demonstra que a presença de bois no domicílio aumenta o risco de LV e o parentesco com o caso também. As outras variáveis como a presença de outros animais, as características da casa e as características da vizinhança não foram significativas, $p > 0,05$, mostrando uma homogeneização da população estudada.

Tabela 18: Valor p das principais variáveis estudadas no questionário

Variável	Valor de P
Presença de outros casos na família	< 10⁻⁵
Área em que reside	0,16
Densidade	0,88
Proximidade do vizinho	0,62
Residências existentes na quadra	0,63
Ter automóvel	0,83
Tipo de piso	0,47
Tipo de parede	0,87
Destino da água servida e dejetos	0,47
Empoçamento na rua ou quintal	0,92
Ter água encanada	0,92
Presença de árvores	0,50
Armazenagem da água	0,23
Frequência da coleta de lixo	0,63
Convive com animais domésticos	0,08
Presença de cães	0,45
Presença de gatos	0,28
Presença de aves	0,20
Presença de porcos	0,17
Presença de jumentos e cavalos	0,47
Presença de bovinos	0,02
Presença de animais no passado	0,47
Presença de animais domésticos na vizinhança	0,8
Presença de cães na vizinhança	0,72
Presença de gatos na vizinhança	0,14
Presença de aves na vizinhança	0,86
Presença de porcos na vizinhança	0,50
Presença de jumentos e cavalos na vizinhança	0,57
Presença de bovinos na vizinhança	0,60
Borrifamento no local	0,07
Presença de terreno baldio	0,48
Presença de calçamento	0,68
Grau de instrução do chefe da família	0,70

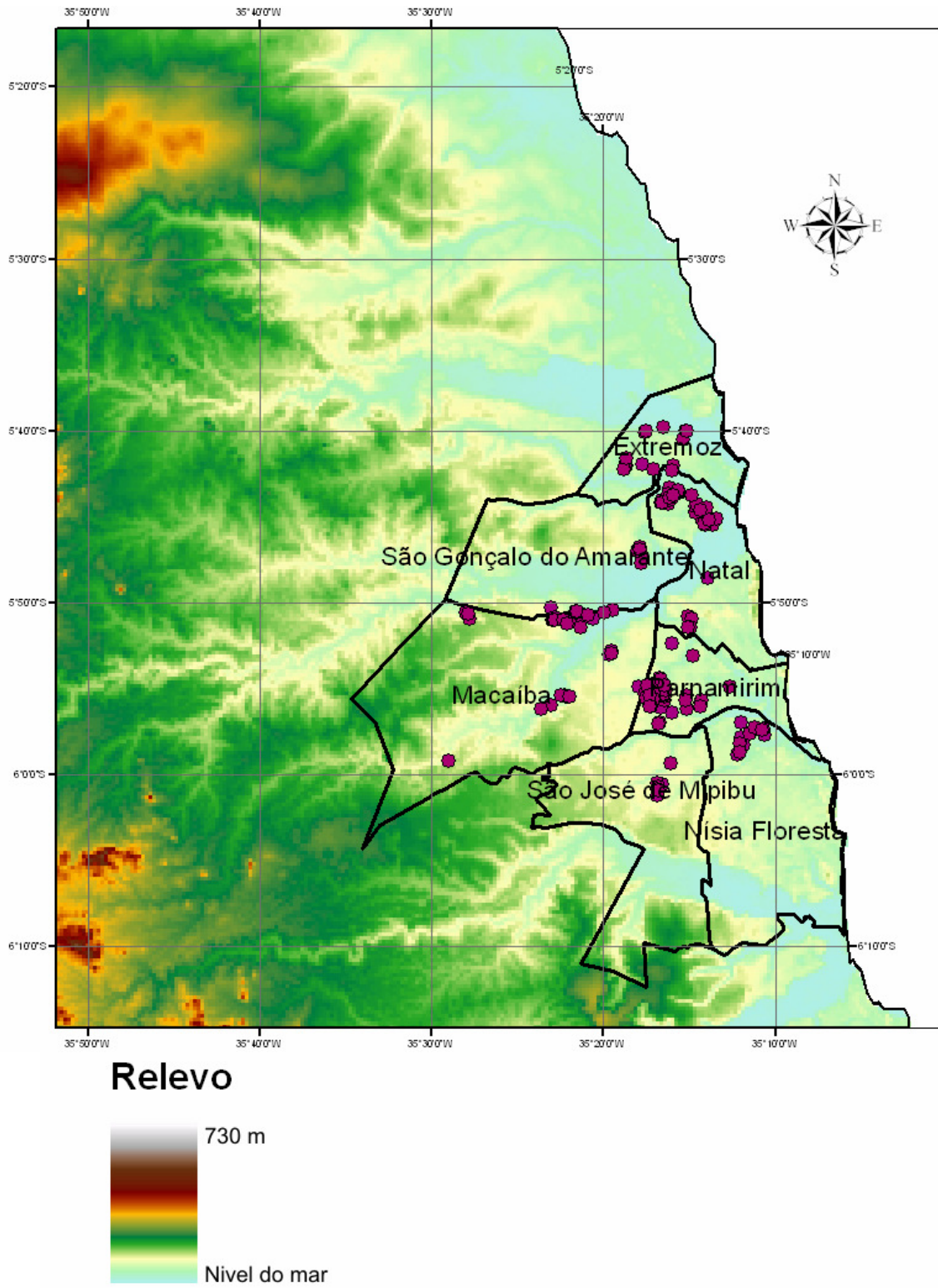


Figura 11: **Mapeamento das residências dos municípios estudados**, mostrando o relevo.

4. DISCUSSÃO

O reaparecimento de doenças causadas por vetores, como a LV, em áreas da periferia urbana, em locais de desmatamento ou onde a população não tem acesso a recursos de saúde e higiene adequados, tem chamado a atenção para a necessidade de um maior controle dessas doenças. Este estudo analisa algumas variáveis ambientais e sócio-econômicas associadas a maior risco para LV.

Quando analisada a variável pluviométrica no estudo, mostrou-se que quanto maior a incidência de chuva maior a incidência de LV. No Maranhão a média pluviométrica não influencia diretamente no risco de LV, mas nos períodos após as chuvas há um aumento no número de casos (NASCIMENTO et al., 1996). Em Porteirinha – MG a densidade do vetor –*L. longipalpis* – aumenta no período de chuvas (FRANCA-SILVA et al., 2005) assim como em Nisia Floresta (XIMENES et al., 2006), mostrando que a chuva influencia no ciclo do vetor proporcionando condições adequadas, como o aumento da umidade, para sua proliferação.

No que diz respeito às unidades geoambientais, a L10 foi a unidade de maior risco possuindo todas as variáveis que aumentam o risco para LV e apresentando 4 municípios de alta incidência. A maioria dos municípios de alta incidência está localizada na paisagem L, tabuleiros costeiros, tendo em comum o relevo plano, a vegetação, o clima e as atividades de produção agrícola. No Maranhão, as cidades com alta incidência de flebotomíneos, como São Luis, estão localizadas na paisagem L apresentando mesmo tipo de solo e mesma vegetação, mas, não foi feita nenhuma análise estatística (REBELO et al., 1996). As outras UGs A6 e F20, que apresentam municípios com maior incidência, têm em comum com L10 a vegetação, o relevo e algumas atividades agrícolas.

Quanto ao tipo de solo, é descrito na literatura que o tipo e sua temperatura influenciam na proliferação do vetor da LV (GHOSH et al., 1999). O presente estudo observou que os solos de areias quartzosas e os latossolos apresentam alto risco para LV. Ambos são pobres em nutrientes e não retêm umidade, o que sugere que outro fator proporciona a condição ideal para o vetor, como a vegetação. Diferentemente, estudos sobre a leishmaniose tegumentar em Nizzana, Israel, demonstrou que o solo arenoso é o de menor risco e o solo com silte, o de maior risco (WASSERBERG et al., 2002).

No tocante à vegetação, a literatura cita que a vegetação predominante na área endêmica na Bahia é a Caatinga demonstrando que, quanto menor o Índice de Vegetação por Diferença Normalizada - NDVI, ou seja, quanto menor a cobertura vegetal maior a incidência de LV, relacionado com o desmatamento e uma cobertura vegetal menos densa (BAVIA et al., 2005). No RN, apesar de ser relativamente extensa a área de caatinga, a vegetação de maior risco para LV foi à floresta subperenifólia, no entanto, essa também não possui um NDVI alto. Em Teresina, PI, os casos também estão em maior número onde há florestas e campos, mantendo o ciclo selvagem da doença. Quanto mais distante desta área for a casa, menor o risco de LV (WERNECK et al., 2002).

Alguns trabalhos avaliaram a influência do relevo na LV. Em São Paulo, área de leishmaniose tegumentar, existe maior presença de flebotomíneos na vegetação selvagem e no Planalto Atlântico (CAMARGO-NEVES et al., 2002). O trabalho de Evans et al., 1992 no Ceará e de Thomson et al. 2002 em Canindé, Ceará, mostrou que o risco da LV é maior em sopé de serras onde a declividade do terreno é plana (JERONIMO et al., 1994; THOMPSON et al., 2002; THOMPSON et al., 2002; EVANS et al., 1992), confirmados pelo presente trabalho no qual se observou que o relevo plano é de maior risco para LV.

Com relação ao clima, o tropical úmido foi o de maior risco sugerindo a preferência do vetor por locais úmidos. Fato também sugerido por Ximenes et al., 2000. O referido estudo demonstra que a presença de flebotomíneos está relacionada ao clima semi-úmido e à presença de umidade (XIMENES et al., 2000).

Analisando a variável sistema de produção primário, o maior risco para LV foi verificado no sistema de subsistência. Isto poderia estar relacionado ao contato com o ambiente e exposição ao vetor, assim como observado em Genaref, Sudão, onde a análise da diferença de risco entre tribos verificou que aquela que vive de subsistência na produção primária também é de maior risco (ELNAIEM et al., 2003).

No que se refere às atividades agrícolas, o cultivo de cana-de-açúcar e a fruticultura destacaram-se como de maior risco, provavelmente, por proporcionarem ao vetor condições ideais para seu desenvolvimento, com maior umidade e maior presença de matéria orgânica. A policultura de subsistência como atividade secundária é de alto risco; já como atividade terciária, é de baixo risco. Talvez isso se dê porque o número de pessoas envolvidas na produção secundária é maior e há um contato mais prolongado com o campo. Já a produção terciária envolve menos

peças e maior número de máquinas, reduzindo o tempo de permanência no campo. Na Colômbia, as plantações tradicionais apresentam maior quantidade de vetores para *Leishmania* do que as plantações intensificadas, que por sua vez apresentam menor número de árvores, diminuindo a umidade necessária e eliminando a proteção do vetor contra o vento (ALEXANDE et al., 2001).

Na análise das variáveis do questionário, a presença de outro caso na família apesar de ser significativo, não pode ser considerada pois a maioria dos controles estudados é parenta dos casos. Geralmente, em determinada residência caso, os controles obtidos eram vizinhos e também parte da família da casa caso, sendo necessário um estudo com controles não aparentados para melhor compreensão do dado.

Na literatura, os estudos sobre a presença de animais são discordantes. Em Corte de Pedra-BA, a presença de animais não influenciou na incidência de leishmaniose cutânea em crianças, sugerindo que o homem poderia ser um hospedeiro da doença no local (AMPUERO et al., 2005). No nosso estudo, a presença de animais também não foi significativa em relação à ocorrência de LV, embora a amostragem tenha sido pequena. Ao contrário, outro estudo recente concluiu que a presença de animais é um fator de risco para a infecção por *Leishmania* (LAINSON; RANGEL, 2005). A modificação urbana em alguns municípios, como Parnamirim, com instalação de drenagem e calçamento das ruas, não retrata as condições ambientais de quando ocorreu o caso de LV.

Na cidade de São Luis – MA, a presença de cães e galinhas é um fator de risco para LV (CALDAS et al., 2002). Também em Monte Carlos- MG, a presença de cães aumenta o risco de LV (FRANCA-SILVA et al., 2003). Em nosso estudo, a presença de cães nas residências não foi significativo quanto ao risco para LV.

É bem conhecido que a presença de galinhas fornece condições para a proliferação do vetor da LV (ALEXANDER et al., 2002), entretanto, a presença de aves, sendo a maioria galinhas, não foi significativo nos municípios estudados. Ao contrário, o trabalho de Moreira et al., 2003 em Jequié- BA, mostra que a presença de aves e cães e a existência de chiqueiro, galinheiro e curral aumenta o risco da infecção por *L. chagasi* em cães (MOREIRA, JR. et al., 2003).

Nossos dados demonstraram que o risco de LV aumenta na presença de bovinos, provavelmente devido às condições propícias para reprodução do vetor. Na

Colômbia, em uma área endêmica para LV, bois e porcos foram identificados como principais hospedeiros de *Lu longipalpis* (MORRISON et al., 1993) .

Embora o borrifamento das residências pudesse ser uma excelente variável, sua análise é prejudicada, uma vez que o inseticida somente é aplicado após a notificação do caso. Na vila de Kfar Adumim, Israel, o uso de inseticidas não controlou a doença (ORHAN et al., 2006). Já em uma comunidade de Fulbaria Thana no Estado de Mymensingh, Bangladesh, local com maior incidência de calazar no país, o uso de inseticida mostrou ser eficaz no combate a LV (BERN et al., 2005). A presença de terreno baldio e presença de animais no passado não foram significativas, mas a amostragem das mesmas não foi avaliada em todos os questionários, pois as variáveis foram analisadas apenas nos últimos meses tendo um n igual a 38. Isso prejudicou a análise dos dados.

Finalmente, na análise das casas, a urbanização recente modificou as condições de manutenção do ciclo da *Leishmania*, pois os casos são de uma série histórica e ocorreram anteriormente às modificações nas condições ambientais das residências dos casos e controles, sendo os dados coletados com as características atuais e provavelmente essas características não são propícias ao vetor.

5. CONCLUSÃO

A agregação espacial foi comprovada neste estudo e foi importante para identificar os fatores de riscos ambientais, mostrando que há influencia desses na prevalência da LV. Estudos futuros com maior amostragem das casas georeferenciadas e utilizando controles sem nenhum parentesco com o caso índice, devem ser realizados para melhorar a análise dos dados. Adicionalmente, diferentes fatores ambientais devem ser analisados para explicar porque nem todos os municípios nas UGs de alto risco apresentam alta incidência de LV.

REFERÊNCIAS

1. AGA, E.; KATSCHINSKI, D. M.; VAN, Z. G.; LAUFS, H.; HANSEN, B.; MULLER, K. et al. **Inhibition of the spontaneous apoptosis of neutrophil granulocytes by the intracellular parasite *Leishmania major***. J.Immunol., v. 169, n. 2, p. 898-905, 2002.
2. ALEXANDE; AGUDELO, L. A.; NAVARRO, F.; RUIZ, F.; MOLINA, J.; AGUILERA, G. et al. **Phlebotomine sandflies and leishmaniasis risks in Colombian coffee plantations under two systems of cultivation**. Med.Vet.Entomol., v. 15, n. 4, p. 364-373, 2001.
3. ALEXANDER, B.; DE CARVALHO, R. L.; MCCALLUM, H.;PEREIRA, M. H. **Role of the domestic chicken (*Gallus gallus*) in the epidemiology of urban visceral leishmaniasis in Brazil**. Emerg.Infect.Dis., v. 8, n. 12, p. 1480-1485, 2002.
4. ALVAR, J. **Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example**. Parasitol.Today, v. 10, n. 4, p. 160-163, 1994.
5. AMPUERO, J.; URDANETA, M.;MACEDO, V. O. [**Risk factors for cutaneous leishmaniasis transmission in children aged 0 to 5 years in an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis***]. Cad.Saude Publica, v. 21, n. 1, p. 161-170, 2005.
6. ANSTEAD, G. M.; CHANDRASEKAR, B.; ZHAO, W.; YANG, J.; PEREZ, L. E.;MELBY, P. C. **Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection**. Infect.Immun., v. 69, n. 8, p. 4709-4718, 2001.
7. AWASTHI, A.; MATHUR, R. K.;SAHA, B. **Immune response to *Leishmania* infection**. Indian J.Med.Res., v. 119, n. 6, p. 238-258, 2004.
8. BACELLAR, O.; D'OLIVEIRA, A., Jr.; JERONIMO, S.;CARVALHO, E. M. **IL-10 and IL-12 are the main regulatory cytokines in visceral leishmaniasis**. Cytokine, v. 12, n. 8, p. 1228-1231, 2000.
9. BADARO, R.; JONES, T. C.; LORENCO, R.; CERF, B. J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, E. M. et al. **A Prospective-Study of Visceral Leishmaniasis in An Endemic Area of Brazil**. Journal of Infectious Diseases, v. 154, n. 4, p. 639-649, 1986.

10. BAVIA, M. E.; CARNEIRO, D. D.; GURGEL, H. C.; MADUREIRA, F. C.; BARBOSA, M. G. **Remote Sensing and Geographic Information Systems and risk of American visceral leishmaniasis in Bahia, Brazil.** *Parassitologia*, v. 47, n. 1, p. 165-169, 2005.
11. BERN, C.; HIGHTOWER, A. W.; CHOWDHURY, R.; ALI, M.; AMANN, J.; WAGATSUMA, Y. et al. **Risk factors for kala-azar in Bangladesh.** *Emerg.Infect.Dis.*, v. 11, n. 5, p. 655-662, 2005.
12. BLACKWELL, J. M. **Genetic susceptibility to leishmanial infections: studies in mice and man.** *Parasitology*, v. 112 Suppl, p. S67-S74, 1996.
13. BOGDAN, C.; GESSNER, A.; SOLBACH, W.; ROLLINGHOFF, M. **Invasion, control and persistence of Leishmania parasites.** *Curr.Opin.Immunol.*, v. 8, n. 4, p. 517-525, 1996.
14. BOGDAN, C. ; ROLLINGHOFF, M. **The immune response to Leishmania: mechanisms of parasite control and evasion.** *Int.J.Parasitol.*, v. 28, n. 1, p. 121-134, 1998.
15. BRAZ, R. F.; NASCIMENTO, E. T.; MARTINS, D. R.; WILSON, M. E.; PEARSON, R. D.; REED, S. G. et al. **The sensitivity and specificity of Leishmania chagasi recombinant K39 antigen in the diagnosis of American visceral leishmaniasis and in differentiating active from subclinical infection.** *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, v. 67, n. 4, p. 344-348, 2002.
16. BRITO, H. M., VASSOLER, G. L. B., ORTOLON, S., & ARANTES, D. (2002). **Uma Hierarquia de servidores de dados Geoepidemiológicos usando GML.** In *VIII Congresso de Informática em Saúde*.
17. BURNS, J. M., Jr.; SHREFFLER, W. G.; BENSON, D. R.; GHALIB, H. W.; BADARO, R.; REED, S. G. **Molecular characterization of a kinesin-related antigen of Leishmania chagasi that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis.** *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, v. 90, n. 2, p. 775-779, 1993.
18. CABRERA, M.; SHAW, M. A.; SHARPLES, C.; WILLIAMS, H.; CASTES, M.; CONVIT, J. et al. **Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis.** *J.Exp.Med.*, v. 182, n. 5, p. 1259-1264, 1995.
19. CABRERA, M. A.; PAULA, A. A.; CAMACHO, L. A.; MARZOCHI, M. C.; XAVIER, S. C.; DA SILVA, A. V. et al. **Canine visceral leishmaniasis in**

- Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro, Brazil: assessment of risk factors.** Rev.Inst.Med.Trop.Sao Paulo, v. 45, n. 2, p. 79-83, 2003.
20. CALDAS, A. J.; COSTA, J. M.; SILVA, A. A.; VINHAS, V.;BARRAL, A. **Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil.** Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg., v. 96, n. 1, p. 21-28, 2002.
 21. CAMARGO-NEVES, V. L.; GOMES, A. C.;ANTUNES, J. L. [**Correlation of the presence of phlebotominae species (Diptera: Psychodidae) with records of American tegumentary leishmaniasis cases in the State of Sao Paulo, Brazil**]. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., v. 35, n. 4, p. 299-306, 2002.
 22. CAMERON, M. M.; PESSOA, F. A.; VASCONCELOS, A. W.;WARD, R. D. **Sugar meal sources for the phlebotomine sandfly *Lutzomyia longipalpis* in Ceara State, Brazil.** Med.Vet.Entomol., v. 9, n. 3, p. 263-272, 1995.
 23. CARDOSO, L.; NETO, F.; SOUSA, J. C.; RODRIGUES, M.;CABRAL, M. **Use of a leishmanin skin test in the detection of canine *Leishmania*-specific cellular immunity.** Vet.Parasitol., v. 79, n. 3, p. 213-220, 1998.
 24. CARVALHO, E. M.; BARRAL, A.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; BARRAL-NETTO, M.; BADARO, R.; ROCHA, H. et al. **Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with *Leishmania donovani* chagasi.** J.Infect.Dis., v. 165, n. 3, p. 535-540, 1992.
 25. CLODOVEU A.D.J.e ALBERTO H.F.L. (2000). **Extensões ao Modelo OMT-G para Produção de Esquemas Dinâmicos e de Apresentação.** In *II Workshop Brasileiro de Geoinformática.*
 26. CRAIG, M. H.; KLEINSCHMIDT, I.; NAWN, J. B.; LE SUEUR, D.;SHARP, B. L. **Exploring 30 years of malaria case data im KwaZulu-Natal, South Africa.** Tropical Medicine and International Health, v. 9, n. 12, p. 1247-1266, 2004.
 27. CROFT, S. L.; SUNDAR, S.;FAIRLAMB, A. H. **Drug resistance in leishmaniasis.** Clin.Microbiol.Rev., v. 19, n. 1, p. 111-126, 2006.
 28. CUPOLILLO, E.; GRIMALDI, G., Jr.;MOMEN, H. **A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy.** Am.J.Trop.Med.Hyg., v. 50, n. 3, p. 296-311, 1994.
 29. DAVIDSON, R. N. **Visceral leishmaniasis in clinical practice.** J.Infect., v. 39, n. 2, p. 112-116, 1999.

30. DAVIES, C. R.; REITHINGER, R.; CAMPBELL-LENDRUM, D.; FELICIANGELI, D.; BORGES, R.; RODRIGUEZ, N. **The epidemiology and control of leishmaniasis in Andean countries.** *Cad.Saude Publica*, v. 16, n. 4, p. 925-950, 2000.
31. DIETZE, R.; BARROS, G. B.; TEIXEIRA, L.; HARRIS, J.; MICHELSON, K.; FALQUETO, A. et al. **Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil.** *Clin.Infect.Dis.*, v. 25, n. 5, p. 1240-1242, 1997.
32. ELNAIEM, D. E.; MUKHAWI, A. M.; HASSAN, M. M.; OSMAN, M. E.; OSMAN, O. F.; ABDEEN, M. S. et al. **Factors affecting variations in exposure to infections by *Leishmania donovani* in eastern Sudan.** *East Mediterr.Health J.*, v. 9, n. 4, p. 827-836, 2003.
33. EMBRAPA (2000). **Zoneamento agroecológico do Nordeste do Brasil** [Computer software].
34. EVANS, T. G.; TEIXEIRA, M. J.; MCAULIFFE, I. T.; VASCONCELOS, I.; VASCONCELOS, A. W.; SOUSA, A. A. et al. **Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil.** *J.Infect.Dis.*, v. 166, n. 5, p. 1124-1132, 1992.
35. EVANS, T. G.; TEIXEIRA, M. J.; SOUSA, A. Q.; PEARSON, R. D. **Short report: extended follow-up of the natural history of persons infected with *Leishmania chagasi*.** *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, v. 53, n. 4, p. 360-361, 1995.
36. FADOK, V. A.; BRATTON, D. L.; KONOWAL, A.; FREED, P. W.; WESTCOTT, J. Y.; HENSON, P. M. **Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF.** *J.Clin.Invest.*, v. 101, n. 4, p. 890-898, 1998.
37. FRANCA-SILVA, J. C.; BARATA, R. A.; COSTA, R. T.; MONTEIRO, E. M.; HADO-COELHO, G. L.; VIEIRA, E. P. et al. **Importance of *Lutzomyia longipalpis* in the dynamics of transmission of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Porteirinha Municipality, Minas Gerais, Brazil.** *Vet.Parasitol.*, v. 131, n. 3-4, p. 213-220, 2005.
38. FRANCA-SILVA, J. C.; DA COSTA, R. T.; SIQUEIRA, A. M.; HADO-COELHO, G. L.; DA COSTA, C. A.; MAYRINK, W. et al. **Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Montes Claros Municipality, Minas Gerais State, Brazil.** *Vet.Parasitol.*, v. 111, n. 2-3, p. 161-173, 2003.

39. FRANKE, C. R.; ZILLER, M.; STAUBACH, C.;LATIF, M. **Impact of the El Niño/Southern Oscillation on Visceral Leishmaniasis, Brazil.** *Emerg.Infect.Dis.*, v. 8, n. 9, p. 914-917, 2002.
40. GALLEGO, M. [**Emerging parasitic zoonoses: leishmaniosis**]. *Rev.Sci.Tech.*, v. 23, n. 2, p. 661-676, 2004.
41. GANTT, K. R.; GOLDMAN, T. L.; MCCORMICK, M. L.; MILLER, M. A.; JERONIMO, S. M.; NASCIMENTO, E. T. et al. **Oxidative responses of human and murine macrophages during phagocytosis of *Leishmania chagasi*.** *J.Immunol.*, v. 167, n. 2, p. 893-901, 2001.
42. GANTT, K. R.; SCHULTZ-CHERRY, S.; RODRIGUEZ, N.; JERONIMO, S. M.; NASCIMENTO, E. T.; GOLDMAN, T. L. et al. **Activation of TGF-beta by *Leishmania chagasi*: importance for parasite survival in macrophages.** *J.Immunol.*, v. 170, n. 5, p. 2613-2620, 2003.
43. GHOSH, K.; MUKHOPADHYAY, J.; DESAI, M. M.; SENROY, S.;BHATTACHARYA, A. **Population ecology of *Phlebotomus argentipes* (Diptera: Psychodidae) in West Bengal, India.** *J.Med.Entomol.*, v. 36, n. 5, p. 588-594, 1999.
44. GORAK, P. M.; ENGWERDA, C. R.;KAYE, P. M. **Dendritic cells, but not macrophages, produce IL-12 immediately following *Leishmania donovani* infection.** *Eur.J.Immunol.*, v. 28, n. 2, p. 687-695, 1998.
45. HOLADAY, B. J. **Immunotherapy for visceral leishmaniasis: ability of factors produced during anti-leishmania responses of skin test positive adults to inhibit peripheral blood mononuclear cell activities associated with visceral leishmaniasis.** *Mem.Inst.Oswaldo Cruz*, v. 94, n. 1, p. 55-66, 1999.
46. Jeronimo, S. M., Braz, R. F., Cheng, C., Lacerda, H. G., Nascimento, E. T., Bezerra, F. L. et al. **The spectrum of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in northeast Brazil.** *Scand.J.Infect.Dis.*, (in press).
47. JERONIMO, S. M.; DUGGAL, P.; BRAZ, R. F.; CHENG, C.; MONTEIRO, G. R.; NASCIMENTO, E. T. et al. **An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in northeast Brazil.** *Scand.J.Infect.Dis.*, v. 36, n. 6-7, p. 443-449, 2004.
48. JERONIMO, S. M.; OLIVEIRA, R. M.; MACKAY, S.; COSTA, R. M.; SWEET, J.; NASCIMENTO, E. T. et al. **An urban outbreak of visceral**

- leishmaniasis in Natal, Brazil.** Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg., v. 88, n. 4, p. 386-388, 1994.
49. JERONIMO, S. M.; TEIXEIRA, M. J.; SOUSA, A.; THIELKING, P.; PEARSON, R. D.;EVANS, T. G. **Natural history of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up.** Clin.Infect.Dis., v. 30, n. 3, p. 608-609, 2000.
 50. KARPLUS, T. M.; JERONIMO, S. M.; CHANG, H.; HELMS, B. K.; BURNS, T. L.; MURRAY, J. C. et al. **Association between the tumor necrosis factor locus and the clinical outcome of Leishmania chagasi infection.** Infect.Immun., v. 70, n. 12, p. 6919-6925, 2002.
 51. KUHLS, K.; MAURICIO, I. L.; PRATLONG, F.; PRESBER, W.;SCHONIAN, G. **Analysis of ribosomal DNA internal transcribed spacer sequences of the Leishmania donovani complex.** Microbes.Infect., v. 7, n. 11-12, p. 1224-1234, 2005.
 52. LAINSON, R. ; RANGEL, E. F. **Lutzomyia longipalpis and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review.** Mem.Inst.Oswaldo Cruz, v. 100, n. 8, p. 811-827, 2005.
 53. LAUFS, H.; MULLER, K.; FLEISCHER, J.; REILING, N.; JAHNKE, N.; JENSENIUS, J. C. et al. **Intracellular survival of Leishmania major in neutrophil granulocytes after uptake in the absence of heat-labile serum factors.** Infect.Immun., v. 70, n. 2, p. 826-835, 2002.
 54. LECLERCQ, V.; LEBASTARD, M.; BELKAID, Y.; LOUIS, J.;MILON, G. **The outcome of the parasitic process initiated by Leishmania infantum in laboratory mice: a tissue-dependent pattern controlled by the Lsh and MHC loci.** J.Immunol., v. 157, n. 10, p. 4537-4545, 1996.
 55. LIPOLDOVA, M. ; DEMANT, P. **Genetic susceptibility to infectious disease: lessons from mouse models of leishmaniasis.** Nat.Rev.Genet., v. 7, n. 4, p. 294-305, 2006.
 56. MALO, D.; VOGAN, K.; VIDAL, S.; HU, J.; CELLIER, M.; SCHURR, E. et al. **Haplotype mapping and sequence analysis of the mouse Nramp gene predict susceptibility to infection with intracellular parasites.** Genomics, v. 23, n. 1, p. 51-61, 1994.
 57. MARIE LIPOLDOVA ; PETER DEMANT. **Genetic susceptibility to infectious disease: lessons from mouse models of leishmaniasis.** Nature, v. 7, p. 294-305, 2006.

58. MARTINS, E. S. (2003). **Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil** (Version 1.0.0) [Computer software].
59. MAURICIO, I. L.; GAUNT, M. W.; STOTHARD, J. R.; MILES, M. A. **Genetic typing and phylogeny of the Leishmania donovani complex by restriction analysis of PCR amplified gp63 intergenic regions.** Parasitology, v. 122, n. Pt 4, p. 393-403, 2001.
60. MAURICIO, I. L.; HOWARD, M. K.; STOTHARD, J. R.; MILES, M. A. **Genomic diversity in the Leishmania donovani complex.** Parasitology, v. 119 (Pt 3), p. 237-246, 1999.
61. MAURICIO, I. L.; STOTHARD, J. R.; MILES, M. A. **The strange case of Leishmania chagasi.** Parasitol.Today, v. 16, n. 5, p. 188-189, 2000.
62. MCCONVILLE, M. J.; TURCO, S. J.; FERGUSON, M. A.; SACKS, D. L. **Developmental modification of lipophosphoglycan during the differentiation of Leishmania major promastigotes to an infectious stage.** EMBO J., v. 11, n. 10, p. 3593-3600, 1992b.
63. _____. **Developmental modification of lipophosphoglycan during the differentiation of Leishmania major promastigotes to an infectious stage.** EMBO J., v. 11, n. 10, p. 3593-3600, 1992a.
64. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância Epidemiológica.** 2005.
65. MOREIRA, E. D., Jr.; DE, S., V; SREENIVASAN, M.; LOPES, N. L.; BARRETO, R. B.; DE CARVALHO, L. P. **Peridomestic risk factors for canine leishmaniasis in urban dwellings: new findings from a prospective study in Brazil.** Am.J.Trop.Med.Hyg., v. 69, n. 4, p. 393-397, 2003.
66. MORENO, E. C.; MELO, M. N.; GENARO, O.; LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C.; ANDRADE, A. S. et al. **Risk factors for Leishmania chagasi infection in an urban area of Minas Gerais State.** Rev.Soc.Bras.Med.Trop., v. 38, n. 6, p. 456-463, 2005.
67. MORRISON, A. C.; FERRO, C.; TESH, R. B. **Host preferences of the sand fly Lutzomyia longipalpis at an endemic focus of American visceral leishmaniasis in Colombia.** Am.J.Trop.Med.Hyg., v. 49, n. 1, p. 68-75, 1993.
68. MOSSER, D. M. ; HANDMAN, E. **Treatment of murine macrophages with interferon-gamma inhibits their ability to bind leishmania promastigotes.** J.Leukoc.Biol., v. 52, n. 4, p. 369-376, 1992.

69. MULLER, K.; VAN, Z. G.; HANSEN, B.; LAUFS, H.; JAHNKE, N.; SOLBACH, W. et al. **Chemokines, natural killer cells and granulocytes in the early course of Leishmania major infection in mice.** Med.Microbiol.Immunol.(Berl), v. 190, n. 1-2, p. 73-76, 2001.
70. MURRAY, H. W. ; NATHAN, C. F. **Macrophage microbicidal mechanisms in vivo: reactive nitrogen versus oxygen intermediates in the killing of intracellular visceral Leishmania donovani.** J.Exp.Med., v. 189, n. 4, p. 741-746, 1999.
71. NASCIMENTO, M. D.; COSTA, J. M.; FIORI, B. I.; VIANA, G. M.; FILHO, M. S.; ALVIM, A. C. et al. **[The epidemiological determinant aspects in the maintenance of visceral leishmaniasis in the state of Maranhao, Brazil].** Rev.Soc.Bras.Med.Trop., v. 29, n. 3, p. 233-240, 1996.
72. NETO, V. S. G. ; REBELO, J. M. M. **Aspectos epidemiológicos do dengue no Município de São Luis, Maranhão, Brasil, 1997-2002.** Caderno de Saúde Pública, v. 20, p. 1424-1431, 2004. Acesso em: set -out .
73. ORHAN, I.; SENER, B.; ATICI, T.; BRUN, R.; PEROZZO, R.;TASDEMIR, D. **Turkish freshwater and marine macrophyte extracts show in vitro antiprotozoal activity and inhibit FabI, a key enzyme of Plasmodium falciparum fatty acid biosynthesis.** Phytomedicine., v. 13, n. 6, p. 388-393, 2006.
74. PHAROAH, P. D.; ANTONIOU, A.; BOBROW, M.; ZIMMERN, R. L.; EASTON, D. F.;PONDER, B. A. **Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention.** Nat.Genet., v. 31, n. 1, p. 33-36, 2002.
75. PORTUGAL, J. L., Sá, L. A. C. M., ROMÃO, V. M. C., CARNEIRO, A. F. T., XIMENES, R. A. A., Souza, W. V. et al. **Geoprocessamento aplicado a área de Saúde.** Congresso Brasileiro de Cadastro Técnico Multifinalitário. 1998.
76. QU, J. Q.; ZHONG, L.; MASOOM-YASINZAI, M.; BDUR-RAB, M.; AKSU, H. S.; REED, S. G. et al. **Serodiagnosis of Asian leishmaniasis with a recombinant antigen from the repetitive domain of a Leishmania kinesin.** Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg., v. 88, n. 5, p. 543-545, 1994.
77. QUEIROZ, J. W., Monteiro, G. R., Nascimento, E. T., Ximenes, M. F., Capistrano, C. G., Wilson, M. E. et al. **Environmental factors determining the spread of human visceral leishmaniasis in Rio Grande do Norte, Brasil.** 2003.

78. REBELO, J. M.; MENDES, W. A.; COSTA, J. M.;CAVALEIRO, N. **[Preliminary check list of species from the genus *Lutzomyia*, Franca, 1924]**. Cad.Saude Publica, v. 12, n. 4, p. 545-549, 1996.
79. REED, S. G.; BADARO, R.; MASUR, H.; CARVALHO, E. M.; LORENCO, R.;LISBOA, A. **Selection of a Skin test antigen for American visceral leishmaniasis**. Am.J.Trop.Med.Hyg., v. 35, p. 79-85, 1986.
80. RIOUX, J. A.; LANOTTE, G.; SERRES, E.; PRATLONG, F.; BASTIEN, P.;PERIERES, J. **Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification**. Ann.Parasitol.Hum.Comp, v. 65, n. 3, p. 111-125, 1990.
81. SCHARTON, T. M. ; SCOTT, P. **Natural killer cells are a source of interferon gamma that drives differentiation of CD4+ T cell subsets and induces early resistance to *Leishmania major* in mice**. J.Exp.Med., v. 178, n. 2, p. 567-577, 1993.
82. SCHARTON-KERSTEN, T.; AFONSO, L. C.; WYSOCKA, M.; TRINCHIERI, G.;SCOTT, P. **IL-12 is required for natural killer cell activation and subsequent T helper 1 cell development in experimental leishmaniasis**. J.Immunol., v. 154, n. 10, p. 5320-5330, 1995.
83. SECRETARIA ESTADUAL DE SAUDE DO RIO GRANDE DO NORTE. **Casos de Calazar 1990-2006**. 2006.
84. SILVA-JARDIM, I.; HORTA, M. F.;RAMALHO-PINTO, F. J. **The *Leishmania chagasi* proteasome: role in promastigotes growth and amastigotes survival within murine macrophages**. Acta Trop., v. 91, n. 2, p. 121-130, 2004.
85. SOUZA, I. C. A. **Utilização de Sistemas de Informação Geográfica na Análise Espacial de Dados de Saúde Pública na Paraíba entre os anos de 1998 e 2001**. Universidade Federal da Paraíba. 2002.
86. TANG, Y. ; WARD, R. D. **Sugar feeding and fluid destination control in the phlebotomine sandfly *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae)**. Med.Vet.Entomol., v. 12, n. 1, p. 13-19, 1998.
87. TELLES, E. A. R.; HAMILTON, J. G. C.;ARD, R. D. **Response of female *Lutzomyia longipalpis* to host odour kairomones from human skin**. Physiological Entomology, v. 24, p. 220-226, 1999.

88. THOMPSON, R. A.; LIMA, O. W. J.; MAGUIRE, H. J.; BRAUD, H. D.;SCHOLL, T. D. **Climatic and demographic determinants of american visceral leishmaniasis in Northeastern Brazil using remote sensing technology for environmental categorization of rain and region influences on leishmaniasis.** *Am.J.Trop.Med.Hyg.*, v. 67, n. 6, p. 648-655, 2002.
89. TORRENCE, P. F.; FAN, X.; ZHANG, X.;LOISEAU, P. M. **Structurally diverse 5-substituted pyrimidine nucleosides as inhibitors of Leishmania donovani promastigotes in vitro.** *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2006.
90. VAN, Z. G.; HERMANN, N.; LAUFS, H.; SOLBACH, W.;LASKAY, T. **Leishmania promastigotes release a granulocyte chemotactic factor and induce interleukin-8 release but inhibit gamma interferon-inducible protein 10 production by neutrophil granulocytes.** *Infect.Immun.*, v. 70, n. 8, p. 4177-4184, 2002.
91. VIDAL, S.; TREMBLAY, M. L.; GOVONI, G.; GAUTHIER, S.; SEBASTIANI, G.; MALO, D. et al. **The Ity/Lsh/Bcg locus: natural resistance to infection with intracellular parasites is abrogated by disruption of the Nrpml gene.** *J.Exp.Med.*, v. 182, n. 3, p. 655-666, 1995.
92. WASSERBERG, G.; ABRAMSKY, Z.; ANDERS, G.; EL-FARI, M.; SCHOENIAN, G.; SCHNUR, L. et al. **The ecology of cutaneous leishmaniasis in Nizzana, Israel: infection patterns in the reservoir host, and epidemiological implications.** *Int.J.Parasitol.*, v. 32, n. 2, p. 133-143, 2002.
93. WERNECK, G. L.; RODRIGUES, L.; SANTOS, M. V.; ARAUJO, I. B.; MOURA, L. S.; LIMA, S. S. et al. **The burden of Leishmania chagasi infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil.** *Acta Trop.*, v. 83, n. 1, p. 13-18, 2002.
94. WHO. **Leishmania/HIV co-infection, south-western Europe, 1990-1998.** *Wkly.Epidemiol.Rec.*, v. 74, n. 44, p. 365-375, 1999.
95. WHO. **Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis.** 2002.
96. WILSON, M. E.; YOUNG, B. M.; DAVIDSON, B. L.; MENTE, K. A.;MCGOWAN, S. E. **The importance of TGF-beta in murine visceral leishmaniasis.** *J.Immunol.*, v. 161, n. 11, p. 6148-6155, 1998.
97. XIMENES, M. F.; CASTELLON, E. G.; DE SOUZA, M. F.; FREITAS, R. A.; PEARSON, R. D.; WILSON, M. E. et al. **Distribution of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in the state of Rio Grande do Norte, Brazil.** *J.Med.Entomol.*, v. 37, n. 1, p. 162-169, 2000.

98. XIMENES, M. F.; SOUZA, M. F.; CASTELLON, E. G. **Density of sand flies (Diptera: psychodidae) in domestic and wild animal shelters in an area of visceral Leishmaniasis in the state of Rio Grande do Norte, Brazil.** Mem.Inst.Oswaldo Cruz, v. 94, n. 4, p. 427-432, 1999.

99. XIMENES, M. F.; CASTELLON, E. G.; DE SOUZA, M. F.; MENEZES, A. A.; QUEIROZ, J. W.; MACEDO E SILVA VP et al. **Effect of abiotic factors on seasonal population dynamics of Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae) in northeastern Brazil.** J.Med.Entomol., v. 43, n. 5, p. 990-995, 2006.

ANEXO 1



MINISTERIO DA SAUDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER N.º 1017/2003

Registro CONEP: 7507 (Este n.º deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 01/03

Processo n.º 25000.026160/2003-61

Projeto de Pesquisa: *Agregação espacial da Leishmaniose Visceral no Rio Grande do Norte*

Pesquisador Responsável : Dr.ª Selma Maria Bezerra Jerônimo

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte / UFRN

Área Temática Especial : Genética Humana

Pesquisa com cooperação estrangeira

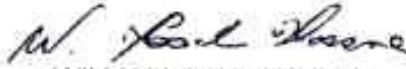
Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer 618/2003, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) foram atendidas as exigências do referido parecer;
- b) o projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- c) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado

Brasília, 27 de junho de 2003


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

ANEXO 2

AGREGAÇÃO ESPACIAL DA INFECÇÃO POR LEISHMANIA NO RN
LEVANTAMENTO DE CARACTERÍSTICAS DOMICILIARES
QUESTIONÁRIO

IDENTIFICAÇÃO			
Grupo: <input type="checkbox"/> 1. Caso <input type="checkbox"/> 2.		Tem (outro) caso na família? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
Código ponto GPS:	X(Long.):	Y(Lat.):	
Nome:	Sexo: <input type="checkbox"/> ♂ <input type="checkbox"/> ♀	No. Ordem:	Família no.
Rua		Bairro:	
Referência:		Município:	
CARACTERÍSTICAS DO DOMICÍLIO			
Área: <input type="checkbox"/> 1. Urbana <input type="checkbox"/> 2. Semi-urbana <input type="checkbox"/> 3. Rural		Densidade: <input type="checkbox"/> 1. Alta <input type="checkbox"/> 2. Média <input type="checkbox"/> 3. Baixa	
Seu vizinho mais próximo está: <input type="checkbox"/> 1. Conjugado <input type="checkbox"/> 2. a menos de 5 m <input type="checkbox"/> 3. a menos de 10 m <input type="checkbox"/> 4. a menos de 20 m <input type="checkbox"/> 5. a mais de 20 m			
(Se respondeu 5 acima) A mais ou menos quantos metros está seu vizinho mais próximo? I _____ I			
Quantas residências existem em volta de sua casa em um raio de três quadras (3 ruas ou 300m)? _____			
No. de dormitórios:	No. de residentes:	Possui carro de passeio? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	
Quantos salários I ___ I Tipo de piso predominante: <input type="checkbox"/> 1. Tijolo <input type="checkbox"/> 2. Barro <input type="checkbox"/> 3. Cimento <input type="checkbox"/> 4. Cerâmica <input type="checkbox"/> 5. Outro			
Tipo de parede predominante: <input type="checkbox"/> 1. Taipa <input type="checkbox"/> 2. Alvenaria com reboco <input type="checkbox"/> 3. Alvenaria sem reboco <input type="checkbox"/> 4. Outro.			
Destino da água servida e dejetos: <input type="checkbox"/> 1. Sistema de esgotos <input type="checkbox"/> 2. Fossa <input type="checkbox"/> 3. Céu aberto <input type="checkbox"/> 4. Outro.			
Possui água encanada? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não			
Armazenagem de água em casa: <input type="checkbox"/> 1. Caixa d'água coberta <input type="checkbox"/> 2. Caixa d'água descoberta <input type="checkbox"/> Sisterna/Cacimba <input type="checkbox"/> Vasilhames <input type="checkbox"/> 3. Outros.			
Existe água empoçada na rua ou quintal? <input type="checkbox"/> 1. Sempre <input type="checkbox"/> 2. Raramente <input type="checkbox"/> 3. Nunca			
Com que frequência o carro da Urbana coleta lixo em sua rua? <input type="checkbox"/> 1. Não coleta <input type="checkbox"/> 2. 1 vez por semana <input type="checkbox"/> 3. 2 vezes por semana <input type="checkbox"/> 4. Outra _____			
(Se respondeu 1 acima) Qual o destino dado ao lixo? <input type="checkbox"/> 1. Terreno baldio <input type="checkbox"/> 2. Enterra <input type="checkbox"/> 3. Queima <input type="checkbox"/> 4. Outro _____			
Existem árvores a um raio de 10 metros da casa? <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 2. Poucas <input type="checkbox"/> 3. Muitas			
Convive com quais animais domésticos (pode marcar mais de um)? <input type="checkbox"/> 1. Nenhum <input type="checkbox"/> 2. Cães I ___ I <input type="checkbox"/> 3. Gatos I ___ I <input type="checkbox"/> 4. Aves I ___ I <input type="checkbox"/> 5. Porcos I ___ I <input type="checkbox"/> 6. Jumentos/Cavalços I ___ I <input type="checkbox"/> 7. Bovinos I ___ I <input type="checkbox"/> Outros _____			
Quais animais domésticos (pode marcar mais de um), criados por outros vizinhos no raio de três quadras, o Sr(a) nota a presença? <input type="checkbox"/> 1. Nenhum <input type="checkbox"/> 2. Cães <input type="checkbox"/> 3. Gatos <input type="checkbox"/> 4. Aves <input type="checkbox"/> 5. Porcos <input type="checkbox"/> 6. Jumentos/Cavalços <input type="checkbox"/> 7. Bovinos <input type="checkbox"/> Outros _____			
Nos últimos 6 meses o carro fumacê (borrifamento) passou em frente a sua casa? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não			
(Se respondeu Sim acima) Mais ou menos quantas vezes o carro passou? _____			
Grau de instrução do chefe da família: <input type="checkbox"/> 1. sem nenhum grau escolaridade <input type="checkbox"/> 2. 1º grau incompleto <input type="checkbox"/> 3. 1º grau completo <input type="checkbox"/> 4. 2º grau incompleto <input type="checkbox"/> 5. 2º grau completo <input type="checkbox"/> 6. Superior.			
Data da aplicação: / /		Pesquisador:	

UNIDA DE	NOME DA UG	ALTITUDE	SOLO PREDOMINANTE	SOLO SECUNDARIO	CLIMA PREDOMINANTE	VEGETAÇÃO PREDOMINANTE
A06	Serras de Santana, Portalegre, Martins e do Cuité	800	Latossolos	Solos Litólicos	Tropical úmido	Floresta subcaducifólia
D02	Contraforte da Serra de Santana	400	Solonetz Solodizados	Solos Litólicos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
D06	Áreas Muito Dissecadas do Agreste de São Bento do Trairi (RN)	250	Brunos Não Cálcidos Vérticos	Planossolos	Tropical muito seco	Caatinga hipoxerófila
F03	Áreas Entalhadas da Costa da Serra do Pereiro - CE, e Áreas Circunvizinhas	400	Podzólicos	Latossolos	Tropical seco	Floresta caducifólia
F16	Áreas de "Areias Brancas" Disseminadas nos Estados de BA, PB, PE, RN, SE.	200	Regossolos	Planossolos	Tropical seco	Caatinga hipoxerófila
F20	Agreste de Riachuelo - RN	20	Planossolos	Podzólicos	Tropical seco	Caatinga hipoxerófila
F21	Áreas do Baixo Sertão do Piranhas (Pombal - Brejo do Cruz - PB), de Itaú - RN, Sertões do Alto e Médio Jaguaribe do Centro Norte Central	100	Brunos não Cálcidos	Planossolos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
F27	Áreas de "Areias Brancas" Disseminadas nos Estados de AL, BA, CE, PI, PE, RN e SE	200	Regossolos	Solonetz Solodizados	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
F28	Pediplanos Associados as Serras da Barriguda e da Boiada (RN-PB) e da Aruaru - CE	150	Podzólicos	Solos Litólicos	Tropical seco	
F30	Sertões	200	Brunos não Cálcidos	Planossolos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
F33	Pediplanos do Sertão do Centro Norte, Região de Angicos - RN	100	Solonetz Solodizados	Solos Litólicos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
F33	Pediplanos do Sertão do Centro Norte, Região de Angicos - RN	100	Solonetz Solodizados	Solos Litólicos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
H04	Sul do Sertão do Piranhas e Sertão do Oeste da Paraíba. Sertão Central,	100	Solos Litólicos	Podzólicos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
J10	Chapada do Apodi - Região Salineira, Jandaíra - RN	20	Cambissolos	Rendzinas	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
J11	Chapada do Apodi - Região Salineira e do Centro Norte - RN	20	Latossolos	Podzólicos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila

L09	Áreas Tabulares Costeiras do Rio Grande do Norte. Região de Ceará Mirim, São Gonçalo do Amarante	20	Latossolos	Gleissolos (húmico e pouco húmico)	Tropical úmido	Floresta subperenifólia/subcaducifólia
L10	Áreas Tabulares Costeiras dos Estados da Paraíba e do Rio Grande do Norte. Região de Extremoz e Canguaretama	20	Areias Quartzosas	Podzólicos	Tropical úmido	Floresta subperenifólia
L15	Áreas Tabulares Costeiras no Estado do Ceará (Baixo Jaguaribe) e Rio Grande do Norte.	0	Areias Quartzosas	Solonchaks	Tropical seco	Caatinga hipoxerófila/cerrado
L16	Áreas Tabulares Costeiras no Estado do Rio Grande do Norte. Região de Pedra Grande e São Bento do Norte	100	Areias Quartzosas	Latossolos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
M03	Áreas de Manguezais da Bahia, Sergipe, Pernambuco e Maranhão	0	Solos Indiscriminados de Mangues		Tropical úmido	Manguezais
M06	Áreas de Dunas do Rio Grande do Norte, Ceará e Maranhão	0	Areias Quartzosas Marinhas	Solonchaks	Tropical seco	Restinga arbustiva
T03	Maçãos e Serras Baixas. Sertões do Moxotó, Pajeú, Serras das Araras, Do Olho D'Água, Do Vermelho	400	Solos Litólicos	Podzólicos	Tropical muito seco	Caatinga hiperxerófila
U02	Sertão de Alagoas. Curimataú, Borborema Central - PB. Sul do Agreste do Rio Grande do Norte. Litoral	300	Solos Litólicos	Afloramentos de Rocha	Tropical seco	Caatinga hipoxerófila

UNIDADE	NOME DA UG	POTENCIAL DOS RECURSOS HIDRICOS SUBSUPERFICIAIS	SISTEMA AGRÁRIO PRIMÁRIO	PRODUÇÃO PRIMÁRIA	PRODUÇÃO SECUNDÁRIA
A06	Serras de Santana, Portalegre, Martins e do Cuité	BAIXO	Policultura/gado	Bovinocultura de corte e leite	Policultura de subsistência
D02	Contraforte da Serra de Santana	MUITO BAIXO	Pecuária extensiva e semi-intensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
D06	Áreas Muito Dissecadas do Agreste de São Bento do Trairi (RN)		Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
F03	Áreas Entalhadas da Costa da Serra do Pereiro - CE, e Áreas Circunvizinhas	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência

F16	Áreas de "Areias Brancas" Disseminadas nos Estados de BA, PB, PE, RN, SE.	MUITO BAIXO	Pecuária extensiva e semi-intensiva	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
F20	Agreste de Riachuelo - RN	BAIXO	Policultura/gado	Bovinocultura de corte e leite	Policultura de subsistência
F21	Áreas do Baixo Sertão do Piranhas (Pombal - Brejo do Cruz - PB), de Itaú - RN, Sertões do Alto e Médio Jaguaribe do Centro Norte Central	BAIXO	Pecuária extensiva e semi-intensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
F27	Áreas de "Areias Brancas" Disseminadas nos Estados de AL, BA, CE, PI, PE, RN e SE	BAIXO	Policultura/gado	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
F28	Pediplanos Associados as Serras da Barriguda e da Boiada (RN-PB) e da Aruaru - CE	MUITO BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
F30	Sertões	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
F33	Pediplanos do Sertão do Centro Norte, Região de Angicos - RN	MUITO BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
F33	Pediplanos do Sertão do Centro Norte, Região de Angicos - RN	MUITO BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
H04	Sul do Sertão do Piranhas e Sertão do Oeste da Paraíba. Sertão Central,	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Caprinocultura/Ovinocultura
J10	Chapada do Apodi - Região Salineira, Jandaíra - RN	MÉDIO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
J11	Chapada do Apodi - Região Salineira e do Centro Norte - RN	BAIXO A MÉDIO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
L09	Áreas Tabulares Costeiras do Rio Grande do Norte. Região de Ceará Mirim, São Gonçalo do Amarante	ALTO	Zona agroindustrial	Cana-de-açúcar	Coco-da-baía
L10	Áreas Tabulares Costeiras dos Estados da Paraíba e do Rio Grande do Norte. Região de Extremoz e Canguaretama	MÉDIO	Zona agroindustrial	Cana-de-açúcar	Policultura de subsistência
L15	Áreas Tabulares Costeiras no Estado do Ceará (Baixo Jaguaribe) e Rio Grande do Norte.	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
L16	Áreas Tabulares Costeiras no Estado do Rio Grande do Norte. Região de Pedra Grande e São Bento do Norte	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
M03	Áreas de Manguezais da Bahia, Sergipe, Pernambuco e Maranhão	MUITO ALTO			
M06	Áreas de Dunas do Rio Grande do Norte, Ceará e Maranhão	MÉDIO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte	Policultura de subsistência
T03	Maçãos e Serras Baixas. Sertões do Moxotó, Pajeú, Serras das Araras, Do Olho D'Água, Do Vermelho	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte e leite	Caprinocultura/Ovinocultura

U02	Sertão de Alagoas. Curimataú, Borborema Central - PB. Sul do Agreste do Rio Grande do Norte. Litoral	BAIXO	Pecuária extensiva	Bovinocultura de corte e leite	Caprinocultura/Ovinocultura
-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	--------------------	--------------------------------	-----------------------------

UNIDADE	NOME DA UG	PRODUÇÃO TERCEÁRIA	DENSIDADE DEMOGRÁFICA	SISTEMA DE PRODUÇÃO PRIMÁRIO
A06	Serras de Santana, Portalegre, Martins e do Cuité	Hortifruticultura	30	Pecuária extensiva e semi-intensiva
D02	Contraforte da Serra de Santana		20	Pecuária extensiva
D06	Áreas Muito Dissecadas do Agreste de São Bento do Trairi (RN)		50	Pecuária extensiva e semi-intensiva
F03	Áreas Entalhadas da Costa da Serra do Pereiro - CE, e Áreas Circunvizinhas		40	Pecuária extensiva e semi-intensiva
F16	Áreas de "Areias Brancas" Disseminadas nos Estados de BA, PB, PE, RN, SE.	Policultura de subsistência	20	Camponês Agropecuário diversificado
F20	Agreste de Riachuelo - RN	Fruticultura	80	Camponês Agropecuário diversificado
F21	Áreas do Baixo Sertão do Piranhas (Pombal - Brejo do Cruz - PB), de Itaú - RN, Sertões do Alto e Médio Jaguaribe do Centro Norte Central		25	Camponês Agropecuário diversificado
F27	Áreas de "Areias Brancas" Disseminadas nos Estados de AL, BA, CE, PI, PE, RN e SE	Policultura de subsistência	27	Camponês Agropecuário diversificado
F28	Pediplanos Associados as Serras da Barriguda e da Boiada (RN-PB) e da Aruaru - CE	Policultura de subsistência	40	Camponês Agropecuário diversificado
F30	Sertões	Policultura de subsistência	28	Pecuária extensiva
F33	Pediplanos do Sertão do Centro Norte, Região de Angicos - RN	Policultura de subsistência	10	Pecuária extensiva
F33	Pediplanos do Sertão do Centro Norte, Região de Angicos - RN	Policultura de subsistência	10	Pecuária extensiva
H04	Sul do Sertão do Piranhas e Sertão do Oeste da Paraíba. Sertão Central,	Policultura de subsistência	45	Subsistência
J10	Chapada do Apodi - Região Salineira, Jandaíra - RN	Extrativismo	17	Camponês Agropecuário diversificado
J11	Chapada do Apodi - Região Salineira e do Centro Norte - RN		25	Camponês Agropecuário diversificado
L09	Áreas Tabulares Costeiras do Rio Grande do Norte. Região de Ceará Mirim, São Gonçalo do Amarante	Policultura de subsistência	104	Agroindustrial
L10	Áreas Tabulares Costeiras dos Estados da Paraíba e do Rio Grande do Norte. Região de Extremoz e Canguaretama	Fruticultura	90	Camponês Agropecuário diversificado
L15	Áreas Tabulares Costeiras no Estado do Ceará (Baixo Jaguaribe) e Rio Grande do Norte.	Caju	29	Subsistência
L16	Áreas Tabulares Costeiras no Estado do Rio Grande do Norte. Região de Pedra Grande e São Bento do Norte	Caju	21	Pecuária extensiva
M03	Áreas de Manguezais da Bahia, Sergipe, Pernambuco e Maranhão		0	
M06	Áreas de Dunas do Rio Grande	Extrativismo	30	Pecuária extensiva

	do Norte, Ceará e Maranhão			
T03	Maciços e Serras Baixas. Sertões do Moxotó, Pajeú, Serras das Araras, Do Olho D'Água, Do Vermelho	Policultura de subsistência	25	Pecuária extensiva
U02	Sertão de Alagoas. Curimatau, Borborema Central - PB. Sul do Agreste do Rio Grande do Norte. Litoral	Policultura de subsistência	35	Pecuária extensiva

ANEXO 4

Publicações:

ANDRADE, I. ; QUEIROZ, J. W. ; CABRAL, A. P. ; LIEBERMAN, J. ; JERONIMO, S. M. B. . Improved Sanitation and decreased inflation are associated with decreased rates of hospitalization for diarrheal illness in Brazilian children.

Situação: Aceito no American Journal of infectious Diseases. 2007

JERONIMO S. M. B; DUGGAL P.; ETTINGER N. A.; NASCIMENTO E. T.; MONTEIRO G. R.; CABRAL A. P.; PONTES N. N.; LACERDA H. G.; QUEIROZ P. V.; GOMES C. E. M.; PEARSON R.; D. BLACKWELL J. M.; BEATY T. H.; WILSON M. E. Genetic predisposition to self-curing infection with the protozoan leishmania chagasi: A Genomewide Scan. **The Journal of Infectious Diseases** v 196. out 2007

Situação: Será publicado em outubro de 2007.

Resumos publicados em anais de congresso:

ANDRADE, I. ; QUEIROZ, J. W. ; CABRAL, A. P. ; LIEBERMAN, J. ; JERONIMO, S. M. B. . Improved Sanitation and decreased inflation are associated with decreased rates of hospitalization for diarrheal illness in Brazilian children. In: 54 Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2005, Washington, DC, 2005.

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](#)