

CAROLINE FRANCISCATO

**LESÃO HEPÁTICA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMS DE 2005 A 2009**

**CAMPO GRANDE
2010**

CAROLINE FRANCISCATO

**LESÃO HEPÁTICA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL
ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFMS DE 2005 A 2009**

Dissertação apresentada como exigência para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina “Dr. Hélio Mandetta” da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul sob orientação da Dra. Maria de Fátima Cepa Matos e coorientação da Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago

**CAMPO GRANDE
2010**

FOLHA DE APROVAÇÃO

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força nos momentos de fraqueza, esperança em meio ao caos, alegria para avançar em meio a espinhos e a quem é devida toda a glória e honra, *“Sei que podes fazer todas as coisas; nenhum dos Teus planos pode ser frustrado”* Jó 42:2

À minha orientadora, Dra Maria de Fátima Cepa Matos pela ajuda dedicada durante a execução deste trabalho.

À minha coorientadora, Dra Anamaria Mello Miranda Paniago pelas incansáveis horas que dedicou a burilar este trabalho, sempre com bom humor e estímulo para chegar à etapa final, escutando minhas lamúrias, no período do mestrado e também durante a residência médica, com amor maternal...

Ao Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, Dra. Maria Elizabeth Dorval, Dra. Sônia Andrade e Dra. Elenir Pontes, pela ajuda de diferentes formas e em diversos momentos.

Aos colegas de residência médica em Infectologia do Hospital Universitário – Bruno Filardi, Erivaldo Elias, Ivone Martos, que suportaram as ausências das atividades enquanto cumpria os créditos do curso.

Aos preceptores da Residência Médica que souberam entender a fase da “dupla jornada” durante o curso.

Aos funcionários do Hospital Dia Esterina Corsini e Enfermaria da DIP/HU que ajudaram a achar prontuários, livros de registros e outros materiais pertinentes à execução deste trabalho, especialmente a querida Noeli.

À Enfermeira Sandra Leone que em vários momentos quando quis desistir, incentivou-me e disse: “é assim mesmo, vá em frente, o trabalho é SEU”.

Aos meus pais, Laércio e Lieth, que desde muito cedo me incentivaram na busca do conhecimento e da sabedoria, sempre dando o suporte necessário e imprescindível para alcançar aquilo com que eu sonhava e muito mais; a eles, que em nenhum

momento me deixaram desistir deste projeto, sempre preocupados em apoiar-me da melhor forma possível para que o mesmo fosse realizado.

À minha irmã, Cláudia, que auxiliou na coleta de dados e no apoio moral.

Ao meu noivo Elder, meus cunhados, sogros e amigos que souberam entender com amor e carinho os momentos de afastamento e certo desespero, mesmo que algumas vezes sem compreender muito bem a intenção e significado desta jornada.

Aos colegas de mestrado, Andréia, Erivaldo Elias e Janaína pela ajuda e conversas que apoiaram muito nos momentos de dúvidas e inseguranças...

À Prefeitura Municipal de Bonito que no momento final deste projeto liberou-me para reuniões em Campo Grande, especialmente o Enf. Claudemir; aos colegas médicos da localidade, em especial Naiara Ribeiro de Freitas, que sempre que foi preciso esteve pronta a cobrir as lacunas que apareceram por conta dessa etapa final.

*“... aqueles que esperam no Senhor
renovam as suas forças,
voam como águias,
correm e não ficam exaustos,
andam e não se cansam”
Isaiás 40:31 (NVI)*

RESUMO

O comprometimento hepático na Leishmaniose Visceral (LV) é considerado em segundo plano, porém as alterações relatadas são de relevância, com casos de hepatites leves a quadros fulminantes ou comprometimento crônico do fígado. O estudo foi desenvolvido em um hospital público, referência no tratamento de doenças infecciosas e parasitárias a partir da revisão dos prontuários de pacientes atingidos pela doença. Foram 110 episódios incluídos entre adultos, e analisados conforme algumas variáveis em busca da delimitação e perfil epidemiológico e do comprometimento hepático. A predominância do sexo masculino no estudo foi notada, 68,2%. A média de idade foi de 36,9 anos. O tempo médio de início da doença até o diagnóstico foi de 53 dias. Cerca de 83,0% eram procedentes da capital do Estado. 40,0% dos pacientes apresentavam comorbidades associadas, entre elas HIV, tuberculose, hanseníase, herpes zoster, diabetes mellitus e hipertensão arterial. Etilistas, tabagistas ou usuários crônicos de medicamentos perfizeram 25,0% da amostra. O predomínio dos sintomas clínicos foi o mesmo que observado em outros estudos, primeiro febre, seguido de astenia, perda de peso, hepatoesplenomegalia e hiporexia. Os padrões de alterações hematológicas são semelhantes aos encontrados em estudos anteriores. Sete pacientes foram a óbito; 52 deles preenchiam um ou mais critérios de classificação de LV grave. No momento do diagnóstico, sem nenhum tratamento, já havia alteração das principais enzimas hepáticas, ALT em 50,5% e AST em 74,5% dos pacientes. Nos casos de LV grave e nos óbitos as médias de alteração foram cerca de três vezes o limite superior da normalidade em AST e próxima ao limite superior para ALT. Em pacientes com hepatomegalia a ALT alterou-se em torno de 45,0% deles e AST em 70,0%. A grande maioria dos pacientes foi tratada com Glucantime® e Anfotericina B Desoxicolato. São necessários mais estudos quanto às alterações hepáticas e seu papel na LV de modo a determinar ao assistencialista uma maneira de prever e diminuir a cronificação das alterações.

Palavras-chave: zoonose, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, hepatopatias.

ABSTRACT

The liver involvement in visceral leishmaniasis (VL) is seen in the background, but the changes reported are of relevance to cases of mild hepatitis to fulminant forms or chronic liver impairment. The study was conducted in a public hospital, a reference in the treatment of infectious and parasitic diseases from reviewing the medical records of patients suffering from the disease. Included were 110 episodes among adults, and analyzed according to some variables in search of definition and epidemiological profile and liver involvement. The predominance of males in the study were noted. The mean age was 36.9 ± 15.4 SD years. The average time of onset to diagnosis was 53 days. About 83.0% were from the state capital. 40.0% of patients had comorbidities, including HIV, tuberculosis, leprosy, herpes zoster, diabetes mellitus and hypertension. Drinkers, smokers or chronic users of drugs amounted to 25.0% of the sample. The prevalence of clinical symptoms was the same as observed in other studies, fever first, followed by asthenia, weight loss, appetite loss, and hepatosplenomegaly. Patterns of hematological changes are similar to those found in previous studies. Seven patients died and 52 of them met one or more criteria for classification of LV impairment. At diagnosis, without treatment, there were major changes in liver enzymes, ALT and AST by 50.5% to 74.5% of patients with a mean of 78.59 ± 74.53 ALT and AST of 94.33 ± 132.79 . In severe cases of VL and deaths in the mean change was about three times the upper limit of normal in AST and near the upper limit for ALT. In patients with hepatosplenomegaly ALT has changed around them and AST 45.0% 70.0%. The vast majority of patients were treated with amphotericin B deoxycholate and Glucantime®. Further studies are needed on changes in liver and its role in the LV to determine the welfare and provide a way to decrease the chronicity of the changes.

Keywords: zoonoses, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, liver diseases.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Epidemiologia	11
2.2 Quadro clínico	14
2.3 Patogênese	15
2.4 Comprometimento hepático.....	16
2.5 Diagnóstico	18
2.5.1 Testes complementares.....	19
2.5.2 Detecção do parasita	19
2.5.3 Testes de detecção de anticorpos	20
2.5.4 Testes de detecção de antígenos	21
2.5.5 Testes moleculares	22
2.5.6 Definição de caso	23
2.6 Estratégias de controle	24
2.6.1 Controle de reservatórios	24
2.6.2 Controle de vetores	25
2.6.3 Materiais impregnados com inseticidas	25
2.7 Tratamento	26
2.7.1 Antimoniais	26
2.7.2 Anfotericina B desoxicolato	26
2.7.3 Outras drogas e esquemas alternativos	27
2.8 Vacina	28
3 OBJETIVOS	29
4 METODOLOGIA	30
4.1 Tipo de estudo	30
4.2 Local e período	30
4.3 Pacientes	30
4.4 Coleta e fonte de dados	31
4.5 Organização e análise dos dados	32
4.6 Questões éticas	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A	59
APÊNDICE B	61
APÊNDICE C	62

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma antroponose causada por diferentes espécies de protozoário do gênero *Leishmania*. Apresenta várias formas clínicas – desde lesões cutâneas até doença visceral fatal. Ocorre em 88 países de quatro continentes.

Em áreas endêmicas há forte suspeita de leishmaniose visceral (LV) quando se encontra casos com febre prolongada, fraqueza, caquexia, esplenomegalia, hepatomegalia, citopenias e hipergamaglobulinemia.

A confirmação da doença se dá pelo achado das formas amastigotas do parasita em macrófagos dos órgãos afetados.

As mortes ocorrem em mais de 90% dos pacientes sem tratamento específico.

A LV é uma doença que se caracteriza pelo comprometimento do sistema reticuloendotelial, mais pronunciado no fígado, baço e medula óssea, que reagem ao parasitismo com hiperplasia e hipertrofia; afeta primariamente as células do sistema fagocítico mononuclear provocando importantes alterações na imunidade celular e humoral.

Apresenta-se com febre irregular de duração prolongada, anemia, emagrecimento progressivo, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia.

No Brasil, a LV tem sido vista como doença reemergente, em nítido processo de transição epidemiológica, com aumento da incidência em áreas tradicionais, em expansão geográfica para estados mais ao sul do país e em urbanização em cidades de várias regiões em que há epidemia humana e canina. Há o nítido aumento do número de casos de infecção concomitante com HIV, considerando então a LV como doença emergente no mundo, especialmente nos países da Europa.

O comprometimento do fígado reflete o tipo de resposta imune do hospedeiro à parasitose, podendo haver influência da espécie de *Leishmania* viscerotrópica infectante. Apesar da hepatomegalia que ocorre em 90% dos casos, as enzimas hepáticas se mantêm normais ou pouco alteradas, sem constituir maiores transtornos no curso da enfermidade; hepatite aguda ocorre em mais da metade dos casos.

As alterações na função hepática são relatadas como sinais da doença, mesmo no quadro não complicado, com o aumento das transaminases; a ocorrência de icterícia e sangramentos já caracteriza doença mais agravada e impõem procedimentos específicos na tentativa de reduzir os danos causados. Porém, em algumas ocasiões as alterações são extremamente relevantes e caracterizadas por citólise severa, colestase, hipertensão portal, hepatomegalia persistente e fibrose hepática. Sabe-se que as alterações clínicas, biológicas e histológicas do comprometimento hepático variam de acordo com a duração da doença, gravidade e parasitemia.

Os relatos em humanos e modelos murinos citam modificações histológicas do fígado, sendo típica a presença de inflamação portal, afetando principalmente células mononucleares, com hipertrofia/hiperplasia das células de Küpffer (principalmente as parasitadas) e a ocorrência de granulomas também constituídos de células mononucleares.

O estudo das alterações na função hepática e a correlação entre alterações clínicas e bioquímicas que ocorrem durante o processo da doença podem conduzir a uma melhor avaliação dos pacientes acometidos quanto à classificação de gravidade da doença e também em alguns casos onde a persistência dessas alterações, tanto histológicas quanto funcionais, leva a prejuízo após ou mesmo durante o tratamento da doença.

Com a escassa quantidade de informações e estudos relativos à função hepática na LV torna-se importante tipificar, caracterizar, comparar e sedimentar estes conhecimentos relacionando-os ao quadro clínico geralmente apresentado e aos chamados sinais de gravidade da doença, na tentativa de que estas observações mostrem que estes conhecimentos podem ser utilizados para nortear melhores condutas, antever pioras durante a evolução da doença e prever como as alterações que se tornam persistentes acarretam prejuízos na sobrevivência das pessoas acometidas pela LV. A exploração destas informações trará conhecimentos relevantes na evolução clínica e manejo dos pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A leishmaniose é causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Consiste de quatro principais síndromes clínicas: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea, leishmaniose visceral e leishmaniose dérmica pós-calazar. A leishmaniose visceral (LV) é uma doença sistêmica crônica que é fatal se não tratada adequadamente (CHAPPUIS et al., 2007; GONTIJO, MELO, 2004).

Há duas formas de LV, que diferem em suas características de transmissão: a zoonótica que é transmitida do animal ao vetor e ao humano e a antroponótica do humano ao vetor ao humano (CHAPPUIS et al., 2007; QUINNELL, COURTENAY, 2009).

É doença típica de zonas tropicais e é endêmica em 62 países, com 200 milhões de pessoas em risco e 90,0% dos casos ocorrem em Bangladesh, Brasil, Índia e Sudão (WHO, 2004).

Tem como agente etiológico o protozoário da família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgênero *donovani* e três principais subespécies: *L. chagasi*, *L. donovani* e *L. infantum* (REITHINGER, DUJARDIN, 2007).

O parasita é transmitido por cerca de 30 espécies de mosquitos, especialmente os do gênero *Lutzomyia* nas Américas e *Phlebotomus* no Velho Mundo (BADARÓ, DUARTE, 2005; LUKES et al., 2007).

A *Leishmania* é um parasita celular obrigatório que se multiplica no sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado causando uma síndrome febril hepatoesplênica com redução de eritrócitos, leucócitos e plaquetas (BADARÓ, DUARTE, 2005; CHAPPUIS et al., 2007; CRUZ et al., 2006; MOTAZEDIAN et al., 2008; PISCOPO, AZZOPARDI, 2006; REITHINGER, DUJARDIN, 2007).

A Organização Mundial de Saúde considera a leishmaniose uma das mais importantes zoonoses, que ocorre em 88 países em quatro continentes. São estimados 500.000 novos casos de LV e mais de 50.000 mortes pela doença a cada ano. A maioria dos casos ocorre em seis países: Bangladesh, Índia, Nepal,

Sudão, Etiópia e Brasil, concentrando 90,0% dos casos nas Américas (MAIA-ELKHOURY et al. 2008; WHO, 2004)

A ocorrência da doença em uma determinada área depende basicamente da presença do vetor suscetível e de um hospedeiro/reservatório igualmente suscetível. Humanos são hospedeiros ocasionais, podendo ser altamente infecciosos aos flebotomíneos como no caso de coinfectados leishmaniose visceral/portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (LV/HIV), usuários de drogas injetáveis e com isso a possibilidade de serem fontes de infecção podendo conduzir a um aumento na complexidade da transmissão da LV (WHO, 2004).

Há especulações sobre a transmissão homem-homem através de acidentes com perfurocortantes e ainda por transfusão sanguínea (ALVAR et al. 2008; CHAPPUIS et al., 2007; CRUZ et al. 2002).

Os principais reservatórios da doença são os cães (*Canis familiaris*) por sua alta suscetibilidade à infecção e elevado parasitismo cutâneo, e também por seu relacionamento próximo ao homem em áreas rurais e urbanas. Estudos brasileiros mostraram que raposas, marsupiais e outros animais silvestres também podem agir como reservatórios (BIGLINO et al., 2010; CHAPPUIS et al., 2007, DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006; GONTIJO, MELO, 2004; QUINNEL, COURTENAY, 2009; MAIA-ELKHOURY et al. 2008; WHO, 2004).

A intensa migração humana para áreas urbanas e de uma área a outra do planeta, circulação de animais, devastação florestal e fatores individuais de risco como AIDS, má nutrição, fatores genéticos e poucas medidas de controle são fatores que incrementaram a incidência da doença (CHAPPUIS et al., 2007; SHAW, 2007).

É uma doença fortemente ligada à pobreza e classificada como uma das mais negligenciadas, com grande impacto de mortalidade e morbidade por sua ampla distribuição geográfica. Pessoas afetadas e familiares tornam-se mais pobres devido aos custos diretos (por exemplo, tratamento e diagnóstico) e indiretos (tempo de permanência em casa durante tratamento) da doença; são moradores de locais com condições precárias, de fácil acesso do vetor, em condições sanitárias inadequadas e proximidade de reservatórios infectados (ALVAR, YACTAYO, BERN, 2006; CHAPPUIS et al., 2007).

Em alguns países há compromissos de governos para instauração de estratégias regionais para programas de eliminação. O objetivo desses programas é eliminar a doença como problema de saúde pública em 2015, para reduzir a incidência anual para menos de 1 caso por 10000 indivíduos (CHAPPUIS et al., 2007; DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006; OLIVEIRA et al. 2008).

Há diferença entre o menor número de casos reportados e aqueles que realmente ocorrem em algumas regiões por alguns motivos: a distribuição dos locais de transmissão é descontinuada nas áreas mais afetadas; muitos casos não são notificados, especialmente em locais onde não há atendimento médico facilitado; pouca capacidade de diagnóstico; drogas não estão disponíveis permanentemente para tratamento; não é uma doença de notificação obrigatória em todos os países, o que acarreta falta de reconhecimento oficial pelas autoridades de saúde pública, levando a uma falsa sensação de minimização do problema (DESJEUX, 2001; DESJEUX, 2004).

Há ainda o aumento do número de casos de infecção concomitante com HIV, sendo então considerada doença emergente, no mundo, especialmente nos países da Europa (ALBRECHT, 1998). É a terceira causa mais frequente de doença parasitária na Europa, em associação ao HIV. Nestes pacientes, a doença caracteriza-se por disseminação do parasita por todo o organismo, em localizações pouco comuns e com a presença de sinais clínicos atípicos (CANALIAS et al., 1997; PIZZUTO et al., 2001; BOURGEOIS et al., 2008).

Com o processo de ruralização da epidemia HIV/AIDS e a urbanização da LV, as áreas geográficas endêmicas sobrepostas aumentam o risco de adoecimento nas pessoas expostas e a coinfeção acelera o curso clínico do HIV, aumentando a importância da LV como infecção oportunista nestas condições (ALVES, BEVILAQUA, 2004).

No Brasil, a LV é encarada como doença reemergente, em nítido processo de transição epidemiológica, com aumento da incidência em áreas tradicionais, em expansão geográfica para estados mais ao sul do país e urbanização em cidades distintas de várias regiões que vivenciam epidemia humana e canina (ALVES, BEVILAQUA, 2004).

Está registrada em 26 das 27 Unidades da Federação, atingindo várias áreas urbanas como Rio de Janeiro (RJ), Corumbá (MS), Belo Horizonte (MG),

Araçatuba (SP), Palmas (TO), Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS), entre outras (BRUSTOLONI et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2006a; BRASIL, 2006b; BRASIL, 2010a).

Em Mato Grosso do Sul, em 1988 houve a primeira confirmação da doença em cães e notificação nesta década de casos humanos (SILVA et al., 2000). Entre 2005 e 2009 foram notificados no Estado 894 casos, segundo base de dados do Sistema Nacional de Informação de Agravos (SINAN) (BRASIL, 2010a). A partir de 1995 houve a expansão da doença para várias cidades do Estado e registro de óbitos. Está presente em 56 dos 78 municípios do Estado (OLIVEIRA et al., 2010). Em 2001 a doença teve início em Campo Grande, em 2002 foi registrado o primeiro óbito na cidade, com coeficiente de letalidade de 7% e mortalidade 9,1/100mil habitantes, sendo que entre 2005 e 2009, foram 853 notificações registradas pelo SINAN, tornando a capital endêmica para a doença (FURLAN, 2010; OLIVEIRA et al., 2010).

2.2 Quadro clínico

A LV é fortemente suspeitada em um paciente com febre prolongada, fraqueza, caquexia, esplenomegalia, hepatomegalia, citopenia e hipergamaglobulinemia e com potencial exposição em área endêmica. O período de incubação geralmente leva de 2 a 6 meses (CHAPPUIS et al., 2007).

Os sintomas e sinais de infecção sistêmica persistente incluem febre, fadiga, fraqueza, perda de peso e hiporexia, invasão parasitária do sangue e sistema retículoendotelial com enfartamento de linfonodos, fígado e baço. A febre é usualmente associada com calafrios e pode ser intermitente. A fadiga e fraqueza são reforçadas pela anemia, que é causada por estado de inflamação persistente, hiperesplenismo e algumas vezes sangramento (BADARÓ, DUARTE, 2005).

A apresentação clínica da LV é similar em várias áreas endêmicas com algumas diferenças regionais: o aumento de linfonodos é raro na Índia, mas frequente no Sudão; a hiperpigmentação, que levou à denominação *kala-azar* (febre negra em hindu), é somente descrita no continente indiano. Na doença avançada a esplenomegalia pode ocorrer causando dor abdominal e distensão, bem como a hepatomegalia. Infecções bacterianas concomitantes como

pneumonia, diarréia ou tuberculose confundem o quadro clínico no diagnóstico inicial. Os sintomas persistem por semanas a meses até que os pacientes procurem cuidados médicos ou tenham um estado debilitado por coinfeções bacterianas, sangramento maciço ou anemia severa (ARTAN et al., 2006; BADARÓ, DUARTE, 2005; CHAPPUIS et al., 2007; REITHINGER, DUJARDIN, 2007).

2.3 Patogênese

Doença sistêmica que se torna fatal se não tratada, a LV é causada por protozoários do complexo *Leishmania donovani* – *L. donovani* no Oeste da África e subcontinente Indiano, *Leishmania infantum* na Europa, Norte da África e América Latina, e *Leishmania chagasi* na América do Sul (CHAPPUIS et al., 2007).

O ciclo de vida desses parasitas tem duas formas distintas: uma promastigota flagelada que vive no artrópode vetor e uma forma amastigota que se desenvolve intracelularmente no hospedeiro mamífero. Somente flebotomíneos fêmeas transmitem a doença por inoculação da forma promastigota na pele. Os parasitas internalizados por células dendríticas e macrófagos na derme e transformam-se em amastigotas quando perdem seu flagelo. Multiplicam-se e sobrevivem nos fagolisossomos. Os parasitas disseminam-se através do sistema linfático e vascular e infectam outros monócitos e macrófagos do sistema retículoendotelial resultando na infiltração da medula óssea, fígado, baço e linfonodos (CHAPPUIS et al., 2007).

A infecção não corresponde à doença clínica; há incidência variável nos países quanto às infecções assintomáticas e casos de doença (1:2,6 - 11:1 no Sudão, 4:1 no Kenia, 5,6: 1 na Etiópia, 13:1 no Irã, 8:1-18:1 no Brasil e 50:1 na Espanha) (CHAPPUIS et al. 2007).

É muito importante para desenvolvimento de vacinas e controle da doença o entendimento de fatores predisponentes de alguns indivíduos para desenvolver a doença ou controlar a infecção. O sistema imune mediado por células do hospedeiro é uma importante forma de controle da infecção. Em pacientes com LV, a incapacidade de controlar a infecção é associada com uma profunda não responsividade das células T aos antígenos e a produção de

interleucina 10 (IL-10). O quadro crucial da resposta imune é ilustrado pelo aumento do risco de desenvolvimento de doença clínica nos casos de má nutrição e doenças imunossupressivas concomitantes como o HIV. Outros fatores de risco para desenvolvimento de doença clínica foram identificados entre jovens, como a diminuição da produção de interferon gama e polimorfismo no gene de produção do fator de necrose tumoral alfa (BARANWAL et al., 2007; CHAPPUIS et al. 2007; PISCOPO, AZZOPARDI, 2006; NYLÉN et al., 2007).

2.4. Comprometimento hepático

O termo "função hepática" geralmente é utilizado erroneamente na prática clínica para descrever um conjunto de exames laboratoriais que não investigam apenas a função do fígado, mas a presença de lesão hepatocelular e de vias biliares. Costuma incluir AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), Fosfatase Alcalina (FA), GGT (gama glutamiltransferase), albumina, bilirrubinas totais e frações, e atividade da protrombina (JORGE, 2010).

A AST está presente em altas concentrações no citoplasma e mitocôndrias de células do fígado, músculo esquelético, músculo cardíaco, rins, pâncreas e em glóbulos vermelhos sendo que na ocorrência de qualquer lesão nestes locais há sua liberação e não há método laboratorial para saber qual o órgão que originou a alteração (JORGE, 2010).

A ALT tem altas concentrações no citoplasma de células hepáticas e então o seu aumento é mais específico de lesão deste órgão (JORGE, 2010).

Na avaliação do fluxo biliar e lesão de vias biliares, a FA, que é uma família de enzimas, está presente em praticamente todos os tecidos, e no fígado é encontrada nos microvilos dos canalículos biliares e na superfície sinusoidal dos hepatócitos. Seu aumento é visto na obstrução biliar, pois acumulam-se os sais biliares que solubilizam e promovem a regurgitação nas células hepáticas até o sangue (JORGE, 2010).

A GGT é encontrada em grande quantidade no fígado, rins, pâncreas, intestino e próstata, e está presente em outros tecidos também; alterações menores são pouco específicas do fígado, porém é um marcador sensível de doença hepática (JORGE, 2010).

A bilirrubina é o principal componente dos pigmentos biliares, produto final da porção “heme” da hemoglobina e outras hemoproteínas; o aumento da bilirrubina indireta é causado pela elevada degradação do heme ou deficiência da conjugação no fígado; e a direta por deficiência na eliminação pela bile. O aumento de ambas pode significar lesão intensa nos hepatócitos e sua dosagem, portanto, pode avaliar lesão hepatocelular, fluxo biliar e função de síntese do fígado (JORGE, 2010).

Para avaliar a função de síntese do fígado utilizam-se os fatores de coagulação e a atividade de protrombina, dosagem da albumina (principal proteína circulante no organismo responsável também por transporte de substâncias e cujo único órgão produtor é o fígado); sua meia-vida é de cerca de 20 dias e a redução da síntese pode demorar muitos dias para se manifestar laboratorialmente ou clinicamente (edema e ascite) (JORGE, 2010).

A hepatomegalia ocorre em mais de 90,0% dos casos de LV, as enzimas hepáticas permanecem normais ou pouco alteradas, não constituindo transtornos ao curso da doença (MEDEIROS et al., 2007).

Hepatite aguda é relatada em mais da metade dos casos de LV. Inflamação, hiperplasia das células de Küpffer, amastigotas intracelulares, necrose focal e periportal são achados histológicos habituais na resposta imunocompetente. Entretanto, em AIDS tem-se relatado necrose hepática maciça e numerosas amastigotas intracelulares em grandes granulomas epitelióides, com resposta parcial à terapia leishmanicida (ARTAN et al., 2006; BARANWAL et al., 2007; DUARTE, CORBETT, 1987; GIUNCHETTI et al., 2008).

As alterações hepáticas na leishmaniose visceral são conhecidas e descritas em alguns estudos anteriores, tanto em humanos, como em cães e outros modelos, sendo observados hepatite, hepatite severa com citólise, colestase (HAG et al., 1994), falência hepática, hepatite fulminante (BARANWAL, MANDAL, SINGH, 2007; KHALDI et al., 1990; SINGH, SINHA, SHARMA, 1995), hipertensão portal (PRASAD et al., 2010); alterações clínicas como hepatomegalia, aumento de volume abdominal, náuseas, vômitos e alterações laboratoriais com aumento importante de marcadores de função hepática (GANGNEUX, DONAHY, MARTY, 2006; MEDEIROS, et al., 2007; PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ, ALVES, CORREIA, 2004; TANOLI, RAI,

GANDAPUR, 2005), associação com outras doenças hepáticas (AVASTHI, CHAUDHARY, KHANNA, 2008; GODOY, SALLES, 2002), associação com lesões nodulares múltiplas (BÜKTE et al., 2003; CANALIAS et al., 1997), alteração da morfologia hepática (HAG et al., 1994; MELO et al., 2009), alterações histológicas (ARTAN et al., 2006; HAG et al., 1994; KAUSALYA et al., 2002; KUMAR et al., 1996), envolvimento parenquimatoso com fibrose, granulomas e encontro de amastigotas intracelulares (CORBETT, DUARTE, BUSTAMANTE, 1993; DUARTE, MARIANO, CORBETT, 1989; MELO et al., 2008; MORENO, 1988; SANT'ANA et al., 2007; YAZICI et al., 2008).

Há poucos estudos sobre o comprometimento hepático na LV e muitos dos estudos sobre alterações hepáticas funcionais foram realizados com crianças e também fora do Brasil (DUARTE, CORBETT, 1994; HAG et al., 1994; SINGH, SINHA, SHARMA, 1995; MEDEIROS et al., 2007; PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ, ALVES, CORREIA, 2004).

2.5 Diagnóstico

Com a apresentação clínica da LV, testes confirmatórios são necessários para decidir quais pacientes devem ser tratados; os testes têm que ser altamente sensíveis (>95%), pois é uma doença fatal e também altamente específicos, pois as drogas usadas são muito tóxicas. O ideal é um teste que faça distinção entre doença aguda e infecção assintomática já que nenhuma das drogas em uso é segura o bastante para tratar infecções assintomáticas (CHAPPUIS et al., 2007).

O diagnóstico humano e inquéritos caninos por exames diretos como punção hepática, esplênica, de medula óssea e biópsia de pele, e cultura dessas amostras, ainda são considerados como exames padrão-ouro para o diagnóstico. Um grande número de métodos sorológicos foram desenvolvidos e avaliados para diagnóstico: reação de fixação do complemento (RFC), reação de imunofluorescência indireta (RIFI), ELISA, teste de aglutinação em gota (DAT), rK39. Métodos de diagnóstico molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), estão sendo estudados e utilizados para LV, com variável sucesso, todos com melhor desempenho que os métodos clássicos (BOURGEOIS et al., 2008), com possibilidade de ser usado para vários tipos de

amostras (ALVES, BEVILAQUA, 2004, LACHAUD et al., 2001; OSMAN et al., 1997).

2.5.1 Testes complementares

A redução do número de células brancas, vermelhas e plaquetas no sangue (pancitopenia) é um achado altamente específico (98%) para LV quando há suspeita clínica, mas a sensibilidade é baixa (16%). Hipergamaglobulinemia policlonal (a produção de altos títulos de anticorpo não-específico) é um achado comum e pode ser detectado pelo teste de formol gel (FGT, também chamado de aldeído teste), que é ainda usado na África e Ásia pela simplicidade e baixo custo. Entretanto, sua sensibilidade é pobre (abaixo de 34%) e alguns especialistas recomendam que seja descontinuado seu uso (CHAPPUIS et al., 2007).

2.5.2 Detecção do parasita

A visualização da forma amastigota do parasita pela microscopia de aspirado de linfonodos, medula óssea ou baço é o teste clássico e confirmatório de LV. Apesar da alta especificidade, a sensibilidade da microscopia varia: baço (93-99%), medula óssea (53-86%) e linfonodos (53-65%). A aspiração esplênica é complicada pelo risco de hemorragias em cerca de 0,1% dos indivíduos e requer considerável expertise técnica, bem como a facilidade de cuidados de enfermagem, transfusão de sangue e cirurgia se necessário. A acurácia do exame microscópico é influenciada pela habilidade do técnico laboratorista e a qualidade dos reagentes utilizados. A detecção de parasitas usando técnicas moleculares como PCR é mais sensível que exame microscópico, porém estas técnicas estão restritas a grandes hospitais e centros de pesquisas (ALVES, BEVILAQUA, 2004; CHAPPUIS et al., 2007; GONTIJO, MELO, 2004; SALOTRA et al., 2001).

2.5.3 Testes de detecção de anticorpos

Muitos testes de detecção de anticorpos específicos antileishmania têm sido desenvolvidos, mas todos têm duas limitações maiores. Primeiro, os níveis de anticorpos decrescem após tratamento e permanecem indetectáveis por muitos anos após cura e assim, recidivas da doença não podem ser diagnosticadas por sorologias. Segundo, uma proporção significativa de indivíduos saudáveis vive em áreas endêmicas sem história de LV, com positividade para anticorpos antileishmania, sendo, portanto, assintomáticos. A soroprevalência em populações saudáveis varia de menos que 10% em áreas de baixa a moderada endemia a mais que 30% em áreas de alta transmissibilidade (CHAPPUIS et al., 2007, MORENO et al., 2006).

Testes baseados em anticorpos sempre podem ser usados em combinação com uma boa definição de caso clínico para diagnóstico de LV (CHAPPUIS et al., 2007).

A sorologia realizada por reação de fixação do complemento (RFC) foi utilizada para diagnóstico da LV humana em 1938; geralmente são observados títulos elevados de anticorpos no soro, superiores a 1:80. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI), utilizada a partir da década de 60, com sensibilidade variando de 90-100% e especificidade de 80% em amostras de soro, é prejudicada pela reação cruzada com outras tripanosomíases como doença de chagas e leishmaniose tegumentar americana. Na década de 70 uma técnica de maior sensibilidade e especificidade, imunoenzimática (ELISA), foi estudada e aprimorada com diversas variações; o uso de antígenos recombinantes ou purificados específicos para *Leishmania* melhoraram sensibilidade e especificidade, podendo ainda ocorrer reações cruzadas. O teste de aglutinação em gota descrito em 1975, adaptado para diagnóstico no final da década de 80, demonstra ser semelhante em sensibilidade e especificidade ao ELISA, com facilidade de execução e baixo custo (ALVES, BEVILAQUA, 2004; CHAPPUIS et al., 2007)

Dois testes sorológicos têm sido especificamente desenvolvidos para uso no campo e suficientemente validados – teste de aglutinação direta (DAT) e o teste de imunocromatografia rK39 (ICT) (CHAPPUIS et al., 2007).

O DAT é um teste semiquantitativo onde o soro ou sangue do paciente é diluído e misturado a promastigotas mortas de *L. donovani*; se anticorpos específicos estiverem presentes ocorre uma aglutinação visível a olho nú por até 18 horas, tem sensibilidade e especificidade de 94,8% e 97,1% respectivamente. Este teste foi validado em muitas áreas endêmicas. O DAT é mais simples que muitos outros testes, mas requer equipamento como placas de micropoços e micropipetas, equipe laboratorial bem treinada e regular controle de qualidade como na estocagem do antígeno. O teste de triagem por aglutinação (única diluição sérica em *cut-off* de 1:800 ou 1:1600) é a versão simplificada e mais rápida (2-3h) do DAT, e tem acurácia diagnóstica comparável mas sua validação é necessária (CHAPPUIS et al., 2007; ISLAM et al., 2004; TERAN-ANGEL et al., 2007).

O rK39 é uma repetição do aminoácido 39 de parte de proteína da *Leishmania chagasi*; um teste ELISA baseado no rK39 mostrou excelente sensibilidade (93-100%) e especificidade (97-98%) em muitas áreas endêmicas. Desenvolvido como ICT ou fita-teste, obteve-se um formato mais adequado ao uso em campo. É um teste fácil de realizar, rápido (10-20 minutos), barato e com bons resultados na reprodutibilidade. Tem sido a melhor forma de diagnóstico de LV em áreas remotas pela facilidade de sua utilização e uso apropriado como algoritmo diagnóstico de LV pode ser promovido. A estratégia de manejo do programa de eliminação indiano prevê tratamento para os suspeitos clínicos com teste positivo (BOELAERT et al., 2007; CHAPPUIS et al., 2007; GONTIJO, MELO, 2004; SCHALLIG, CANTO-CAVALHEIRO, SILVA, 2002).

2.5.4 Testes de detecção de antígenos

Teoricamente, testes de detecção de antígenos podem ser mais específicos que testes de detecção de anticorpos, pois eliminam reação cruzada e podem distinguir infecções recentes de pregressas. O teste de aglutinação em látex detecta carboidratos de antígenos de baixo peso molecular em urina de pacientes com LV e tem demonstrado promissores resultados. Diversos estudos conduzidos na África e Índia mostraram boa especificidade com baixa a moderada sensibilidade. A aglutinação em látex como controle de tratamento e cura mostrou alta positividade. Mesmo com baixa sensibilidade há duas

limitações práticas: a urina pode levar à indução de reações falso-positivas e é difícil distinguir fracamente positivo de negativo o que afeta a reprodutibilidade do teste (VILAPLANA et al., 2004; BOELAERT et al., 2007; CHAPPUIS et al., 2007; ISLAM et al., 2002; RIERA, et al., 2004; SALOTRA et al., 2001).

2.5.5 Testes moleculares

A partir de 1990, desenvolveu-se a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo possível identificar e amplificar seletivamente o DNA do cinetoplasto do parasita; o melhor alvo para PCR e para as sondas de DNA tem sido o DNA presente nos minicírculos do kDNA da região conservada ou a amplificação do minicírculo completo. Métodos de hibridização com sondas específicas e técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, incluindo a reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RTPCR) para detecção de RNA e PCR para detecção de DNA, estão disponíveis para identificação do parasita, com possibilidade de serem usados para vários tipos de amostras biológicas, tais como aspirados esplênicos, medula óssea, linfonodos, sangue total, camada leucocitária, cultura, sangue coletado em papel-filtro e urina (ALVES, BEVILAQUA, 2004, BOURGEOIS et al., 2008; LACHAUD et al., 2001; OSMAN et al., 1997).

Venezuela, Espanha, França, Itália, USA, Inglaterra, Brasil, entre outros, têm relatado estudos sobre o uso de PCR para diagnóstico de LV em amostras de sangue periférico, urina, lesões cutâneas, medula óssea, sendo estes materiais a fresco ou já após tempo de armazenamento (BRUSTOLONI et al., 2007; DONCKER et al., 2005; MORENO et al., 2006; MOTAZEDIAN et al., 2008; PIZZUTO et al., 2001; REITHINGER, DUJARDIN, 2007; RODRIGUEZ et al., 2001; SOLANO-GALLEGO et al., 2007).

Nos estudos com LV, a PCR tem sido utilizada com várias finalidades além do diagnóstico, tais como o monitoramento do tratamento e estudos epidemiológicos. Esta técnica tem sido descrita como um método sensível para a detecção do parasita, independente da imunocompetência ou da história clínica do paciente. Apesar de ser um método sensível para a detecção de *Leishmania* em uma variedade de materiais clínicos de humanos e cães, a PCR é mais usada em estudos epidemiológicos do que no diagnóstico de rotina

(BRUSTOLONI et al., 2007; CHAPPUIS et al., 2007; DISCH et al., 2004; FRAGA et al., 2010; GARCIA-GARCIA et al., 2006; GONTIJO, MELO, 2004; MORENO et al., 2006; MOTAZEDIAN et al., 2008; REITHINGER, DUJARDIN, 2007; RIERA et al., 2008).

2.5.6 Definição de casos

O manual de leishmaniose grave do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006a) define:

2.5.6.1 Caso suspeito de LV

“Todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área com ocorrência de transmissão de LV”.

“Todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área sem ocorrência de transmissão, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região”.

2.5.6.2 Caso confirmado de LV

“Critério clínico laboratorial: a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios:

- Encontro do parasita no exame parasitológico direto ou cultura;
- Reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos.

“Critério clínico epidemiológico: pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LV, mas com resposta favorável ao teste terapêutico”.

2.5.6.3 Casos com sinais de gravidade e alerta na LV

“Deve ser considerado grave todo paciente de LV com idade inferior a 6 meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, comorbidades ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto

epistaxe), edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica).

A probabilidade de evolução para situações de gravidade será verificada pela presença de sinais de alerta. Estes sinais são definidos como características indicativas de gravidade potencial e incluem as crianças com idade entre 6 meses e 1 ano e os adultos com idade entre 50 e 65 anos, a ocorrência de recidiva, de diarreia, de vômitos, de infecção bacteriana suspeita ou de febre há mais de 60 dias.” (BRASIL, 2006a)

2.6 Estratégias de controle

As estratégias de controle remetem ao controle de reservatórios e vetores, o uso de inseticidas impregnantes e ativa detecção dos casos e tratamento, vacinas antileishmania (CHAPPUIS et al., 2007). Estudos brasileiros mostram uma crescente incidência da LV sugerindo que as medidas de controle não são efetivas (MAIA-ELKHOURY et al. 2010).

2.6.1 Controle de reservatórios

Cães são os principais reservatórios na LV zoonótica. Apesar das evidências de estudos experimentais mostrando um decréscimo da LV nesses animais após a realização de sorologias e morte dos animais soropositivos, a eficiência e aceitabilidade dessa estratégia de controle estão em crescente debate. Tratar cães infectados não é uma medida eficaz, pois recaídas são comuns e estes podem permanecer infectados semanas após o tratamento, mesmo quando clinicamente curados. Ainda, o uso indiscriminado das drogas por veterinários das pode levar à resistência dos parasitas. (CHAPPUIS et al., 2007; DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006; QUINNELL, COURTENAY, 2009; OLIVEIRA et al., 2008).

O uso de coleiras de deltametrina para redução do risco de infecção em cães também é avaliado como estratégia de controle. Vacinação desses animais seria a melhor estratégia se uma vacina eficaz fosse desenvolvida (CHAPPUIS et al., 2007; DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006).

2.6.2 Controle de vetores

Os flebotomíneos são susceptíveis aos mesmos inseticidas usados contra o *Anopheles*, vetor da malária. Inseticidas residuais espalhados nas casas e moradias de animais mostraram eficácia na Índia, onde o vetor é restrito às áreas próximas das casas. Campanhas de borrifação em larga escala do inseticida dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) são realizadas desde 1950, fazendo com que a LV praticamente desaparecesse do subcontinente indiano. Infelizmente, a doença foi rapidamente reemergente quando as campanhas foram descontinuadas. A resistência do inseto ao DDT, como em Bihar, é pouco relatada. No Sudão e outras áreas endêmicas da África a transmissão pode ocorrer nas matas fora dos vilarejos e neste caso a borrifação residual não é eficiente para controle (CHAPPUIS et al., 2007; DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006; QUINNELL, COURTENAY, 2009).

2.6.3 Materiais impregnados com inseticidas

O uso de materiais tratados com inseticidas (ITN – sigla da expressão na língua inglesa) pode prevenir concomitantemente LV e outras doenças causadas por vetores como a malária ou encefalite japonesa. Há evidências limitadas que estas estratégias ofereçam proteção contra LV. Apesar do baixo índice de uso, a distribuição em massa destes dispositivos no Sudão foi acompanhada de 27,0% de redução na incidência em estudo observacional. Um grande estudo prospectivo randomizado controlado para avaliação da eficácia da longa permanência dos ITN para prevenção da infecção por *L. donovani* está sendo feito na Índia e Nepal (Kalanet Project). Na dependência das tradições de locais de repouso da população e hábitos do inseto vetor, outros materiais impregnados por inseticidas como cortinas e cobertores (“mosquiteiros”) podem ser usados na prevenção e já têm demonstrado eficiente prevenção contra leishmaniose cutânea (CHAPPUIS et al., 2007; DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006; DESJEUX, 2004).

2.7 Tratamento

Diagnóstico precoce e tratamento são essenciais para os pacientes e a sua comunidade, além de serem considerados medidas essenciais para controle da doença. Pacientes não tratados agem como um reservatório de parasitas e podem contribuir para a disseminação da doença em áreas de LV antroponozoonótica (CHAPPUIS et al., 2007; DESJEUX, 2004, GONTIJO, MELO, 2004).

O tratamento requer drogas antileishmaniais específicas e manejo agressivo de muitas infecções bacterianas ou parasitárias, anemia, hipovolemia e má-nutrição (BADARÓ, DUARTE, 2005; CHAPPUIS et al., 2007; OLIVEIRA et al. 2008).

2.7.1. Antimoniais

Os antimoniais pentavalentes, estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina, têm sido as drogas de primeira linha no tratamento em muitas áreas durante anos; formas genéricas mais baratas estão disponíveis e mostram equivalência aos produtos de referência. Antimoniais são drogas frequentemente tóxicas, algumas vezes de efeito acumulativo, com reações adversas, incluindo arritmia cardíaca e pancreatite aguda. Pacientes abaixo de 2 ou acima de 45 anos com sinais de doença avançada ou desnutrição severa têm alto risco de morte durante a terapia antimonial pela toxicidade, baixa ação da droga, complicações da LV ou combinação desses fatores (CHAPPUIS et al., 2007).

2.7.2 Anfotericina B desoxicolato

A Anfotericina B desoxicolato ou convencional tem substituído os antimoniais como primeira linha de tratamento em algumas áreas onde a taxa de falha com antimoniais é >60%. A infusão causa febre, calafrios e tremores e estes são efeitos colaterais do tratamento e efeitos de acúmulo como hipocalcemia, nefrotoxicidade e anafilaxia na primeira dose. Ainda, a droga tem custos e requer complicado regime de aplicação (infusões lentas ou em dias alternados) (CHAPPUIS et al., 2007; BRASIL, 2006a).

2.7.3 Outras drogas e esquemas alternativos

A anfotericina B lipossomal é considerada pelos especialistas como a melhor droga contra a LV e é usada como primeira escolha na Europa e EUA. Até recentemente o uso em países em desenvolvimento era restrito pelo alto preço de mercado (US\$ 2 800,00 por tratamento). Esta situação mudou em maio de 2007 quando a OMS (Organização Mundial de Saúde) anunciou a redução de preços para as áreas endêmicas com custo de US\$ 200,00 por tratamento (CHAPPUIS et al. 2007; PISCOPO, AZZOPARDI, 2006; SANTOS et al., 2008).

A miltefosina, que inicialmente era utilizada como droga anticancerígena, é a primeira droga oral para LV. Em um estudo recente de fase 4, a taxa de cura era 82% pela intenção de tratamento e 95% pelo protocolo de análise, com somente 3 mortes em 1132 pacientes. O crescimento do uso da droga para tratamento canino na Europa pode ter desenvolvido resistência em *L. infantum* (CHAPPUIS et al. 2007; PISCOPO, AZZOPARDI, 2007; SANTOS et al., 2008).

Paromicina é um antibiótico aminoglicosídeo com boa ação leishmanicida. Os resultados dos estudos iniciais na África e Índia mostram resultados promissores, mas a produção manufaturada foi abandonada. Os resultados de fase 3 mostram excelente eficácia e segurança. Age contra uma variedade de patógenos e tem baixo custo (CHAPPUIS et al. 2007).

A sitamaquina é uma aminoquinolona oral com evidente eficácia na LV há mais de 20 anos. Estudos de fase 2 no Brasil, Kenya e Índia obtiveram cura de 27% a 87% mas há casos de insuficiência renal severa (CHAPPUIS et al., 2007; SHAW, 2007).

A sugestão de terapia combinada tem aumentado a eficácia do tratamento, com a prevenção do desenvolvimento de resistência a drogas, redução da duração do tratamento e diminuição do custo terapêutico. A associação de estibogluconato de sódio com paromicina foi dada como segura e efetiva em estudos indianos e africanos, sendo usado com sucesso pela organização Médicos Sem Fronteiras em mais de 4.000 pacientes sudaneses. A combinação de anfotericina B lipossomal e miltefosina tem sido estudada na Índia (CHAPPUIS et al., 2007; SHAW, 2007).

2.8 Vacina

O ciclo de vida do parasita e o desenvolvimento de proteção individual diante da infecção indicam que seria possível a fabricação de uma vacina. Os estudos em modelos animais mostram que pode se chegar a uma vacina que promova proteção permanente usando proteínas específicas do parasita, DNA ou parasitas atenuados geneticamente; os avanços no entendimento da interação *Leishmania*-hospedeiro, patogênese, imunidade protetora e sequenciamento completo do genoma podem ser um passo a mais. O progresso no desenvolvimento de uma vacina protetora para os diferentes tipos de leishmanioses está limitado. Foram testados tipos de vacina que simulavam a infecção “in vivo” na leishmaniose tegumentar no Usbequistão, Irã e Israel; estas técnicas não são adaptadas para o uso em larga escala ou em áreas HIV endêmicas e foi descontinuada. Há estudos onde a vacina veiculada com o bacilo da tuberculose (BCG) falhou. Preparações de parasitas mortos com ou sem adjuvantes têm mostrado significativa eficácia profilática. Uma segunda geração de vacinas está agora em desenvolvimento clínico como terapêutica ou profilática contra LV com uma proteína recombinante, três antígenos leishmaniais e adjuvante (CHAPPUIS et al., 2007; KEDZIERSKI, ZHU, HANDMAN, 2006).

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar as alterações da função hepática em pacientes com leishmaniose visceral (LV) atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (HU/UFMS), Campo Grande/MS de 2005 a 2009.

Objetivos específicos

- a. Traçar um perfil epidemiológico dos pacientes com LV atendidos no HU/UFMS no período do estudo;
- b. Identificar e avaliar a frequência das alterações da função hepática em pacientes com LV atendidos no HU/UFMS no período do estudo.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Foi realizado um estudo tipo transversal de abordagem quantitativa utilizando-se dados secundários.

4.2 Local e período

A pesquisa foi realizada em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, região Centro Oeste do Brasil, no Hospital Dia Prof^a. Esterina Corsini e Enfermaria de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Núcleo de Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), abrangendo o período de 2005 a 2009. O Hospital é referência em doenças infecciosas e parasitárias e assiste um grande número de pacientes suspeitos de LV, advindo de várias cidades próximas, uma vez que o Estado é área endêmica da doença.

4.3 Pacientes

Os dados dos pacientes foram obtidos dos registros constantes no:

- Serviço de Arquivo Médico do Hospital Universitário, com busca pelo CID-10 B55.0 nos registros de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e nas Fichas Médicas (FM) de consulta ambulatorial;
- Registros do serviço de Vigilância Epidemiológica do Hospital Universitário de Mato Grosso do Sul e através do Sistema Nacional de Informação de Agravos (SINAN);
- Livro de Registros do Serviço de Parasitologia onde são realizados os exames parasitológicos para o diagnóstico de LV;
- Livro de Registros do Serviço de Enfermagem do Hospital Dia Esterina Corsini e da Enfermaria de Doenças Infecciosas e Parasitárias, para todos os que utilizaram Anfotericina B em qualquer de suas apresentações e Glucantime®.

4.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de LV, confirmado por critério clínico laboratorial ou clínico epidemiológico, maiores de 13 anos de idade, que preencheram, portanto, os critérios:

- a) Critério clínico laboratorial: a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios: encontro do parasita nos exames parasitológicos direto ou cultura; reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos.
- b) Critério clínico epidemiológico: pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LV, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes em cujo prontuário não constava os resultados das provas de função hepática na ocasião do diagnóstico, antes do início da terapia. Considerou-se ALT e AST como padrão para inclusão, pois são as provas de função hepática geralmente mais solicitadas no primeiro exame laboratorial e que proporcionam uma avaliação inicial razoável da lesão hepática.

4.4 Coleta e fonte de dados

Foram selecionados os prontuários dos pacientes através de uma ficha de investigação clínica que já é utilizada no serviço de Infectologia do HU, com poucas modificações para esta pesquisa (Apêndice A).

Dados relacionados à história clínica e epidemiológica, “função hepática” e evolução clínica foram coletados a partir de resultados dos exames realizados na rotina da avaliação laboratorial e anotados nos prontuários pelos investigadores habituais do serviço. Também foram coletados dados de exames diagnósticos e para diagnósticos diferenciais.

Assim, foram eleitos para o estudo 109 pacientes, sendo que o número total considerado foi 110 já que um paciente, procedente de Bonito-MS, apresentou um novo episódio da doença após um ano do primeiro tratamento.

4.4.1 Avaliação clínica, epidemiológica e laboratorial dos pacientes com LV

4.4.1.1 Dados clínicos e epidemiológicos

Foram compilados pelo médico pesquisador através da ficha de investigação clínica (Apêndice A).

4.4.1.2 Dados laboratoriais

Exames rotineiramente solicitados na investigação diagnóstica:

a. Realizados pelo Laboratório de Análises Clínicas do HU/UFMS:

- Hemograma completo
- Bioquímica com função hepática, renal e pancreática

b. Realizados pelo Laboratório Central (LACEN/MS)

- Sorologias para leishmaniose e hepatites virais.

c. Realizados pelo Setor de Parasitologia da UFMS:

- Pesquisa direta de amastigotas de *Leishmania* em aspirado de medula óssea (AMO)
- mielocultura em meio NNN-Schneider

4.5 Organização e análise dos dados

Os dados foram organizados sob a forma de apresentação tabular. As análises foram realizadas utilizando-se a estatística descritiva e para análises de associação os testes estatísticos – qui-quadrado, teste exato de Fisher através do Epi Info versão 3.5.1.

4.6 Questões éticas

Por tratar-se de pesquisa com dados secundários, não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, porém foi utilizado o Termo de Compromisso para Utilização de Informações de Prontuários em Projeto de Pesquisa, exposto no Apêndice B, necessário para a coleta de dados dos sujeitos da pesquisa.

O projeto foi submetido a parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMS, com aprovação demonstrada no Apêndice C.

Foi enviado à Direção Clínica do Hospital Universitário da UFMS, que autorizou a sua realização e utilização dos prontuários.

5 RESULTADOS

Dos 110 episódios de LV elegíveis para o estudo, 75 (68,2%) eram do sexo masculino. A idade variou de 13 a 73 anos, com média de $36,9 \pm 15,4$ DP anos. Todos procedentes de Mato Grosso do Sul, sendo 91 (82,7%) do município de Campo Grande, conforme a tabela 1. Dentre os outros municípios, cita-se: 4 de Bonito, 2 de Água Clara, 2 de Aquidauana, 2 de Terenos.

O tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 1 a 730 dias, com média de $53,1 \pm 86,7$ DP dias e mediana de 30 dias.

Tabela 1 - Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo sexo, faixa etária e procedência, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/MS - 2005 a 2009 (n=110)

Variáveis	N ^o .	%
Sexo		
Feminino	35	31,8
Masculino	75	68,2
Faixa etária		
13-19	11	10,0
20-29	32	29,1
30-39	22	20,0
40-49	22	20,0
50-59	13	11,8
≥60	10	9,1
Procedência		
Campo Grande	91	82,7
Outras	19	17,3

De acordo com a tabela 2, quarenta e cinco pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades, e as mais frequentes foram: HIV (portadores do vírus da imunodeficiência humana), HAS (hipertensão arterial sistêmica) e DM (diabetes *mellitus*). Em relação a condições associadas – etilismo, tabagismo e uso crônico de medicamentos – foram relatadas por um quarto dos pacientes. Duas pacientes apresentavam-se no puerpério.

Tabela 2 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo comorbidades ou condições associadas, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/ MS - 2005 a 2009 (n=110)

Comorbidades ou condição associada	Nº.	%
Comorbidades		
Sim	45	40,9
Não	65	59,1
Outra doença infecciosa ⁽¹⁾		
AIDS	13	17,8
Hepatite C Crônica	2	3,2
Tuberculose	3	2,7
Hepatite B Crônica	-	-
Doenças crônicas ⁽¹⁾		
Hipertensão Arterial	13	11,8
Diabetes <i>Mellitus</i>	10	9,0
Doença hepática	4	6,3
Condições associadas ⁽¹⁾		
Tabagismo	28	25,5
Uso de medicamentos	28	25,5
Etilismo	27	24,5
Puerpério	2	1,8

⁽¹⁾ cada paciente poderia apresentar uma ou mais comorbidades ou condições associadas

Os aspectos clínicos, os sintomas da doença, referidos pelos pacientes durante a coleta da primeira história clínica e primeiro exame físico foram compilados na Tabela 3. Em alguns prontuários não havia descrição da presença ou ausência de algum sinal/sintoma.

Os dados laboratoriais estão descritos na tabela 4.

Tabela 3 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo os sinais e sintomas clínicos referidos na primeira consulta e exame físico no Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/ MS - 2005 a 2009

Sinais e sintomas clínicos	n ⁽¹⁾	N ^o .	%
Febre	103	99	96,1
Astenia	93	84	90,3
Perda de peso	89	78	87,6
Hiporexia	86	61	70,9
Esplenomegalia	95	66	69,5
Hepatomegalia	96	66	68,8
Tosse	88	41	46,6
Dor abdominal	85	36	42,4
Cefaléia	84	34	40,5
Vômitos	85	25	29,4
Diarréia	86	24	27,9
Náuseas	84	24	28,6
Aumento volume abdominal	84	18	21,4
Sangramento	87	16	18,4
Dispneia	83	11	13,3
Adenomegalia	85	7	8,2
Edema	86	7	8,1

Nota: cada paciente poderia apresentar um ou mais sinais e sintomas clínicos.

⁽¹⁾ quantidade de pacientes cujos dados foram encontrados nos prontuários.

Tabela 4 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo as alterações laboratoriais no primeiro exame laboratorial, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/MS - 2005 a 2009

Alterações laboratoriais	n ⁽¹⁾	N ^o .	%
<i>Alterações hematológicas</i>			
Hemoglobina < 12,0 g/dl	110	103	93,6
Leucócitos < 4500	110	102	92,7
Plaquetas < 136000	110	79	71,8
<i>Alterações sorológicas</i>			
Sorologia positiva	68	44	64,7
<i>Alterações exame parasitológico</i>			
Aspirado e/ou cultura de medula óssea	82	59	72,0
<i>Alterações função hepática</i>			
Albumina ≤ 3,4 g/dl	95	79	83,2
Globulina ≥ 4,0 g/dl	94	72	76,6
AST (aspartato aminotransferase) ≥ 37 U/I	106	79	74,5
GGT (gamaglutamiltransferase) ≥ 85 U/I	85	37	60,7
FA (fosfatase alcalina) ≥ 136 U/I	61	33	54,1
ALT (alanina aminotransferase) ≥ 65 U/I	105	53	50,5
Bilirrubinas totais ≥ 1mg/100ml soro	68	16	23,5

⁽¹⁾ Quantidade de pacientes cujos dados foram encontrados nos prontuários.

A tabela 5 demonstra a frequência e a porcentagem de critérios de LV grave segundo o Ministério da Saúde. Foram registrados 7 óbitos, perfazendo 6,4% (1,8% a 10,9% - IC 95%) da população em estudo e os pacientes que preenchiam critérios de LV grave foram 52, sendo 47,3% (37,9% a 56,7% - IC 95%) do total.

Tabela 5 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral (LV) segundo critérios de LV grave, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/MS - 2005 a 2009

Variável	n ⁽¹⁾	Nº.	%
Comorbidades	110	43	39,1
Fenômenos hemorrágicos	110	19	17,3
Desnutrição grave	86	14	16,3
≥65 anos	110	8	7,3
Ictericia	110	4	3,6
Toxemia	85	3	3,5
Edema generalizado	85	2	2,4

Nota: cada paciente poderia apresentar um ou mais critérios.

⁽¹⁾ quantidade de pacientes cujas informações foram encontradas nos prontuários.

Os pacientes foram tratados segundo os critérios estabelecidos pelo serviço e pelo Ministério da Saúde, alguns deles usaram mais de uma droga para tratamento, conforme descrito na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo medicamentos utilizados para tratamento, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/MS - 2005 a 2009 (n=110)

Variável	Nº.	%
Glucantime	53	48,2
Anfotericina B Desoxicolato	50	45,5
Anfotericina B Lipossomal	30	27,3
Anfotericina B Coloidal	3	2,7

Nota: um mesmo paciente pode ter utilizado uma ou mais drogas

As tabelas 7 e 8 mostram a presença de alteração de ALT e AST em relação a sexo, comorbidades, hábitos de vida e aos critérios de LV grave do Ministério da Saúde.

A tabela 9 mostra as alterações de ALT e AST segundo a ocorrência de óbitos, LV grave e sinais clínicos.

Tabela 7 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo a alteração de ALT(alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase) e as variáveis do estudo, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/ MS – 2005 a 2009

Variáveis	Alteração de ALT (n=105)				Alteração de AST (n=106)			
	Sim		Não		Sim		Não	
	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%
Sexo								
Feminino	21	61,8	13	38,2	27	81,8	6	18,2
Masculino	32	45,1	39	54,9	52	71,2	21	22,8
<i>p</i>				⁽¹⁾ 0,164				⁽¹⁾ 0,359
Comorbidade								
Sim	20	45,4	24	54,5	50	80,6	12	19,4
Não	33	54,1	28	45,9	29	65,9	15	34,1
<i>p</i>				⁽¹⁾ 0,499				⁽¹⁾ 0,136
Etilismo								
Sim	15	55,6	12	44,4	19	73,1	7	26,9
Não	38	48,7	40	51,3	60	75,0	20	25,0
<i>p</i>				⁽¹⁾ 0,697				⁽¹⁾ 0,949
Portadores do vírus da Imunodeficiência adquirida								
Positivo	8	61,5	5	38,5	9	69,2	4	30,8
Negativo	31	53,4	27	46,6	44	78,6	12	21,4
Ignorado	14	41,2	20	58,8	26	70,3	11	29,7
<i>p</i>				⁽¹⁾ 0,825				⁽²⁾ 0,481
Hipertensão arterial sistêmica								
Sim	5	38,5	8	61,5	6	50,0	6	50,0
Não	48	38,5	44	47,8	73	77,7	21	22,3
<i>p</i>				⁽¹⁾ 0,529				⁽²⁾ 0,071
Diabetes <i>mellitus</i>								
Sim	4	40,0	6	60,0	4	40,0	6	60,0
Não	49	51,6	46	48,4	75	78,1	21	21,9
<i>p</i>				⁽²⁾ 0,526				⁽²⁾ 0,016
Tuberculose								
Sim	3	100,0	-	-	3	100,0	-	-
Não	50	49,0	52	51,0	76	73,8	27	26,2
<i>p</i>				⁽²⁾ 0,243				⁽²⁾ 0,569
Doença hepática prévia								
Sim	1	25,0	3	75,0	3	75,0	1	25,0
Não	52	51,5	49	48,5	76	74,5	26	25,5
<i>p</i>				⁽²⁾ 0,363				⁽²⁾ 1,000

Nota: se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa

(1) teste Qui-quadrado corrigido por Yates

(2) teste de Fisher

Tabela 8 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo alteração de ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase) e os critérios de LV grave, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/MS - 2005 a 2009

Variável	Alteração de ALT (105)				Alteração de AST (106)			
	Sim		Não		Sim		Não	
	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%
≥65 anos								
Sim	5	62,5	3	37,5	6	75,0	2	25,0
Não	48	49,5	49	50,5	73	74,5	25	25,5
<i>p</i>			(²)	0,716			(²)	1,000
Desnutrição grave								
Sim	9	64,3	5	35,7	12	85,7	2	14,3
Não	34	49,3	35	50,7	47	69,1	21	30,9
Ignorado	10	45,5	12	54,5	20	84,0	4	16,7
<i>p</i>			(¹)	0,464			(²)	0,329
Toxemia								
Sim	1	33,3	2	66,7	3	100,0	-	-
Não	41	51,9	38	48,1	55	70,5	23	29,5
Ignorado	11	47,8	12	54,5	21	84,0	4	16,0
<i>p</i>			(²)	0,611			(²)	0,554
Edema generalizado								
Sim	1	50,0	1	50,0	2	100,0	-	-
Não	41	51,3	39	48,8	56	70,9	23	29,1
Ignorado	11	47,8	12	52,2	21	84,0	4	16,0
<i>p</i>			(²)	1,000			(²)	1,000
Icterícia								
Sim	2	50,0	2	50,0	3	75,0	1	25,0
Não	51	50,5	50	49,5	76	74,5	26	25,5
<i>p</i>			(²)	1,000			(²)	1,000
Fenômenos hemorrágicos								
Sim	10	52,6	9	47,4	16	84,2	3	15,8
Não	43	50,0	43	50,0	63	72,4	24	27,6
<i>p</i>			(¹)	0,963			(²)	0,389

Nota: se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa

(1) teste Qui-quadrado corrigido por Yates

(2) teste de Fisher

Tabela 9 – Distribuição de pacientes com leishmaniose visceral segundo a alteração de ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase) e a ocorrência sinais e sintomas clínicos, LV grave e óbitos, Hospital Universitário/UFMS, Campo Grande/MS – 2005 a 2009

Sinais e sintomas	Alteração de ALT (n=105)				Alteração de AST (n=106)			
	Sim (n=53)		Não (n=52)		Sim (n=79)		Não (n=27)	
	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%	N ^o .	%
Febre	45	84,9	49	94,2	70	88,6	25	92,6
<i>p</i> (sim x não)				(2)0,357				(2)1,000
Vômitos	15	28,3	9	17,3	20	25,3	3	11,1
<i>p</i> (sim x não)				(1)0,283				(1)0,138
Náuseas	11	20,8	12	23,1	21	26,6	1	3,7
<i>p</i> (sim x não)				(1)0,943				(1)0,012
Hepatomegalia	29	54,7	33	63,5	46	58,2	18	66,7
<i>p</i> (sim x não)				(1)0,408				(1)0,881
Esplenomegalia	29	54,7	33	63,5	43	54,4	21	77,8
<i>p</i> (sim x não)				(1)0,495				(1)0,113
LV grave	25	47,2	26	50,0	35	44,3	16	59,3
<i>p</i> (sim x não)				(1)0,924				(1)0,263
Óbitos	5	9,4	2	3,9	6	7,6	1	3,7
<i>p</i> (sim x não)				(2)0,437				(2)0,675

Nota: se $p \leq 0,05$ – diferença estatisticamente significativa

(1) teste Qui-quadrado corrigido por Yates

(2) teste de Fisher

7 DISCUSSÃO

Neste estudo o predomínio do sexo masculino foi notado, como já visto em estudos epidemiológicos realizados em Mato Grosso do Sul (BOTELHO, NATAL, 2009; OLIVEIRA et al., 2006a) e outros Estados como Minas Gerais (BORGES et al., 2008) e Mato Grosso (MESTRE et al., 2007). Essa predominância pode ser explicada pela maior permanência em exposição ao vetor, no trânsito casa-trabalho coincidindo com o período de alimentação do flebotômíneo (BORGES et al., 2008; MARZOCHI et al., 1985, 2009) ou mesmo maior exposição a ele no peridomicílio e atividades laborais. O sexo masculino é também apontado como mais susceptível ao adoecimento (ALVARENGA et al., 2010; PASTORINO et al., 2002) e especula-se sobre a associação com fatores genéticos (OLIVEIRA et al., 2010). Em estudo realizado em Mato Grosso (MISSAWA, BORBA, 2009) a predominância do sexo masculino não foi vista.

A população deste estudo caracterizou-se como adulta e o predomínio de indivíduos de 20 a 30 anos observado corrobora estudos realizados em anos anteriores nesta mesma região (BOTELHO, NATAL, 2009; FURLAN, 2010; OLIVEIRA et al., 2010). A faixa etária infantil não foi considerada neste estudo embora seja considerada a mais acometida pela doença (BOTELHO, NATAL, 2009; MARZOCHI et al., 2009; MISSAWA, BORBA, 2009; OLIVEIRA et al., 2006a; PASTORINO et al., 2002; SOUZA et al., 2008).

Desde o primeiro caso autóctone registrado em Campo Grande em 2002, os casos de leishmaniose visceral vêm aumentando gradativamente, tornando o município endêmico para a doença (BOTELHO, NATAL, 2009; FURLAN, 2010; OLIVEIRA et al., 2006a, OLIVEIRA et al, 2010). A maior parte dos pacientes foi procedente de Campo Grande (82%), em concordância com outros estudos que mostram a urbanização da epidemia em várias capitais e metrópoles do país (BORGES et al., 2008; COSTA, 2008; FURLAN, 2010; MISSAWA, BORBA, 2009; PAULA et al., 2008; SOUZA et al., 2008).

Como determinantes para elevação do número de casos urbanos citam-se o aumento da densidade do vetor, convívio com reservatório doméstico, desmatamento e maior trânsito das pessoas (BORGES et al., 2008; MARZOCHI et al., 1985; WERNECK et al., 2002) e ainda, como ocorreu na capital, Campo Grande, a abertura de novas avenidas que acompanham cursos de córregos e

derrubada de vegetação para construção de casas populares, presença de animais silvestres e domésticos que atuam como reservatórios no peridomicílio, fatores estes que mudam o ambiente e podem contribuir para aumento da densidade de vetores e maior exposição a eles (FURLAN et al., 2010; MORENO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2006a; OLIVEIRA et al., 2006b; OLIVEIRA et al., 2010; SILVA, ANDREOTTI, HONER, 2008).

O estudo foi realizado em um hospital de referência para Doenças Infecciosas, recebendo pacientes não só da capital como de todo o Estado. Além disso, a capital concentra cerca de 32% da população total de Mato Grosso do Sul, estimada em 2.360.498 de pessoas (BRASIL, 2010) e tem localização geográfica central exercendo atração econômica para pessoas e trabalhadores do interior.

O tempo de início dos sintomas até o diagnóstico foi variável com média de 53 dias e variação de 1 até 730 dias, compatível com o observado em outros estudos (OLIVEIRA et al., 2010; PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ et al., 2004). A doença é de curso insidioso, muitas vezes oligossintomática e de difícil percepção pela população atingida já que na maioria das vezes é de baixa renda e escolaridade, moradores de locais com pouco saneamento, com difícil acesso à informação e assistência médica (BORGES et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2006a; QUEIROZ, ALVES, CORREIA, 2004).

Em relação às comorbidades e condições associadas destaca-se o HIV, que em outros estudos tem tido uma visibilidade maior com o aumento do número de casos de coinfeção (ALBRECHT, 1998; BORGES et al., 1999; BOURGEOIS et al., 2008; HUME et al., 2010; LINDOSO, 2006; PASQUAU et al., 2005; PISCOPO, AZZOPARDI, 2006). Outras comorbidades infecciosas foram notadas como tuberculose (3), hepatite C (2) da mesma forma que em estudo anterior no Estado (OLIVEIRA, 2007). Doenças crônicas como diabetes *mellitus* (10) e hipertensão arterial sistêmica (13) também foram constatadas no estudo atual, com casos de recidivas o que pode ser justificado pelo uso crônico de medicamentos para tratamento dessas doenças. Duas pacientes encontravam-se no puerpério no momento do diagnóstico, período posterior a uma imunodepressão transitória, levando a uma susceptibilidade maior ao adoecimento pela parasitose (FIGUEIRÓ FILHO et al., 2005; SACKS, SARGENT, REDMAN, 2000).

Outras condições associadas foram vistas nesta casuística como o etilismo, potencialmente lesivo ao fígado por si só (OLIVEIRA et al., 2010), que associado ao parasitismo hepático pode agravar o quadro clínico e levar a lesões consideradas de maior seriedade como fibrose e cirrose com falência do órgão, sendo este um fator de superposição na LV.

Os sintomas relatados pelos pacientes desde o início de sua doença têm correspondência com a literatura nacional e internacional, com predomínio de febre, hepatoesplenomegalia, adinamia/astenia e hiporexia (OLIVEIRA et al., 2006a; OLIVEIRA et al., 2010; PASTORINO et al., 2002; PEDROSA, ROCHA, 2004; QUEIROZ, ALVES, CORREIA, 2004; TANOLI, RAI, GANDAPUR, 2005).

O número de casos de LV grave teve uma frequência aumentada já que as comorbidades são consideradas pelo Ministério da Saúde como critério de gravidade da doença (BRASIL, 2006a), porém não há menção de quais são realmente associadas à parasitose, levando a uma falsa interpretação da quantidade de casos graves.

Quanto ao tratamento instituído observou-se predomínio do uso de antimoniato de meglumina (Glucantime[®]), logo seguido em frequência pela anfotericina B desoxicolato, e não houve registro de resistência a nenhuma das drogas empregadas como relatado em outros locais (OLIVEIRA et al., 2006a; SANTOS et al., 2008).

A positividade naqueles em que foram realizados os exames de sorologia (Imunofluorescência indireta ou ELISA) foi de 64,7% e na pesquisa direta e/ou cultura do aspirado de medula óssea foi de 72%, assim como alterações laboratoriais tais como anemia, leucopenia, plaquetopenia foram compatíveis com outros estudos (CASCIO et al., 2002; QUEIROZ, ALVES, CORREIA, 2004; PASTORINO, 2002; OLIVEIRA et al., 2010).

A elevação dos valores de AST e ALT foi observada mesmo antes da instituição de qualquer tipo de tratamento. A média de alteração das enzimas foi menor que a encontrada por Braga (2007) em Belo Horizonte, porém maior que a encontrada por Cascio et al. (2002) na Itália. Sabendo-se que o tempo de evolução da doença é um fator determinante para as alterações que ocorrem na LV, no presente estudo os níveis elevados dessas enzimas não podem ser comparados uma vez que se trata de população adulta com tempo médio de evolução semelhante a outros estudos realizados no país, em contraposição aos

estudos citados que relatam o encontrado em crianças. Quanto às outras enzimas hepáticas, que também mostraram-se alteradas, estão de acordo com os valores encontrados por Mathur, Samantaray e Samanta (2008) em pacientes indianos e Hag et al. (1994) no Sudão, com exceção da média observado para GGT, embora deva-se considerar as diferenças nas metodologias empregadas na dosagem dessa enzima. A dosagem das bilirrubinas totais estava pouco alterada segundo o valor de referência. Por outro lado, o estudo de metanálise de Medeiros et al. (2007) relatou valores maiores de BT em crianças não permitindo comparação com o presente estudo.

Quando comparadas as alterações de AST e ALT nos pacientes que apresentavam comorbidades houve associação da elevação de AST com não portadores de diabetes *mellitus*. Na presença de patologias concomitantes deve-se lembrar que o uso crônico de medicamentos para tratamento da doença de base, muitos deles de metabolização inteiramente hepática, torna-se também fator somatório e de superposição para as alterações hepáticas. Menciona-se que a totalidade dos portadores de tuberculose apresentou elevação de ambas as enzimas, provavelmente pelo uso de drogas hepatotóxicas para o tratamento.

As elevações de ALT e AST apresentaram porcentagens consideráveis nos pacientes que foram a óbito (7), evidenciadas em um paciente com falência hepática principalmente pela associação com tuberculose e a terapêutica utilizada e em outro que apresentava associação com HIV, diagnosticado tardiamente, com fenômenos hemorrágicos associados e edema generalizado, critérios de gravidade, alerta e mau prognóstico de LV.

Há que se considerar, portanto, que alguns dos pacientes já apresentavam as alterações hepáticas pela sua própria doença de base e que a LV só tornou-se fator somatório ao quadro de hepatopatia. Assim, a importância clínica dessas alterações é muito mais preponderante quando se estuda caso a caso os pacientes comprometidos.

Os resultados de alteração das principais enzimas, AST e ALT, no âmbito das variáveis estudadas apresentam relevância especial quando relacionados aos sintomas ligados à função hepática, a algumas comorbidades, à hipertrofia do fígado, aos óbitos e aos critérios de LV grave. O próprio comprometimento hepático é pouco conhecido e estudado e é mandatário seu maior acompanhamento por parte do corpo de assistentes ao paciente com LV.

Quanto aos resultados relacionados à presença dos critérios de gravidade de LV (BRASIL, 2006a) pode-se observar que houve maior frequência de alteração nas dosagens de AST, que é uma enzima não exclusiva de alteração hepática e não há exames que possam assegurar a sua real origem (JORGE, 2006).

As alterações de ALT/AST na LV são conhecidas (BADARÓ, DUARTE, 2005) e determinantes para fatores prognósticos e de evolução da doença, vigilância do estado geral dos pacientes, maior atenção quanto aos critérios de gravidade e comorbidades associadas, principalmente naquelas com terapêutica hepatotóxica, porém são necessários outros estudos, principalmente na área clínica, para inferir conclusões e assim instituir novos conhecimentos que possam ser aplicados realmente à prática diária do cuidado dos pacientes.

8 CONCLUSÕES

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, a idade média da população estudada foi de 36,9 anos e procedente de Campo Grande.

Os sintomas clínicos predominantes foram febre, astenia, hepatoesplenomegalia e hiporexia. As alterações laboratoriais classicamente descritas como: anemia, leucopenia, plaquetopenia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, foram confirmadas.

As alterações hepáticas foram caracterizadas pela elevação dos valores de ALT, AST, BT, GGT e FA desde o primeiro exame solicitado durante a avaliação dos pacientes, com presença marcante de hepatomegalia.

As enzimas AST e ALT, principais marcadores da alteração hepática, estavam alteradas em 75% para AST e 50% para ALT.

Os pacientes com comorbidades e condições associadas a LV não houve diferença estatisticamente significativa em relação às alterações enzimáticas, exceto o diabetes *mellitus*, no entanto foi maior a proporção de alteração de AST em não portadores da doença.

Pacientes que foram a óbito apresentaram dosagens enzimáticas maiores que aqueles que não evoluíram com desfecho fatal porém não houve diferença estatisticamente significativa.

As comorbidades e condições associadas à parasitose (LV) foram e devem ser consideradas como fator somatório ao quadro de hepatopatia.

São necessários estudos maiores e mais profundos sobre as alterações da morfofisiologia hepática na leishmaniose visceral para inferências mais acuradas na prática clínica e no cuidado aos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

- ALBRECHT, H. Leishmaniosis – new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, Philadelphia, v. 12, n. 16, p. 2225-2226, Nov. 1998.
- ALVAR, J.; YACTAYO, S; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. **Trends in Parasitology**, Boston, v. 22, n. 12, p. 552-557, Oct. 2006.
- ALVAR, J.; APARICIO, P.; ASEFFA, A.; DEN BOER, M.; CANAVATE, C.; DEDET, J. P.; GRADONI, L.; TER HORST, R.; LOPEZ-VELEZ, R.; MORENO, J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 21, p. 334–359, 2008.
- ALVARENGA, D. G.; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. V. C.; MONREAL, M. T. D. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores ligados a letalidade. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, Uberaba, v.43, n.2, p. 194-197, mar-abr. 2010.
- ALVES, W. A.; BEVILACQUA, P. D. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 259-265, jan/fev. 2004.
- ARTAN, R.; YILMAZ, A.; AKÇAM, M.; AKSOY, N. H. Liver biopsy in the diagnosis of visceral leishmaniasis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, New Jersey, n. 21, p. 299-302, jan. 2006.
- AVASTHI, R.; CHAUDHARY, S. C.; KHANNA, S. Visceral Leishmaniasis simulating chronic liver disease: successful treatment with miltefosine. **Indian Journal of Medical Microbiology**, Mumbai, v. 27, n. 1, p. 85-86, 2008.
- BADARÓ, R.; DUARTE, M. I. S. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: FOCACCIA, R.; VERONESI, R (Comp.). **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1561-1590 (v. 2).
- BARANWAL, A. K.; MANDAL, R. N.; SINGH, R. Fulminant hepatic failure complicating visceral leishmaniasis in an apparently immunocompetent child. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 74, p. 489-491, May 2007.
- BIGLINO, A.; BOLLA, C.; CONCIALDI, E.; TRISCIUOGLIO, A.; ROMANO, A.; FERROGLIO, E. Asymptomatic *Leishmania infantum* infection in an area of northwestern Italy (Piedmont Region) where such infections are traditionally nonendemic. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 48, n. 1, p. 131-136, Jan. 2010.
- BOELAERT, M.; BHATTACHARYA, S.; CHAPPUIS, F.; SAFI, S. H.; HAILU, A.; MONDAL, D.; RIJAL, S.; SUNDAR, S.; WASUNNA, M.; PEELING, R. W. Evaluation of rapid diagnostic tests: visceral leishmaniasis. **Nature Reviews Microbiology**, Basingstoke, v. 5, n. 11, p. S30-S39, Nov. 2007.

BORGES, A. S.; MACHADO, A. A.; FERREIRA, M. S.; FIGUEIREDO, J. F. C.; SILVA, G. F.; CIMERMAM, S.; BACHA, H. A.; TEIXEIRA, M. C. L. Concomitância de leishmanioses e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 32, n. 6, p. 713-719, Dec. 1999.

BORGES, B. K. A.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C.; MAGALHÃES, D. F.; RIBEIRO, L. M. L.; FIUZA, V. O. P. F. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, Abr. 2008.

BOTELHO, A. C. A.; NATAL, D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, Brasília, v.42, n. 5, p. 503-508, set-out, 2009.

BOURGEOIS, N.; LACHAUD, L.; REYES, J.; ROUANET, I.; MAHAMAT, A.; BASTIEN, P. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Philadelphia, v. 48, n. 1, p. 13-19, May 2008.

BRAGA, A. S. C. Fatores associados à evolução clínica da leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) – UFMG, Belo Horizonte, 2007. Disponível em http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=116397

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Casos confirmados de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2008**. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/casos_conf_lv_brasil_gr_uf_1990_2008.pdf. Acesso em junho de 2010/a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose Visceral Grave: normas e condutas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006/a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006/b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contagem Populacional. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home>. Acesso em junho 2010.

BRUSTOLONI, Y. M.; LIMA, R. B.; CUNHA, R. V.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, A. L. L.; PIRMEZ, C. Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction in Giemsa stained slides for diagnosis of visceral leishmaniasis in children. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 4, p. 497-500, June 2007.

BÜKET, Y.; NAZAROGLU, H.; METE, A.; YILMAZ, F. Visceral leishmaniasis with multiple nodular lesions of the liver and spleen: CT and sonographic findings. **Abdominal imaging**, New York, v. 29, p. 82-84, 2003.

CANALIAS, J.; FALCO, J.; MARTIN, J.; JURADO, I. Macronodular hepatic granulomas due to visceral leishmaniasis in an AIDS patient: imaging findings. **Journal of Computer Assisted Tomography**, New York, v.21, n.4, p. 677-679, july-aug. 1997.

CASCIO, A.; COLOMBA, C.; ANTINORI, S.; OROBELLO, M.; PATERSON, D. TITONE, L. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlin, v. 21, p.277-282, 2002.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. N. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 7, p. 1543-1551, Julho 2009.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis what are the needs for diagnosis, treatment and control?. **Nature Reviews Microbiology**, Basingstoke, v. 5, p. S7-S10, Nov. 2007.

CORBETT, C. E. P.; DUARTE, M. I. S.; BUSTAMANTE, E. Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Higyene**, Baltimore, v.49, n.5, p. 616-624, 1993.

COSTA, C. H. N. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2958-2963, Dec. 2008.

CRUZ, I.; CHICARRO, C.; NIETO, J.; BAILO, B.; CANAVATE, C.; FIGUERAS, M-C.; ALVAR, J. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric mediterranean visceral leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 44, n. 7, p. 2343-2347, July 2006.

CRUZ, I.; MORALES, M. A.; NOGUER, I.; RODRIGUEZ, A.; ALVAR, J. Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. **Lancet**, London, v. 359, p. 1124–1125, 2002.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 151-156, June 2006.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, Boston, v. 27, n. 5, p. 305-318, Sept. 2004.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Boston, v. 95, n. 3, p. 239-243, May/June 2001.

DISCH, J.; OLIVEIRA, M. C.; ORSINI, M.; RABELLO, A. Rapid clearance of circulating *Leishmania* kinetoplast DNA after treatment of visceral leishmaniasis. **Acta Tropica**, New York, v. 92, n. 3, p. 279–283, Nov./Dec. 2004.

DONCKER, S.; HUTSE, V.; ABDELLATI, S.; RIJAL, S.; KARKI, B. M. S.; DECUYPERE, S.; JACQUET, D.; LE RAY, D.; BOELAERT, M.; KOIRALA, S.; DUJARDIN, J-C. A new PCR-ELISA for diagnosis of visceral leishmaniasis in blood of HIV-negative subjects. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 99, n. 1, p. 25-31, Jan. 2005.

DUARTE, M. I. S.; CORBETT, G. E. P. Histopatological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, v. 29, n. 3, p. 131-136, May/June. 1987.

DUARTE, M. I. S.; MARIANO, O. N.; CORBETT, C. E. P. Liver parenchymal cell parasitism in human visceral leishmaniasis. **Virchows archiv - A - Pathological anatomy and histopathology**, Berlin, v. 415, p. 1-6, 1989.

FIGUEIRÓ FILHO, E. A.; UEHARA, S. N. O.; SENEFONTE, F. R. A.; LOPES, A. H. A. L.; DUARTE, G.; BEITUNE, P. E. Leishmaniose visceral e gestação: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 92-7, Fev. 2005.

FISA, R.; RIERA, C.; LÓPEZ-CHEJADE, P.; MOLINA, I.; GÁLLEGO, M.; FALCÓ, V.; RIBERA, E.; PORTÚS, M. *Leishmania infantum* DNA detection in urine from patients with Visceral Leishmaniasis and after treatment control. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, New York, v. 78, n. 5, p. 741-744, May 2008.

FRAGA, T. L.; BRUSTOLONI, Y. M.; LIMA, R. B.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, J.; OLIVEIRA, A. L. L.; PIRMEZ, C. Polymerase chain reaction of peripheral blood as tool for the diagnosis of visceral leishmaniasis in children. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n.3, p. 310-313, May 2010.

FURLAN, M. B. G. Epidemia de leishmaniose visceral no município de Campo Grande – MS, 2002 a 2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 19, n. 1, p. 16-25, Mar. 2010.

GANGNEUX, JP.; DONAHY, L.; MARTY, P. Place du foie dans la leishmaniose viscérale. **Gastroenterologie clinique et biologique**, Paris, v.30, p. 1027-1032, 2006.

GARCÍA-GARCÍA, J. A.; MARTÍN-SÁNCHEZ, J.; GÁLLEGO, M.; RIVERO-ROMÁN, A.; CAMACHO, A.; RIERA, C.; MORILLAS-MÁRQUEZ, F.; VERGARA, S.; MACÍAS, J.; PINEDA, J. A. Detection of *Leishmania* infection by using non-invasive markers in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected patients. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 44, n. 12, p. 4455-4458, Dec. 2006.

GIANNITRAPANI, L.; SORESI, M.; LA SPADA, E.; TRIPODO, C.; MONTALTO, G. Progressive visceral leishmaniasis misdiagnosed as cirrhosis of the liver: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, London, v. 3, n. 7265, published online, June, 2009.

GIUNCHETTI, R. C.; MAYRINK, W.; CARNEIRO, C. M.; COOREA-OLIVEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O. A.; MARQUES, M. J.; TAFURI, W. L.; REIS, A. B. Histopathological and immunohistochemical investigations of the hepatic compartment associated with parasitism and serum biochemical changes in canine visceral leishmaniasis. **Researching in Veterinary Science**, Amsterdam, v. 84, n.2, p. 269-271, April 2008.

GODOY, P.; SALLES, P. G. O. S. Associação de leishmaniose visceral e hepatite B de curso fulminante: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 35, n. 5, p. 515-18, set.-out. 2002.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, set. 2004.

Governo do Estado do Mato Grosso do Sul. Casos Absolutos de Leishmaniose Visceral Americana, Mato Grosso do Sul, 1999-2010 [Internet]. Mato Grosso do Sul (MS): Secretaria de Estado de Saúde. Serviço de Vigilância Epidemiológica. Relatório de Notificações de LV. SINAN; 12 abr 2010 [22 jun 2010]. Disponível em:

http://www.sgi.ms.gov.br/pantaneiro/sites/saude/index.php?templat=vis&site=116&id_comp=634&id_reg=5264&voltar=lista&site_reg=116&id_comp_orig=634

HAG, I. A. E; HASHIM, F. A.; TOURM, I. A. E.; HOMEIDA, M.; KALIFA, M. E.; HASSAN, A. M. E. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (kala-azar). **Journal of Clinical Pathology**, London, v.47, p.547-551, 1994.

HUME, S. C.; ABOLTINS, C. A.; THURSKY, K. A.; DAFFY, J. R.; STANLEY, P. A. Visceral leishmaniasis due to *Leishmania donovani* in a patient with advanced

HIV infection. **Medical Journal of Australia**, Sidney, v. 192, n. 8, p. 474-475, April 2010.

ISLAM, M. Z.; ITOH, M.; MIRZA, R.; AHMED, I.; EKRAM, A. R. M. S.; SARDER, A. H.; SHAMSUZZAMAN, S. M.; HASHIGUCHI, Y.; KIMURA, E. Direct agglutination test with urine samples for the diagnosis of visceral leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, New York, v. 70, n. 1, p. 78-82, Sept. 2004.

ISLAM, M. Z.; ITOH, M.; SHAMSUZZAMAN, S. M.; MIRZA, R.; MATIN, F.; AHMED, I.; CHOUDHURY, A. K. M. S.; HOSSAIN, M. A.; QIU, X-G.; BEGAM, N.; FURUYA, M.; LEAFASIA, J. L.; HASHIGUCHI, Y.; KIMURA, E. Diagnosis of visceral leishmaniasis by enzyme-linked immunosorbent assay using urine samples. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v. 9, n. 4, p. 789-794, July 2002.

JORGE, S. G. Exames laboratoriais. HepCentro. Junho 2006, formato eletrônico, disponível em <http://www.hepcentro.com.br/exames.htm>

KEDZIERSKI, L.; ZHU, Y.; HANDMAN, E. *Leishmania* vaccines: progress and problems. **Parasitology**, Cambridge, v. 133, p. S87-S112, Oct. 2006.

KAUSALYA, S.; MALLA, N.; GANGULY, N. K.; MAHAJAN, R. C. *Leishmania donovani*: *in vitro* evidence of hepatocyte damage by Kupffer cells and immigrant macrophages in a murine model. **Experimental Parasitology**, New York, v. 77, n.3, p. 326-222, nov. 1993.

KHALDI, F.; BENNACEUR, B.; BEM OTHMAN, H.; ACHOURI, E.; AYACHI, R.; REGAIEG, R. Severe forms of liver involvement in visceral leishmaniasis. Apropos of 7 cases. **Arch Fr Pediatr**, Paris, v. 47, n.4, p.257-60, apr. 1990.

KUMAR, P. V.; OMRANI, G. H.; SABERFIROUZI, M.; ARSHADI, C.; ARJMAND, F. PARHIZGAR, A. Kala-azar: liver fine needle aspiration findings in 23 cases presenting with a fever of unknown origin. **Acta Cytologica**, Baltimore, v. 40, n.2, p. 263-8, mar-apr. 1996.

LACHAUD, L.; CHABBERT, E.; DUBESSAY, P.; REYNES, J.; LAMOTHE, J.; BASTIEN, P. Comparison of various sample preparation methods for PCR diagnosis of visceral leishmaniasis using peripheral blood. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 39, n. 2, p. 613-617, Feb. 2001.

LINDOSO, J. A. L. Comportamento oportunista das Leishmanioses. **Boletim Epidemiológico Paulista**, São Paulo, v. 3, n. 32, agosto 2006, formato eletrônico, disponível em http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa32_leish.htm.

LUKES, J.; MAURICIO, I. L.; SCHÖNIAN, G.; DUJARDIN, J-C.; SOTERIADOU, K.; DEDET, J-P.; KUHL, K.; TINTAYA, K. W. Q.; JIRKU, M.; CHOCHOLOVÁ, E.; HARALAMBOUS, C.; PRATLONG, F.; OBORNÍK, M.; HORÁK, A.; AYALA, F. J.; MILES, M. A. Evolutionary and geographical history of the *Leishmania*

donovani complex with a revision of current taxonomy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 104, n. 22, p. 9375-9380, May 2007.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.12, p. 2941-2947, dez. 2008.

MARZOCHI, M. C. A.; FAGUNDES, A.; ANDRADE, M. V.; SOUZA, M. B.; MADEIRA, M. F.; MOUTA-CONFORT, E.; SCHUBACH, A. O.; MARZOCHI, K. B. F. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 5, p. 570-580, Oct. 2009.

MARZOCHI, M. C. A.; SABROZA, P. C.; TOLEDO, L. M.; MARZOCHI, K. B. F.; TRAMONTANO, N. C.; RANGEL FILHO, F. B. Leishmaniose visceral na cidade do Rio de Janeiro - Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 5-17, Mar. 1985.

MATHUR, P.; SAMANTRAY, J. C.; SAMANTA, P. High prevalence of functional liver derangement in visceral leishmaniasis at an Indian tertiary care center. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v.6, p.1170-1172, 2008.

MEDEIROS, F. S.; TAVARES-NETO, J.; OLIVEIRA, A.; PARANA, R. Alteraciones hepáticas em la Leishmaniasis Visceral (Kalazar) em niños: revisión sistemática de la literatura. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana**, Buenos Aires, v. 37, n. 3, p. 150-157, Sept. 2007.

MELO, F.; AMARAL, M.; OLIVEIRA, P.; LIMA, W.; ANDRADE, M.; MICHALICK, M.; RASO, P.; TAFURI, W. L.; TAFURI, Wg. L. Diffuse intralobular liver fibrosis in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, New York, v. 79, n. 2, p. 198-204, 2008.

MELO, F. A.; MOURA, E. P.; RIBEIRO, R. R.; ALVES, C. F.; CALIARI, M. V.; TAFURI, W. L.; DA SILVA, K. C.; TAFURI, Wg. L. Hepatic extracellular matrix alterations in dogs naturally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **International Journal of Experimental Pathology**, Oxford, v. 90, n. 5, p. 538-548, oct. 2009.

MESTRE, G. L. C.; FONTES, C. J. F. A Expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.40, n.1, p. 42-48, jan-fev. 2007.

MISSAWA, N. A.; BORBA, J. F. Leishmaniose visceral no município de Várzea Grande, Estado de Mato Grosso, no período de 1998 a 2007. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 5, p. 496-502, Out. 2009.

MORENO, A. Hepatic fibrin-ring granulomas in visceral leishmaniasis. **Gastroenterology**, Baltimore , v. 95, n. 4, p. 1123-6, oct. 1988.

MORENO, E. C.; MELO, M. N.; LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C.; ANTERO S. R.; ANDRADE, A. S. R.; ANTUNES, C. M. F.; GENARO, O.; CARNEIRO, M. Diagnóstico da leishmaniose visceral humana assintomática em uma área urbana do Estado de Minas Gerais, usando métodos sorológicos e biologia molecular. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 5, p. 421-427, set./out. 2006.

MOTAZEDIAN, M.; FAKHAR, M.; HOUSSEIN, M.; HATAM, G.; MIKAEILI, F. A urine-based polymerase chain reaction method for the diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, North Liberty, v. 60, n. 2, p. 151-154, Feb. 2008.

NYLÉN, S.; MAURYA, R.; EIDSMO, L.; MANANDHAR, K.; SUNDAR, S; SACKS, D. Splenic accumulation of IL-10 mRNA in T cells distinct from CD4+CD25+(Foxp3) regulatory T cells in human visceral leishmaniasis. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 204, n. 4, p. 805-817, Apr. 2007.

OLIVEIRA, A. L. L.; PANIAGO, A. M. M.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R.; SANCHES, M. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 5, p. 446-50, 2006/a.

OLIVEIRA, A. G.; GALATI, E. A. B.; OLIVEIRA, O.; OLIVEIRA, G. R.; ESPINDOLA, I. A. C.; DORVAL, M. E. C.; BRAZIL, R. P. Abundance of *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) and urban transmission of visceral leishmaniasis in Campo Grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 8, p. 869-874, Dec. 2006/b.

OLIVEIRA, C. D. L.; MORAIS, M. H. F.; MACHADO-COELHO, G. L. L. A leishmaniose visceral nos grandes centros urbanos: desafios para o controle. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2953-2958, dez. 2008.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P. A.; FERNANDES, T. D. F.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, A. L. L. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.43, n.2, p. 188-193, mar-abr. 2010.

OLIVEIRA, P. A. Leishmaniose visceral em pacientes infectados por HIV: estudo de casos observados em Campo Grande, MS, 2000-2006. Tese (Mestrado em Medicina Tropical) – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=110275.

OSMAN, O. F.; OSKAM, L.; ZIJLSTRA, E. E.; KROON, N. C. M.; SCHOONE, G. J.; KHALIL, E-T. A. G.; EL-HASSAN, A. M.; KAGER, P. A evaluation of PCR for diagnosis of visceral leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 35, n. 10, p. 2454-2457, Oct. 1997.

PASQUAU, F.; ENA, J.; SANCHEZ, R.; CUADRADO, J. M.; AMADOR, C.; FLORES, J.; BENITO, C.; REDONDO, C.; LACRUZ, J.; ABRIL, V.; ONOFRE, J. Leishmaniasis as na opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlin, v.24, p. 411-418, 2005.

PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A.; OSELKA, G. W.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. A. S. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

PAULA, M. B. C.; RODRIGUES, E. A. S; SOUZA, A. A.; REIS, A. A; PAULA, F. P.; PAJUABA NETO, A. A.; LIMONJI, J. E. Primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) na área urbana de Uberlândia, MG, concomitante com o relato de primeiro caso autóctone de leishmaniose visceral humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 3, p. 304-305, Junho 2008.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, n. 4, p. 300-304, Ago. 2004.

PISCOPO, T. N.; AZZOPARDI, C. M. Leishmaniasis. **Postgraduate Medicine Journal**, London, v. 82, p. 649-657, May 2006.

PIZZUTO, M.; PIAZZA, M.; SENESE, D.; SCALAMOGNA, C.; CALATTINI, S.; CORSICO, L.; PERSICO, T.; ADRIANI, B.; MAGNI, C.; GUARALDI, G.; GAIERA, G.; LUDOVISI, A.; GRAMICCIA, M.; GALLI, M.; MORONI, M.; CORBELLINO, M.; ANTINORI, S. Role of PCR in diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 39, n. 1, p. 357-361, Jan. 2001.

PRASAD, R.; SINGH, U. K.; MISHRA, O. P.; JAISWAL, B. P.; MUTHUSAMI, S. Portal hypertension with Visceral Leishmaniasis. **Indian Pediatrics**, New Delhi, E-Publications, Short Communications, on March 15, 2010.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, p. 142-146, 2004.

QUINNELL, R. J.; COURTENAY, O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. **Parasitology**, London, v. 136, p.1915-1934, 2009.

RALLIS, T.; DAY, M. J.; SARIDOMICHELAKIS, M. N.; ADAMAMA-MORAITOU, K. K.; PAPAZOGLU, L.; FYTIANOU, A.; KOUTINAS, A. F. Chronic hepatitis associated with canine leishmaniosis (*Leishmania infantum*): a clinicopathological study of 26 cases. **Journal of Comparative Pathology**, Liverpool, v. 132, p. 145-152, 2005.

REITHINGER, R.; DUJARDIN, J-C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 45, n. 1, p. 21-25, Jan. 2007.

RIERA C.; FISA R.; LÓPEZ-CHEJADE P.; SERRA T.; GIRONA E.; JIMÉNEZ M.; MUNCUNILL J.; SEDEÑO M.; MASCARÓ M.; UDINA M.; GÁLLEGO M.; CARRIÓ J.; FORTEZA A.; PORTÚS M. Asymptomatic infection by *Leishmania infantum* in blood donors from the Balearic Islands (Spain). **Transfusion**, Baltimore, v. 48, n. 7, p. 1383-1389, July 2008.

RIERA, C.; FISA, R.; LOPEZ, P.; RIBERA, E.; CARRIO, J.; FALCO, V.; MOLINA, I.; GALLEGO, M.; PORTUS, M. Evaluation of a latex agglutination test (KAtex) for detection of *Leishmania* antigen in urine of patients with HIV-*Leishmania* coinfection: value in diagnosis and post-treatment follow-up. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Berlin, v. 23, n. 12, p. 899-904, Nov. 2004.

RODRÍGUEZ, N.; CARDONA, M.; ZERPA, O.; BARRIOS, M.; FERNÁNDEZ, A. S. Aplicación de herramientas moleculares en el diagnóstico y caracterización de *Leishmania* spp en áreas endémicas de Venezuela. **Boletín de Malariología y Saneamiento Ambiental**, Maracay, V. XLI, n. 1 e 2, p. 21-26, enero/dic. 2001.

SACKS, G.; SARGENT, I.; REDMAN, C. Innate immunity in pregnancy. **Trends in Immunology**, Oxford, v. 21, n. 4, p. 200. April 2000.

SALOTRA, P.; SREENIVAS, G.; POGUE, G. P.; LEE, N.; NAKHASI, H. L.; RAMESH, V.; NEGI, N. S. Development of a species-specific PCR assay for detection of *Leishmania donovani* in clinical samples from patients with kalaazar dermal leishmaniasis. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 39, n. 3, p. 849-854, May 2001.

SANT'ANA, J. A. P.; LIMA, W. G.; OLIVEIRA, M. R.; SIMÕES, L. A.; MICHALICK, M. S. M.; MELO, M. N.; TAFURI, W. L.; TAFURI, Wg. L. Hepatic granulomas in visceral leishmaniasis and clinical status. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.59, n.5, p.1137-1144, 2007.

SANTOS D. O.; COUTINHO C. E.; MADEIRA M. F.; BOTTINO C. G.; VIEIRA R. T.; NASCIMENTO S. B.; BERNARDINO A.; BOURGUIGNON S. C.; CORTE-REAL S.; PINHO R. T.; RODRIGUES C. R.; CASTRO H. C. Leishmaniasis treatment--a challenge that remains: a review. **Parasitology Research**, Berlin, v. 103, n. 1, p. 1-10. June 2008.

SCHALLIG, H. D. F. H.; CANTO-CAVALHEIRO, M.; SILVA, E. S. Evaluation of the direct agglutination test and the rk39 dipstick test for the sero-diagnosis of visceral leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 7, p. 1015-1018, Oct. 2002.

SHAW, J. The leishmaniasis: survival and expansion in a changing world. A mini-review. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 5, p. 541-547, Aug. 2007.

SILVA, E. S.; CARVALHO, F. G.; SILVA, E. A., FRIOZI, E.; OLIVEIRA, G.; BRAZIL, R. P. Primeiro relato de Leishmaniose Visceral canina em área urbana do município de Campo Grande, MS. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, Brasília, v. 33, p. 318-319, 2000.

SILVA, E. A.; ANDREOTTI, R.; HONER, M. R. Comportamento de *Lutzomyia longipalpis*, vetor principal da leishmaniose visceral americana, em Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.4, p.420-425, jul-ago. 2007.

SINGH, U. K.; SINHA, R. K.; SHARMA, V. K. Fulminant hepatitis in Kala-azar. **Indian Journal of Pediatric**, Calcutta, v.62, p. 571-574, 1995.

SOLANO-GALLEGO, L.; RODRIGUEZ-CORTES, A.; TROTTA, M.; ZAMPIERON, C.; RAZIA, L.; FURLANELLO, T.; CALDIN, M.; ROURA, X.; ALBEROLA, J. Detection of *Leishmania infantum* DNA by fret-based real-time PCR in urine from dogs with natural clinical leishmaniosis. **Veterinary Parasitology**, Kalamazoo, v.147, n. 3-4, p. 315-319, July 2007.

SOUZA, R. G.; SANTOS, J. F.; RODRIGUES, H. G.; AVERSI-FERREIRA, T. A. Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais. **Acta scientiarum. Health sciences**, Maringá, v. 30, n. 2, p. 155-159, 2008.

TAFURI, W. L.; TAFURI, Wg. L.; BARBOSA, A. J. A.; MICHALICK, M. S. M.; GENARO, O.; FRANÇA-SILVA, J. C.; MAYRINK, W.; NASCIMENTO, E. Histopathology and immunocytochemical study of type 3 and type 4 complement receptors in the liver and spleen of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (leishmania) chagasi*. **Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 81-89, mar.-abr. 1996.

TANOLI, Z. M.; RAI, M. E.; GANDAPUR, A. S. K. Clinical presentation and management of visceral leishmaniasis. **Journal of Ayub Medical College**, Abbottabad, v. 17, n. 4, oct-dec. 2005.

TERAN-ANGEL, G.; SCHALLIG, H.; ZERPA, O.; RODRIGUEZ, V.; ULRICH, M.; CABRERA, M. The direct agglutination test as an alternative method for the diagnosis of canine and human visceral leishmaniasis. **Biomédica**, Bogotá, v. 27, n. 3, p. 447-453, July/Sept. 2007.

VILAPLANA, C., BLANCO, S., DOMINGUEZ, J., GIMENEZ, M., AUSINA, V., MUNOZ, C. Noninvasive method for diagnosis of Visceral Leishmaniasis by a latex agglutination test for detection of antigens in urine samples. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 42, n. 4, p.1853-1854, Apr. 2004.

WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. N.; WALKER, A. M.; DAVID, J. R.; WAND, M.; MAGUIRE, J. H. The urban spread of Visceral Leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology**, Baltimore, v. 13, n. 3, p. 364-367, May 2002.

WHO/TDR. **Leishmaniasis**. Desenvolvido por WHO. Genebra, 2004. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/svc/diseases/leishmaniasis>>. Acesso em 9 out. 2008.

YAZICI, P.; YENIAY, L.; AYDIN, U.; TASBAKAN, M.; OZUTEMIZ, O.; YILMAZ, R. Visceral Leishmaniasis as a rare cause of granulomatosis hepatitis: a case report. **Turkish Society for Parasitology**, Khabul, v.32, n.1, p. 12-15, 2008.

APÊNDICE A

FICHA CLÍNICA DO PROTOCOLO DE PESQUISA EM LEISHMANIOSES DO SERVIÇO DE DIP DO NHU-UFMS

Adaptada para esta pesquisa

IDENTIFICAÇÃO					
código:					RG HU
Idade	Cor		Profissão		
Naturalidade			Procedência		
Endereço					
COMORBIDADES					
HIV	DM	HAS	LES	OUTRAS	
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS					
Data inicio sintomas: _____ data do diagnostico ou inicio tto					
Febre() astenia() emagrecimento() (Kg) tosse () sangramento () diarréia ()					
Edema () adenomegalia()					
Hepatomegalia()cm esplenomegalia ()cm					
EXAMES DIAGNÓSTICOS					
AMO direto					
AMO cultura _____ semana.....					
Sorologia ELISA IFI _____ titulo					
Teste rápido					
EVOLUÇÃO CLINICA LABORATORIAL					
	entrada	7 dias	14 dias	21 dias	Final tto
CLINICA					
Peso					
Fígado cm					
Baço cm					
HEMOGRAMA					
Hb					
Leucócitos					
Plaquetas					
BIOQUÍMICA					
Na					
K					
Ureia					
Creatinina					
AST					
ALT					
BT					
Bd					
GGT					
FA					
TAP					
SINAIS DE GRAVIDADE					
Idade <6m					
.>65a					
icterícia					

Fenomenos hemorragicos					
Edema generalizado					
toxemia					
Desnutrição grave					
comorbidades					
TRATAMENTO					
Glucantime					
Anfotericina desoxicolato					
Anfotericina lipossomal					
HEPATITES VIRAIS					
HBsAg	AntiHBS	AntiHBc	HBsAg	Anti-HCV	Anti HAV
DOENÇAS ASSOCIADAS					
US ABDOME					
TC ABDOME					

APENDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS
Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias (PPGDIP)/FAMED

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: **FUNÇÃO HEPÁTICA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL,
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, 2005 A 2009**

Pesquisadora Responsável: Caroline Franciscato

Como pesquisador(a) acima qualificado(a) comprometo-me cumprir rigorosamente, sob as penas da Lei, as Normas Internas aqui estabelecidas para a utilização de dados de prontuários de pacientes da Enfermaria da Infectologia e Hospital Dia/ HU/ Campo Grande que se constituem na base de dados do presente Projeto de Pesquisa (Formulário de Pesquisa-Coleta de Dados), tomando por base as determinações legais previstas nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), que dispõem:

d) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) será autorizado apenas para pesquisadores do Projeto de Pesquisa devidamente aprovado pelas instâncias competentes da UFMS e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFMS).

e) os pesquisadores (auxiliares, adjuntos, coordenador) terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados pesquisados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes.

f) os dados obtidos (Formulário de Pesquisa – Coleta de Dados) somente poderão ser utilizados neste presente projeto, pelo qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser necessário ou planejado, deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa e que deverá, por sua vez, sofrer todo o trâmite legal institucional para o fim a que se destina.

Por ser esta a legítima expressão da verdade, firmo o presente Termo de Compromisso.

Campo Grande (MS), dezembro de 2008.

Caroline Franciscato
Investigadora Principal

APENDICE C



Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa /CEP/UFMS



Carta de Aprovação

A minha assinatura neste documento, atesta que o protocolo nº 1466 da Pesquisadora Caroline Franciscato intitulado "Função hepática em pacientes com Leishmaniose Visceral, Hospital Universitário, 2005-2008", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 04 de junho de 2009, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof. Paulo Roberto Haidamus de Oliveira Bastos

Coordenador em exercício do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 04 de junho de 2009.