

Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luís-MA, Brasil

Leishmania (Leishmania) chagasi infection on childhood from endemic area of visceral leishmaniasis in the São Luís-MA, island

Arlene J.M. Caldas¹, Denise R.C. Silva¹, Célia C.R. Pereira¹, Paulo Márcio S. Nunes², Benedito P. Silva², Antonio Augusto M. Silva³, Aldina Barral⁴ e Jackson M.L. Costa^{2,22}

Resumo Realizou-se estudo prospectivo com 648 crianças de zero a cinco anos no município da Raposa-MA, de julho/97 a junho/98, com o objetivo de avaliar as características da infecção por *L. (L.) chagasi* e verificar se existe associação entre desnutrição e infecção assintomática. Utilizou-se questionário com dados socioeconômicos, ambientais e hábitos de vida; realizou-se Intradermorreação de Montenegro (IDRM) com antígeno de *L. amazonensis* e Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) para detectar infecção, e exame antropométrico. A prevalência inicial, final e incidência da infecção foram 18,6%, 20,6% e 10,8% pelo IDRM, e 13,5%, 34,4% e 28% pelo ELISA, respectivamente. A prevalência da desnutrição crônica (altura/idade) foi 26%. Não houve associação estatisticamente significativa entre desnutrição e infecção assintomática por *L. (L.) chagasi*. A forma assintomática da doença está presente nas áreas estudadas, necessitando de medidas de controle mais efetivas.

Palavras-chaves: Infecção. *L. (L.) chagasi*. Prevalência. Incidência. Crianças.

Abstract A prospective study was undertaken in 648 children with less than 6 years of age in the municipality of Raposa, Maranhão, Brazil, from June 1997 to June 1998, to evaluate the characteristics of the infection by *L. (L.) chagasi* and verify if there is an association between malnutrition and asymptomatic infection. A standardized questionnaire was used containing socioeconomic, environmental and behavioral data. Montenegro skin reaction (IDRM) with *L. amazonensis* and Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) test to detect infection, and anthropometric examination were performed. Initial and final prevalence and incidence of infection were 18.6%, 20.6% and 10.8% as measured by IDRM and 13.5%, 34.4% and 28% according to ELISA. The prevalence of chronic malnutrition was 26%. No association was detected between malnutrition and asymptomatic infection by *L. (L.) chagasi*. More effective control measures are needed in these areas since asymptomatic infection seems to be on the increase.

Key-words: Infection *L. (L.) chagasi*. Prevalence. Incidence. Children.

Entre as formas clínicas das leishmanioses, a leishmaniose visceral (LV) ou calazar constitui-se na mais grave, pois, quando não tratada adequadamente, determina elevados índices de letalidade. Encontra-se amplamente distribuída no mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Oriente Médio, África, e Américas^{11 15 18 25}.

No continente americano é conhecida como leishmaniose visceral americana (LVA), tendo maior prevalência em crianças na faixa etária de zero a nove anos, correspondendo a 80% dos casos detectados,

ocorrendo com frequência em regiões onde a pobreza e desnutrição são comuns^{4 5 6 7 10 11 18 25}.

Embora seja uma doença predominante na área rural⁹, recentemente tem-se estabelecido em áreas urbanas ou periurbanas, onde o vetor encontra condições ambientais propícias para a manutenção do seu ciclo de vida. Os estudos dos casos humanos têm revelado a ocorrência de um processo de urbanização da LVA no Brasil, principalmente em cidades de médio e grande porte do Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, tais como: São Luís-MA, Teresina-PI,

1. Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão, 2. Núcleo de Patologia Tropical e Medicina Social da Universidade Federal do Maranhão 3. Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão, São Luís MA, 4. Departamento de Imunologia da Universidade Federal da Bahia Salvador BA.

Endereço para correspondência: Prof^a Arlene de Jesus Mendes Caldas. Núcleo de Patologia Tropical e Medicina Social/UFMA. Praça Madre Deus 2, 65025-560 São Luís, MA.

Fax: 55 98 232-3837; 222-51 35

e-mail: ajmc@elo.com.br

Recebido para publicação em 16/7/1999.

Fortaleza-CE, Natal-RN, Rio de Janeiro-RJ, e Belo Horizonte-MG^{6 7 9 10 11 18 19 20}.

Sugere-se que tais mudanças sejam atribuídas a fatores inter-relacionados como: transformações ocorridas no ambiente devido ao processo migratório provocados por pressões socioeconômicas; pauperização em função da má distribuição de renda levando ao êxodo rural principalmente nas áreas do Nordeste que sofrem de secas periódicas, agravando a situação nessas áreas, e o aparecimento de novos focos da doença devido ao processo de urbanização crescente nas cidades^{6 10 11 18 20}.

Estudos epidemiológicos em áreas endêmicas de LVA têm demonstrado que um percentual de indivíduos apresentam evidências de infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* sem história de manifestações clínicas, pois os mesmos revelam altas taxas de

indivíduos com sorologia ou IDRМ positivos. Cerca de 20% destes podem apresentar manifestações clínicas, desenvolvendo a chamada forma aguda e os demais podem permanecer assintomáticos ou evoluir para a forma oligossintomática da doença^{1 4 11 18 20 25}.

No Brasil, de cada seis indivíduos infectados um desenvolve LVA, embora em alguns Estados essa relação seja bem superior, como na Bahia que foi de 18:1 e no Ceará, 11:1^{4 5 10}. Nos estudos realizados no Quênia esta relação foi de 5:²⁵.

Diante do exposto, realizou-se o presente estudo com a finalidade de avaliar as características da infecção por *L. (L.) chagasi* em crianças de zero a cinco anos residentes em duas áreas de ocupação recentes no município da Raposa-MA e verificar se existe associação entre desnutrição e infecção assintomática por *L. (L.) chagasi*.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo epidemiológico prospectivo no período de julho/97 a junho/98, com 648 crianças de zero a cinco anos de idade nas localidades de Vila Nova e Bom Viver no município de Raposa-MA, localizado na Ilha de São Luís, distando 28km da cidade de São Luís, capital do estado do Maranhão. Apresenta área de 63,9km² e uma população de 15.075 habitantes distribuídos em 21 localidades, entre elas, Vila Nova com uma população de 2.600 habitantes e Bom Viver com 4.307 habitantes, ambas oriundas de ocupações recentes¹⁴. A escolha destas duas localidades deveu-se ao elevado número de casos de LVA detectados nos últimos anos pela Fundação Nacional de Saúde(FUNASA), caracterizando-as como áreas endêmicas da doença.

O estudo iniciou-se em julho/97, com a realização de inquérito populacional. Em seguida foi planejado e delineado em duas fases: a primeira, de setembro a outubro/97, com a aplicação de um questionário com perguntas abertas e fechadas sobre os dados demográficos, socioeconômicos, ambientais e hábitos de vida das crianças; realização de exame antropométrico e testes de IDRМ e ELISA; e a segunda, de abril a maio/98, com a finalidade de reavaliar o estado imunológico e nutricional das crianças. Durante todo o período de estudo, as crianças com ELISA positivo eram clinicamente avaliadas uma vez por mês. No seguimento do estudo, a vontade e decisão da mãe ou responsável pela criança foram sempre respeitadas. Um termo de consentimento voluntário era assinado.

Realizou-se o teste de IDRМ em 639 crianças na primeira, e 572 na segunda fase do estudo, com antígeno preparado no laboratório de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES),

Universidade Federal da Bahia (UFBA, com formas promastigotas de *L. amazonensis* (MHOMBr-88-BA-125) de acordo com a técnica descrita por Reed e cols²². Considerou-se como reação positiva quando um dos diâmetros da endureção era igual ou superior a 5mm.

A avaliação sorológica foi realizada em 638 crianças na primeira fase, e 572 na segunda fase, pela técnica ELISA²², no laboratório de Imunologia do HUPES. A reação foi considerada positiva quando o nível de absorbância era igual ou superior a 0,045.

O exame antropométrico foi realizado para avaliar a prevalência das diversas formas de desnutrição protéico-calórica e consistiu na medição do peso e altura ou comprimento de cada criança^{23 24}.

Analisaram-se os dados no programa EPI-INFO, versão 6.04b, da Organização Mundial da Saúde (OMS). Na análise dos dados referentes à situação nutricional das crianças utilizou-se como referência o padrão do National Center of Health Statistics (NCHS)^{23 24} no programa EPINUT. A comparação do estado nutricional foi realizada somente com as crianças que participaram das duas fases do estudo.

Considerou-se como prevalência inicial as crianças com resultados positivos na primeira fase; prevalência final as crianças com resultados positivos na segunda fase e incidência as crianças com resultados negativos na primeira e positivos na segunda fase. O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar as diferenças entre os eventos do estudo. No caso de frequências esperadas inferiores a 5 foi utilizado o teste de Fisher. Quando o valor de "p" era menor ou igual a 0,05, considerou-se a diferença estatisticamente significativa.

RESULTADOS

De acordo com o inquérito populacional, Vila Nova era constituída por 361 famílias e Bom Viver por 574. Cada família apresentou uma média de 5,2 pessoas e 3,9 filhos. Destes últimos, 1,6 eram crianças na faixa etária de zero a cinco anos de idade.

Das 648 crianças que participaram do estudo, 298 eram de Vila Nova e 350 de Bom Viver. A idade das crianças variou de 11 dias a 71 meses, concentrando-se o maior percentual na faixa etária de 0 a 23 meses (40%), sendo 48% do sexo masculino e 52% do feminino.

No que diz respeito à renda mensal, constatou-se que a maioria das crianças era oriundas de famílias

com renda inferior a dois salários mínimos (89%). A média da renda familiar era de 1,7 salários mínimos por mês. Com referência à escolaridade, 69% dos pais sabiam ler e escrever.

O tipo de casa predominante era coberta de palha, com paredes de taipa e o piso de chão batido. Segundo os entrevistados não havia coleta pública de lixo, o mesmo era colocado em terreno baldio(29%), enterrado ou queimado(71%). O destino final dos dejetos humanos era fossa negra, no quintal ou mato (93%) (Tabela 1).

No que diz respeito à presença de animais e flebotomíneos no domicílio e vizinhança, mais da

Tabela 1 - Características socioeconômicas, ambientais e hábitos de vida das crianças de Vila Nova e Bom Viver, Raposa-MA, 1998.

Características	f	%
Renda familiar mensal		
< 1 a 1,9 salários	576	89,0
≥ 2 salários	72	11,0
Escolaridade dos pais		
sabe ler e escrever	448	69,0
não sabe ler e escrever	200	31,0
Tipo de casa		
palha/taipa/chão batido	581	90,0
telha/alvenaria/cimento ou cerâmica	67	10,0
Lixo		
queimado/enterrado	461	71,0
jogado em terreno baldio	187	29,0
Dejetos		
quintal/mato	602	93,0
fossa séptica	46	7,0
Tipo de animais no Domicílio e vizinhança		
nenhum	239	37,0
cão	108	17,0
galinha	245	38,0
galinha/cão	56	8,0
Presença de flebotomíneos no peri e intradomicílio		
sim	426	66,0
não	222	34,0
Tipo de doença na família e vizinhança		
calazar	32	5,0
outras doenças (tuberculose, gripe, dengue, varicela)	90	14,0
nenhuma doença	526	81,0
Local das necessidades fisiológicas da criança		
dentro de casa	202	31,0
fora de casa	446	69,0
Local do banho da criança		
dentro de casa	112	17,0
fora de casa (quintal)	536	83,0
Local da criança brincar no final da tarde		
ao redor da casa	526	81,0
dentro de casa	122	19,0
Total	648	100,0

f=freqüência

metade dos entrevistados afirmaram a existência de um ou mais de um tipo de animal como cão e/ou galinha, e de *arrupiado*, como é conhecido o flebotômo nas áreas estudadas. A LVA foi citada por 5% das pessoas entrevistadas como doença predominante entre os familiares e vizinhos no último ano (Tabela 1).

As crianças na sua maioria (69%) realizavam as necessidades fisiológicas fora da casa (quintal ou mata) e mais de dois terços tomavam banho no quintal. Observou-se, também, que 81% brincavam ao redor da casa ao entardecer (Tabela 1). Quanto ao estado nutricional, detectou-se uma prevalência de 25,5% na primeira fase e 26% na segunda, de desnutrição no indicador altura/idade. No indicador peso/altura a prevalência foi de 1% nas duas fases e no indicador peso/idade foi de 8% na primeira fase e 10% na segunda. Não houve diferença estatisticamente significativa nas prevalências de desnutrição entre as duas fases do estudo em nenhum indicador (Tabela 2).

Em relação ao teste de IDRM, detectou-se prevalência inicial e final de infecção por *L. (L.) chagasi* de 18,6% e 20,6%, respectivamente, porém a diferença não foi estatisticamente significativa entre as duas fases ($P=0,420$). A incidência foi de 10,8%. Quanto ao ELISA, a prevalência inicial e final foram de 13,5% e 34,4%, respectivamente, entretanto a diferença apresentou-se estatisticamente significativa entre as duas fases ($P=0,001$). A incidência foi de 28% (Tabela 3).

A prevalência inicial do IDRM foi superior à detectada pelo ELISA, sendo a diferença entre ambas estatisticamente significativa ($P=0,004$). Entretanto, a prevalência final e a incidência detectadas pelo ELISA foram superiores às encontradas pelo IDRM ($P=0,001$).

Quando se verificou a associação entre estado nutricional e infecção assintomática por *L. (L.) chagasi* segundo os testes de IDRM e ELISA, observou-se que entre as crianças com desnutrição crônica (altura/idade) 5% e 3,7%, respectivamente, apresentaram positividade aos testes; 0,2% das crianças com desnutrição no indicador peso/idade apresentou IDRM positivo; e 1,4% e 1,2%, respectivamente, apresentaram positividade nos testes quando o indicador era peso/idade. Não houve associação estatisticamente significativa entre desnutridos e infecção assintomática por *L. (L.) chagasi* (Tabela 4).

Das crianças que participaram da primeira fase do estudo, 8 apresentaram história progressiva da doença e 6 desenvolveram LVA durante o estudo. A relação infecção/doença foi de 119:1 segundo IDRM e 28:1 de acordo com ELISA. A positividade da reação de hipersensibilidade retardada foi mais elevada nos pacientes com história progressiva de LVA do que naquelas com doença atual. Entretanto a positividade da resposta humoral não mostrou diferença estatisticamente significativa quando se comparou pacientes com história progressiva e atual de LVA ($P=0,091$) (Tabela 5).

Tabela 2 - Prevalência da desnutrição nas crianças de zero a cinco anos de Vila Nova e Bom Viver, Raposa-MA, 1998.

Indicadores nutricionais	Fases (n=572)				P
	primeira fase		segunda fase		
	f	%	f	%	
Altura/idade					
desnutrido	146	25,5	149	26,0	0,892
eutrófico	426	74,5	423	74,0	
Peso/altura					
desnutrido	6	1,0	7	1,0	0,999
eutrófico	566	99,0	565	99,0	
Peso/idade					
desnutrido	44	8,0	55	10,0	0,293
eutrófico	528	92,0	517	90,0	

Tabela 3 - Prevalência inicial, prevalência final e incidência da infecção assintomática por *L. (L.) chagasi* detectada através de IDRM e ELISA, Raposa-MA, 1998.

Testes	Prevalência inicial		Prevalência final		P	Incidência (n=572)	
	nº	% pos***	nº	% pos.		nº	%
IDRM*	639	18,6	572	20,6	0,420	62	10,8
ELISA**	638	13,5	572	34,4	0,001	160	28,0

* ≥ 5 mm ** $\geq 0,045$

*** positivo

Tabela 4 - Indicadores nutricionais e resultados de IDRМ e ELISA. Raposa-MA, 1998.

Indicadores nutricionais	IDRM (572)					ELISA (572)				
	pos	%	neg	%	P	pos	%	neg	%	P
Altura/idade										
desnutrido	29	5,0	117	20,0	0,581	21	3,7	125	22,0	0,812
eutrófico	74	13,0	352	61,5		56	9,8	370	64,7	
Peso/altura										
desnutrido	1	0,2	102	18,0	0,999	0	0,0	6	1,0	0,999
eutrófico	5	0,9	464	81,0		77	34,5	489	85,5	
Peso/idade										
desnutrido	8	1,4	95	16,6	0,863	7	1,2	37	6,5	0,791
eutrófico	36	6,3	433	75,7		70	12,2	458	80,0	

Tabela 5 - História pregressa e atual de leishmaniose visceral americana (LVA) e resultados de IDRМ e ELISA. Raposa-MA, 1998.

História de LVA	IDRM					ELISA				
	pos*	%	neg**	%	P	pos	%	neg	%	P
Pregressa	8	100,0	0	0,0	0,003	1	12,5	7	87,5	0,091
Atual	1	16,7	5	83,3		4	66,7	2	33,3	

* positivo

** negativo

DISCUSSÃO

Os resultados apresentados no presente estudo sobre as condições socioeconômicas, ambientais e hábitos de vida são relevantes na epidemiologia da LVA. Estas condições podem contribuir para que a LVA seja uma das doenças de maior ocorrência nas zonas rurais e periurbanas de algumas cidades, e também para elevação do índice de infecção por *L. (L.) chagasi* em populações de regiões endêmicas como Vila Nova e Bom Viver no município da Raposa-MA, que possuem características de endemicidade da doença^{4 6 7 10 11 14 18 19 25}.

As condições de moradia eram precárias nas duas localidades. A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), realizada em 1991, demonstrou que existem diferenças marcantes entre os estados do Nordeste em relação ao tipo de moradia. No Maranhão, dois terços das casas são construídas de taipa ou adobe, enquanto no Rio Grande do Norte, somente uma casa em cada dez é assim construída^{12 16 17}. Estudos realizados no Estado do Pará, demonstraram que o maior número de casos humanos de LVA envolveram crianças que residiam em áreas de ocupações. Isto se deveu ao fluxo de pessoas suscetíveis para área, aumento da densidade populacional de flebotômíneos ou o tipo de moradia, cuja construção pode favorecer a entrada do vetor, principalmente nas casas de construções mais abertas, similares às casas das duas áreas por nós estudadas, predominando a construção de taipa e cobertura de palha^{11 20}. Também foi observado em nosso estudo um processo migratório intenso chegando a influenciar no quantitativo de crianças na segunda fase.

Analisando-se a prevalência inicial e final detectada pelo IDRМ, observou-se que não houve diferença significativa nas duas fases e a incidência foi menor que a prevalência, demonstrando portanto que o índice de infecção ficou instável durante o estudo. Entretanto, a prevalência final e incidência da infecção detectadas pelo ELISA foram mais elevadas do que as detectadas pelo IDRМ, pode-se explicar devido aos anticorpos serem detectáveis mais precocemente que a resposta da reação de hipersensibilidade retardada⁸. Estes dados confirmam o surto epidêmico vivenciado atualmente na Ilha de São Luis, onde a mesma permanece como a principal área problema de LVA no Estado do Maranhão. Dados confirmados pela FUNASA-MA, que registrou no período de janeiro a dezembro de 1998, 297 (61%) do total de casos da doença no estado, distribuídos por toda a Ilha. As localidades estudadas, de agosto de 1997 a agosto de 1998, vêm apresentando em média dois casos de LVA humano por mês e Araújo e cols², estudando a composição dos flebotômíneos em Bom Viver, encontraram como espécie mais representativa, a *Lutzomyia longipalpis* (97%).

Quando comparou-se o índice de infecção observado em nosso estudo com outros estudos com crianças menores de 15 anos realizados no Ceará (4,5%), na Bahia (16,1%) e no Maranhão (46,7%), observou-se que o nosso índice foi superior aos encontrados nos estudos do Ceará e da Bahia, porém inferiores aos do Maranhão^{4 5 10 21}. Talvez esta diferença seja em função da faixa etária e metodologia utilizadas nos respectivos estudos. Quanto à relação infecção/doença, observou-se que houve diferença marcante

entre os dois testes, a infecção foi detectada na proporção de 119:1 no IDR e 28:1 no ELISA. portanto, bem superior às proporções encontradas no Quênia, Brasil, Bahia e Ceará^{4 5 10 11 21 25}.

Em relação ao estado nutricional das crianças estudadas, verificou-se que os déficits moderado e severo no indicador altura/idade que retratam a desnutrição crônica, foram superiores ao observado na Pesquisa Estadual de Saúde e Nutrição (PNSN) realizada em 1991 no Maranhão (24%), e mais do que o dobro em relação ao Brasil (10,5%)^{12 13 16 17 23}. Porém, quando se correlacionou estado nutricional e índice de infecção, notou-se que entre os desnutridos o índice de infecção foi mais acentuado nas crianças com desnutrição crônica. Entretanto, somente 6,6% (IDR) e 5% (ELISA) das crianças infectadas apresentavam algum grau de desnutrição, demonstrando que a infecção por *L. (L.) chagasi* ocorre nos indivíduos de áreas endêmicas independentemente do estado nutricional.

Os resultados sobre a história de LVA demonstraram que todas as crianças com história pregressa da doença apresentaram IDR positivo. Estes dados demonstram que os indivíduos após certo tempo de cura clínica voltam a apresentar resposta imunocelular específica ausente durante a fase ativa da doença. Entretanto, uma criança com IDR positivo desenvolveu a doença dois meses após a realização do teste discordando do esperado, pois sabe-se que a imunidade celular desempenha um papel mais relevante que os anticorpos na proteção da infecção mediada por leishmaníase^{13 22}. O que pode ter acontecido é que, como a criança tinha um ano e dois meses de idade, o sistema imunológico nesta faixa etária é

vulnerável e as condições socioeconômicas também favoreceram a instalação da doença.

Existem estudos mostrando que títulos significativos de anticorpos anti-leishmaníase podem ser detectados por um período de tempo relativamente longo após a cura da doença^{3 4} e isto pôde ser constatado em nosso estudo quando uma criança após um ano de cura clínica apresentou positividade ao ELISA. A persistência da positividade ao ELISA após a terapêutica específica para LVA, leva-nos a concluir que o resultado da sorologia isolada não pode ser utilizada como critério de cura da doença ou falha terapêutica sem antes realizar uma avaliação criteriosa.

Por outro lado, observou-se que dois terços das crianças que adoeceram nos sete meses de estudo apresentaram positividade ao ELISA com nível de absorvância limítrofe (0,045, 0,046, 0,047, 0,050), porém as que apresentaram níveis bem elevados como 0,200 não desenvolveram LVA. Este fato vem explicar que o teste sorológico isolado não deve ser utilizado para confirmação diagnóstica, apesar de que os anticorpos específicos para antígeno do parasito têm sido utilizados, com sucesso, no diagnóstico da LVA quando associado com a clínica, epidemiologia e o exame parasitológico^{11 25}.

O elevado índice de infecção por *L.(L.) chagasi* observado nas localidades estudadas sugere a presença de formas assintomáticas da doença nas crianças de zero a cinco anos de idade. Medidas de controle devem ser efetivadas nas áreas de estudo e direcionadas prioritariamente a esta faixa etária onde observa-se o maior número de casos registrados da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade TM, Teixeira R, Andrade JF, Pereira C, Carvalho Filho EM. Estudo da hipersensibilidade do tipo retardado na leishmaniose visceral. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 24:2498-302, 1982.
2. Araújo ACJ, Rebêlo JMM, Carvalho ML, Barros VLL. Composição dos flebotomíneos (diptera, psychodidae) do município da Raposa-MA, Brasil. Área endêmica de leishmanioses. Entomologia y Vectores 7:33-47, 2000.
3. Badaró R, Carvalho EC, Orge MLGO, Teixeira RS, Rocha H. Imunidade humoral e celular em indivíduos curados de leishmaniose visceral. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 18:77-83, 1985.
4. Badaró R, Jones TC, Carvalho EM, Pedral-Sampaio D, Reed SG, Barral A, Teixeira R, Johnson Jr WD. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis, Journal of Infectious Diseases 154:1003-1011, 1986.
5. Badaró R Progressos nas pesquisas de leishmaniose visceral na área endêmica de Jacobina-Bahia 1934-1989. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 21:159-164, 1988.
6. Costa CHN, Pereira HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil. Revista de Saúde Pública 24:361-372, 1990.
7. Costa JML, Viana GMC, Saldanha ACR, Nascimento MDSB, Alvim, AC, Burattini MN, Silva AR Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. Cadernos de Saúde Pública 11: 321-324, 1995.
8. Davies CR, Mazloui Gaughi AS. Age, acquired immunity and the risk of visceral leishmaniasis: a prospective study in Iran. Parasitology 119:247-257, 1999.
9. Deane LM. Leishmaniose visceral-estudo sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará. Tese (Livro Docência), Serviço Nacional de Educação Sanitária, Rio de Janeiro, 1956.
10. Evans TG, Vasconcelos IAB, Lima JW, Teixeira JM, McAullife IT, Lopes UG, Pearson RD, Vasconcelos AW. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. Journal Infectious Diseases 166:1124-1132, 1992.

11. Fundação Nacional de Saúde. Controle, Diagnóstico e Tratamento de Leishmaniose Visceral (Calazar) - Normas Técnicas. Ministério da Saúde, Brasília, 1996.
12. Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Crianças e adolescentes no Maranhão: saúde, educação e trabalho. Governo do Estado, São Luís MA, 1992.
13. Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF). Saúde e nutrição das crianças nordestinas: pesquisas estaduais 1987-1992, 1995.
14. Gama MEA, Barbosa JS, Pires B, Cunha AKB, Freitas AL, Ribeiro IR, Costa JML. Avaliação do nível de conhecimento que a população residente em área endêmicas periurbana e rural, têm sobre leishmaniose visceral, estado do Maranhão, Brasil. Cadernos de Saúde Pública 14:109-118, 1998.
15. Grimaldi Jr G, Thesh RB, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 41:687-725, 1989.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Perfil estatístico de crianças e mães do Brasil: aspectos de saúde e nutrição de crianças no Brasil, 1989. UNICEF, Rio de Janeiro, 1992.
17. Instituto de Alimentação e Nutrição. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios-PND Maranhão. Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 1996.
18. Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil anthroponosis and possibilities for their control. Cadernos de Saúde Pública 10:359-75, 1994.
19. Marzochi MCA, Sabroza PC, Toledo LM, Marzochi KB, Tramontano NC, Rangel-Filho, FB. Leishmaniose visceral na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Cadernos de Saúde Pública 1:5-17, 1985.
20. Monteiro PS, Lacerda MN, Arias RR. Controle da leishmaniose visceral no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27(sup III):67-72, 1994.
21. Nascimento MDSB. Epidemiologia da leishmaniose visceral na Ilha de São Luís, Maranhão- Brasil: análise da dinâmica de transmissão e fatores de riscos relacionados ao desenvolvimento da doença. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1996.
22. Reed SG, Badaró R, Mansur H, Carvalho EM, Lorenço R, Lisboa A, Teixeira R, Johnson Jr WD, Jones TC. Selection of a skin test antigen for american visceral leishmaniasis. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 35:79-85, 1986.
23. Tonial S. Políticas públicas de assistência alimentar e avaliação das ações de saúde e nutrição: estudo em crianças menores de 5 anos em São Luís, Maranhão. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, 1996.
24. Victora CG, Huttly SRA, Lombardi C, Vaughan JP. Maternal education in relation to early late child health outcomes: findings from a brazilian cohort study. Society Science Medicine 34: 899-905, 1992.
25. World Health Organization. Control of leishmaniasis. World Health Organization, Geneva, 1990.