

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
JANAINA MICHELLE DE OLIVEIRA

**MORTALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL EM CAMPO GRANDE – MATO
GROSSO DO SUL, 2003 – 2008: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

CAMPO GRANDE
2009

JANAINA MICHELLE DE OLIVEIRA

MORTALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL EM CAMPO GRANDE – MATO GROSSO DO SUL, 2003 – 2008: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Dissertação apresentada como exigência para a obtenção do grau de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Curso de Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientação: Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira.

**CAMPO GRANDE
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Coordenadoria de Biblioteca Central – UFMS, Campo Grande, MS, Brasil)

O48a Oliveira, Janaina Michelle de.
Mortalidade por leishmaniose visceral em Campo Grande – Mato Grosso do Sul, 2003-2008: aspectos clínicos e laboratoriais / Janaina Michelle de Oliveira. -- Campo Grande, MS, 2009.
58 f. ; 30 cm.

Orientador: Ana Lúcia Lyrio de Oliveira.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.
Faculdade de Medicina.

1. Leishmaniose visceral – Complicações e seqüelas. 2. Leishmaniose visceral – Campo Grande (MS) I. Oliveira, Ana Lúcia Lyrio de. II. Título.

CDD (22) 616.9364



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

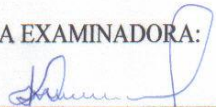


Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias

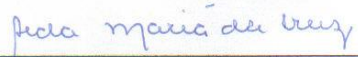
TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada MORTALIDADE POR LEISHMANIOSE VISCERAL EM CAMPO GRANDE – MATO GROSSO DO SUL, 2003-2008: aspectos clínicos e laboratoriais, apresentada à banca examinadora por JANAINA MICHELLE DE OLIVEIRA, como exigência para a obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, obteve aprovação.

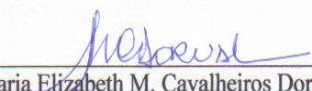
BANCA EXAMINADORA:



Ana Lúcia Lyrio de Oliveira – UFMS



Alda Maria da Cruz – FIOCRUZ



Maria Elizabeth M. Cavalheiros Dorval – UFMS

Campo Grande, 20 de julho de 2009.

Aos meus pais Mário e Valdineth dos quais recebi o dom mais precioso do mundo, a VIDA. Além disso, me proporcionaram condições para os estudos, trabalhando dobrado, sacrificando seus sonhos em favor do meu.

A minha vovó Regina (*in memoriam*), por ter sido um dos maiores exemplos de amor, dedicação pelo próximo e ter me impulsionado muitas vezes com seus elogios sem fim. Sei que está muito feliz pela conquista da sua preta. Saudades.

“O sucesso nasce do querer.
Sempre que o homem
aplicar a determinação e a
persistência para um
objetivo, ele vencerá os
obstáculos, e se não atingir
o alvo, pelo menos fará
coisas admiráveis”

José de Alencar

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu amigo mais querido, minha história de amor, por ter me dado força, coragem e sabedoria durante esta caminhada.

“Porque quando sou fraco é então que eu sou forte”

Aos meus pais, minha base mais sólida, meus maiores tesouros, pela dedicação, confiança, força, e acima de tudo pelo amor incondicional, que foi essencial para a conclusão deste sonho.

As minhas irmãs Jeniffer e Jessica, rosas do meu jardim, pela amizade, pelos momentos de alegria, pela compreensão na hora da ausência, a minha gratidão.

A vovó Joana, tia Marli e tio Jorge, pelas constantes orações que me impulsionaram até aqui, meu amor e gratidão.

Ao meu noivo João Paulo, que iluminou todos os meus dias com seu amor e carinho mesmo estando longe. Obrigada, meu amor.

Aos hospitais envolvidos neste estudo, meus sinceros agradecimentos.

À Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira, por acreditar no meu trabalho, e me proporcionar o amadurecimento necessário para a realização deste projeto.

À Prof^a. Dr^a. Maria Elizabeth Moraes Cavalheiros Dorval, por quem tenho muita admiração, carinho e respeito, por ter me dedicado um pouco do seu valioso tempo, sendo muitas vezes a mãe-amiga, me guiando, corrigindo e, acima de tudo, por ter sido fundamental nesta conquista, minha eterna gratidão.

À Prof^a. Dr^a. Sonia Andrade, pela ajuda constante e ensinamentos.

À Prof^a. Dr^a. Alessandra Gutierrez, pela força e amizade que me acompanham desde a época da faculdade.

Ao Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha, exemplo de profissional, por ter acreditado em mim.

A Elisa Teruya Oshiro, minha amiga especial, por sempre acreditar em mim e no meu trabalho, por ter dado forças em muitos momentos. Obrigada, minha japonesa.

Ao corpo docente da Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, que sem citar nomes, agradeço pelos ensinamentos que contribuíram para o meu crescimento profissional.

A Alda Ferreira e Cássia Leal, amigas que me deram força durante toda essa caminhada.

A Carla C. Pinto de Arruda e Beatriz Brazil, pela disposição em me ajudar sempre.

A Ana Claudia Fernandez, pela ajuda constante durante a realização deste trabalho.

Aos técnicos, Geucira Cristaldo, Jucelei de Moura Infran, Rodenir Miranda Magalhães e Zélia Soares da Silva por terem me apoiado e proporcionado momentos de risos, principalmente na hora do almoço, meus agradecimentos.

Aos meus amigos do Laboratório de Imunoparasitologia da Fiocruz-RJ, pela ajuda, torcida e amizade.

Aos alunos de Enfermagem, turma de 2010, por aumentarem ainda mais a certeza de que fiz a escolha certa, o meu muito obrigado, pela força, compreensão e acima de tudo por acreditarem em meu trabalho.

A minha amiga Elisângela de Oliveira, companheira de muitas situações, só tenho a agradecer pela amizade.

A minha amiga Roberta M. Passos Humberg, pela amizade sincera.

Ao meu amigo Thiago Leite Fraga, pelo companheirismo e momentos de risos.

A todos os meus colegas da pós-graduação, pelos momentos agradáveis que me proporcionaram no decorrer destes dois anos.

“Deus nos dá os irmãos, mas cabe a nós torná-los amigos”

Por fim, e não menos importante, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste sonho.

RESUMO

A leishmaniose visceral é uma doença infecciosa sistêmica conhecida desde a antiguidade, de ampla distribuição geográfica, ocorrendo tanto no Velho Mundo como nas Américas. Caracterizada pelo alto potencial de letalidade, é considerada uma das grandes doenças emergentes, negligenciadas e fora de controle. Visando contribuir com a redução da mortalidade, bem como auxiliar profissionais da saúde no manejo clínico adequado dos pacientes portadores desse agravo, este trabalho teve como objetivo investigar as características clínicas e laboratoriais dos casos que evoluíram para o êxito letal em hospitais públicos de Campo Grande, MS nos anos de 2003 a 2008. Foram analisados 55 prontuários de pacientes que tiveram a leishmaniose visceral como causa de óbito. Entre estes, 37 (67,2%) eram procedentes do município de Campo Grande. Em relação ao sexo, 41 (74,5%) eram do sexo masculino, com predominância da faixa etária acima dos 40 anos. Dos sinais e sintomas presentes no momento da admissão hospitalar, a febre esteve presente em quase todos os casos, ocorrendo em 89,1% dos pacientes. A duração da doença variou de um a 365 dias, com média de 78,2 dias. Na internação, 39 (70,9%) pacientes apresentavam uma ou mais patologias associadas, sendo a desnutrição e o etilismo as mais frequentes. A confirmação do diagnóstico ocorreu em média 6,7 dias após a internação. O antimoniato de N-metil glucamina foi a droga mais utilizada, sendo que 58,2% dos pacientes tiveram algum tipo de reação adversa à medicação. Infecções bacterianas ocorreram antes ou durante a internação em 36 pacientes, destacando-se a sepse e a pneumonia em 66,7% e 63,9% dos casos, respectivamente. Das causas que contribuíram para o óbito, as infecções bacterianas foram as principais, ocorrendo em 27 (49%) dos pacientes. Esses resultados impõem a necessidade de profissionais capacitados para o reconhecimento precoce da doença, bem como o desenvolvimento de novas drogas com baixa toxicidade, a fim de reduzir a mortalidade por essa parasitose.

Palavras-chave: leishmaniose visceral, mortalidade, infecções bacterianas

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis is a systemic infectious disease dating back to the ancient times. It is widely spread geographically and can be seen both in the Old World and the Americas. Characterized by a high potential of lethality, it is considered one of the major emerging diseases, neglected and out of control. With the aim of contributing to the decrease of mortality, and of helping healthcare professionals to offer a suitable clinical management to leishmaniasis sufferers, this paper tried to investigate the clinical and laboratory characteristics of cases that evolved to mortality in public hospitals of Campo Grande, MS, between 2003 and 2008. Fifty five medical reports of patients who died of visceral leishmaniasis have been analyzed. Among these, 37 (67.2%) came from Campo Grande; 41 (74.5%) were male; and most patients were over 40 years. Among signals and symptoms reported on hospital admission, fever was present in almost all cases, occurring in 89.1% of patients. The disease lasted from one to 365 days, with average of 78.2 days. On admission, 39 (70.9%) patients presented with one or more associated pathologies; malnutrition and alcoholism were the commonest. The confirmation of diagnosis occurred about 6.7 days after admission. Antimoniate of N-metil glucamine was the most used drug; 58.2% of the patients presented some kind of adverse effects to the medication. Before or during hospital stay, 36 patients presented bacterial infections, especially sepsis (66.7%) and pneumonia (63.9%). Among the causes leading to the patients' death, bacterial infections predominated, affecting 27 (49%) of the patients. These results point to the need of highly trained personnel to perform early identification of the disease, as well as to the development of new low-toxicity drugs in order to decrease mortality indices provoked by the disease.

Keywords: visceral leishmaniasis, mortality, bacterial infections

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 As leishmanioses	11
2.2 Leishmaniose visceral	12
2.2.1 Transmissão	13
2.2.2 Patogenia	14
2.2.3 Manifestações clínicas	16
2.2.4 Diagnóstico	18
2.2.5 Tratamento	19
2.2.6 Epidemiologia	22
2.2.7 Métodos de controle	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo geral	26
3.2 Objetivos específicos	26
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	27
4.1 Tipo de pesquisa	27
4.2 Local e período da pesquisa	27
4.3 Sujeitos da pesquisa	27
4.4 Procedimentos para coleta de dados	28
4.5 Estratégias para análise dos dados	29
4.6 Aspectos éticos	29
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICES	56
ANEXOS	58

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa, não-contagiosa, com ampla distribuição, tanto no Velho Mundo como nas Américas, conhecida desde 1835 na Grécia, e 1882 na Índia. No Brasil, o primeiro registro da morbidade data de 1911 quando um imigrante italiano que residia em Porto Esperança, município de Corumbá, região oeste do estado de Mato Grosso do Sul, teve o diagnóstico confirmado parasitologicamente.

Causada por espécies de protozoários pertencentes ao filo Sarcomastigophora, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, a parasitose foi primariamente uma zoonose, de caráter eminentemente rural, mas recentemente, vem se expandindo para áreas urbanas de médio e grande porte tornando-se uma endemia em franca expansão geográfica e um problema de saúde pública no país.

Em Mato Grosso do Sul, a ampla distribuição geográfica da LV, o crescente número de casos e a ocorrência de formas clínicas graves, caracteriza a parasitose como endêmica no estado. Quanto maior a incidência de casos de leishmaniose maior é o risco de adquirir a infecção, principalmente para indivíduos imunocomprometidos, crianças, idosos ou pessoas com comorbidades, já que nestes indivíduos a doença pode se apresentar de forma mais grave com consequente aumento da mortalidade.

Neste trabalho, foram analisadas as características clínicas e laboratoriais de pacientes portadores de LV que evoluíram para o óbito em hospitais públicos de Campo Grande, MS, no período de 2003 a 2008, uma vez que as mesmas influenciam e podem ser determinantes no prognóstico da doença, contribuindo ainda, para o adequado manejo clínico, principalmente nas formas graves da parasitose.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 As leishmanioses

As leishmanioses constituem um grupo de doenças que permanecem como importante problema de saúde pública em pelo menos 88 países, sendo 72 em desenvolvimento, com a notificação compulsória ocorrendo apenas em 32 dos afetados (DESJEUX, 2004; DUJARDIN, 2006; MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). Estima-se que 350 milhões de pessoas vivem em áreas de risco e 12 milhões já foram infectadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Essas enfermidades acometem o homem e diferentes espécies de mamíferos silvestres e domésticos das regiões tropicais, subtropicais e mediterrânicas, e são caracterizadas pela diversidade e complexidade, fazendo parte das mais importantes doenças do planeta (CHAPPUIS et al., 2007; HERWALDT, 1999; PEARSON; SOUSA, 1996).

Atualmente são conhecidas cerca de trinta espécies de *Leishmania* que infectam mamíferos, agrupadas e classificadas em dois subgêneros: *Leishmania* e *Viannia* (LAINSON; SHAW, 1987). De acordo com esta classificação, as espécies pertencentes ao subgênero *Leishmania* desenvolvem-se de forma exclusiva na porção média e anterior do intestino (seção Suprapylaria), e aquelas do subgênero *Viannia*, desenvolvem-se nas partes anterior e média, como também no intestino posterior na região do piloro (seção Peripylaria) dos flebotomíneos (NEVES et al., 2004). Ambos os subgêneros apresentam duas formas evolutivas, a forma amastigota (aflagelada) e a forma promastigota (flagelada) (LAINSON; SHAW, 1987).

As leishmanioses apresentam formas clínicas distintas, a leishmaniose tegumentar e a leishmaniose visceral, na dependência da espécie de *Leishmania*, do vetor e reservatório envolvidos, da distribuição geográfica, da resposta imunológica do hospedeiro e de fatores ainda não determinados (ASHFORD, 1996; REY, 2001).

A forma tegumentar é mais prevalente e acomete as estruturas da pele e cartilaginosa da nasofaringe, de forma localizada ou difusa, de acordo com a espécie de parasito envolvida (BASANO; CAMARGO, 2004; GUERRA et al., 2007). Geralmente a lesão primária ocorre no local da picada do inseto vetor, sendo,

portanto, mais frequente em áreas expostas do corpo (BARRAL et al., 1995; GOMES, 1992; GUERIN et al., 2002).

Possui ampla distribuição mundial e no Continente Americano há registro de casos desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai (BRASIL, 2007), com o maior número de casos concentrado em seis países: Irã, Arábia Saudita, Síria, Afeganistão, Brasil e Peru (GONTIJO; CARVALHO, 2003; MURRAY et al., 2005).

A LT é causada por várias espécies de *Leishmania*, as quais são responsáveis pelas diversas formas clínicas, quais sejam, cutânea localizada, disseminada, difusa e mucosa, sendo as espécies mais importantes *L. (Viannia) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Outros agentes etiológicos incluem *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) naiffi* e *L. (V.) lindenbergi* (BRASIL, 2007).

A diversidade de agentes, de vetores envolvidos em sua cadeia de transmissão, assim como de reservatórios que incluem diferentes espécies tais como, roedores, edentados, marsupiais, canídeos, primatas, e ainda, o limitado conhecimento sobre diversos aspectos epidemiológicos presentes nas áreas de ocorrência dessa parasitose, são responsáveis pelas dificuldades no seu controle (ASHFORD, 1996; BRASIL, 2007).

2.2 Leishmaniose visceral

A LV é uma doença crônica grave, de caráter espectral, que tem como agentes etiológicos três espécies de *Leishmania*: *Leishmania (L.) donovani*, *Leishmania (L.) infantum* e *Leishmania (L.) chagasi*, sendo esta última responsável pela parasitose nas Américas. Tem sido caracterizada pelas manifestações clínicas determinadas pela interação do parasito com o sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro (BADARÓ et al., 1986; PASTORINO et al., 2002).

É revelada por febre, hepatoesplenomegalia, além de tosse seca, leucopenia e hipergamaglobulinemia. Observam-se ainda, outras manifestações clínicas que se desenvolvem com a progressão da doença, em especial a perda de peso, diarréia, icterícia, manifestações hemorrágicas e o edema periférico, que se não tratadas precocemente, podem resultar em morte na maioria dos casos (ALENCAR;

ARAGÃO, 1995; BADARÓ et al., 1986; GRECH et al., 2000; PASTORINO et al., 2002; REY et al., 2005).

Ainda relacionado ao quadro clínico, alguns pesquisadores destacam a existência de uma importante forma de lesão imunologicamente mediada, que pode configurar uma complicação da LV, denominada de leishmaniose dérmica pós-calazar (“Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis” – PKDL). Esta é caracterizada por erupções maculares, máculopapulares e nodulares na pele de pacientes tratados e supostamente curados da doença. Ocorre principalmente no Sudão e na Índia, sendo assim, restrita a áreas onde *L. donovani* é o agente etiológico (HANDMAN, 2001; ZIJLSTRA et al., 2003).

2.2.1 Transmissão

A principal forma de transmissão do parasito para o homem e outros hospedeiros mamíferos é por meio da inoculação da forma promastigota durante o repasto sanguíneo das fêmeas de dípteros da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, conhecidos por flebotomíneos. *Lutzomyia longipalpis* é a principal espécie transmissora de *L. chagasi* no Brasil, porém, recentemente se incriminou *Lu. cruzi* como vetor no estado de Mato Grosso do Sul (MONTEIRO et al., 2005; OLIVEIRA; FALCÃO; BRAZIL, 2000; SANTOS et al., 1998).

A transmissão ocorre quando o inseto ao alimentar-se, introduz no hospedeiro além das formas infectantes, a saliva contendo um peptídeo, o maxidilam, que atua como vasodilatador e inibidor da atividade das células fagocíticas (SACKS; KAMHAWI, 2001). Dessa forma, os parasitos se instalam no interior destas células, predominantemente macrófagos, e este processo envolve a ligação de moléculas de superfície dos parasitos, entre elas, o lipofosfoglicano (LPG) e a glicoproteína 63 KD (gp63), a receptores expressos na superfície de macrófagos, incluindo os receptores 1 e 3 do complemento (CR1 e CR3), receptor manose-fucose e receptor de fibronectina, o que evita a explosão oxidativa e consequentemente a destruição do parasito pelos produtos tóxicos destas vias (BOGDAN; RÖLLINGHOFF, 1998; BRITTINGHAM et al., 1995; GREEN et al., 1994; ROITT; BROSTOFF; MALE, 1999).

No interior dos macrófagos, o parasito inicia um processo de transformação para a forma amastigota que, após sucessivas multiplicações, na ausência do controle parasitário, promove a ruptura da célula hospedeira, com a liberação de

formas amastigotas que são fagocitadas por outros macrófagos. Durante um novo repasto sanguíneo, o inseto vetor ingere as formas livres e ou macrófagos infectados, que são levados ao intestino, onde se transformam em promastigotas e se multiplicam. Quando o inseto exerce novo hematofagismo, formas infectantes são inoculadas, reiniciando assim o ciclo no hospedeiro vertebrado (SACKS; KAMHAWI, 2001).

O crescente número de casos de co-infecção com o vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana) levou ao aparecimento de uma nova forma de transmissão no sul da Europa, uma vez que o vetor *Phlebotomus perniciosus* é capaz de adquirir e permitir o desenvolvimento de *L. infantum* a partir do repasto em pacientes co-infectados, um ciclo antroponótico natural é estabelecido e deve ser considerado na epidemiologia da LV (MOLINA et al., 1999; SVOBODOVÁ et al., 2009).

Outras maneiras de transmissão incluem a via transfusional, a vertical, acidentes laboratoriais com objetos cortantes contaminados, compartilhamento de seringas contaminadas entre usuários de drogas e o transplante de órgãos, porém, são menos frequentes (ANTINORI et al., 2008; BASSET et al., 2005; BOEHME et al., 2006; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; HERWALDT, 1999; KAFETZIS; MALTEZOU, 2002; MEINECKE et al., 1999; NEVES et al., 2004).

2.2.2 Patogenia

Após a infecção por *L. chagasi*, a forma clínica e a gravidade da doença dependem da imunorregulação. A presença do parasito determina uma supressão reversível e específica da imunidade mediada por células, o que permite a disseminação e multiplicação incontrolada do parasito. Fatores relacionados tanto ao agente infeccioso quanto inerentes ao hospedeiro são responsáveis pelos processos imunopatogênicos, e através de um delicado desequilíbrio entre eles é possível o estabelecimento da infecção crônica ou a progressão da doença (SACKS; KAMHAWI, 2001).

Sabe-se que o controle da LV depende da magnitude da resposta mediada pelas células T “helper” (Th) e citocinas no início da infecção, após a diferenciação das células T *naïves* CD4⁺ (KAFETZIS; MALTEZOU, 2002). Quando o hospedeiro consegue elaborar uma resposta celular efetiva, observa-se aumento de interferon-

gama (INF- γ), interleucina-2 (IL-2) e IL-12 que pode levar ao perfil de resposta imune Tipo 1 e o crescimento de células “natural killers” (NK), as quais conferem resistência. Caso haja predomínio de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, com ativação policlonal de linfócitos B, observa-se a ocorrência do perfil Tipo 2, que confere susceptibilidade (ALEXANDER; BRYSON, 2005; GOTO; LINDOSO, 2004). Uma vez que a presença de IL-10 e IL-4 contribui para a progressão da doença (SUNDAR et al., 1997), sugere-se a viabilidade de se utilizar IL-12 e INF- γ como terapia na leishmaniose estabelecida, desde que as citocinas antagonistas IL-4 e IL-10 sejam concomitantemente neutralizadas (KAFETZIS; MALTEZOU, 2002; ROITT; BROSTOFF; MALE, 1999).

Embora nas infecções por *Leishmania* uma resposta imune desviada para o polo Th2 seja prejudicial, por aumentar a susceptibilidade e permitir a multiplicação e disseminação do parasito, o conceito de que uma potente resposta Th1 seja protetora deve ser visto com reserva. Na forma cutânea ou mucosa da leishmaniose tegumentar, um forte desvio Th1 leva à ocorrência de uma reação inflamatória muito intensa e ao dano tecidual, resultando no aparecimento de úlceras na pele e na mucosa (MACHADO et al., 2004). Estudos imunológicos em células de tecido de pacientes com leishmaniose tegumentar têm mostrado a existência de uma dicotomia Th1/Th2, e que o equilíbrio entre o parasito e essa dicotomia de células T específicas pode desempenhar um importante papel regulador na determinação do resultado da infecção (KHARAZMI et al., 1999; RIBEIRO-DE-JESUS et al., 1998).

Na LV, a presença de altos níveis de anticorpos específicos para *L. chagasi* também é relatada na literatura. Estudos de caracterização de imunoglobulinas e isotipos de IgG reativos a *Leishmania* demonstram que citocinas produzidas por linfócitos T ativados induzem a proliferação, diferenciação e a troca de isotipos dos linfócitos B para diversos isotipos de IgG. Em modelo experimental, uma resposta tipo Th2 (IL-4, IgG1) tem sido associada com a susceptibilidade, já a resposta tipo Th1 (INF- γ , IgG2) tem sido relacionada com a proteção ou resistência à doença (ANAM et al., 1999; NASCIMENTO et al., 2006; RAVINDRAN et al., 2004).

Em resumo, o curso clínico da LV será determinado pela capacidade do hospedeiro em elaborar uma resposta imunológica efetiva, induzindo uma resposta Th1 e ou Th2, a qual está relacionada a fatores ambientais, nutricionais, genéticos e aqueles pertinentes ao parasito (MELO, 2004; PEDROSA; ROCHA, 2004).

2.2.3 Manifestações clínicas

A LV compreende uma ampla variedade de manifestações clínicas, variando entre formas assintomáticas, subclínicas ou oligossintomáticas e o calazar clássico (BADARÓ et al., 1986).

O período de incubação da doença é bastante variável ocorrendo entre 10 dias a 24 meses, com média entre 2 a 6 meses (BRASIL, 2006a).

As formas assintomáticas são caracterizadas pela ausência de manifestações clínicas, mas com reações sorológicas positivas e frequentemente os indivíduos são reativos ao teste de Montenegro. Os títulos de anticorpos, em geral, são baixos e podem permanecer positivos por um longo período. Esta forma é comum na maioria dos indivíduos provenientes de áreas endêmicas, onde há evidências epidemiológicas e imunológicas da doença (BRASIL, 2006a; NEVES et al., 2004).

As infecções subclínicas são marcadas por uma sintomatologia inespecífica e discreta, revelada por febre baixa recorrente, tosse seca, diarreia, sudorese noturna, prostração e discreta hepatomegalia (3 a 5 cm). Os exames laboratoriais não se alteram, à exceção da velocidade de hemossedimentação que está elevada, e da hiperglobulinemia (BRASIL, 2006a; GAMA et al., 2004). No mielograma, as formas amastigostas podem ser encontradas parasitando células do sistema fagocítico mononuclear. Esta apresentação clínica é a mais frequente, ocorre preferencialmente em crianças e evolui para cura espontânea na maioria dos casos, porém, o seu progresso leva à forma clássica da doença (BADARÓ et al., 1986; MURRAY et al., 2005).

Na evolução do quadro clínico, a doença desenvolve sua forma clássica e é dividida em três períodos: período inicial, período de estado e período final. O período inicial, também chamado de forma “aguda”, é determinado pela instalação de forma abrupta ou insidiosa dos sintomas. O início da sintomatologia pode variar de paciente para paciente, mas na maioria dos casos inclui febre com duração inferior a um mês, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia discreta (NEVES et al., 2004).

O período de estado caracteriza-se pela sintomatologia completa. O paciente apresenta febre irregular, geralmente associada à perda de peso, palidez cutâneo-mucosa e acentuada hepatoesplenomegalia. Em geral, o baço apresenta-se maior do que o fígado e os dois, em conjunto, causam o aumento do volume abdominal. O

comprometimento hepático geralmente é pouco severo e hepatite clínica, apesar de rara, indica gravidade (BRASIL, 2006a).

O tempo de evolução geralmente é maior que dois meses, revelando a presença de um quadro clínico arrastado que, na maioria das vezes, está associado ao comprometimento do estado geral. Os exames complementares evidenciam anemia, plaquetopenia, leucopenia, diminuição de albumina e aumento de globulinas. As alterações bioquímicas podem estar presentes e incluem elevação dos níveis das aminotransferases, das bilirrubinas e aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina (BRASIL, 2006a).

Caso não seja feito o diagnóstico e tratamento, a doença evolui progressivamente para o período final, com febre contínua, astenia, adinamia, anorexia e emagrecimento progressivo que leva o paciente a um quadro de caquexia acentuada. Instala-se a desnutrição (cabelos quebradiços, cílios alongados, pele seca e alterações das unhas), edema periférico, principalmente nos membros inferiores, relacionados à diminuição dos níveis de albumina (BRASIL, 2006a; PASTORINO et al., 2002).

É comum ainda, a dispnéia, o acometimento do aparelho digestivo representado por dores abdominais e diarreia, sugerindo a indução de enterites por *Leishmania*. Outras manifestações incluem hemorragias secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as habitualmente encontradas (CALDAS et al., 2006).

Complicações de natureza infecciosa bacteriana são relatadas na LV (MURRAY et al., 2005), destacando-se dentre elas, otite média aguda, piodermites, infecções do trato urinário e respiratório. Essas infecções sem o tratamento adequado com antimicrobianos levará ao desenvolvimento de um quadro séptico com evolução fatal. Geralmente, as crianças são as mais susceptíveis às infecções e apresentam vários episódios de pneumonia (BRASIL, 2006a).

O envolvimento renal intersticial e ou glomerular é um acometimento bem conhecido das infecções produzidas por *Leishmania* em animais experimentais (CARAVACA et al., 1991; COUNCILMAN, 1898). Em humanos, mais raramente, glomerulonefrites e lesões tubulointersticiais têm sido descritas, provavelmente como uma expressão de doença por imunocomplexos, ocorrendo em outras parasitoses como a malária e esquistossomose (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Na maioria dos casos estão presentes glomerulonefrite proliferativa e nefrite intersticial e, em

decorrência das lesões renais ocorrem distúrbios de sua função, podendo ser observado albuminúria e hematúria (DUTRA et al., 1985; PRASAD; SEN; GANGULY, 1991).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico de rotina é usualmente baseado em parâmetros clínicos e epidemiológicos, entretanto, esse tipo de diagnóstico apresenta baixa especificidade e exige vasta experiência profissional (MELO, 2004).

A demonstração do parasito através de métodos parasitológicos que evidenciam a presença das formas amastigotas em lâminas de aspirado de medula óssea ou de biópsia de baço ou linfonodos, e também a observação de formas promastigotas em meios de cultura específicos, sendo comumente utilizado o meio bifásico NNN (Novy – McNeall – Nicolle), constituem os métodos para o diagnóstico de certeza da infecção. Entretanto, a colheita do material biológico para o processamento destas técnicas pode ser traumatizante e por vezes, dolorosa, tendo em vista a utilização de métodos invasivos. Além disso, possui, em alguns casos, baixa sensibilidade (ARIAS; MONTEIRO; ZICKER, 1996; MELO, 2004).

Ainda no que diz respeito ao diagnóstico parasitológico, o desenvolvimento da Reação em Cadeia da Polimerase – PCR (“Polymerase Chain Reaction”) levou à introdução de procedimentos para a detecção e caracterização genética da espécie de *Leishmania*. Desde o seu surgimento, a PCR tem sido amplamente utilizada no diagnóstico da LV humana e canina, devido a sua alta sensibilidade e especificidade. No entanto, seus resultados dependem de algumas variáveis envolvidas, entre elas a área endêmica, o tipo de amostra, o alvo do DNA utilizado para amplificação, o método de extração do DNA e, além disso, atualmente só é possível a sua realização em laboratórios especializados não estando ainda disponível comercialmente (BLACKWELL, 1992; BRASIL, 2006a; SILVA et al., 2004).

Outros métodos de diagnóstico da LV utilizam técnicas imunológicas para detecção de imunoglobulinas anti-*Leishmania*. Estes testes apresentam restrições que limitam o seu valor preditivo, sendo os mais utilizados a Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI, o ensaio imunoenzimático – ELISA (“Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay”) e o Teste de Aglutinação Direta – DAT (“Direct

Aglutination Test”), que empregam antígenos brutos, se diferem em termos de especificidade e sensibilidade e podem apresentar reações cruzadas com outras espécies da família Trypanosomatidae (MELO, 2004; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004). Em face disso, ênfase tem sido dada à caracterização dos componentes antigênicos de *Leishmania* como ferramenta para o diagnóstico específico da doença. O Teste Rápido Anticorpo *Leishmania donovani* – TRALd, que utiliza antígeno recombinante de amastigota, rK39, tem sido uma tentativa de substituir os demais antígenos parasitários usados nos testes sorológicos (CANELA; ALVES; RODRIGUES, 2004).

O teste de imunidade celular, conhecido como Intradermorreação de Montenegro, avalia a hipersensibilidade tardia aos antígenos de *Leishmania*, e ao contrário do que ocorre na leishmaniose tegumentar, é quase sempre negativo durante o período de estado da doença, não sendo utilizado para o diagnóstico. Ele torna-se positivo após a cura clínica na maioria dos pacientes em um período de seis meses a três anos após o término do tratamento (BRASIL, 2006a).

2.2.5 Tratamento

No Brasil, os derivados pentavalentes foram introduzidos na década de 40 e desde então, têm sido a droga de primeira escolha no tratamento da LV em crianças e adultos. Estes são utilizados mundialmente com alta eficácia, exceto em duas regiões: Bihar, na Índia, devido à resistência definida como apatia ou rápida recaída pós-tratamento, e no Mediterrâneo, pela alta eficácia das formulações lipídicas de anfotericina B, e não por resistência à terapêutica convencional (MURRAY, 2001, 2004).

Existem atualmente duas apresentações dos antimoniais, o stibogluconato de sódio e o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime) (GANGNEUX, 1999; MURRAY, 2001). O antimônio utilizado no Brasil é o antimoniato de meglumina que contém 81 mg/Sb⁵ por mL. A dose preconizada é de 20 mg/kg/dia até o máximo de três ampolas podendo ser usada via endovenosa ou intramuscular por um período de 20 a 40 dias. Estudos comparativos no Brasil demonstraram que ambos apresentam a mesma eficácia, porém, a toxicidade é maior no tratamento a base de stibogluconato de sódio (BRASIL, 2006a; DEPS et al., 2000).

O mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que a droga atua nas formas amastigotas do parasito, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos (BRASIL, 2006a). Mais recentemente, tem sido demonstrado que o antimonial pode alterar o potencial tiol-redox de ambas as formas do parasito por promover ativamente efluxo de glutathione, tripanotione e a inibição da atividade da enzima tripanotione redutase, tornando os parasitos mais suscetíveis ao estresse oxidativo (DESJEUX, 2005; ROMÃO et al., 2007; SUNDAR; CHATTERJEE, 2006; WYLLIE; CUNNINGHAM; FAIRLAMB, 2004).

Em relação às reações adversas, estas podem se manifestar de forma leve à grave, podendo ser até fatal, principalmente em pacientes imunossuprimidos. Frequentemente observa-se febre, mialgia, artralgia, cefaléia, hiporexia, náuseas, vômitos, distúrbios respiratórios, alterações eletrocardiográficas e alterações bioquímicas da função hepática, renal e pancreática (OLIVEIRA et al., 2005; RATH et al., 2003; SAMPAIO et al., 1988; SANTOS; RIVERO; MÁRQUEZ, 2000; SANTOS et al., 2008).

As contra-indicações estão relacionadas ao seu uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática e mulheres grávidas, pela possibilidade de efeitos teratogênicos e toxicidade para o feto (BRASIL, 2006a; CALDAS et al., 2003).

Além dos antimonials, outras drogas têm sido empregadas no tratamento das diversas formas de leishmaniose, entre as quais se destacam a anfotericina B, pentamidina, paromomicina e o miltefosine (RATH et al., 2003).

A anfotericina B é um antifúngico derivado de uma cepa de *Streptomyces nodosus* e é considerada droga de segunda opção no tratamento da LV. Seu uso se dá em pacientes que tenham contra-indicações ou que apresentaram toxicidade ou refratariedade relacionadas ao uso do antimoniato. A droga atua por meio da ligação com ergosterol presente na membrana plasmática das formas promastigotas e amastigotas do parasito, ocasionando poros que alteram o seu balanço iônico, resultando em morte celular (CROFT; COOMBS, 2003; MEYERHOFF, 1999; OSTROSKY- ZEICHNER et al., 2003; RATH et al., 2003).

A anfotericina B na formulação de desoxicolato é utilizada na posologia habitual de 0,5 a 1 mg/kg/dia, até o máximo de 3g de dose total nos adultos, e nas crianças, dose total de 15 a 25mg/kg de peso, em dias alternados (OLIVEIRA, 2006). Segundo dados do Ministério da Saúde, quando o paciente for gestante ou apresentar sinais de gravidade, esta deve ser a droga de primeira escolha com o

intuito de reduzir a letalidade por LV. Os sinais de gravidade são: idade inferior a seis meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, comorbidades, incluindo infecções bacterianas, fenômenos hemorrágicos, edema generalizado e sinais de toxemia (letargia, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica) (BRASIL, 2006b).

São muitos e frequentes os efeitos colaterais da anfotericina B. Durante a infusão pode ocorrer cefaléia, febre alta, calafrios, vômitos, hipotensão e mialgia. As reações decorrentes da toxicidade são alterações cardíacas, hipocalcemia, insuficiência renal com poliúria e acidose metabólica. Alterações pulmonares, como desconforto respiratório, dispnéia e cianose também são descritas. Existem relatos de hemólise e toxicidade na medula óssea levando à anemia. A tromboflebite é frequentemente relatada devido à lesão do epitélio endotelial (BRASIL, 2006a; OSTROSKY- ZEICHNER et al., 2003).

Ainda no que diz respeito à anfotericina B, suas formulações lipídicas são os mais recentes avanços no tratamento da LV, estando disponíveis comercialmente a anfotericina B lipossomal e anfotericina B dispersão coloidal (BRASIL, 2006a). A droga que apresentou o melhor índice de eficácia/inocuidade foi a anfotericina B lipossomal (MEYERHOFF, 1999).

A anfotericina B lipossomal é uma droga encapsulada por lipossomas feitos com colesterol e outros fosfolipídeos que atacam macrófagos infectados através da captação fagocítica (MURRAY, 2001; RATH et al., 2003). Apresenta pouca absorção pelos rins, o maior órgão alvo para a toxicidade da anfotericina B. Estudos de fase II, em pequena escala, determinaram a dose mínima efetiva e os resultados confirmaram que a anfotericina B lipossomal é consideravelmente menos tóxica que a convencional (RATH et al., 2003). Porém, devido ao custo elevado da droga lipossomal, no SUS (Sistema Único de Saúde) seu uso é restrito a pacientes que apresentaram falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato, transplantados renais ou renais crônicos (BRASIL, 2006a).

A terceira escolha para o tratamento da LV é a droga pentamidina, utilizada particularmente em casos que não responderam aos antimoniais ou em pacientes que sejam hipersensíveis ao antimônio. A alta toxicidade apresentada por esta droga é fator limitante para o uso. Hipoglicemia, hipotensão, alterações cardiológicas, nefrotoxicidade e até mesmo morte repentina, são reações adversas que já foram descritas (RATH et al., 2003).

A paromomicina, um antibiótico aminoglicosídeo extraído de culturas do *Streptomyces rimosus* var. *paromomicinus*, é idêntica à aminosidina produzida pelo *Streptomyces chrestomyceticus*. Este fármaco tem ação leishmanicida comprovada e tem sido utilizado na Índia, onde o tratamento antimonial padrão não é muito efetivo e as taxas de mortalidade são altas. Não é descrito toxicidade renal ou hepática, no entanto, distúrbios auditivos são relatados (OLLIARO et al., 2005; RATH et al., 2003; SANTOS et al., 2008).

O miltefosine, uma droga anti-neoplásica alquilfosfolipídica, é ativa contra *Leishmania* sp, *in vitro* e *in vivo*, e pode vir a ser o primeiro tratamento oral para a LV. Esta age interferindo na membrana celular do parasito, sem interagir com o DNA, e modula a composição lipídica, a permeabilidade e fluidez da membrana, assim como o metabolismo de fosfolipídeos, induzindo morte celular por apoptose (COSTA-FILHO; LUCAS; SAMPAIO, 2008). Na Índia, resultados de estudos de fase II indicam que quando essa droga é oralmente administrada é bem tolerada. Em todas as doses testadas, miltefosine produziu excelentes resultados de cura parasitológica para *Leishmania donovani*. Seu uso comumente induz anorexia, náuseas, vômitos e diarreia (MURRAY, 2004). Nas Américas, sua eficácia ainda não foi estudada (RATH et al., 2003).

Embora existam métodos de tratamento específicos, os mesmos não estão acessíveis para grande parte da população, o que se reveste de importância e gravidade, pois sabe-se que quando diagnosticados e tratados precocemente, os pacientes evoluem para cura clínica em 98% dos casos (FERNANDEZ-GUERREIRO et al., 1987; GONTIJO; MELO, 2004).

2.2.6 Epidemiologia

A LV tem ampla distribuição geográfica, ocorrendo na Ásia, Europa, no Oriente Médio, na África e nas Américas. Cerca de 90% dos casos predominam em áreas rurais ou suburbanas de cinco países: Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil. Há uma incidência estimada de 500.000 casos novos e 50.000 mortes a cada ano no mundo, com números claramente em ascensão (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILHO, 2006; DESJEUX, 2004).

Exceto em regiões endêmicas do sul da Europa, a LV permanece associada ao alto nível de pobreza, sendo ainda considerada como uma das grandes doenças

emergentes, negligenciadas e fora de controle (CHAPPUIS et al., 2007; MURRAY, 2004; MURRAY et al., 2005; NASCIMENTO et al., 2005).

Nas Américas, a parasitose ocorre desde o sul do México até o norte da Argentina, sendo que 90% dos casos são registrados no Brasil, onde está distribuída em 21 das 27 unidades federativas, com maior prevalência na região nordeste (BRASIL, 2006a; PENNA, 2008). Entretanto, acompanhando a tendência mundial, a LV vem passando por um processo de expansão e urbanização. Neste contexto, surtos da doença ocorreram em cidades como Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA), Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS), Montes Claros (MG) e Palmas (TO) (BRUSTOLONI, 2006; COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990; JERÔNIMO et al., 1994; LUZ et al., 2001; MONTEIRO et al., 2005; MORENO et al., 2005; OLIVEIRA, 2006).

A doença é mais frequente em crianças menores de 10 anos, devido ao estado de relativa imaturidade celular agravado pela desnutrição, além de uma maior exposição ao vetor no peridomicílio. O sexo masculino é 60% mais afetado (BRASIL, 2006a, OLIVEIRA et al., 2006). Em alguns focos urbanos estudados, existe uma tendência de modificação na distribuição dos casos por faixa etária, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens (SILVA et al., 2001). O envolvimento do adulto tem repercussão significativa na epidemiologia da LV, pelas formas frustras oligossintomáticas ou assintomáticas, além das formas com expressão clínica (BRASIL, 2006a).

Além disso, tem sido constatado seu caráter oportunista em pacientes HIV positivo, à semelhança do que se observa no sul da Europa, onde ambas as infecções são endêmicas (ALVAR et al., 1997).

Em Mato Grosso do Sul, tem-se verificado um incremento no número de casos da doença, com ampliação de sua área de ocorrência. Até 1995, a LV estava restrita ao município de Corumbá, porém, a doença se expandiu para localidades adjacentes, apresentando-se, no momento, em 49 dos 78 municípios do Estado. De acordo com o SINAN/MS (Sistema Nacional de Agravos de Notificação), de 2003 a 2008 foram notificados 1.505 casos em todo o Estado (MATO GROSSO DO SUL, 2008; OLIVEIRA, 2006).

Em Campo Grande, capital do Estado, onde a doença teve seu início no ano de 2001, nos últimos seis anos foram registrados 828 casos autóctones, com 65

óbitos, resultando em coeficiente de letalidade de 7,9% e de mortalidade de 8,8 por 100 mil habitantes, demonstrando a gravidade do problema e a endemicidade da doença na cidade (OLIVEIRA, 2009).

As mudanças no comportamento epidemiológico da LV decorrem, entre outras causas, do constante processo migratório que resulta na condensação da população em grandes centros urbanos, das alterações ecológicas que promovem a interação entre os reservatórios (domésticos e silvestres), flebotomíneos e o homem, da guerra, da fome, do uso de drogas injetáveis e da susceptibilidade do homem em função da desnutrição e de fatores imunossupressivos (CALDAS et al., 2001; DESJEUX, 2001, 2004; KAFETZIS; MALTEZOU, 2002; MELO, 2004; MONTEIRO et al., 2005).

O desenvolvimento de projetos agroindustriais, com desmatamentos e conseqüentemente a destruição de ecótopos silvestres, induziu o deslocamento dos flebotomíneos para as áreas urbanas. A adaptação e o aumento da densidade desses insetos, tendo em vista a presença de condições ambientais propícias para a manutenção do seu ciclo de vida, como arborização abundante em quintais e o acúmulo de lixo e matérias orgânicas, também contribuíram para as modificações no perfil epidemiológico da doença (CALDAS et al., 2001; COSTA et al., 1995; MONTEIRO et al., 2005).

2.2.7 Métodos de controle

Nos países em desenvolvimento da América do Sul, o controle da LV é mais complexo do que nos países mediterrânicos, visto que há uma série de fatores ecológicos, epidemiológicos e socioeconômicos que podem reduzir o impacto dos programas de controle (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILLHO, 2006).

No Brasil, o início do Programa de Controle da Leishmaniose (PCL) data da década de 50 e tinha como objetivos quebrar os elos epidemiológicos da cadeia de transmissão da doença, através do diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, rastreamento imunológico e eutanásia dos cães soropositivos e pulverização de inseticidas contra flebotomíneos. Porém, estas estratégias não foram capazes de reduzir a incidência de casos humanos em nível aceitável, uma vez que a prevalência da LV tem aumentado e a doença tornou-se um grave problema de

saúde pública em vários estados brasileiros (DANTAS-TORRES; BRANDÃO-FILLHO, 2006; MELO, 2004).

Nos últimos anos, propôs-se a aproximação entre pesquisadores, conhecedores dos aspectos da ecoepidemiologia da doença, e servidores da saúde pública. Neste contexto, Ministério da Saúde/FUNASA convocou em 2000 um comitê de especialistas a fim de rever as atuais estratégias de controle e definir procedimentos capazes de avaliar com precisão o impacto das mesmas. Assim, foi proposto um programa de controle para ser aplicado nas áreas consideradas de risco, aglomerados urbanos ou rurais, onde critérios epidemiológicos, ambientais e sociais servem de base para a delimitação da área a ser trabalhada, tendo como indicador a ocorrência de casos humanos (GONTIJO; MELO, 2004). O enfoque atual incorpora também áreas sem ocorrência de casos humanos ou caninos da doença nas ações de vigilância e controle, objetivando evitar ou reduzir a expansão desse agravo (BRASIL, 2006a).

Como se trata de uma doença ligada às precárias condições socioeconômicas e sanitárias, além das medidas de controle preconizadas e realizadas de forma sistematizada, fazem-se necessárias definições de políticas públicas que garantam a resolução das distorções e desigualdades existentes nos padrões de saúde, ultrapassando as ações desse setor, onde novas alternativas deveriam ser incorporadas, tais como, acesso à educação, habitação, renda, suplementação alimentar, saneamento básico e manejo ambiental, o que provavelmente causaria um maior impacto no controle da doença (OLIVEIRA; ARAÚJO, 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características clínicas e laboratoriais associadas aos casos de óbito por leishmaniose visceral ocorridos em hospitais públicos de Campo Grande, MS nos anos de 2003 a 2008.

3.2 Objetivos específicos

Para a consecução do objetivo geral foram estabelecidos como objetivos específicos:

- a) descrever os dados clínicos e laboratoriais dos casos de óbito ocorridos por LV;
- b) correlacionar o tempo do diagnóstico com o óbito;
- c) relatar as comorbidades mais relevantes associadas ao óbito por LV.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 Tipo da pesquisa

Estudo epidemiológico descritivo de caráter retrospectivo do tipo série de casos.

4.2 Local e período da pesquisa

A pesquisa foi realizada em quatro hospitais públicos de Campo Grande: Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Hospital Regional Rosa Pedrossian, Hospital São Julião e Santa Casa de Misericórdia. O período estudado compreendeu os anos de 2003 a 2008.

4.3 Sujeitos da pesquisa

Foram identificados 72 pacientes provenientes de diferentes municípios do Estado de Mato Grosso do Sul que vieram a óbito por LV (CID B55) nos hospitais públicos do município de Campo Grande - MS, no período de 2003 a 2008. Destes, foram incluídos todos os pacientes com idade entre 0 a 99 anos com o diagnóstico de LV confirmado por meio de dois métodos: parasitológicos (mielograma e ou mielocultura em meio NNN (Novy-Mcneall-Nicolle), positivos para formas amastigotas e ou promastigotas respectivamente), e ou sorológico, pela reação de imunofluorescência indireta (RIFI) $\geq 1:80$, documentados no prontuário ou no banco de dados do Laboratório de Parasitologia Humana, do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Foram excluídos todos os pacientes em que o acesso aos seus dados, não foi possível devido a não permissão pela direção dos hospitais; prontuários extraviados; pacientes que não apresentavam o diagnóstico confirmado; pacientes que não constavam como internados e os pacientes que não apresentavam informações suficientes nos prontuários, totalizando, portanto, 55 pacientes estudados nessa casuística.

4.4 Procedimentos para coleta de dados

Foi solicitado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica (SVE) do município de Campo Grande, o nome de todos os pacientes que foram a óbito nos referidos anos, com o CID B55, bem como o hospital no qual estes pacientes foram assistidos. A partir desses dados, foi solicitada e obtida a autorização dos hospitais para o acesso aos prontuários (Apêndice A). Destes, foram retirados os dados de interesse à pesquisa, quais sejam: identificação, quadro clínico, comorbidades, tratamento iniciado e reações adversas e exames laboratoriais.

Consideraram-se os seguintes parâmetros normais para definição de alterações laboratoriais (Figura 1).

Parâmetros avaliados	Valores de referência
Hemoglobina (Hb)	11 a 13 g/dL
Hematócrito	37 a 47%
Leucócitos	5.000 a 10.000/mm ³
Plaquetas	150.000 a 450.000/mm ³
Bastonetes	0 a 4%
Segmentados	50 a 65%
Linfócitos	20 a 30%
Proteínas totais	6,0 a 8,0 g/dL
Albumina	3,5 a 5,5 g/dL
Creatinina	0,6 a 1,3 mg/dL
Alanina aminotransferase (ALT)	30 a 65 UI/L
Aspartato aminotransferase (AST)	15 a 37 UI/L
Amilase	25 a 115 UI/L
Lipase	10 a 140 UI/L

Figura 1 – Valores de referência dos exames laboratoriais

Os referidos dados foram registrados em formulário construído especialmente para este fim (Apêndice B) e organizados no *software Excel*[®] (MICROSOFT, 2007).

4.5 Estratégias para análise dos dados

Realizou-se a análise descritiva dos dados coletados, e o cálculo das frequências com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A fim de verificar possíveis associações entre as variáveis do estudo foi utilizado o teste Wilcoxon ao nível de significância de 5%. Foram utilizados os *softwares Epi Info™ version 3.5.1* (CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION, 2008) e *BioEstat 4.0* (AYRES et al., 2005) para as respectivas análises.

4.6 Aspectos éticos

Para acesso aos prontuários foi garantido à direção do hospital, que mesmo com a divulgação dos resultados, a identidade dos pacientes seria mantida em sigilo.

O referido trabalho foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/CEP/UFMS sob o protocolo nº 1359/2009 (ANEXO A).

5 RESULTADOS

Dos 55 pacientes estudados, 41 (74,5%) eram do sexo masculino. A média etária foi de 46,7 anos, com mediana de 51 anos, variando de seis meses a 93 anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição do pacientes que evoluíram para o óbito por leishmaniose visceral segundo idade e sexo, Hospitais Públicos de Campo Grande/MS - 2003 a 2008 (n = 55)

Variáveis	Nº. ⁽¹⁾	%	IC _{95%} ⁽²⁾
Idade (anos)			
0 2	8	14,6	5,2-23,9
2 10	–	–	–
10 20	1	1,8	–
20 40	8	14,6	5,2-23,9
40 60	22	40,0	27,1-52,9
60 99	16	29,0	17,1-41,1
Sexo			
Masculino	41	74,5	63,0-86,1
Feminino	14	25,5	10,3-40,6

⁽¹⁾ Nº. (número);

⁽²⁾ IC_{95%} (intervalo de confiança).

A procedência dos pacientes foi predominantemente da cidade de Campo Grande (37 casos), sendo os demais provenientes dos municípios de Aquidauana (3), Três Lagoas (3), Terenos (2), Água Clara, Amambaí, Bonito, Chapadão do Sul, Corumbá, Fátima do Sul, Miranda, Ponta Porã, Ribas do Rio Pardo e Sete Quedas, (um caso cada).

A duração da doença desde o início dos sintomas até a hospitalização variou de 1 a 365 dias, com média de 78,2 dias e mediana de 50 dias, sendo que em 60% dos casos os sintomas evoluíram em período inferior a 60 dias.

Entre as principais manifestações clínicas referidas na admissão hospitalar, destacaram-se a febre na quase totalidade dos casos, ocorrendo em 89,1% dos pacientes, seguida por emagrecimento (74,5%), esplenomegalia (71,0%), hepatomegalia (71,0%) e palidez (69,0%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes que evoluíram para o óbito por leishmaniose visceral segundo manifestações clínicas, Hospitais Públicos de Campo Grande/MS – 2003 a 2008 (n = 55)

Manifestações clínicas	Nº.	%	IC_{95%}
Febre	49	89,1	80,9-97,3
Emagrecimento	41	74,5	63,0-86,1
Esplenomegalia	39	71,0	58,9-82,9
Hepatomegalia	39	71,0	58,9-82,9
Palidez	38	69,0	56,9-81,3
Hiporexia	36	65,5	52,9-78,0
Astenia	32	58,1	45,1-71,2
Tosse	27	49,0	35,9-62,3
Dor abdominal	23	41,8	28,8-54,9
Edema	22	40,0	27,1-52,9
Fenômenos hemorrágicos	18	32,7	20,3-45,1
Adinamia	16	29,0	17,1-41,1
Náusea/Vômito	16	29,0	17,1-41,1
Diarréia	16	29,0	17,1-41,1
Mialgia	13	23,6	12,4-34,9
Icterícia	11	20,0	9,4-30,6
Sudorese	11	20,0	9,4-30,6
Calafrios	3	5,5	–
Alterações neurológicas	2	3,6	–

Nota: Cada paciente poderia apresentar um ou mais tipos de manifestações clínicas, a porcentagem é relativa a 55 casos de óbito.

⁽¹⁾ Nº. (número);

⁽²⁾ IC_{95%} (intervalo de confiança).

Os dados hematológicos referentes às séries vermelha, branca e plaquetária no momento da admissão hospitalar e no óbito estão apresentados na tabela 3. A mediana da hemoglobina (Hb) na internação foi de 7,5 g/dL e no óbito 7,7 g/dL, sendo que em dez pacientes os níveis estavam abaixo de 5,5 g/dL. A contagem máxima de leucócitos na admissão foi de 10.600/mm³, porém, 47 (85,5%) pacientes deram entrada apresentando valores abaixo de 5.000/mm³. No óbito essa contagem foi de 26.200/mm³ apresentando aumento significativo ($p=0,007$). A mediana de segmentados, bastonetes e linfócitos na admissão foi de 50%, 7% e 32% respectivamente, e quando analisados no óbito, os valores foram de 58%, 9% e 36%. A contagem mínima de plaquetas na internação e no óbito foi de 2.000/mm³.

Também na tabela 3 encontram-se os valores bioquímicos estudados. As dosagens séricas de albumina foram realizadas em 33 pacientes no período pré-internação, e em apenas 4 (12,1%) deles os níveis séricos estavam dentro dos valores de referência (3,5 a 5,5 g/dL). A elevação de aspartato aminotransferase

(AST) ocorreu em 31 (79,5%) pacientes dos 39 que realizaram o exame na admissão. Já para alanina aminotransferase (ALT), os níveis séricos estavam normais em 25 (65,6%) dos 37 pacientes submetidos ao exame. Os níveis de creatinina e amilase no óbito elevaram-se significativamente ($p \leq 0,05$).

Tabela 3 – Pacientes que evoluíram para o óbito por leishmaniose visceral segundo dados hematológicos e bioquímicos na admissão e no óbito, Hospitais Públicos de Campo Grande/MS – 2003 a 2008 (n = 55)

Exames	Valores						p
	Mediana		Mínimo		Máximo		
	Adm. ⁽¹⁾	Óbito	Adm.	Óbito	Adm.	Óbito	
Hematológicos							
Hb (g/dL) ⁽²⁾	7,5	7,7	2,7	1,9	12,8	13,9	0,4262
Hematócrito (%)	23	23	8,7	6,2	38	40	0,7011
Leucócitos (mm ³)	2.200	2.700	272	350	10.600	26.200	0,0070
Plaquetas (mm ³)	50.000	39.000	2.000	2.000	357.000	284.000	0,3756
Bioquímicos							
Prot. totais (g/dL) ⁽³⁾	6,8	6,9	4,4	4,1	12,2	11	0,0691
Albumina (g/dL)	1,8	1,8	0,0	0,9	3,8	3,5	0,7761
Creatinina (mg/dL)	1,1	1,8	0,2	0,2	5,0	7,4	0,0002
ALT (UI/L) ⁽⁴⁾	42	55	10	23	451	2.120	0,1752
AST (UI/L) ⁽⁵⁾	80	94	19	26	577	4.814	0,4470
Amilase (UI/L)	40	166	14	10	626	3516	0,0180
Lipase (UI/L)	199,5	863	116	140	327	22.389	0,2489

Nota: se $p \leq 0,05$ diferença estatisticamente significativa. Teste Wilcoxon.

⁽¹⁾ Adm. (admissão);

⁽²⁾ Hb (hemoglobina);

⁽³⁾ Prot. totais (proteínas totais);

⁽⁴⁾ ALT (alanina aminotransferase);

⁽⁵⁾ AST (aspartato aminotransferase)

Dos 55 pacientes, 39 (70,9%) apresentaram na admissão uma ou mais patologias associadas, conforme pode ser observado na tabela 4. Menciona-se o diagnóstico de outras morbidades tais como, asma, bloqueio do ramo direito do 2º Grau (BRD II grau), citomegalovírus (CMV), doença de Addison, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hemoglobinopatia, leucemia mielóide aguda (LMA), mieloma múltiplo e vírus T-linfotrópicos humanos (HTLV), todas com apenas uma ocorrência.

Em relação ao diagnóstico, a pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea foi realizada em 49 pacientes, sendo positiva em 45 (91,8%) deles e a cultura do parasito diagnosticou apenas um caso. Em nove casos o diagnóstico só foi possível por sorologia.

O tempo do diagnóstico variou de 1 a 33 dias após a internação, sendo que a média foi de 6,7 dias, com mediana de 4 dias.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes que evoluíram para o óbito por leishmaniose visceral segundo comorbidades, Hospitais Públicos de Campo Grande/MS – 2003 a 2008 (n = 55)

Comorbidades	Nº. ⁽¹⁾	%	IC _{95%} ⁽²⁾
Não apresentavam patologias	16	29,1	17,1-41,1
Desnutrição	18	32,7	20,3-45,1
Etilismo	12	21,8	10,9-32,7
Diabetes <i>mellitus</i>	9	16,4	6,6-26,1
HAS ⁽³⁾	9	16,4	6,6-26,1
IRC ⁽⁴⁾	7	12,7	3,9-21,5
HIV/SIDA ⁽⁵⁾	5	9,1	–
Cirrose hepática	3	5,5	–
Tuberculose	3	5,5	–
Hepatite C	2	3,6	–
ICC ⁽⁶⁾	2	3,6	–
Outras	9	16,4	6,6-26,1

Nota: Cada paciente poderia apresentar um ou mais tipos de comorbidades, a porcentagem é relativa a 55 casos de óbito.

⁽¹⁾ Nº. (número);

⁽²⁾ IC_{95%} (intervalo de confiança);

⁽³⁾ HAS (hipertensão arterial sistêmica);

⁽⁴⁾ IRC (insuficiência renal crônica);

⁽⁵⁾ HIV/SIDA (vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida);

⁽⁶⁾ ICC (insuficiência cardíaca congestiva).

Foram tratados 47 (85,5%) pacientes, já que oito (14,5%) morreram antes da terapêutica ter sido instituída. Dos pacientes tratados, 24 receberam antimoniato de meglumina e 22 desoxicolato de anfotericina B, mencionando-se que em sete desses pacientes a opção por esta droga ocorreu após resposta insatisfatória ao antimoniato. A anfotericina B lipossomal foi o tratamento de escolha em oito pacientes pelos sinais de gravidade apresentados. O tempo médio de internação foi de 14,9 dias.

Uma ou mais reações adversas ocorreram em 32 (58,2%) pacientes ao longo do tratamento. As mais frequentes foram insuficiência renal aguda (IRA) (53,1%), insuficiência hepática (34,4%), alterações cardíacas (31,2%), alterações da consciência (21,9%) e pancreatite (18,7%). Outras reações foram náusea e vômito (5/32), alergia (3/32), hepatite medicamentosa (3/32) e flebite (2/32). Um paciente apresentou prurido generalizado no momento da infusão da droga.

Foram diagnosticadas infecções antes ou durante o período de internação em 36 (65,5%) pacientes. Destaca-se a ocorrência de sepse em 24 (66,7%) pacientes, pneumonia em 23 (63,9%), infecções do trato urinário em dois (5,5%) e otite média aguda em um paciente.

Dentre as causas que contribuíram para o óbito, as infecções bacterianas foram as principais, ocorrendo em 27 (49%) pacientes. Insuficiência respiratória foi constatada em 17 (30,9%), insuficiência renal aguda em 11 (20%), insuficiência hepática em oito (14,5%), hemorragia em seis (10,9%) e arritmia cardíaca em dois casos (3,6%). Infecções fatais incluíram pneumonia e septicemia.

6 DISCUSSÃO

O processo de expansão e urbanização da LV vislumbrado por Deane (1956), hoje é fato consolidado em muitas localidades brasileiras, incluindo a área geográfica da presente casuística (BRUSTOLONI, 2006; LUZ et al., 2001; MONTEIRO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2006).

Os pacientes na sua totalidade eram procedentes de diferentes municípios do Estado, o que demonstra o processo de expansão geográfica da doença, sua instalação e endemicidade em Mato Grosso do Sul. Assim, de acordo com dados da Secretaria Estadual e Municipal de Saúde, que comprovam o incremento no número de casos da doença no Estado, no período de 2003 a 2008 foram registrados 1.505 e 828 casos de LV em Mato Grosso do Sul e em Campo Grande, respectivamente (MATO GROSSO DO SUL, 2008; OLIVEIRA, 2009).

A cidade de Campo Grande apresentou o maior número de casos na presente casuística. A abertura de avenidas acompanhando os cursos de córregos e a derrubada da vegetação para a construção de casas populares, dentre outros fatores, podem ser citados como contribuintes para o aumento da densidade vetorial, assim como a instalação e manutenção da doença no município (OLIVEIRA et al., 2006; SILVA et al., 2007).

Entre os pacientes estudados foi observado um predomínio da doença no sexo masculino (74,5%) o que está de acordo com outros autores (FREITAS et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2006; SOUZA et al., 2008) sobre a maior ocorrência da LV no sexo masculino, pela presença destes em áreas que oferecem maior risco, por moradia, trabalho ou lazer, porém, sabe-se que a infecção pode ocorrer de forma igual, sem preferência por sexo (OLIVEIRA et al., 2008). A associação dessa susceptibilidade masculina a possíveis fatores genéticos já foi relatada em estudo realizado no Piauí, embora as causas ainda não tenham sido devidamente esclarecidas (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990). Nesta casuística, não foi possível estabelecer qualquer relação entre o sexo masculino e a LV, por falta de informações passíveis de análise.

A mortalidade por LV prevaleceu em indivíduos acima de 40 anos (69,0%), confirmando as observações de outros autores de que adultos com idade igual ou maior que 45 anos apresentam maior risco de morrer em decorrência da doença,

associando o fato ao declínio imunológico nessa faixa etária (COLLIN et al., 2004; FREITAS et al., 2006; SOUZA et al., 2008).

Os casos ocorridos em crianças menores de dois anos podem estar relacionados à maior gravidade da doença nessa faixa etária, e também em consequência da imaturidade do sistema imunológico (COLLIN et al., 2004).

A grande variabilidade em relação ao tempo de evolução da doença encontrada no presente estudo é compatível com dados da literatura que descrevem períodos que variam de dois a seis meses em média (PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004). Duração prolongada dos sintomas e consequentemente, a demora no diagnóstico e tratamento dos pacientes com LV é um fator de risco para morte (COLLIN et al., 2006).

Seaman et al. (1996) no Sudão, ao estudarem pacientes provenientes de áreas desprovidas de estradas, observaram que os mesmos chegavam no serviço hospitalar a pé ou transportados em macas, e que em decorrência disto havia demora no diagnóstico, e este fato, aliado à gravidade do caso era um dos motivos das altas taxas de mortalidade no local.

Neste estudo, a demora no diagnóstico foi em função da ausência de suspeita clínica, pois mesmo com os pacientes apresentando na admissão, comprometimento de seu estado geral, o diagnóstico laboratorial ocorreu em média seis dias após a internação, com alta positividade no diagnóstico parasitológico em tecido medular, demonstrando não ser fator contribuinte para o êxito letal na doença, o que reitera a necessidade de capacitação dos profissionais para o reconhecimento da doença e adequada conduta do paciente.

As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes estão em consonância com as encontradas na literatura (BADARÓ et al., 1986; PASTORINO et al., 2002; PEDROSA; ROCHA, 2004). Febre, aumento do fígado e do baço, palidez, hiporexia, tosse e dor abdominal são sinais e sintomas clássicos da doença que estiveram presentes em quase todos os casos no momento da admissão tendo em vista que é durante este estágio que a maioria procura por assistência médica.

Além das clássicas manifestações, os pacientes apresentaram emagrecimento, vômitos e diarreia, sintomas estes também relatados em outros estudos, e quando associados à perda de massa corpórea podem constituir marcadores de mau prognóstico (OLIVEIRA et al., 2006; PASTORINO et al., 2002; REY et al., 2005; SEAMAN et al., 1996).

Abdelmoula et al. (2003) identificaram por meio de um estudo realizado em 232 crianças com LV na Tunísia, sete fatores relacionados ao mau prognóstico da doença. Destes, cinco estão presentes nesta casuística, a febre por mais de 21 dias, fenômenos hemorrágicos, hemoglobina menor que 5,5 g/dL, albumina menor que 3 g/dL, e o tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica maior que 56 dias.

No presente estudo fenômenos hemorrágicos ocorreram em 32,7% dos pacientes, e na análise dos dados hematológicos a mediana de plaquetas, no momento da admissão, foi de 50.000/mm³ corroborando o achado de Alves (1996), citado por Queiroz, Alves e Correia (2004), de que a plaquetopenia é um achado frequente na LV, presente em 50 a 70% dos casos e pode ser um fator preditor de hemorragia grave nos pacientes em que a contagem de plaquetas é inferior a 150.000/mm³.

A anemia registrada em 89,0% dos casos está de acordo com outros trabalhos que encontraram níveis de hemoglobina semelhantes e relacionaram esta alteração à origem multifatorial, podendo decorrer de bloqueio de produção da medula, sequestro esplênico, hemólise imune, hemorragia, doenças parasitárias e carência de ferro (PASTORINO et al., 2002; SEAMAN et al., 1996; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004).

A leucopenia é relatada com grande frequência em estudos clínicos e laboratoriais envolvendo pacientes com LV. Esteve presente em 85,5% dos casos desta casuística no momento da admissão hospitalar, e assim como em outros portadores da doença, é possível que o hiperesplenismo registrado em 71,0% dos pacientes ou a hipoplasia da medula óssea e conseqüentemente diminuição da produção celular tenham contribuído para esta alteração (CASCIO et al., 2002; COLLIN et al., 2006; MALTEZOU et al., 2000; REY et al., 2005).

Em casos humanos de LV, infecções bacterianas são frequentemente diagnosticadas e apontadas como uma das principais complicações associadas à parasitose. Ocorrem em indivíduos de todas as idades e na forma clássica estão ligadas ao curso fatal em cerca de 50% dos casos (GARCÉS et al., 1990; KADIVAR et al., 2000).

Neste estudo, assim como já destacado por outros autores (BARATI et al., 2008; GARCÉS et al., 1990; KADIVAR et al., 2000), as infecções provavelmente

ocorreram em função da leucopenia, anemia e imunossupressão decorrente da própria doença ou, em alguns casos, pela presença de comorbidades.

Deve-se mencionar também, que foram diagnosticadas infecções antes da internação, uma vez que os pacientes já apresentavam ao hemograma realizado na admissão, aumento da linhagem granulocítica sugerindo a presença de um processo infeccioso. Assim, embora em alguns pacientes o êxito letal tenha ocorrido antes do início do tratamento, o que pode ser justificado pela gravidade do quadro clínico, chama a atenção o fato de que houve aumento significativo na contagem máxima de leucócitos no óbito daqueles pacientes que receberam medicação, permitindo supor uma possível recuperação do estado de imunossupressão durante a instituição da terapia medicamentosa e ou também a tentativa de combater o processo infeccioso pela hiperplasia medular.

Quanto aos resultados bioquímicos, a análise das enzimas hepáticas no momento da admissão hospitalar evidenciou valores elevados e, quando associados a quadros ictericos e à ausência de tratamento, sugerem o envolvimento hepático pela ação da *Leishmania* causando hepatite, como observado por Jerônimo et al. (1994).

Além da hepatite aguda, as manifestações hepáticas podem cursar com insuficiência hepática, que nesta casuística foi uma das causas para o óbito, por possível ação do parasito ou em decorrência da toxicidade das drogas utilizadas para o tratamento da LV (KOPKE et al., 1993).

No presente estudo, as alterações neurológicas podem ser decorrentes da toxicidade do medicamento empregado. Em alguns casos, quadros neurológicos na LV podem ocorrer devido à insuficiência hepática e toxicidade da droga, e geralmente são progressivos passando por estágios desde sonolência até o coma (KOPKE et al., 1993). Além disso, diversos autores mencionam a presença de formas amastigotas em células das meninges e do plexo coróide, assim como em encéfalo de animais e humanos e embora exista a descrição de sinais e sintomas neurológicos em seres humanos e cães portadores da parasitose, não há consenso na literatura quanto à patogênese da doença no Sistema Nervoso Central (SNC) (IKEDA et al., 2007; MELENEY, 1924; OLIVEIRA, E., 2009; PRASAD; SEN, 1996).

O aumento significativo nos valores dos níveis de amilase e o aparecimento de casos de pancreatite no decorrer do tratamento dos pacientes deste estudo ratificam as afirmações de que valores anormais dos níveis séricos dessa enzima,

associado ao aumento da lipase, são constantemente detectados nos portadores de LV após o início da terapia antimonial, e podem ser causa de pancreatite, contribuindo para o óbito (GASSER et al., 1994; RATH et al., 2003; SANTOS; RIVERO; MÁRQUEZ, 2000).

Insuficiência renal aguda ocorre frequentemente em pacientes com LV. Caravaca et al. (1991) relataram que no túbulo intersticial a presença de danos causados pelo parasito leva ao quadro de insuficiência renal, disfunção esta que está relacionada à morbidade e mortalidade na doença, e quando associada ao tratamento é potencializada pela toxicidade da droga (DAHER et al., 2008). No presente estudo, os níveis de creatinina após o uso da terapia medicamentosa se elevaram significativamente, sendo uma das causas de morte em 11 pacientes.

O edema, apesar de ser um sinal clínico na LV, neste estudo poderia também estar relacionado com a disfunção renal e a diminuição de proteínas (SALGADO-FILHO; FERREIRA; COSTA, 2003).

Outro fator, ainda pouco explorado, que pode influenciar o curso da doença é a comorbidade, uma condição que pode ocorrer frequentemente em pacientes com LV (MALTEZOU et al., 2000).

Das comorbidades apresentadas pelos pacientes, a desnutrição esteve presente em 32,7% dos casos. De fato a desnutrição tem sido considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da forma sintomática da doença (BADARÓ et al., 1986), e está relacionada ao alto risco de morte embora ainda não esteja esclarecido se é um fator predisponente por fazer parte do estado geral do paciente ou consequência da doença pela ação do parasito que atua como agente coadjuvante, exacerbando o quadro subnutricional pré-existente (MALTEZOU et al., 2000; SEAMAN et al., 1996).

O álcool é a droga psicoativa mais utilizada pela humanidade e neste estudo, 21,8% dos pacientes relataram ser etilistas crônicos. Assim, o comprometimento hepático, provocado por anos de ingestão alcoólica, pode ter sido agravado pelo intenso parasitismo hepático e a instituição da terapia medicamentosa (JERÔNIMO et al., 1994; KOPKE et al., 1993). Além disso, o lento e progressivo comprometimento do organismo pelo alcoolismo também pode ter ocasionado uma diminuição da resposta imune perante este parasito, a exemplo do que ocorre na infecção por *Strongyloides stercoralis* (MAIA et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2002).

A LV nos últimos anos assumiu caráter de doença oportunista em pessoas infectadas com o HIV e a concomitância de ambas as infecções pode reduzir a sobrevida dos pacientes (CHAISSON et al., 1998; CHOI; LERNER, 2001).

Sabe-se que a presença de LV no indivíduo infectado pelo vírus HIV acelera a progressão desta infecção ao promover a replicação viral, agravando ainda mais o estado de imunossupressão (ALVAR et al., 1997; HERWALDT, 1999). Por outro lado, é observado *in vitro*, que o HIV induz a replicação de *Leishmania* pela diminuição de células T capazes de reconhecer os antígenos da mesma. Cruz et al. (2006) relatam ainda que, além da *Leishmania*, o HIV pode invadir e se replicar em macrófagos, mesmo sendo as células TCD4⁺ as preferenciais. Deste modo, espera-se uma atuação sinérgica destes patógenos na potencialização dessas infecções em pacientes co-infectados (WOLDAY et al., 1998), e este fato pode justificar o óbito de cinco pacientes no presente estudo.

As infecções oportunistas podem ser encontradas com frequência em pacientes HIV positivo. Estas estão relacionadas à imunossupressão causada pelo vírus e podem condicionar a morte imediata e direta do doente (CHAISSON et al., 1998). Nesta casuística, chamou atenção a ocorrência de tuberculose, citomegalovírus e HTLV apenas em indivíduos co-infectados LV/HIV, demonstrando que estas patologias estavam associadas à presença do vírus HIV.

Em decorrência da ausência de melhora clínica e de reações adversas que incluíram insuficiência renal, insuficiência hepática, alterações cardíacas e de consciência, pancreatite e hepatite medicamentosa, houve a substituição do antimoniato, droga de eleição para o tratamento da maioria dos pacientes deste estudo. Isto está de acordo com relato de Santos et al. (2002) de que pacientes com comorbidades ou infecções bacterianas apresentam maior risco de resposta insatisfatória ao tratamento.

As causas que contribuíram para o óbito neste estudo são semelhantes às descritas por outros autores brasileiros (QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; REY et al., 2005). Apesar do conhecimento prévio das principais causas imediatas de óbito, estas persistem ao longo dos anos indicando a necessidade de profissionais capacitados para o reconhecimento e tratamento precoce da doença, bem como o monitoramento clínico e laboratorial adequado de todos os pacientes com LV.

Destacam-se ainda, a necessidade de implantação de métodos que permitam procedimentos de coleta menos invasivos e maior agilidade no diagnóstico, assim

como o desenvolvimento de novas drogas com baixa toxicidade, a fim de reduzir a mortalidade por este agravo.

7 CONCLUSÕES

Na presente casuística a maioria dos pacientes era procedente do estado de Mato Grosso do Sul, sendo 67,2% oriundos do município de Campo Grande.

Houve maior acometimento do sexo masculino (74,5%) e de indivíduos acima de 40 anos (69,0%).

O tempo entre o início dos sintomas da doença até a internação foi em média 78,2 dias, porém, em 60% dos casos esse período foi inferior a 60 dias, evidenciando a evolução rápida da doença que associada à presença de comorbidades pode ter contribuído para o óbito.

Na admissão, 70,9% dos pacientes apresentaram patologias associadas, destacando-se a desnutrição (32,7%) e o etilismo (21,8%).

O tempo do diagnóstico foi em média de 6,7 dias, determinando a urgência de profissionais capacitados para reconhecer a parasitose.

A droga de eleição para o tratamento foi o antimoniato (51,0%), seguida da anfotericina B (31,9%). Oito (14,5%) pacientes foram a óbito antes da terapêutica ser instituída, reforçando que a presença de patologias associadas e a falta de diagnóstico precoce contribuem para o êxito letal na LV.

As reações adversas mais frequentes foram insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, alterações cardíacas, alterações da consciência, pancreatite e hepatite medicamentosa, reafirmando a necessidade de drogas com menor toxicidade para o tratamento de portadores de LV.

Dentre as causas que contribuíram para o óbito foram predominantes as infecções bacterianas (pneumonia e septicemia), insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda e insuficiência hepática, impondo rigoroso controle clínico e laboratorial dos pacientes durante o tratamento da LV.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- ABDELMOULA, M. S.; M'HAMDI, Z.; AMRI, F.; TEBIB, N.; BEN TURKIA, H.; BEN DRIDI, M. F. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. **La Tunisie Médicale**, v. 81, n. 8, p. 535-539, Aug. 2003.
- ALENCAR, J. E.; ARAGÃO, T. C. Leishmaniose visceral no Ceará. Sintomas observados em 174 casos. Diagnóstico Clínico. In: XII CONGRESSO BRASILEIRO DE HIGIENE, 28., 1955, Belém. **Resumos...** Belém: Sociedade Brasileira de Higiene, 1955. p. 197. ref. 4111.
- ALEXANDER, J.; BRYSON, K. T helper (h)1/Th2 and *Leishmania*: paradox rather than paradigm. **Immunology Letters**, v. 99, n. 1, p. 17-23, June 2005.
- ALVAR, J.; CAÑAVATE, C.; GUTIÉRREZ-SOLAR, B.; JIMÉNEZ, M.; LAGUNA, F.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MOLINA, R.; MORENO, J. *Leishmania* and human Immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 10, n. 2, p. 298–319, Apr. 1997.
- ANAM, K.; AFRIN, F.; BANERJEE, D.; PRAMANIK, N.; GUHA, S. K.; GOSWAMI, R. P.; SAHA, S. K.; ALI, N. Differential decline in *Leishmania* membrane antigen-specific immunoglobulin G (IgG), IgM, IgE, and IgG subclass antibodies in Indian Kala-Azar patients after chemotherapy. **Infection and Immunity**, v. 67, n. 12, p. 6663–6669, Dec. 1999.
- ANTINORI, S.; CASCIO, A.; PARRAVICINI, C.; BIANCHI, R.; CORBELLINO, M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 191-199, Mar. 2008.
- ARIAS, J. R., MONTEIRO, P. S., ZICKER, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 2, n. 2, p. 145-146, Apr./ June 1996.
- ASHFORD, R. W. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. **Clinics in Dermatology**, v. 14, n. 5, p. 523-532, Sept./Oct. 1996.
- AYRES, M.; AYRES JUNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S. **BioEstat versão 4.0**: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: UFPA, 2005.
- BADARÓ, R.; JONES, T. C.; CARVALHO, E. M.; SAMPAIO, D.; REED, S. G.; BARRAL, A.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON Jr., W. D. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 154, n. 6, p. 1003-1011, Dec. 1986.

BARATI, M.; SHARIFI, I.; DAIE PARIZI, M.; FASIHI HARANDI, M. Bacterial infections in children with visceral leishmaniasis: observations made in Kerman province, southern Iran, between 1997 and 2007. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 102, n. 7, p. 635-641, Oct. 2008.

BARRAL, A.; GUERREIRO, J.; BOMFIM, G.; CORREIA, D.; BARRAL-NETTO, M.; CARVALHO, E. M. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 53, n. 3, p. 256-259, Sept. 1995.

BASANO, S. A.; CAMARGO, L. M. A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 328-337, 2004.

BASSET, D.; FARAUT, F.; MARTY, P.; DEREURE, J.; ROSENTHAL, E.; MARY C, PRATLONG, F.; LACHAUD, L.; BASTIEN, P.; DEDET, J. Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. **Microbes and Infection**, v. 7, n. 13, p. 1370-1375, Oct. 2005.

BLACKWELL, J. M. Leishmaniasis epidemiology: all down to the DNA. **Parasitology**, v. 104, suppl. 4, p. s19-s34, 1992.

BOEHME, C. C.; HAIN, U.; NOVOSEL, A.; EICHENLAUB, S.; FLEISCHMANN, E.; LÖSCHER, T. Congenital visceral leishmaniasis. **Emerging Infectious Diseases**, v. 12, n. 2, p. 359-360, Feb. 2006.

BOGDAN, C.; RÖLLINGHOFF, M. The immune response to leishmania: mechanisms of parasite control and evasion. **International Journal for Parasitology**, v. 28, n. 1, p. 121-134, Jan. 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: FUNASA, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília: FUNASA, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. Brasília: FUNASA, 2007.

BRITTINGHAM, A.; MORRISON, C. J.; MCMASTER, W. R.; MCGWIRE, B. S.; CHANG, K. P.; MOSSER, D. M. Role of the *Leishmania* surface protease gp63 in complement fixation, cell adhesion, and resistance to complement-mediated lysis. **The Journal of Immunology**, v. 155, n. 6, p. 3102-3111, Sept. 1995.

BRUSTOLONI, Y. M. **Leishmaniose visceral em crianças no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil: contribuição ao diagnóstico e ao tratamento**. 2006. 137f. Tese [Doutorado em Ciências da Saúde] - Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2006.

CALDAS, A. J. M.; SILVA, D. R. C.; PEREIRA, C. C. R.; NUNES, P. M. S.; SILVA, B. P.; SILVA A. A. M.; BARRAL, A.; COSTA, J. M. L. Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luis-MA, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 5, p. 445-451, set./out. 2001.

CALDAS, A. J. M.; COSTA, J. M. L.; GAMA, M. E. A.; RAMOS, E. A. G.; BARRAL, A. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case report. **Acta Tropica**, v. 88, n. 1, p. 39-43, Sept. 2003.

CALDAS, A. J. M.; COSTA, J.; AQUINO, D.; SILVA, A. A. M.; BARRAL-NETTO, M.; BARRAL, A. Are there differences in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral leishmaniasis? **Acta Tropica**, v. 97, n. 3, p. 252-258, Mar. 2006.

CANELA, J. R.; ALVES, C. J. M.; RODRIGUES, G. C. Perfil diagnóstico de leishmaniose visceral em pacientes adultos admitidos no Hospital Universitário Clemente Faria. **Unimontes Científica**, Montes Claros, v. 6, n. 2, p. 107-111, jul./dez. 2004.

CARAVACA, F.; MUNÓZ, A.; PIZARRO, J. L.; SANTAMARÍA, J. S.; FERNADEZ-ALONSO, J. Acute renal failure in visceral leishmaniasis. **American Journal of Nephrology**, v. 11, n. 4, p. 350-352, 1991.

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 & Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 277-282, Apr. 2002.

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). Epi Info 2008, version 3.5.1: programs for use by public health professionals. Atlanta: CDC, 2008.

CHAISSON, R. E.; GALLANT, J. E.; KERULY, J. C.; MOORE, R. D. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. **AIDS**, v. 12, n. 1, p. 29-33, Jan. 1998.

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**, v. 5, n. 11, p. 873- 882, Nov. 2007.

CHOI, C. M.; LERNER, E. A. Leishmaniasis as an emerging infection. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 6, n. 3, p. 175-182, Dec. 2001.

COLLIN, S.; DAVIDSON, R.; RITMEIJER, K.; KEUS, K.; MELAKU, Y.; KIPNGETICH, S.; DAVIES, C. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 5, p. 612-619, Mar. 2004.

COLLIN, S. M.; COLEMAN, P. G.; RITMEIJER, K.; DAVIDSON, R. N. Unseen Kala-azar deaths in south Sudan (1999–2002). **Tropical Medicine and International Health**, v. 11, n. 4, p. 509-512, Apr. 2006.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 5, p. 361-372, out. 1990.

COSTA, J. M. L.; VIANA, G. M. C.; SALDANHA, A. C. R.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; ALVIM, A. C.; BURATTINI, M. N.; SILVA, A. R. Leishmaniose visceral no Estado do Maranhão, Brasil. A evolução de uma epidemia. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 321-324, abr./jun. 1995.

COSTA-FILHO, A. V.; LUCAS, I. C.; SAMPAIO, R. N. R. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 4, p. 424-427, jul./ago. 2008.

COUNCILMAN, W. T. Acute interstitial nephritis. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 3, n. 4-5, p. 393-420, July 1898.

CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends in Parasitology**, v. 19, n. 11, p. 502-508, Nov. 2003.

CRUZ, I.; NIETO, J.; MORENO, J.; CAÑAVATE, C.; DESJEUX, P.; ALVAR, J. *Leishmania*/HIV co-infections in the second decade. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, n. 3, p. 357-388, Mar. 2006.

DAHER, E. F.; EVANGELISTA, L. F.; SILVA JÚNIOR, G. B.; LIMA, R. S. A.; ARAGÃO, E. B.; ARRUDA, G. A. J. C.; GALEANO, N. M. F.; MOTA, R. M. S.; OLIVEIRA, R. A.; SILVA, S. L. Clinical presentation and renal evaluation of human visceral leishmaniasis (Kala-azar): A retrospective study of 57 patients in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p.329-332, 2008.

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**, v. 48, n. 3, p. 151-156, May/June 2006.

DEANE, L. M. **Leishmaniose Visceral no Brasil: estudos sobre reservatórios e transmissores realizados no Estado do Ceará**. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 1956.

DEPS, P. D.; VIANA, M. C.; FALQUETO, A.; DIETZE, R. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metil glucamina e do Estibogluconato de Sódio BP 88^R no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 33, n. 6, p. 535-543, nov./dez. 2000.

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

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

DESJEUX, P. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 35, n. 2, p. 74-75, juin 2005.

DUJARDIN, J. C. Risk factors in the spread of leishmaniasis: towards integrated monitoring? **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 1, p. 4-6, Jan. 2006.

DUTRA, M.; MARTINELLI, R.; DE CARVALHO, E. M.; RODRIGUES, L. E.; BRITO, E.; ROCHA, H. Renal involvement in visceral leishmaniasis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 6, n. 1, p. 22-27, July 1985.

FERNÁNDEZ-GUERREIRO, M. L.; AGUADO, J. M.; BUZÓN, L.; BARROS, C.; MONTALBÁN, C.; MARTÍN, T.; BOUZA, E. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. **The American Journal of Tropical Medicine**, v. 83, n. 6, p. 1098-1102, Dec. 1987.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; UEHARA, S. N. O.; SENE FONTE, F. R. A.; LOPES, A. H. A. L.; DUARTE, G.; EL BEITUNE, P. Leishmaniose visceral e gestação: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 92-97, 2005.

FREITAS, J. S.; SANTANA, R. G.; MELO, S. R. Levantamento dos casos de leishmaniose registrados no município de Jussara, Paraná, Brasil. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Umuarama, v. 10, n. 1, jan./mar. 2006.

GAMA, M. E. A.; COSTA, J. M. L.; GOMES, C. M. C.; CORBETT, C. E. P. Subclinical form of the American Visceral Leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 889-893, Dec. 2004.

GANGNEUX, J. P. Traitement de la leishmaniose viscérale: modalités recentes. **La Presse Médicale**, v. 28, n. 37, p. 2057-2066, nov. 1999.

GARCÉS, J. M.; TOMÁS, S.; RUBIÉS-PRAT, J.; GIMENO, J. L.; DROBNIC, L. Bacterial infection as a presenting manifestation of visceral leishmaniasis. **Reviews of Infectious Disease**, v. 12, n. 3, p.518-519, May/June 1990.

GASSER, R. A. Jr.; MAGILL, A. J.; OSTER, C. N.; FRANKE, E. D.; GRÖGL, M.; BERMAN, J. D. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 83-90, Jan. 1994.

GOMES, A. C. Perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 67, n. 2, p. 55-60, 1992.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 1, p. 71-80, jan./fev. 2003.

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

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Immunity and immunosuppression in experimental visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 4, p. 615-623, Apr. 2004.

GRECH, V.; MIZZI, J.; MANGION, M.; VELLA, C. Visceral leishmaniasis in Malta – an 18 year paediatric, population based study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 82, n. 5, p. 381-385, May 2000.

GREEN, P. J.; FEIZI, T.; STOLL, M. S.; THIEL, S.; PRESCOTT, A.; MCCONVILLE, M. J. Recognition of the major cell surface glycoconjugates of *Leishmania* parasites by the human serum mannan-binding protein. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 66, n. 2, p. 319-328, Aug. 1994.

GUERIN, P. J.; OLLIARO, P.; SUNDAR, S.; BOELAERT, M.; CROFT, S. L.; DESJEUX, P.; WASUNNA, W. K.; BRYCESON, A. D. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, p. 494-501, Aug. 2002.

GUERRA, J. A. O.; BARBOSA, M. G. V.; LOUREIRO, A. C. S. P.; COELHO, C. P.; ROSA, G. G.; COELHO, L. I. A. C. R. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 9, p. 2215-2223, set. 2007.

HANDMAN, E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 2, p. 229–243, Apr. 2001.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 354, n. 9185, p. 1191–1199, Oct. 1999.

IKEDA, F. A.; LAURENTI, M. D.; COBERTT, C. E.; FEITOSA, M. M.; MACHADO, G. F.; PERRI, S. H. V. Histological and immunohistochemical study of the central nervous system of dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2007.

JERÔNIMO, S. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; MACKAY, S.; COSTA, R. M.; SWEET, J.; NASCIMENTO, E. T.; LUZ, K. G.; FERNANDEZ, M. Z.; JERNIGAN, J.; PERSON, R. D. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **The Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 4, p. 386-388, July 1994.

KADIVAR, M. R.; KAJBAF, T. Z.; KARIMI, A.; ALBORZI, A. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. **Eastern Mediterranean Health Journal**, v. 6, n. 5-6, p. 879-883, Sept./Nov. 2000.

KAFETZIS, D. A.; MALTEZOU, H. C.; Visceral leishmaniasis in paediatrics. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 289-294, June 2002.

KHARAZMI, A.; KEMP, K.; ISMAIL, A.; GASIM, S.; GAFFAR, A.; KURTZHALS, J. A. L.; EL HASSAN, A. M.; THEANDER, T. G.; KEMP, M. T-cell response in human leishmaniasis. **Immunology Letters**, v. 65, n.1-2, p. 105-108, Jan. 1999.

KOPKE, L. F. F.; CAFÉ, M. E. M.; NEVES, L. B.; SCHERRER, M. A. R.; PINTO-MACHADO, J.; SOUZA, M. S. L. A.; VALE, E. S.; ANDRADE, A. R. C.; FIGUEIREDO, J. O. P.; SILVA, R. A. N. P. Morte após uso de antimonial pentavalente em leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 68, n. 5, p. 259-261, 1993.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. **The leishmaniasis in biology and medicine**. London: Academic Press. v. 1, p. 1-120, 1987.

LUZ, K. G.; CABRAL, A. L. L. V.; FIÚZA, V. O. P.; RABELLO, A. A. Urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da região metropolitana de Belo Horizonte. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 3, p. 249-54, maio/jun. 2001.

MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-664, nov./dez. 2004.

MAIA, T. M. C.; VASCONCELOS, P. R. L.; FAUTH, S.; NETO, R. M. Hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis*. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, Fortaleza, v. 19, n. 2, p. 118-121, 2006.

MALTEZOU, H. C.; SIAFAS, C.; MAVRIKOU, M.; SPYRIDIS, P.; STAVRINADIS, C.; KARPATIOS, T. H.; KAFETZIS, D. A. Visceral Leishmaniasis during childhood in Southern Greece. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 5, p. 1139-1143, Nov. 2000.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil - emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 10, suppl. 2, p. s359-s375, 1994.

MATO GROSSO DO SUL. Governo do Estado do Mato Grosso do Sul. Secretaria de Estado de Saúde. Serviço de Vigilância Epidemiológica. **Relatório de Notificações de LV. SINAN**. Leishmanioses, 2008. Disponível em: <http://www.saude.ms.gov.br/index.php?templat=vis&site=116&id_comp=634&id_reg=4546&voltar=lista&site_reg=116&id_comp_orig=634>. Acesso em: 18 abr. 2009.

MEINECKE, C. K.; SCHOTTELIUS, J.; OSKAM, L.; FLEISCHER, B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala-azar) from an asymptomatic mother to her child. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 65, Nov. 1999.

MELENEY, H. E. The histopathology of kala-azar in the hamster, monkey, and man. **American Journal of Pathology**, v. 1, p. 147-174, Dec. 1924.

MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Porto Alegre, v. 23, supl. 1, p. s41-s45, 2004.

MEYERHOFF, A. U.S. Food and Drug Administration approval of amBisome (Liposomal Amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 28, n. 1, p. 42-48, Jan. 1999.

MICROSOFT Office Enterprise 2007: Office Excel[®]. [s.l.]: Microsoft Corporation, 2006.

MOLINA, R.; LOHSE, J. M.; PULIDO, F.; LAGUNA, F.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; ALVAR, J. Infection of sand flies by humans co-infected with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 1, p. 51-53, 1999.

MONTEIRO, E. M.; SILVA, J. C. F.; COSTA, R. T.; COSTA, D. C.; BARATA, R. A.; PAULA, E. V.; MACHADO-COELHO, G. L. L.; ROCHA, M. F.; FORTES-DIAS, C. L.; DIAS, E. S. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 2, p. 147-152, mar./abr. 2005.

MORENO, E. C.; MELO, M. N.; GENARO, O.; LAMBERTUCCI, J. R.; SERUFO, J. C.; ANDRADE, A. S. R.; ANTUNES, C. M. F.; CARNEIRO, M. Risk factors for *Leishmania chagasi* infection in an urban area of Minas Gerais State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 6, p. 456-463, Nov./Dec. 2005.

MURRAY, H. W. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 8, p. 2185-2197, Aug. 2001.

MURRAY, H. W. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, n. 6, p. 787-794, Dec. 2004.

MURRAY, H. W.; BERMAN, J. D.; DAVIES, C. R.; SARAVIA, N. G. Advances in leishmaniasis. **The Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561-1577, Oct. 2005.

NASCIMENTO, M. D. S. B.; SOUZA, E. C.; SILVA, L. M.; LEAL, P. C.; CANTANHEDE, K. L.; BEZERRA, G. F. B.; VIANA, G. M. C. Prevalência de infecção por *Leishmania chagasi* utilizando os métodos de ELISA (rk39 e CRUDE) e intradermorreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1801-1807, 2005.

NASCIMENTO, M. D. S. B.; BEZERRA, G. F. B.; NETO, A. P. B.; SILVA, L. M.; BEZERRA, J. M.; VIANA, G. M. C. Estudo comparativo de anticorpos IgG e IgE anti-leishmania como marcadores de infecção e doença em indivíduos de área endêmica de leishmaniose visceral, em São Luis, MA. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 1, p.38-42, jan./fev. 2006.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; GENARO, O.; LINARDI, P. M. **Parasitologia humana**. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

OLIVEIRA, A. G.; FALCÃO, A. L.; BRAZIL, R. P. Primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) na área urbana de Campo Grande, MS, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 6, p. 654-655, dez. 2000.

OLIVEIRA, L. C. M.; RIBEIRO, C. T.; MENDES, D. M.; OLIVEIRA, T. C.; COSTA-CRUZ, J. M. Frequency of *Strongyloides stercoralis* infection in alcoholics. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 1, p. 119-121, Jan. 2002.

OLIVEIRA, S. S.; ARAÚJO, T. M. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n. 6, p. 1981-1690, nov./dez. 2003.

OLIVEIRA, M. C.; AMORIM, R. F. B.; FREITAS, R. A.; COSTA, A. L. L. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após uso de antimônio pentavalente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 38, n. 3, p. 258-260, maio/jun. 2005.

OLIVEIRA, A. L. L. **Estudos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da leishmaniose visceral, Mato Grosso do Sul, Brasil, 2000-2005**. 2006. 127f. Tese [Doutorado Medicina Tropical] - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.

OLIVEIRA, A. L. L.; PANIAGO, A. M. M.; DORVAL, M. E. C.; LEAL, C. R.; SANCHES, M.; CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 5, p. 446-450, set./out. 2006.

OLIVEIRA, A. L. L.; PANIAGO, A. M.; SANCHES, M. A.; DORVAL, M. E.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R.; PAULA, F. H.; PEREIRA, L. G.; CUNHA, R. V.; BÓIA M. N. Asymptomatic infection in family contacts of patients with human visceral leishmaniasis in Três Lagoas, Mato Grosso do Sul State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2827-2833, Dec. 2008.

OLIVEIRA, A. L. L. **Publicação eletrônica** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por <janafarma_17ms@hotmail.com> em 23 abr. 2009.

OLIVEIRA, E. **Parasitismo e alterações histológicas em hamsters infectados com tecido medular de pacientes portadores de leishmaniose visceral**. 2009. 66f. Dissertação [Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias] – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.

OLLIARO, P. L.; GUERIN, P. J.; GERSTL, S.; HAASKJOLD, A. A.; ROTTINGEN, J. A.; SUNDAR, S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 12, p. 763-774, Dec. 2005.

OSTROSKY-ZEICHNER, L.; MARR, K. A.; REX, J. H.; COHEN, S. H. Amphotericin B: time for a new "gold standard". **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 3, p. 415-425, Aug. 2003.

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

PEARSON, R. D.; SOUSA, A. Q. Clinical spectrum of Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 22, n.1, p. 1-13, Jan. 1996.

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, jul./ago. 2004.

PENNA, G. **Doenças negligenciadas**, 2008. Disponível em: http://www.senado.gov.br/web/comissoes/cas/ap/AP_20080604_Doencas_Negligenciadas.pdf. Acesso em: 02 abr. 2009.

PRASAD, L. S. N.; SEN, S.; GANGULY, S. K. Renal involvement in Kala-azar. **Indian Journal of Medical Research**, v. 95, p. 43-46, Jan. 1991.

PRASAD, L. S. N.; SEN, S. Migration of *Leishmania donovani* amastigotes in cerebrospinal fluid. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 55, n. 6, p. 652-654, 1996.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004.

RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUNITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESÚS, M. N.; MARZAL, P. C.; JUNIOR-ANDRADE, H. F.; TEMPANE, A. G. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 550-555, jul./ago. 2003.

RAVINDRAN, R.; ANAM, K.; BAIRAGI, B. C.; SAHA, B.; PRAMANIK, N.; GUHA, S. K.; GOSWAMI, R. P.; BANERJEE, D.; ALI, N. Characterization of immunoglobulin G and its subclass response to Indian Kala-Azar infection before and after chemotherapy. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 2, p. 863-870, Feb. 2004.

REY, L. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

REY, L. C.; MARTINS, C. V.; RIBEIRO, H. B.; LIMA, A. A. M. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 73-78, 2005.

RIBEIRO-DE-JESUS, A.; ALMEIDA, R. P.; LESSA, H.; BACELLAR, O.; CARVALHO, E. M. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 31, n. 1, p. 143-148, Jan. 1998.

ROITT, I. M.; BROSTOFF, J.; MALE, D. K. **Imunologia**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1999.

ROMÃO, P. R. T.; DIAS, R. O.; CRUZ, K. K.; MARQUES, F. C. S.; MONTEIRO, M. C. Leishmaniose: resposta imune e mecanismos antioxidantes de escape. **Revista de Pesquisa e Extensão em Saúde**, v. 3, n. 1, p. 1-10, 2007.

SACKS, D.; KAMHAWI, S. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interactions in leishmaniasis. **Annual Review of Microbiology**, v. 55, p. 453-483, Oct. 2001.

SALGADO-FILHO, N.; FERREIRA, T. M. A. F.; COSTA, J. M. L. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 36, n. 2, p. 217-221, mar./abr. 2003.

SAMPAIO, R. N. R.; NETTO, E. M.; FARIA, E. A.; SAMPAIO, J. H. D.; FREITAS, L. C. F.; MARSDEN, P. D. Morte súbita causada por glucantime. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 63, n. 1, p. 35-37, jan./fev. 1988.

SANTOS, S. O.; ARIAS, J.; RIBEIRO, A. A.; HOFFMANN, M. P.; FREITAS, R. A.; MALACCO, M. A. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 12, n. 3, p. 315-317, July 1998.

SANTOS, J.; RIVERO, A.; MÁRQUEZ, M. Acute pancreatitis with a fatal evolution due to antimonials in patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. **Anales de Medicina Interna**, v. 17, n. 10, p. 562-563, Oct. 2000.

SANTOS, M. A.; MARQUES, R. C.; FARIAS, C. A.; VASCONCELOS, D. M.; STEWART, J. M.; COSTA, C. H. N. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 35, n. 6, p. 629-633, Nov./Dec. 2002.

SANTOS, A. M.; NORONHA, E. F.; FERREIRA, L. A. M.; CARRANZA-TAMAYO, C. O.; CUPOLILLO, E.; ROMERO, G. A. S. Efeito de uma formulação hidrofílica de paromomicina tópica na leishmaniose cutânea em pacientes com contra-indicações de tratamento com antimonial pentavalente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 444-448, set./out. 2008.

SEAMAN, J.; MERCER, A. J.; SONDORP, H. E.; HERWALDT, B. L. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, n. 7, p. 664-672, Apr. 1996.

SILVA, E. S.; GONTIJO, C. M. F.; PACHECO, R. S.; FIUZA, V. O. P.; BRAZIL, R. P. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 3, p. 285-291, Apr. 2001.

SILVA, E. S.; GONTIJO, C. M. F.; PACHECO, R. S.; BRAZIL, R. P. Diagnosis of human visceral leishmaniasis by PCR using blood samples spotted on filter paper. **Genetics and Molecular Research**, v. 3, n. 2, p. 251-257, May 2004.

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**, Uberaba, v. 40, n. 4, p. 420-425, jul./ago. 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 Science**, Maringá, v. 30, n. 2, p. 155-159, 2008.

SUNDAR, S.; REED, S. G.; SHARMA, S.; MEHROTRA, A.; MURRAY, H. W. Circulating T helper 1 (TH1) cell- and TH2 cell-associated cytokines in Indian patients with visceral leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 56, n. 5, p. 522-525, May 1997.

SUNDAR, S.; CHATTERJEE, M. Visceral leishmaniasis - current therapeutic modalities. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 123, n. 3, p. 345-352, Mar. 2006.

SVOBODOVÁ, M.; ALTEN, B.; ZÍDKOVÁ, L.; DVORÁK, V.; HLAVACKOVÁ, J.; MYSKOVÁ, J.; SEBLOVÁ, V.; KASAP, O. E.; BELEN, A.; VOTÝPKA, J.; VOLF, P. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* transmitted by *Phlebotomus tobbi*. **International Journal for Parasitology**, v. 39, n. 2, p. 251-256, Jan. 2009.

WOLDAY, D.; AKUFFO, H.; FESSAHAYE, G.; VALANTINE, A.; BRITTON S. Live and killed human immunodeficiency virus type-1 increases the intracellular growth of *Leishmania donovani* in monocyte-derived cells. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 30, n. 1, p. 29-34, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Magnitude of the problem**, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/index.html>. Acesso em: 02 abr. 2009.

WYLLIE, S.; CUNNINGHAM, M. L.; FAIRLAMB, A. H. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 38, p. 39925-39932, Sept. 2004.

ZIJLSTRA, E. E.; MUSA, A. M.; KHALIL, E. A.; EL-HASSAN, I. M.; EL-HASSAN, A. M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 2, p. 87-98, Feb. 2003.

APÊNDICE A – AUTORIZAÇÃO DOS HOSPITAIS PÚBLICOS



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Ao Senhor Diretor Clínico do Hospital Universitário Maria Aparecida
Pedrossian – NHU/UFMS,

Venho por meio deste, pedir a autorização para utilização dos prontuários de pacientes que vieram a óbito neste hospital por leishmaniose visceral pela mestrandia Janaina Michelle de Oliveira. O projeto tem como objetivo descrever as características clínicas e laboratoriais associadas aos casos fatais de LV ocorridos em hospitais de Campo Grande, MS nos anos de 2003 a 2008. E para o acesso aos prontuários será garantido à direção deste hospital, que mesmo com a divulgação dos resultados, a identidade dos pacientes será mantida em sigilo. Estes trabalhos são importantes para a adequada condução dos casos de leishmaniose visceral evitando-se assim, o aumento da morbimortalidade.

Desde já agradeço a atenção

Profª Drª Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

Professora da Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias/UFMS

Autorizamos a utilização
dos prontuários dos pacientes

p/ Maria Elísia Aguirre
Chefe da Seção de Arquivo Médico e Internação
NHU/UFMS



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Ao Senhor Diretor Clínico do Hospital Regional Rosa Pedrossian,

Venho por meio deste, pedir a autorização para utilização dos prontuários de pacientes que vieram a óbito neste hospital por leishmaniose visceral pela mestranda Janaina Michelle de Oliveira. O projeto tem como objetivo descrever as características clínicas e laboratoriais associadas aos casos fatais de LV ocorridos em hospitais de Campo Grande, MS nos anos de 2003 a 2008. E para o acesso aos prontuários será garantido à direção deste hospital, que mesmo com a divulgação dos resultados, a identidade dos pacientes será mantida em sigilo. Estes trabalhos são importantes para a adequada condução dos casos de leishmaniose visceral evitando-se assim, o aumento da morbimortalidade.

Desde já agradeço a atenção

Profª Drª Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

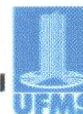
Professora da Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias/ UFMS

01/12/08
Autorizado

Atalla Mnayrji
CRM 4118
Diretor Técnico/HRM.S



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Ao Senhor Diretor Clínico do Hospital São Julião,

Venho por meio deste, pedir a autorização para utilização dos prontuários de pacientes que vieram a óbito neste hospital por leishmaniose visceral pela mestrandia Janaina Michelle de Oliveira. O projeto tem como objetivo descrever as características clínicas e laboratoriais associadas aos casos fatais de LV ocorridos em hospitais de Campo Grande, MS nos anos de 2003 a 2008. E para o acesso aos prontuários será garantido à direção deste hospital, que mesmo com a divulgação dos resultados, a identidade dos pacientes será mantida em sigilo. Estes trabalhos são importantes para a adequada condução dos casos de leishmaniose visceral evitando-se assim, o aumento da morbimortalidade.

Desde já agradeço a atenção

Profª Drª Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

Professora da Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias/ UFMS

*Autorizo a utilização dos dados dos prontuários dos
pacientes acima citados.*

13/05/2009.

Dr. Marcos R. M. Piccini
CRM-MS 3765



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



Ao Senhor Diretor Clínico da Santa Casa de Campo Grande,

Venho por meio deste, pedir a autorização para utilização dos prontuários de pacientes que vieram a óbito neste hospital por leishmaniose visceral pela mestranda Janaina Michelle de Oliveira. O projeto tem como objetivo descrever as características clínicas e laboratoriais associadas aos casos fatais de LV ocorridos em hospitais de Campo Grande, MS nos anos de 2003 a 2008. E para o acesso aos prontuários será garantido à direção deste hospital, que mesmo com a divulgação dos resultados, a identidade dos pacientes será mantida em sigilo. Estes trabalhos são importantes para a adequada condução dos casos de leishmaniose visceral evitando-se assim, o aumento da morbimortalidade.

Desde já agradeço a atenção

Profª Drª Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

Professora da Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias/ UFMS

Para: Diretoria Técnica

Fazer análise e dar parecer
a solicitação de pesquisa de
misturado.

grata

Fabiola Rossi Paziani

Educação Continuada 02/04/08
ABCC - Santa Casa

17/2 Agostinho

Dr. Leonildo Herrera Perandré
Diretoria Técnica
ABCC - Santa Casa

* 04/05 - cel de

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE MORTALIDADE EM
PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL

FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ data do óbito: ____/____/____

Sexo: ()Fem ()Masc Data Nasc: ____/____/____ Idade: _____ anos

Naturalidade: _____ Estado: _____

Hospital de atendimento: _____

Diagnóstico LV: ()mielograma ()sorologia ()cultura Data: ____/____/____

2. QUADRO CLÍNICO

2.1 Manifestações Clínicas

- | | |
|--------------------|----------------------------|
| () febre _____°C | () palidez |
| () icterícia | () diarreia |
| () dor Abdominal | () perda de Peso _____ Kg |
| () hemorragia | () fraqueza |
| () náusea/ vômito | () mialgia |
| () tosse | () edema |
| () hepatomegalia | () esplenomegalia |

Internação: ()Sim () Não Quantos dias? _____

Observações: _____

3 COMORBIDADES

- | | | |
|-----------------|------------------|--------------|
| () desnutrição | () DM | |
| () IRC | () TB | () HAS |
| () etilismo | () Pneumonia | () Hepatite |
| () HIV/SIDA | () Outra: _____ | |

4 TRATAMENTO

4.1 Tratamento iniciado

() Glucantime dias: _____

() Anfo. B dias: _____

() Anfo.B lipossomal dias: _____

Observações: _____

4.2 Reações Adversas

() pancreatite

() IRA

() ↑TGO/TGP

() ↑Bilirrubina

() ↑Uréia/Cret.

() febre

() flebite

() náusea/vômito

() alergia

() alt. cardíacas

() insuf. hep.

5 EXAMES LABORATORIAIS

Hemograma	Internação	Óbito	Detalhes
	Data:	Data:	
Hematócrito			
Hemoglobina			
Leucócitos			
N. Bastonetes			
N. Segmentados			
Linfócitos			
Plaquetas			
Uréia			
Creatinina			
AST			
ALT			
Proteína total			
Prot. Albumina			
Globulina			
Amilase			
Lipase			
Bilirrubina			

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



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 1359 da Pesquisadora Janáina Michelle de Oliveira intitulado "Análise dos casos fatais de LV ocorridos em Hospitais Públicos de Campo Grande-MS, 2003 a 2008", foi revisado por este comitê e aprovado 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, 05 de junho de 2009.