

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS**

NATALIA LIMA DOS ANJOS

**ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL- EXPERIÊNCIA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MATO
GROSSO DO SUL**

CAMPO GRANDE

2011

NATALIA LIMA DOS ANJOS

**ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
VISCERAL- EXPERIÊNCIA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MATO
GROSSO DO SUL**

Dissertação apresentada como exigência para obtenção do grau de mestre em doenças infecciosas e parasitárias, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina “Dr. Hélio Mandetta” da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação da professora

Dr^a Anamaria Mello Miranda Paniago.

CAMPO GRANDE

2011



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

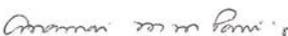
Programa de Pós Graduação em
Doenças Infecciosas e Parasitárias

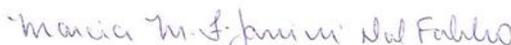


TERMO DE APROVAÇÃO

A dissertação intitulada “ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL – EXPERIÊNCIA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM MATO GROSSO DO SUL”, apresentada à banca examinadora por NATALIA LIMA DOS ANJOS, 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:


Anamaria de Mello Miranda Paniago – UFMS


Márcia Maria Ferrairo Jarini Dal Fabbro – SESAU


Yvone Maia Brustoloni – UFMS

Ana Lúcia Lyrio de Oliveira – UFMS

Campo Grande, 04 de agosto de 2011.

RESUMO

Para o tratamento da Leishmaniose visceral (LV) são utilizados no Brasil o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) e desoxicolato de Anfotericina como primeira e segunda escolhas respectivamente. Devido aos diversos efeitos adversos destes, a Anfotericina B lipossomal tem se mostrado uma opção mais segura proporcionando tratamento mais curto. Este trabalho teve o objetivo de descrever a experiência do uso da Anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose visceral em um centro de referência em Campo Grande-MS. Foram analisados dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos prontuários clínicos de pacientes com idade superior a 14 anos, com diagnóstico de leishmaniose visceral e que foram submetidos a tratamento com anfotericina B lipossomal. Sessenta e um pacientes participaram do estudo. Tratamento prévio com antimoniato N-metilglucamina ou desoxicolato de Anfotericina B foi feito por 83,6% dos pacientes. O maior motivo pela troca das medicações foi insuficiência renal induzida pelo desoxicolato de anfotericina B em 47,5% (29/61) dos pacientes. Reações adversas estiveram presentes em 18% (11/61) dos pacientes. Coinfecção HIV-LV esteve presente em 19,7% (12/61) dos pacientes, 31% (19/61) tinham idade \geq 60 anos, 63,9% (39/61) tinham outras comorbidades. Desfecho favorável (cura clínica inicial) foi observado em 86,8% (53/61) pacientes e desfecho desfavorável (recidiva e/ou óbito) em 21,3% (13/61) pacientes, sendo que na casuística a maioria dos pacientes tinha sinais de gravidade 75,4% (46/61). Foi observado que não só o HIV/Aids e comorbidades tendem a um desfecho fatal, mas também outras complicação como infecções podem contribuir para um desfecho desfavorável da doença. Nos pacientes do estudo a Anfotericina B lipossomal mostrou ser uma opção segura, considerando-se a ocorrência de grande parte dos pacientes com cura clínica inicial de LV.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, tratamento, Anfotericina B lipossomal

ABSTRACT

For the treatment of visceral leishmaniasis (VL) are used in Brazil, the N-methylglucamine antimoniate (Glucantime®) and deoxycholate amphotericin as first and second choices, respectively. Due to these various adverse effects, liposomal amphotericin B has been shown to be a safer option providing shorter treatment. This study aimed to describe the experience of the use of liposomal amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis in a reference center in Campo Grande-MS. We analyzed demographic, clinical and laboratory medical records of patients older than 14 years, diagnosed with visceral leishmaniasis and were treated with liposomal amphotericin B. Sixty-one patients participated in the study. Pretreatment with N-methylglucamine antimoniate or amphotericin B deoxycholate was made for 83.6% of patients. The biggest reason for the return of medications was renal failure induced by amphotericin B deoxycholate in 47.5% (29/61) of patients. Adverse reactions were present in 18% (11/61) of patients. VL-HIV coinfection was present in 19.7% (12/61) of patients, 31% (19/61) were aged ≥ 60 years, 63.9% (39/61) had other comorbidities. Favorable outcome (clinical cure initial) was observed in 86.8% (53/61) patients and unfavorable outcome (recurrence and / or death) in 21.3% (13/61) patients and that in our series most patients had signs of severe 75.4% (46/61). It was observed that not only HIV / AIDS and comorbidities tend to a fatal outcome, but also other complications such as infections can contribute to an unfavorable outcome of the disease. In the study patients to liposomal amphotericin B proved to be a safe choice, considering the occurrence of most patients with initial clinical cure of VL.

Key-words: Visceral leishmaniasis, treatment, liposomal amphotericin b

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pela vida e educação, a minha irmã pelo incentivo e exemplo e ao meu namorado por sempre me aceitar, por sempre me acolher, por sempre me cuidar.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo despertar diário, pela vitória de iniciar o dia mesmo nas épocas de desânimo e tristeza, pela oportunidade de estar ao lado das pessoas nos momentos de pleno prazer e nos momentos de aflição.

À Prof^a Dra. Anamaria Mello Miranda Paniago, orientadora da dissertação, agradeço o apoio, a paciência, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho. Acima de tudo, obrigada por estimular o meu interesse pelo conhecimento.

À Prof^a. Dra. Yvone Maia Brustoloni, co orientadora desta dissertação, por sua ajuda e interesse, avaliação do trabalho e sábias idéias.

À Prof^a. Dr^a Maria Elizabeth Cavalheiros Dorval, pela alegria, pelo sorriso, sempre prestativa, pelo compartilhamento dos dados do meu trabalho e pelas orientações no estágio de docência.

A todo corpo docente do programa pela oportunidade e por engrandecer meus conhecimentos profissionais e intelectuais.

Um agradecimento especial às enfermeiras Sandra Maria Leone de Oliveira e Angelita Fernandes Druzian pelo enorme interesse e disposição em colaborar sempre que solicitada a sua ajuda. A larga experiência e capacidade da realidade hospitalar foram particularmente úteis no trabalho.

Sou muito grata a todos os meus familiares, pelo incentivo recebido ao longo destes anos. Aos meus pais Ilda e Ionas dos Anjos, obrigada pela vida, alegria e atenção sem reservas, pela preocupação a cada amanhecer, pelas noites mal dormidas, pela abdicção de suas próprias vidas em favor dos filhos, pelas palavras e gestos de conforto nos momentos de tempestade. À minha irmã Bárbara, apesar da distância agradeço o compartilhamento de sua experiência, o apoio e o sorriso que me dedicou.

***“você são a lição mais profunda que vivi
de ética, dignidade e amor”***

Ao meu namorado Leonardo Rafael Pozzobon, meu amor, minha paz, minha eterna alegria. Ilumina todos os meus dias com seu lindo amor e carinho, obrigada

por todos os momentos, pela linda amizade e por cada palavra de conforto e tranquilidade.

A Silvia Cieslak minha grande e eterna amiga, obrigada pela ajuda e conselhos, você mora no meu coração.

A Paula, Gina, Everton, Paulo, Larissa pela grande amizade, pela ajuda dada e recebida durante o curso, apesar de momentos difíceis, momentos de felicidades serão guardados pra sempre no meu coração, e enfim pela conquista dessa etapa juntos, nunca esquecerei vocês.

À amizade de Grazielli Rezende, pelos ensinamentos e orientações com as notificações e pelos momentos de desabafos, conversas e reflexões.

Aos Funcionários do Hospital Dia, Cirlene, Noeli, Suellen e aos funcionários do Serviço de Arquivos Médicos, Dona Daeci e Roberto, pela hospitalidade, agilidade e auxílio que permitiram a realização deste estudo.

A Neuma, da Secretaria de Saúde do Estado pela disponibilização das informações.

A todos os meus amigos e amigas que sempre estiveram presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação.

À secretária do programa Néia, pela alegria que nos transmitia sempre que precisávamos e a forma simples com que resolvia nossas pendências.

À Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Mato Grosso do Sul - FUNDECT pelo incentivo financeiro.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa dissertação de mestrado.

Muito obrigada a todos de coração!

"Há homens que lutam um dia e são bons. Há outros que lutam um ano e são melhores. Há os que lutam muitos anos e são muito bons. Porém, há os que lutam toda a vida. Esses são os imprescindíveis."
Bertolt Brecht

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 Leishmaniose visceral.....	13
2.1.1 Epidemiologia.....	13
2.1.2 Agente Etiológico.....	14
2.1.3 Modo de transmissão.....	14
2.1.4 Patologia.....	15
2.1.5 Quadro clínico.....	15
2.1.6 Complicações.....	16
2.2 Diagnóstico da leishmaniose visceral.....	16
2.2.1 Diagnóstico laboratorial.....	17
2.2.1.1 Diagnóstico parasitológico.....	17
2.2.1.2 Diagnóstico sorológico.....	17
2.2.1.3 Método molecular.....	18
3 Tratamento.....	18
3.1 Fármacos empregados no tratamento da Leishmaniose	18
3.1.1 Antimoniato de metilglucamina (Glucantime®).....	19
3.1.2 Anfotericina B (desoxicolato de sódio).....	20
3.1.3 Formulações lipídicas de AB.....	21
3.1.4 Pentamidina.....	22
3.1.5 Paromomicina.....	23
3.1.6 Miltefosina.....	23
4 Vigilância Epidemiológica.....	23
5 OBJETIVOS.....	25
5.1 Objetivo geral.....	25
5.2 Objetivos específicos.....	25
6 PROCEDIMENTO METODOLÓGICOS.....	26
6.1 Modelo de estudo.....	26
6.2 Local e período da pesquisa.....	26
6.3 Sujeitos da pesquisa.....	26
6.4 Obtenção dos dados.....	27

6.5 Definições adotadas no estudo.....	27
6.6 Aspectos éticos.....	29
6.7 Organização e análise dos dados.....	29
7 RESULTADOS.....	30
8 DISCUSSÃO.....	36
9 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS.....	43
ANEXOS.....	59

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma doença infecciosa com ampla distribuição mundial, sendo que 90% dos casos humanos ocorrem na Índia, Sudão, Bangladesh, Nepal e Brasil. Estima-se que ocorram entre 1,5 a 2 milhões de casos novos e 200.000 óbitos a cada ano.

A doença é causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, sendo *Leishmania (Leishmania) chagasi* a causadora da LV no Brasil e o inseto flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* a principal espécie transmissora no País.

Mudanças na transmissão da LV têm sido verificadas. Antes no Brasil esta era caracterizada como predominantemente rural, hoje se encontra em áreas urbanas, nas quais o inseto transmissor encontrou ambiente favorável para se desenvolver.

No homem a doença caracteriza-se principalmente por febre irregular, emagrecimento, hepatoesplenomegalia e geralmente é fatal quando não tratada.

Com o número crescente da LV no estado do Mato Grosso do Sul (MS), são necessárias estratégias focadas na vigilância da doença, sendo o tratamento adequado dos casos fundamental para reduzir-se a morbiletalidade.

Os antimoniais pentavalentes e a anfotericina B (desoxicolato sódico) são as principais drogas utilizadas para tratamento da LV no Brasil. Novas opções para o tratamento estão agora disponíveis, entre elas destaca-se a possibilidade de utilização de drogas eficazes e com menos efeitos colaterais, como é o caso das formulações lipídicas de anfotericina B. O grande obstáculo para uma maior utilização desses medicamento na saúde pública é o seu alto custo, motivo este que acaba dificultando a acessibilidade nos países em desenvolvimento e com a maior carga da doença.

A ausência de estudos comparativos também dificulta a determinação de qual formulação lipídica associada à anfotericina B deve ser usada no tratamento da LV.

No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza o uso da anfotericina B lipossomal (AmBisome®) para tratamento da LV grave desde 2006, em situações restritas como toxicidade e refratariedade à anfotericina B desoxicolato, insuficiência renal e em pacientes transplantados renais.

O Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS) possui um serviço de referência para tratamento de LV, recebendo pacientes de todo o estado, especialmente os mais graves, muitos dos quais apresentam intolerância ou não respondem ao tratamento de primeira escolha, sendo necessária a utilização da anfotericina B lipossomal. Literatura nacional sobre a experiência com o uso desta droga é escassa. Para contribuir com o conhecimento sobre o uso da anfotericina B lipossomal em pacientes com LV o presente estudo foi realizado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Leishmaniose visceral

2.1.1 Epidemiologia

A leishmaniose visceral é uma doença infecciosa que afeta o homem e os animais. É endêmica em 65 países com, aproximadamente 500.000 novos casos ocorrendo anualmente. Cerca de 90% dos casos mundiais estão na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil (CITADIN, 2008).

O primeiro relato de LV no Brasil ocorreu em 1913, em um paciente de Boa Esperança, Mato Grosso (MIGONE, 1913). Anos depois, em 1936 Evandro Chagas descreveu o primeiro caso diagnosticado *in vivo* de LV no Brasil (CHAGAS et al, 1938).

A LV tornou-se uma das doenças mais importantes da atualidade, pois além da sua incidência e alta letalidade, é considerada emergente em indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (BRASIL, 2006a).

Na América Latina já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que no Brasil, 90% da infecção por LV até 1990, ocorriam na região Nordeste (EVANS et al, 1992). Entretanto, ao longo dos anos, houve uma expansão para as regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste. No ano de 2003, o percentual de casos no Nordeste foi de 58% enquanto que na região Norte foi de 15%, no Sudeste 19% e na região Centro-Oeste 7% (LINDOSO; GOTO, 2006).

Em torno de 82% dos municípios com casos relatados de LV são classificados como tendo transmissões esporádicas. Nos últimos 12 anos a média de incidência de LV foi de 2 casos/100.000 habitantes, com taxa de letalidade de 5,5% (MAIA-ELKHOURY et al., 2007). Trata-se de uma doença emergente em cidades de médio e grande porte como Campo Grande e Três Lagoas na região Centro-Oeste, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Araçatuba e Bauru na região sudeste (ANTONIALLI et al., 2007).

Diversos fatores contribuem para a expansão e modificação das características epidemiológicas da LV como: mobilidade populacional e mercadorias

pelo estado, adaptação do agente transmissor a novos ambientes, convívio com reservatório doméstico (MARZOCHI; MARZOCHI, 1997; SHERLOCK, 1996; WERNECK, 2008).

No Mato Grosso do Sul a doença encontra-se em expansão, segundo dados do Sistema de Informações de Agravos e Notificações (SINAN/MS-LVA) no período compreendido entre janeiro de 2006 a dezembro de 2010 foram confirmados 1.263 casos de LV humana no Estado, sendo que, em média, 253 casos foram registrados a cada ano, o que corresponde a 21 casos por mês. O município de Campo Grande foi o que notificou o maior número de ocorrências, neste período 723 casos de LV foram confirmados (MATO GROSSO DO SUL, 2011).

2.1.2 Agente etiológico

O agente etiológico é um protozoário tripanosomatídeo do gênero *Leishmania*. No Brasil o principal agente é a *Leishmania chagasi*, espécie semelhante à *Leishmania infantum* encontrada em alguns países do Mediterrâneo e da Ásia (GONTIJO; MELO, 2004, MAURÍCIO; STOHARD; MILES, 2000). É um parasita intracelular obrigatório que possui uma forma flagelada ou promastigota encontrada no inseto transmissor e outra aflagelada ou amastigota encontrada nos hospedeiros vertebrados (BRASIL, 2006a).

2.1.3 Modo de transmissão

Os vetores da leishmaniose são insetos flebotomíneos, popularmente conhecidos como "mosquito palha", "birigui", entre outros, e os reservatórios do parasita podem ser animais domésticos ou silvestres, principalmente canídeos (BRASIL, 2006a).

A principal forma de transmissão da LV nas Américas é através da picada do inseto fêmea de *Lutzomyia longipalpis*, uma das espécies de flebotomíneos, que pode albergar o parasita (BRASIL, 2009).

2.1.4 Patologia

O comprometimento dos órgãos do sistema retículo endotelial (SRE) é uma das características principais na LV. Com a multiplicação do parasita no fígado e baço ocorre hipertrofia e hiperplasia desses órgãos em resposta à infecção, ocorrendo então a hepatoesplenomegalia, principal manifestação da doença (BADARÓ; DUARTE, 2005).

No fígado observa-se, à microscopia, hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer cujo citoplasma pode conter formas amastigotas do parasita e graus moderados de tumefação nos hepatócitos. No baço, onde o parasitismo é intenso, ocorre congestão dos sinusoides esplênicos e plasmocitose (BUSTAMANTE, 1993; CORBETT; DUARTE; VERESS et al., 1977).

Tem sido relatado o envolvimento renal com glomerulonefrites e nefrite intersticial por depósito de imunocomplexos levando a quadros de proteinúria e hematúria (PRASAD; SEM; GANGULY, 1992; RIGO; RIGO; HONER, 2009).

A tosse seca referida pelos pacientes no início da doença é decorrente de pneumonite intersticial e ocorre em aproximadamente 80% dos casos. Os pulmões apresentam-se aumentados em volume e congestos (DIETZE; CARVALHO, 2003).

Na medula óssea evidencia-se hiperplasticidade da série granulocítica e bloqueio de granulócitos na linhagem neutrofílica. A anemia decorre do bloqueio de produção da série eritrocitária na medula, sequestro esplênico ou de reação de autoimunidade. A diminuição da maturação celular e a destruição periférica imune levariam à plaquetopenia (BADARÓ; DUARTE, 2005).

2.1.5 Quadro clínico

O período de incubação da doença é muito variável, porém habitualmente é de cerca de 2 a 4 meses. As formas clínicas variam desde assintomáticas passando por formas com sintomatologia discreta ou moderada, até formas mais graves. A forma clínica clássica da doença pode ser divididas em três fases: **período inicial** - a doença caracteriza-se por febre irregular, de intensidade média e de longa duração, mal-estar, hepatoesplenomegalia, diarreia e cansaço; **período de estado** - a doença progride em sua cronicidade com anemia, pancitopenia e aumento da hepatoesplenomegalia; **período final** - se não tratado, o paciente evolui com febre

contínua, emagrecimento até a caquexia, aparecendo manifestações hemorrágicas, queda de cabelo e sinais de desnutrição. Nessa fase os pacientes vão a óbito por infecções bacterianas e/ou sangramentos (BRASIL, 2009; COURA, 2008).

2.1.6 Complicações

Otite média aguda, piodermites, infecções do trato urinário e respiratório são as complicações mais frequentes e que se destacam na LV. Estas infecções, se não tratadas, podem apresentar evolução fatal. As hemorragias são geralmente secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais comumente encontradas. Hemorragia digestiva e a icterícia, quando presentes, indicam gravidade do caso (GUERREIRO et al, 1985).

Além das complicações já descritas, alguns fatores estão associados ao maior risco de óbito em pacientes com LV, portanto, nessas situações, os pacientes devem ser criteriosamente acompanhados e as condutas terapêuticas e de suporte são diferenciadas (BRASIL, 2009).

Por se tratar de uma doença com características clínicas de evolução grave, o diagnóstico deve ser feito de forma precisa e o mais precocemente possível. As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes necessitam ser implantadas ou implementadas obrigatoriamente em todas as áreas com transmissão ou em risco de transmissão. O diagnóstico e tratamento dos pacientes devem ser realizados precocemente e sempre que possível a confirmação parasitológica da doença deve preceder o tratamento. Em situações onde o diagnóstico sorológico ou parasitológico não estiver disponível ou na demora da liberação dos mesmos, o início do tratamento não deve ser adiado (BRASIL, 2009).

2.2 Diagnóstico da Leishmaniose visceral

Para o diagnóstico da LV devem-se levar em conta os aspectos clínicos, os dados epidemiológicos e principalmente os exames laboratoriais.

O diagnóstico clínico da LV pode ser feito com base em manifestações como, febre recorrente, hepatomegalia e esplenomegalia, combinados com história de residência ou passagem por áreas endêmicas. Esse quadro clínico pode ser

confundido com outras enfermidades como: malária, esquistossomose, doença de Chagas, toxoplasmose, leucemia, histoplasmose, mieloma múltiplo (GENARO, 2002)

2.2.1 Diagnóstico laboratorial

2.2.1.1 Diagnóstico Parasitológico

Considerado o diagnóstico de certeza e padrão ouro, o diagnóstico parasitológico é feito pela visualização do parasita (amastigota) em esfregaço de punção aspirativa. O material biológico preferencial é o coletado por aspirado de medula óssea por ser mais seguro, podendo ser feito também no baço e linfonodos. Após a coleta do aspirado de medula são confeccionadas lâminas (esfregaço delgado), que são coradas pela coloração Giemsa. A visualização direta de amastigotas ao microscópio define o diagnóstico (BRASIL, 2009; DI CARLI; TASCA, 2007).

A cultura pode ser feita em meio NNN (Neal, Novy, Nicolle) e meio LIT (Liver Infusion Tryptose) ou Schneider, mas o resultado pode demorar dias a semanas não sendo considerado adequado para tomada de conduta rápida (DIETZE, 2006), mas é de grande auxílio para confirmação do diagnóstico em casos cujo tratamento foi iniciado empiricamente.

A inoculação experimental em hamster (*Mesocricetus auratus*), é um método sem valor prático no diagnóstico da doença pelo tempo de positividade que pode ser de 1 a 3 meses (BRASIL, 2009).

2.2.1.2 Diagnóstico sorológico

Os testes sorológicos na LV apresentam boa sensibilidade devido a grande quantidade de anticorpos (principalmente IgG) presentes na doença. Esses testes são métodos indiretos de detecção do parasita com isso deve-se, sempre que possível, preceder aos métodos parasitológicos e em algumas situações substituí-los (BRASIL, 2009).

No Brasil, os principais métodos sorológicos empregados são a reação de imunofluorescência indireta (IFI), sendo reagentes os títulos iguais ou superiores a 1:80; no caso de amostras com títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva de LV,

recomenda-se a coleta de nova amostra. O ensaio imunoenzimático *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) é um método sensível e seu resultado é expresso em unidades de absorvância a um raio de luz, e nela podem-se utilizar diluições fixas ou apenas reagentes. O teste imunocromatográfico (teste rápido) com antígeno recombinante (rK39) é um teste de fácil utilização em campo, além de tratar-se de um método, sensível, específico e de rápida execução (BRASIL, 2009; GONTIJO; MELO, 2004).

2.2.1.3 Métodos moleculares: detectam o DNA do parasita

A reação em cadeia da polimerase (PCR) apresenta alta sensibilidade, podendo ser utilizada com diferentes tipos de amostras biológicas como, aspirado de medula óssea, esplênico, de linfonodos e sangue total. Dados obtidos através de estudos com sequência de nucleotídeos de DNA de *Leishmania* podem não só servir como um instrumento diagnóstico da doença, mas indicar o melhor tratamento (GONTIJO; MELO, 2004).

3 Tratamento

3.1 Fármacos empregados no tratamento da Leishmaniose

O uso medicinal de compostos de antimônio sob a forma de sais trivalentes já é conhecido desde a antiguidade, séculos antes da era cristã, para diversos fins terapêuticos, onde estes eram usados como cosméticos e eméticos (SAMPAIO et al., 1988). O uso desses sais era eficaz na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana em 1913, e mais tarde, na Itália, foi comprovada a eficácia desta droga no tratamento do calazar (BRASIL, 2006a).

Devido à toxicidade e graves efeitos colaterais indesejáveis dos antimoniais trivalentes, necessitou-se substituí-los por compostos pentavalentes – antimoniato de N-metilglucamina - Glucantime®; estibogluconato de sódio - Pentostan®, Solustibosan®; e uréia estibamina - Estibamina® (RATH et al., 2003).

3.1.1 Antimoniato de N-metilglucamina - Glucantime®

No Brasil o medicamento utilizado como primeira escolha na terapêutica da leishmaniose é o antimoniato de N-metilglucamina. O Glucantime® é especialmente eficaz no tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral. Promove regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, provocando a esterilização do parasita (RATH et al., 2003).

Após administração endovenosa ou intramuscular, o antimoniato de N-metilglucamina é rapidamente absorvido e praticamente 90% do antimônio é excretado nas primeiras 48 horas pelos rins. Em consequência disto faz-se necessária a administração de doses elevadas do fármaco, em regime contínuo, para garantir um elevado teor de antimônio nos tecidos e assim obter a eficácia do tratamento (RATH et al., 2003).

O mecanismo de ação do Glucantime® no combate a LV é ainda controverso e pouco compreendido; sabe-se que os antimoniais inibem enzimas da via glicolítica e da oxidação de ácidos graxos do parasita (BERMAN, 1997). A dose recomendada pelo Ministério da Saúde é de 20mg/kg/dia, durante 20 dias, podendo chegar a 30 dias e, no máximo, 40 dias (BRASIL, 2006b).

O principal efeito colateral do antimoniato N-metilglucamina é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Este efeito é dose dependente, e traduz-se por distúrbios de repolarização (inversão e achatamento da onda T e aumento do intervalo QT). Os pacientes que fazem tratamento com Glucantime® devem ser monitorados com eletrocardiograma, com finalidade de se detectar arritmia e alargamento do intervalo QT ou segmento ST côncavo caso isso ocorra o medicamento deve ser suspenso imediatamente e o paciente deve ser tratado com drogas alternativas (BRASIL, 2006a; HERWALDT, 1992).

Outras reações adversas são artralgia, mialgia, inapetência, náusea, vômito, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dores abdominais, dor no local da aplicação, febre, arritmia cardíaca grave, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, pancreatite (RATH et al., 2003).

O antimônio acumula-se geralmente em órgãos vascularizados, principalmente rins e fígado, e possui também grande afinidade pelo baço e sangue (RATH et al., 2003).

Os antimoniais pentavalentes são contra indicados em pacientes que fazem uso de drogas antiarrítmicas, com insuficiência renal ou hepática e mulheres grávidas nos dois primeiros trimestres de gestação (BRASIL, 2006a).

Além dos antimoniais, outras drogas têm sido empregadas no tratamento das diversas formas de leishmaniose, entre as quais se destacam: anfotericina B e suas apresentações lipídicas, pentamidina, paromomicina e miltefosina (RATH et al., 2003).

3.1.2 Anfotericina B (desoxicolato de sódio)

A Anfotericina B desoxicolto (AB-DOC) é um antibiótico antifúngico derivado de uma cepa de *Streptomyces nodosus*. O espectro de ação e os anos de experiência clínica têm assegurado que a AB permaneça como fármaco de escolha no tratamento da maioria das micoses sistêmicas (FILIPPIN; SOUZA, 2006). Interage com o ergosterol da parede celular fúngica, causando alteração na permeabilidade celular, ocasionando assim a morte celular (BRASIL, 2006a).

É a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, atuando nas formas promastigota e amastigota, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Possui uma excelente atividade leishmanicida, com taxas de cura de 90-95% na Índia (FILIPPIN; SOUZA, 2006; JHA, 2006; OLLIARIO et al., 2005).

No Brasil a AB é mais comumente utilizada em casos de falha terapêutica ou intolerância aos antimoniais (GIL et al., 2007). A dose máxima diária recomendada não deve ultrapassar 50mg, 1mg/kg/dia, o tratamento deve ser feito de 14 a 20 dias (BRASIL, 2006b).

A AB liga-se também ao colesterol das células humanas, altera essas células e provoca reações adversas, as reações podem ser doses dependentes. Para uso terapêutico associa-se a esta droga o desoxicolato de sódio, cuja finalidade é solubilizá-la em água e estabilizar a suspensão (MARTINEZ, 2006).

É uma droga altamente tóxica para as células do endotélio vascular, causando flebite, considerada um efeito comum. Durante a infusão pode ocorrer cefaléia, febre, calafrios, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão. Ao longo do tratamento, poderão surgir sobrecarga hídrica e hipopotassemia (BRASIL, 2006a).

O tratamento com AB-DOC quase sempre resulta em algum grau de disfunção renal, variando de intensidade na dependência de fatores individuais do paciente. A nefrotoxicidade está relacionada à lesão tubular e elevações da creatinina sérica ocorrem muitas vezes até 3 vezes o limite superior da normalidade (MORA-DUARTE et al., 2002; WALSH et al., 1999).

Além da formulação convencional, AB-DOC, atualmente outras apresentações de AB estão disponíveis como as formulações lipídicas (BRASIL, 2006b).

3.1.3 Formulações lipídicas de AB

A principal razão do desenvolvimento destas formulações foi a necessidade de se reduzir a toxicidade a fim de melhorar a distribuição de fármacos nos órgãos alvo, sem comprometer a eficácia do medicamento, sendo usada primeiramente em pacientes resistentes ao antimoniato (DAVIDSON et al., 1991). Quando a AB é transportada por lipídios atinge maior concentração no fígado e no baço do que o desoxicolato, e no rim seus níveis são menores; com isso explica-se o menor grau de nefrotoxicidade das preparações lipídicas (MARTINEZ, 2006).

Existem três formulações lipídicas disponíveis no mercado. Estas formulações se diferem na estrutura, forma, tamanho, composição lipídica e conteúdo de AB (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

AB lipossomal (AmBisome®) é considerada como o único e verdadeiro lipossoma; é uma preparação onde a AB encontra-se encapsulada dentro de lipossomas constituídos de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol diesteroilfosfatidilglicerol (RATH et al., 2003).

A vantagem do uso da AB associada a lipossomas fundamenta-se no fato dos lipossomas serem fagocitados pelos macrófagos, sítio da infecção intracelular, interagindo diretamente com o ergosterol do parasita e reagindo menos com o colesterol da célula do hospedeiro, aumentando assim a eficácia da droga e sua tolerabilidade (ADEDYOYIN et al., 2000; KAN et al., 1991; SAMPAIO; MARSDEN, 1997; WALSH et al., 1998).

A possibilidade do uso de concentrações mais elevadas de AB veiculada em formulações lipídicas ainda menos tóxicas que AB-DOC tem sua importância ressaltada. No entanto, reações adversas como febre, calafrio, rigidez, sonolência,

elevação de enzimas hepáticas, disfunção renal e toxicidade pulmonar foram descritas em pacientes que receberam AmBisome®. A via de administração é endovenosa e, como as outras, também apresenta nefrotoxicidade e pode levar à depleção dos níveis de K e Mg no organismo (WALSH et al., 1998).

No Brasil o Ministério da Saúde disponibiliza e recomenda a forma lipossomal em situações de falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato de anfotericina B, transplantados renais ou pacientes com insuficiência renal, as doses utilizadas são 3mg/kg/dia, durante sete dias ou 4mg/kg/dia, durante cinco dias, totalizando doses de 20-21mg/kg (BRASIL, 2006b).

Amphocil® ou Amphotec® (ABCD) é uma dispersão coloidal de AB e sulfato de coleslerila sódica, em forma de discos. Esta associação reduz a disponibilidade de AB nos rins e a nefrotoxicidade, e aumenta sua concentração nos órgãos do sistema retículo endotelial (SRE). ABCD foi bem tolerada em administração de dose única em voluntários saudáveis, No entanto, observou-se que um aumento progressivo da concentração levou ao aumento da incidência de reações adversas tais como, vômitos, náusea e calafrio, a dose considerada mais eficaz foi a de 2mg/kg/dia, por 7 dias (DIETZE et al., 1993; DIETZE et al., 1995).

Abelcet® (ABLC) é um complexo lipídico com AB constituída de diesteroilfosfatidilcolina e diesteroilfosfatidilglicerol sendo sua estrutura em forma de fitas. A característica dessa estrutura está associada com a baixa incidência de nefrotoxicidade comparada com a AB-DOC. Estudos têm mostrado a estabilização na função renal em pacientes tratados com ABLC (FIELDING et al., 1992; FILIPPIN; SOUZA, 2006; HOOSHMAND-RAD et al., 2005).

3.1.4 Pentamidina

A pentamidina se liga ao DNA e inibe a replicação de organismos sensíveis a ela como *Leishmania* spp, *Pneumocystis jirovecci* e *Trypanosoma* spp (BRASIL, 2006b). Pode ser necessária em áreas onde se sabe que a infecção responde de modo insatisfatório ao tratamento, sendo particularmente útil em casos que não responderam aos antimoniais ou para pacientes hipersensíveis ao antimônio. Sua toxicidade também é fator limitante para o uso. Apresenta como efeitos adversos hipoglicemia, hipotensão, alterações cardíacas, nefrotoxicidade e até mesmo morte repentina já foi descrita (RATH et al., 2003).

3.1.5 Paromomicina

Também chamada de aminosidina, é um antibiótico aminoglicosídeo ativo contra espécies de *Leishmania* spp. *in vivo* e *in vitro*. Tem ação leishmanicida comprovada, pode apresentar nefro e ototoxicidade, o que pode levar também a problemas de controle motor e do equilíbrio. Encontra-se em fase de desenvolvimento avançado para o tratamento de LV (RATH et al., 2003; SOARES-BEZERRA, LEOAN, GENESTRA, 2004; SUNDAR et al., 2007).

3.1.6 Miltefosina

A miltefosina é um agente antitumoral, ativo contra *Leishmania* spp. *in vitro* e *in vivo*. A *Leishmania* tem níveis elevados de éter-lipídeos e estes são encontrados principalmente em uma glicoproteína presente na superfície dos parasitas; a miltefosina atua sobre uma enzima que está envolvida no metabolismo do lipídio do éter (PALUMBO, 2008).

Quando administrada por via oral, é bem tolerada. Resultados excelentes de cura parasitológica foram comprovados embora seja potencialmente teratogênica, limitando assim sua utilização em mulheres grávidas e nutrízes (PRASAD et al., 2004).

Entretanto, o fármaco parece afetar o sistema gastrointestinal, causando vômitos e diarreia, além de poder aumentar os níveis sanguíneos de transaminases, bem com elevar a uremia e creatinemia (FISCHER; VOSS; ENGEL, 2001).

4 Vigilância Epidemiológica

A vigilância epidemiológica da LV é um dos componentes do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV), cujos objetivos são reduzir as taxas de letalidade e grau de morbidade, através do diagnóstico e tratamento precoces dos casos, bem como diminuir os riscos de transmissão, mediante o controle da população de reservatórios e do agente transmissor. Alguns objetivos da vigilância são: identificar as áreas vulneráveis e/ou receptivas para transmissão da LV; avaliar a autoctonia referente ao município de residência; investigar o local provável de

infecção (LPI); conhecer a presença, a distribuição e monitorar a dispersão do vetor; investigar todos os supostos óbitos de LV; monitorar a tendência da endemia, considerando a distribuição no tempo e no espaço; indicar as ações de prevenção de acordo com a situação epidemiológica; desencadear e avaliar o impacto das ações de controle; monitorar os eventos adversos aos medicamentos (BRASIL, 2009).

O CCZ (Centro de Controle de Zoonoses) é uma Unidade de Saúde da Secretaria Municipal de Saúde e está vinculada administrativamente à Diretoria de Vigilância em Saúde – DVS contribui com as ações das vigilâncias epidemiológicas e ambiental, e no controle das principais zoonoses urbanas, priorizando a qualidade das informações transmitidas, bem como com a preocupação com o meio ambiente urbano e a saúde da população (CAMPO GRANDE, 2009).

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Descrever a experiência com o uso da anfotericina B lipossomal no tratamento da LV em pacientes adultos admitidos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

5.2 Objetivos específicos

- a) descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes submetidos ao tratamento com anfotericina B lipossomal;
- b) verificar as indicações da anfotericina B lipossomal
- c) verificar os efeitos adversos apresentados pelos pacientes;
- d) descrever a evolução clínica dos casos e analisar os fatores associados

6 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

6.1 Modelo do estudo

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica, descritiva, observacional, com coleta retrospectiva de dados secundários de uma série de casos de pacientes com leishmaniose visceral tratados com anfotericina B lipossomal.

6.2 Local e período da pesquisa

Foram estudados os casos tratados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, localizado no município de Campo Grande, no estado do Mato Grosso do Sul, considerado referência no tratamento de leishmaniose visceral no estado, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010.

6.3 Sujeitos da pesquisa

Pacientes com idade superior a 14 anos que apresentaram leishmaniose visceral diagnosticada através de critério clínico-laboratorial ou clínico-epidemiológico e utilizaram anfotericina B lipossomal. Para a localização dos pacientes foi solicitada à Secretaria Municipal de Saúde Pública de Campo Grande-MS (SESAU) a relação dos nomes dos pacientes que constavam nas fichas de solicitação de anfotericina B lipossomal no período estudado.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do trabalho os prontuários que não foram encontrados, pacientes que não chegaram a utilizar anfotericina B lipossomal solicitada, pacientes que foram transferidos para dar continuidade ao tratamento em outro hospital.

6.4 Obtenção dos dados

Foram revisados os prontuários dos pacientes por ocasião da admissão e durante todo o período de tratamento. As informações foram registradas em um formulário especialmente desenvolvido para o estudo (Apêndice A) e consistiam de dados como idade, sexo, procedência, manifestações clínicas, exame físico de entrada, comorbidades, critérios utilizados para o diagnóstico para leishmaniose visceral, escolha terapêutica inicial (no caso de ter havido tratamento antes do uso da anfotericina B lipossomal), indicações da anfotericina B lipossomal (se intolerância aos antimoniais ou primeira escolha terapêutica), exames laboratoriais pré e pós tratamento, efeitos colaterais durante a utilização da anfotericina B lipossomal), dose total da medicação utilizada, evolução dos casos após tratamento (cura clínica inicial, recidiva, cura clínica final, óbito).

6.5 Definições adotadas no estudo

Caso humano confirmado

Critério clínico-laboratorial (BRASIL, 2006b).

a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios:

- encontro do parasito no exame parasitológico direto ou cultura;
- imunofluorescência indireta com título de 1:80 ou mais;
- teste rápido positivo

Critério clínico-epidemiológico: paciente de área com transmissão de LV, com suspeita clínica sem confirmação laboratorial, mas com resposta favorável ao teste terapêutico (BRASIL, 2006b).

Sinais de alerta (BRASIL, 2006b)

- criança com idade entre 6 meses e 1 ano;
- adultos com idade entre 50 e 65 anos;
- suspeita de infecção bacteriana;

- recidiva ou reativação de LV;
- presença de diarreia ou de vômitos
- edema localizado;
- presença de febre há mais de 60 dias.

Sinais de gravidade (BRASIL, 2006b)

- idade inferior a 6 meses e superior a 65 anos;
- presença de icterícia;
- presença de fenômenos hemorrágicos;
- presença de edema generalizado;
- sinais de toxemia;
- desnutrição grave;
- presença de qualquer comorbidade, inclusive infecção bacteriana.

Evolução clínica dos casos:

Os seguintes aspectos foram considerados:

Cura clínica inicial: pacientes que, ao final do tratamento apresentavam melhora significativa dos sinais e sintomas da doença e dos exames laboratoriais (hematológicos e bioquímicos).

Recidiva: reaparecimento dos sintomas e/ou detecção de amastigotas em aspirado medular detectados após a cura inicial

Óbito: quando o paciente apresentou desfecho fatal, devido à leishmaniose visceral.

Desfecho favorável: cura clínica inicial

Desfecho desfavorável: recidiva e/ou óbito por LV

6.6 Aspectos éticos

Por se tratar de pesquisa com dados secundários ficou dispensada a elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Foi elaborado e assinado o Termo de Compromisso para Pesquisa em Prontuários (Anexo B) em atendimento à Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, ficando assegurado o sigilo das informações e garantindo a privacidade dos sujeitos, ou seja, em nenhuma hipótese será possível a identificação dos sujeitos da pesquisa a partir dos resultados prescritos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul/UFMS, Protocolo nº 1618 de 4 de março de 2010 (Anexo A).

6.7 Organização e análise dos dados

Para tabulação e análise dos dados foram empregados os programas Epi-Info 3.5.1/2008 e Bioestat 5.0 (AYRES et al., 2007).

Para a comparação entre as porcentagens foi utilizado o teste χ^2 e para comparação entre médias o teste T de *Student*. O valor de p foi considerado estatisticamente significativo quando menor que 0,05.

7 RESULTADOS

Participaram do estudo 61 pacientes portadores de leishmaniose visceral submetidos a tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®). A idade dos pacientes variou de 14 a 86 anos (mediana de 48 anos). A tabela 1 mostra as características dos pacientes estudados.

Tabela 1- Características demográficas e clínicas dos pacientes com leishmaniose visceral tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome®), Hospital Universitário, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=61)

	Pacientes	
	Nº	%
Sexo		
masculino	49	80,3
feminino	12	19,6
Idade		
≤ 20 anos	4	6,5
21 a 40 anos	17	27,8
41 a 60 anos	21	34,4
>60 anos	19	31,1
Procedência		
Campo Grande	46	75,4
Outras	15	24,5
Manifestações clínicas		
Febre	47	77,0
Esplenomegalia	45	73,7
Hepatomegalia	45	73,7
Palidez	36	59,0
Emagrecimento	23	37,7
Tosse	8	13,1
Dor abdominal	7	11,4
Comorbidades		
Sim	39	63,9
Não	22	36,0
Classificação de gravidade		
Sinais de alerta	24	39,3
Sinais de gravidade	46	75,4

Sinais de alerta: idade entre 50-65 anos (14); recidiva (10); infecção bacteriana (5); diarreia (5); vômito (1)

Sinais de gravidade: idade superior a 65 anos (14); icterícia (13); comorbidades (39); edema generalizado (4); hemorragia (exceto epistaxe) (6).

As comorbidades observadas em 39 (63,9%) dos pacientes encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2- Frequência das comorbidades observadas em pacientes antes do tratamento com Anfotericina B lipossomal, Hospital Universitário, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=61)

Comorbidades	Nº	%
Aids	12	19,6
Doença renal	9	14,7
Diabetes	5	8,1
Doença cardíaca	4	6,5
Neoplasias	4	6,5
Doença hepática	2	3,2
Síndrome de Down	1	1,6
Doença de Chagas	1	1,6
Tuberculose	1	1,6

Neoplasias: Leucemia mielóide aguda (LMA) (1); Tricoleucemia (1); Carcinoma intestinal (1); Tumor cerebral (1)

Doença hepática: Hepatite B crônica (1); Hepatite C crônica (1)

Doença cardíaca: miocardiopatia isquêmica (1); sopro sistólico (1); infarto do miocárdio (1); insuficiência cardíaca (1)

Doença renal: insuficiência renal aguda (6); insuficiência renal crônica (2); transplante (1)

Os critérios utilizados para o diagnóstico da leishmaniose visceral nos pacientes do estudo estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 3- Critérios de diagnóstico da leishmaniose visceral em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Hospital Universitário, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=61)

Critério diagnóstico	Exames	
	Nº realizado (%)	Nº positivo (%)
Clínico-laboratorial		
Microscopia direta	36 (59,0%)	27 (75,0%)
Cultura	30 (49,1%)	13 (43,3%)
IFI	17 (27,8%)	12 (70,5%)
Teste rápido (Kalazar detect®)	17 (27,8%)	11 (64,7%)

IFI:Imunofluorescência indireta

Dos 61 pacientes, 53 (86,8%) haviam iniciado o tratamento com outra droga antileishmania: desoxicolato de anfotericina B 43 (81,1%), antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime®), 8 (15,0%); e anfotericina B dispersão coloidal, 2 (3,7%). Dez (16,3%) pacientes apresentavam recidivas a tratamento anterior, destes 5 (9,4%) eram pacientes com HIV.

As indicações para o uso da anfotericina B lipossomal estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4- Indicação para o uso da anfotericina B lipossomal em pacientes com leishmaniose visceral, Hospital Universitário, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=61)

Indicação para o uso da anfotericina B lipossomal	N	%
Insuficiência renal aguda induzida pelo desoxicolato de anfotericina B	29	47,5
Intolerância ao desoxicolato de anfotericina B	11	18,0
Insuficiência renal prévia não induzida	9	14,7
Refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B	8	13,1
Refratariedade ao antimoniato de N metil-glucamina	2	3,2
Transplante renal	1	1,6
Hepatite C	1	1,6

Intolerância ao desoxicolato de anfotericina B: urticária (2), hipocalemia (1), hipopotassemia (2); sangramento (2), crise hipertensiva (2); hepatite medicamentosa (1), irritabilidade e visão embaçada (1).

Os pacientes que usaram anfotericina B lipossomal foram tratados conforme protocolo do Ministério da Saúde nas doses de 3mg/kg por 7 dias ou 4mg/kg por 5 dias, totalizando 20 a 21 mg/kg.

Reações adversas foram observadas após infusão da droga e ocorreram em 11 (18,0%) pacientes. As que se destacaram foram: febre em quatro pacientes; cefaléia, náusea; rash cutâneo exantemático e dor lombar em três; diarreia em dois; vômito, tremor, calafrio, tosse, epistaxe em um paciente.

A tabela 5 mostra os valores das médias e desvio padrão (DP) dos exames hematológicos e bioquímicos antes e após o tratamento dos 61 pacientes estudados. Verificou-se melhora de todos os parâmetros após o tratamento.

Tabela 5- Média dos valores de exames hematológicos e bioquímicos de pacientes com leishmaniose visceral no período pré e pós-tratamento com anfotericina B lipossomal, Hospital Universitário, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=61)

Variáveis	Pré-tratamento		Pós-tratamento		p
	Média	DP	Média	DP	
Hb (g/dl)	8,7	± 2	10,4	± 2,3	< 0,01
Leuc (mm ³)	3180	± 3314	5710	± 4032	< 0,01
Plaq (mm ³)	110224	± 89601	158965	± 75800	0,01
AST (UI/L)	74,1	± 57,5	45,4	± 52,1	< 0,01
ALT (UI/L)	55,4	± 38	40,6	± 40,3	0,08
Albu (g/dl)	2,4	± 0,7	3,1	± 1,1	< 0,01
Glob (g/dl/)	5,0	± 1,7	4,5	± 1,3	0,08
Bilirrubina total (mg/dl)	1,2	± 2,8	2,2	± 4,6	0,32
Creat (mg/dl)	1,6	± 1,2	1,3	± 1,1	0,18
Potássio (mmol/L)	4,0	± 0,6	4,2	± 1,1	0,20

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Leuc: leucócito; Plaq: plaqueta; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; Albu: albumina; Glob: globulina; Creat: creatinina; Pot: potássio DP: desvio padrão

A evolução dos pacientes com leishmaniose visceral que utilizaram anfotericina B lipossomal pode ser analisada na Tabela 6. Seis (9,8%) pacientes foram a óbito durante o tratamento; sete apresentaram recidiva após o tratamento com anfotericina B lipossomal e destes, cinco eram coinfectados HIV-LV.

Tabela 6- Evolução dos pacientes com leishmaniose visceral que utilizaram anfotericina B lipossomal, Hospital Universitário, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=61)

Evolução	Nº	%
Cura clínica inicial	53	86,8
Óbito durante o tratamento	8	13,1
Recidivas	7	11,4

A tabela 7 compara as características clínicas e laboratoriais dos pacientes segundo o desfecho favorável ou desfecho desfavorável. Oito pacientes que

evoluíram para o óbito por LV e sete que apresentaram recidiva após o tratamento com anfotericina B lipossomal.

Tabela 7- Desfecho dos pacientes com leishmaniose visceral que utilizaram anfotericina B lipossomal, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=53)

Variáveis	Desfecho favorável (n= 40)		Desfecho desfavorável (n= 13)		p
	N/média	%/DP	N/média	%/DP	
Sexo masculino	31	77,5	11	84,6	0,4
Idade	49,0	20,2	46,9	± 14,5	0,8
Hemoglobina (mg/dl)	9,1	± 1,8	8,1	± 2,2	< 0,05
Leucócitos (mm ³)	3748	± 3906	1833	± 960	< 0,01
Plaquetas (mm ³)	118367	± 99626	87538	± 72454	0,3
Creatinina (mg/dl)	1,6	± 1,7	1,6	± 1,7	0,1
Potássio (mmol/L)	4,1	± 0,7	3,8	± 0,4	0,2
AST (mg/dl)	82,1	± 64,6	61,5	± 42,5	0,2
ALT (mg/dl)	65,2	± 43,8	39,9	± 18,3	< 0,05
Comorbidades	21	52,5	11	84,6	< 0,05
HIV/Aids	2	5,0	6	46,2	< 0,05

Infecção bacteriana grave esteve presente na maioria dos casos que apresentaram desfecho fatal. A figura 1 apresenta as características dos pacientes que evoluíram para óbito.

Figura 1- Características dos pacientes com leishmaniose visceral que utilizaram Anfotericina B lipossomal e que evoluíram a óbito por LV, Campo Grande-MS, 2006-2010 (n=8)

Casos	Sexo	Idade	Complicações	Intercorrências	Tratamento prévio	Indicacao Anfotericina B lipossomal	Diagnóstico parasitológico
1	M	62	Leucemia	Sepse	AB-doc	Refratariedade ABdoc	Positivo
2	F	46	Tumor SNC	Abdomem agudo; sepsse	AB-doc	Refratariedade AB-doc	Positivo
3	M	36	-	Pneumonia	-	Insuficiência renal aguda	Positivo
4	M	50	-	Sepse, sangramento abdominal, insuficiência renal aguda	AB-doc	Refratariedade a AB-doc	Positivo
5	M	70	Nefropatia e cardiopatia	Insuficiência hepática e renal	AB-doc	Nefropatia prévia	Positivo
6	M	49	Leucemia	Estafilococcia; sepsse	-	Refratariedade a ABdoc	Positivo
7	F	64	Aids	Sangramento nasal, gengival, parada cardíaca	AB-doc	Anemia grave, insuficiência hepática	Positivo
8	M	38	Hepatite C	Sepse	AB-doc	Problema hepático	Não realizado

Não realizado. O teste rápido para LV foi positivo.

8 DISCUSSÃO

Na casuística estudada houve predomínio do sexo masculino em consonância com a característica da ocorrência neste sexo apresentada em outros estudos (MARZOCHI et al., 1985; SILVA et al., 2008). No Mato Grosso do Sul, o predomínio da manifestação de leishmaniose visceral em pacientes do sexo masculino foi relatado por Oliveira et al., e Alvarenga et al., 2010. Em Belo Horizonte (BORGES et al., 2008) estimou uma taxa de 2,57 vezes mais a chance dos homens contraírem leishmaniose visceral do que as mulheres. Uma provável explicação para este predomínio seria uma maior exposição da classe masculina durante o trânsito do trabalho para casa em horários que coincidem com o de alimentação do flebótomo (ALENCAR, 1956; MARZOCHI et al., 1994). No entanto, diferença entre os sexos não foi observada em um estudo envolvendo indivíduos com infecção assintomática (OLIVEIRA et al, 2008).

Mesmo que os pacientes selecionados para o estudo tenham idade ≥ 14 anos observou-se que a doença foi mais comum em indivíduos com idade acima de 40 anos, e a presença de comorbidades ocorreu entre adultos mais velhos e idosos. O risco de contrair leishmaniose visceral no extremo de idade é conhecido, e está relacionado à diminuição da imunidade celular (BRASIL, 2010; MARZOCHI et al., 1985; NASCIMENTO et al., 1997).

As manifestações clínicas observadas nesta casuística não diferem das registradas em estudos envolvendo pacientes com LV no Brasil, encontrando-se a febre e a hepatoesplenomegalia como os sinais e sintomas mais comuns (BADARÓ et al., 1986; CALDAS, et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2006; PEDROSA, ROCHA, 2004; SILVA et al., 2008). Todas as formas de apresentação da infecção por *Leishmania* spp. já foram descritas em pessoas infectadas pelo HIV, a tríade clássica da LV é também a manifestação mais comum desta doença na coinfeção HIV-LV: hepato-esplenomegalia variam de 54% a 90% para esplenomegalia, de 34% a 85% para hepatomegalia, de 56% a 95%, febre e pancitopenia são observadas em 75% (BRASIL, 2011b).

A palidez representou o achado mais frequente após a febre e hepatoesplenomegalia, sendo esta uma evidência da anemia que comumente também é encontrada nos pacientes com LV. No estudo de Stoltzfus et al., 1999

relatou-se que a palidez esteve presente em grande parte dos pacientes que faleceram por LV, relacionando este fato aos casos mais graves de anemia.

Grande parte dos pacientes estudados apresentava classificação de gravidade para leishmaniose visceral segundo as normas e condutas descritas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2006b). Os pacientes que foram avaliados considerando sinais de alerta e sinais de gravidade de acordo com manifestações clínicas específicas para cada critério, se enquadravam em alguma dessas situações e foram considerados pacientes com LV grave. Os sinais de alerta e gravidade foram relatados como marcadores de mau prognóstico em pacientes estudados por Collin et al., 2004; Seaman et al., 1996; Werneck et al., 2003. A identificação desses fatores no primeiro atendimento ao paciente com diagnóstico suspeito ou confirmado de LV acaba sendo de fundamental importância, permitindo iniciar ações profiláticas ou tratamento das possíveis complicações e, conseqüentemente, diminuindo o risco de mortalidade (BRASIL, 2006b).

As comorbidades frente à LV podem acabar dificultando uma boa resposta terapêutica, uma vez que os pacientes já têm o sistema imunológico comprometido. A LV vem emergindo como doença oportunista em pessoas infectadas com o HIV, bem como em pessoas submetidas a transplantes e em associação com outras condições em que há comprometimento da imunidade mediada por células, particularmente nos portadores da coinfeção HIV-LV (MIRANDA FILHO, 2004).

No presente trabalho, considerando-se os pacientes acometidos com alguma comorbidade, houve predomínio da infecção pelo HIV. Além disso, o número de casos concomitante HIV-*Leishmania* foi significativo em relação à sua frequência e porcentagem do total do universo de pacientes estudados, apresentando indícios confiáveis que essa coinfeção seja considerada como doença infecciosa emergente. O significado epidemiológico desta expansão simultânea, demonstrado por outros estudos (ALVAR et al., 1992; RABELLO et al., 2003), reside no fato de que os pacientes com HIV/AIDS, que vivem em áreas endêmicas de leishmanioses, apresentam maior risco de manifestá-las, e que a coinfeção entre HIV-*Leishmania* acelera o curso clínico da infecção por HIV. A infecção pelo HIV aumenta de 100 a 2.320 vezes a possibilidade de desenvolver LV nestas áreas, reduz a probabilidade de uma resposta terapêutica e aumenta consideravelmente a probabilidade de recidiva (ALVES, 2004; GRADONI et al., 1996; LOPEZ-VELEZ et al., 1998; PINTADO et al., 2001., ROSENTHAL et al., 1995).

No atual estudo o predomínio da coinfeção LV-HIV foi registrado em indivíduos do sexo masculino e com idade superior a 30 anos, fato semelhante encontrado em outros estudos realizados em Mato Grosso do Sul (ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA et al., 2010) e em diferentes estados do Brasil (MAIA-ELKHOURY et al., 2008). Este dado aponta uma tendência de masculinização desta variável específica (comorbidade LV-HIV), semelhante à observada nos casos de leishmaniose visceral isolada (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990; MESTRE; FONTES, 2007; SILVA et al., 2001).

Em relação ao diagnóstico da parasitose, a microscopia foi o método mais utilizado para confirmação, sendo que outras técnicas como IFI e teste rápido também contribuíram para esta finalidade, oferecendo vantagens como resultado em curto espaço de tempo e baixo custo operacional, enfatizando-se que uma boa anamnese e exame físico minucioso, acompanhados de dados epidemiológicos e laboratoriais indiretos, ajudam a confirmar a existência do caso de LV.

A indicação para o uso da anfotericina B lipossomal nos pacientes com LV deste estudo está de acordo com o protocolo terapêutico estabelecido e recomendado pelo Ministério da Saúde, sendo a insuficiência renal a patologia que resultou no maior motivo para a indicação da anfotericina B lipossomal, comprovado pelo aumento das dosagens séricas de uréia, creatinina e quantificação de proteinúria. Sawaya et al., 1995 relataram que durante o tratamento com desoxicolato de anfotericina B, 30% dos pacientes desenvolveram disfunção renal.

A existência de casos de refratariedade de LV aos antimoniais já foi descrita (BARRAL, BARRAL-NETO, 1994; SILVA et al., 1995; SILVA et al., 1996), fato também observado nesta casuística. Complicações severas e fatais aos antimoniais não foram relatadas, entretanto, existe referência na literatura de morte súbita e achados de cardiotoxicidade por antimoniais pentavalentes (CHULAY; SPENCER; MUGANBI, 1985). O uso do antimoniato em alguns pacientes deste estudo já era contra indicado pela presença de cardiopatia, doença renal ou hepática; nesse contexto, um paciente com HIV-LV tinha feito o tratamento diretamente com anfotericina B lipossomal por apresentar insuficiência cardíaca; outros pacientes foram tratados previamente com antimoniato de N-metilglucamina ou desoxicolato de anfotericina B, sem, contudo apresentar sucesso na terapêutica anteriormente estabelecida.

As doses de anfotericina B lipossomal utilizadas nos pacientes com LV foram as mesmas preconizadas pelo Ministério da Saúde, recomendando este uma dose total de 20-21mg/kg, o que refletiu em boa resposta terapêutica, corroborado com a melhora dos parâmetros laboratoriais no período pós-terapia com a anfotericina B lipossomal, em consonância com outras observações (SINHA et al., 2010; SILVA et al., 2008; SUNDAR et al. 2003; 2008). A terapêutica eficaz com esta dosagem foi registrada em estudos feitos no Brasil (BERMAN, 1998; DAVIDSON, 1996) e em outros países (SINHA et al., 2010).

Trabalhos norteados com terapêutica baseada em variadas doses, doses baixas e dose única, já foram descritos (SEAMAN, 1995; SUNDAR et al., 2001; 2002; 2003; 2008), sendo observada boa resposta terapêutica. Há de se considerar que, a eficácia dos resultados obtidos em uma determinada área geográfica só pertence a esta, assim como doses efetivas e reações adversas em regiões onde essa droga foi testada podem não representar a mesma realidade para a doença em outras regiões.

O tratamento com anfotericina B lipossomal em pacientes com HIV- LV quase sempre é instituído após os pacientes apresentarem recidivas a tratamentos prévios, com antimoniato ou desoxicolato de anfotericina B. As doses de anfotericina B lipossomal utilizadas foram as descritas no Manual de Recomendações para o Tratamento da coinfeção *Leishmania*-HIV, sendo a dose total de 20-21mg/kg.

Foi observado neste estudo a presença de efeitos indesejáveis mínimos relacionados à infusão da anfotericina B lipossomal. Boa tolerância ao tratamento e a constatação de raros efeitos adversos já foram relatados (BERMAN 1998; SUNDAR et al 2010; TOLLEMAR; DURAJ; ERICZON 1990; WALSH et al., 1998). As reações adversas comprometeram tanto os pacientes que já estavam com o estado imunológico comprometido pela LV, assim como aqueles que já eram considerados suscetíveis, como os idosos, pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática e pacientes que apresentaram sintomas característicos de hipersensibilidade.

Houve uma evolução positiva no que se refere aos resultados dos exames laboratoriais após o tratamento com anfotericina B lipossomal, notando-se neste período elevação de hemoglobina, leucócitos e plaquetas, diminuição das transaminases hepáticas, em concordância com os resultados de Sinha et al. (2010), observando-se também a melhora clínica dos pacientes estudados, fato condizente

com outros autores que utilizaram dose mais baixas da anfotericina B lipossomal (SUNDAR et al., 2002; 2003; 2008).

A descrição da evolução dos pacientes deste estudo mostrou que a utilização da anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose visceral foi eficaz, mesmo considerando-se a amostragem constituída de um grupo de pacientes bastante heterogêneo do ponto de vista imunológico, como o caso dos pacientes com HIV. Os resultados indicam uma boa resposta terapêutica ao fármaco, incidindo em grande parte a cura clínica inicial.

Recidivas após o tratamento pela anfotericina B lipossomal estiveram presentes em pacientes que já tinham história de reincidências anteriores ao tratamento com desoxicolato de anfotericina B, sendo que a dose utilizada pode ter sido insuficiente, podendo assim ter prejudicado potencialmente a eficácia do tratamento. A maior parte das recidivas após o uso da lipossomal estiveram presentes naqueles com a comorbidade HIV-LV. Doses totais maiores já foram testadas com a finalidade de se evitar recidivas (DAVIDSON et al., 1994; RUSSO et al., 1996), no entanto após o tratamento, as mesmas não foram evitadas. Os estudos que testaram doses pequenas em curto tempo relatam cura parasitológica, mas os pacientes tiveram alterações renais, conforme atesta o trabalho de Davidson et al., (1996).

É observada a recorrência por reinfecção ou por reativação do mesmo parasito, que permanece em vários órgãos por má resposta ao tratamento. Isto se deve a cepas resistentes por resposta imunitária inadequada. Nota-se que a taxa de recorrências vem diminuindo após a instituição da terapêutica anti-retroviral potente (HAART) (RUSSO et al., 2003). Outro grande problema é a necessidade de se fazer esquema de manutenção no tratamento da LV em pacientes com HIV, para o qual infelizmente nenhum agente oral existe, sendo que neste caso o paciente fica mais suscetível às reações adversas pela medicação utilizada. Para determinar não só o tratamento, mas também a profilaxia para esta população, mais estudos são urgentemente necessários.

Recidiva e óbito ocorreram em pacientes que apresentavam comprometimento hematológico mais severo, o que certamente contribuiu para o desfecho desfavorável, considerando-se que estes apresentaram alterações significativas dos exames laboratoriais, como, por exemplo, o risco de hemorragias e infecções importantes. O desfecho clínico de pacientes com alguma comorbidade,

especialmente a leishmaniose conjugada com a infecção por HIV, corrobora com os resultados apresentados em outros estudos, destacando-se nestes que a coinfeção HIV-LV tende ao desfecho terapêutico desfavorável (recidivas) (LACHAUD et al., 2009; PINTADO et al., 2001; RUSSO et al., 1996).

Observou-se uma frequência maior de óbitos no sexo masculino e na faixa etária superior a quarenta anos. Tal fenômeno era previsível, tendo em vista a seleção de um maior número de pacientes desse sexo e desta faixa de idade para o estudo dos prontuários médicos. Ademais, a mediana observada constitui-se em um fator de gravidade no que se refere ao prognóstico da leishmaniose visceral. Assim, neste estudo, e para esta variável específica, o resultado foi condizente com outras descrições (BOTELHO; NATAL, 2009; COLLIN et al., 2004; OLIVEIRA et al., 2010; SOUZA et al., 2008). A maior gravidade da LV em pacientes com vigência de doenças de base contribuiu para esta evolução. A complicação mais observada entre os pacientes que foram a óbito foi infecção bacteriana, as infecções são complicações freqüentes no curso da leishmaniose visceral, são clinicamente documentadas nos pacientes internados, ocorrem em indivíduos de todas as idades independente da duração da doença e é descrita a um curso fatal da enfermidade, sendo assim sugere-se a coexistência de supressão imunológica com a inflamação o que determina paralisia imunológica ou inflamação grave (GUERREIRO et al., 1985; COSTA et al., 2010).

Embora o presente estudo apresente algumas limitações, como coleta de dados secundários de prontuários clínicos e um reduzido número de pacientes, os resultados revelam a ocorrência de mínimos eventos adversos e a boa eficácia da anfotericina B lipossomal. Considerando também que a casuística era constituída da maioria de pacientes graves e com fatores que poderiam evoluir para gravidade.

O relato desta experiência de serviço aponta para a necessidade de se ampliar os critérios de indicação do uso da anfotericina B lipossomal pelo Ministério da Saúde no Brasil, a despeito de seu elevado custo.

9 CONCLUSÕES

A maioria dos pacientes que fizeram uso da anfotericina B lipossomal para o tratamento da leishmaniose visceral era do sexo masculino, tinha mais de 40 anos e procedia do município de Campo Grande e apresentaram alguma comorbidade.

As manifestações clínicas que mais se destacaram foram: febre, hepatomegalia, esplenomegalia e palidez e as comorbidades mais frequentes foram: doença cardíaca, HIV-Aids, doença renal e diabetes.

Insuficiência renal aguda induzida pelo desoxicolato de anfotericina B; refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B; intolerância ao desoxicolato de anfotericina B; cardiopatia; hepatite crônica, transplante renal, refratariedade a anfotericina B e ao Glucantime® e câncer constituíram os motivos para o uso da anfotericina B lipossomal.

Tratamento prévio com antimoniato de N-metilglucamina, desoxicolato de anfotericina B e anfotericina B dispersão coloidal foi iniciado em 86,9% (53) dos pacientes.

Poucas reações adversas pós-infusão da anfotericina B lipossomal foram observadas, o uso desta medicação mostrou ser uma opção segura para o tratamento da LV.

A maioria dos pacientes evoluiu para cura, porém recidivas e óbitos ocorreram. Anemia e Aids foram fatores associados ao desfecho desfavorável e a infecção bacteriana foi a principal complicação e causa de óbito.

Deve-se ainda ser considerando o elevado percentual de pacientes graves, com idade acima > 40 anos e com comorbidades. Em pacientes sem sinais de gravidade/alerta a anfotericina B lipossomal é provavelmente ainda mais segura e eficaz, além de permitir menor tempo de internação hospitalar.

REFERÊNCIAS

ADEDOYIN, A.; SAWENSON, C.; BOLCSAK, L. E.; HELLMANN, A.; RADOWSKA, D.; HORWITH, G.; JANOFF, A. S.; BRANCH, R. A. A pharmacokinetic study amphotericin B lipid complex injection (Abelcet) in patients with definite or probable systemic fungal infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Pennsylvania, v. 44, n. 10, p. 2900-2902, Oct. 2000.

ALENCAR, J. E. **Calazar canino: Contribuição para o estudo da epidemiologia do calazar no Brasil**. 1956. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará/UFC Fortaleza 1956.

ALEXANDRINO-DE-OLIVEIRA, P.; SANTOS-OLIVEIRA, J. R.; DORVAL, M. E. C.; DA-COSTA, F. C. B.; PEREIRA, G. R. O. L.; CUNHA, R. V.; PANIAGO, A. M. M.; DA CRUZ, A. M. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in central-west Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 5, p. 692-697, Ago. 2010.

ALVAR, J.; GUTIÉRREZ-SOLAR, B.; MOLINA, R.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; GARCIA-CAMACHO, A.; MARTÍNEZ, P.; LAGUNA, F.; CERCENADO, E.; GALMES, A. Prevalence of *Leishmania* infection among AIDS patients. **The Lancet**, London, v. 339, n. 8806, p. 1427, Jun. 1992.

ALVARENGA, D. G.; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. S. V.; MONREAL, M. T. F. D. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 194-197, mar./abr. 2010.

ALVES, W. A. Reflexões sobre a qualidade do diagnóstico da leishmaniose visceral canina em inquéritos epidemiológicos: o caso da epidemia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 1993-1997. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 259 -265, fev. 2004.

ANTONIALLI, S. A. C.; TORRES, T. G.; PARANHOS FILHO, A. C.; TOLEZANO, J. E. Spatial analysis of American Visceral Leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State, Central Brazil. **Journal of Infection**, Sheffield, v. 54, n.5, p. 509-514, May 2007.

AYRES, M.; AYRES, Jr., M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S. **Bioestat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas biomédicas**. Belém: Sociedade Civil Mamiuará, 2007.

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**, Chicago, v. 154, n. 6, p.1003-1011, Dec. 1986.

BADARÓ, R.; DUARTE, M. I. S. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. v. 2, p. 1561-1590.

BARRAL, A.; BARRAL-NETO. Avaliação da resistência as drogas na leishmaniose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 27 supl 1, p. 251, 1994.

BERMAN, J. D. Chemotherapy of Leishmaniasis: recent advances in the treatment of visceral disease. **Current Opinion Infectious Diseases**, Londres, v. 11, n. 6, p. 707-710, Dec. 1998.

BERMAN, J. D. Human Leishmaniasis: Clinical, Diagnostic, and Chemotherapeutic Developments in the Last 10 Years. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 24, p. 684-703, Apr. 1997.

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose visceral**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 7. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Vigilância em Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. **Protocolo de Vigilância Epidemiológica, manejo clínico e aspectos laboratoriais para leishmaniose visceral**. Versão I. Santa Catarina, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfecção Leishmania-HIV**. Brasília, DF : Ministério da Saúde, 2011b.

BOLAERT, M.; RIJAL, S.; REGMI, S.; SINGH, R.; KARKI, B.; JACQUET, D.; CHAPPIOUS, F.; CAMPINO, L.; DESJEUX, P.; LE RAY, D.; KOIRALAS, S.; VAN DER STUYFT, P. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for

visceral leishmaniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Northbrook, v. 70, n. 1, p. 72-77, 2004.

BORGES, B. K. A.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C.; MAGALHÃES, D. F.; RIBEIRO, L. M. L.; FIÚZA, V. O. P. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 77-784, abr. 2008.

CALDAS, A. J. M.; COSTA, J.; AQUINO, D.; SILVA, A. A. M.; BARRAL-NETO, M.; BARRA, A. Are the difference in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral leishmaniasis. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 97, n. 3, p. 252-258, 2006.

CAMPO GRANDE (Município). Prefeitura Municipal. Secretaria Municipal de Saúde Pública. Coordenadoria de Controle de Zoonoses- CCZ. **Centro de Controle de Zoonoses-CCZ**. Disponível em: http://www.pmcg.ms.gov.br/sesau/canaisTexto?id_can=3436. Acesso em: 08 de agosto de 2011.

CHAGAS, E.; CUNHA, A. M.; FERREIRA, L. C.; DEANE, L.; DEANE, G.; GUIMARÃES, F. N.; PAUMGARTTEN, M. J.; SÁ, B. Leishmaniose visceral americana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, p. 89-229, jun. 1938.

CHULAY, J. D.; SPENCER, H. C.; MUGANBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Northbrook, v. 34, n. 4, p.702-709, Jul.1985.

CITADIN, F. R. **Leishmaniose Visceral: relato de três casos e revisão de literatura**. 2008. 53 f. Trabalho de conclusão de curso (Curso de graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

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

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

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, C. H. N.; WERNECK, G. L.; COSTA, D. L.; HOLANDA, T. A.; AGUIAR, G. B.; CARVALHO, A. S.; CAVALCANTI, J. C.; SANTOS, L. S. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? – A case control study.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Uberaba, n. 43, v. 4, p. 386-392, jul./ago, 2010.

COURA, J. R. **Síntese das doenças infecciosas e parasitárias.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

DAVIDSON, R. N.; SCOTT, A. M. R. C. P.; MAINI, M.; BRYCESON, A. D. M.; CROFT, S. L. Liposomal Amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. **The Lancet**, New York, v. 337, n. 8749, p. 1061-1062, May 1991.

DAVIDSON, R. N.; DI MARTINO, L.; GRADONI, L.; GIACCHINO, R.; RUSSO, R.; GAETA, G. B.; PEMPINELLO, R.; SCOTT, S.; RAIMONDI, F.; CASCIO, A.; PRESTILEO, T.; CALDEIRA, L.; WILKINSON, R. J.; BRYCESON, A. D. M. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. **Quarterly Journal of Medicine**, Oxford, v. 87, n. 2, p. 75-81, Feb. 1994.

DAVIDSON, R. N.; DI MARTINO, L.; GRADONI, L.; GIACCHINO, R.; GAETA, G. B.; PEMPINELLO, R.; SCOTTI, S.; CASCIO, A.; CASTAGNOLA, E.; MAISTO, A.; GRAMICCIA, M.; DI CAPRIO, D.; WILKINSON, R. J.; BRYCESON, A. D. Short course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (Ambisome). **Clinical Infectious Diseases**, London, v. 22, n. 6, p. 938-943, June 1996.

DI CARLI, G. A.; TASCA, T. **Métodos e técnicas para a identificação de parasitos do sangue.** In: DI CARLI, G. A. Parasitologia clínica: seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2007.

DESJEUX, P.; ALVAR, J. Leishmania/HIV coinfections: epidemiology in Europe. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, London, v. 97, Supl. 1, p. 3-15, 2003.

DIETZE, R.; MILAN, E. P.; BERMAN, J. D.; GROGL, M.; FALQUETO, A.; FEITOSA, T. F.; LUZ, K. G.; SUASSUNA, F. A. B.; MARINHO, L. A. C.; KSIONSKI, G. Treatment of Brazilian kala-azar with a short course of Amphocil (amphotericin B cholesterol dispersion). **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 17, p. 981-986, Dec. 1993.

DIETZE, R.; FAGUNDES, S. M. S.; BRITO, E. F.; MILAN, E. P.; FEITOSA, T. F.; SUASSUNA, F. A. B.; FONSHIFFREY, G.; KSIONSKI, G.; DEMBRE, J. Treatment of kala-azar in Brazil with Amphocil® (amphotericin B cholesterol dispersion) for 5 days. **Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 89, n. 3, p. 309-311, May/June 1995.

DIETZE, R.; CARVALHO, S. F. G. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina Tropical**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. v. 2, p. 65-84.

DIETZE, R. **Diagnóstico sorológico e parasitológico da leishmaniose visceral.** In: Informe final de la reunión de expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas. Rio de Janeiro: PANAFTOSA, 2006, p. 63-65.

DOURADO, Z. F.; SILVA, H. D.; SILVEIRA-LACERDA, E. P.; GARCIA-ZPATA, M. T. A. Panorama histórico do diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral até o surgimento dos testes imunocromatográficos (rK39). **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 36, n. 3, p. 205-214, set./dez. 2007.

EVANS, T. G.; TEIXEIRA, M. G.; MCAULIFFE, I. T.; VASCONCELOS, I.; VASCONCELOS, A. W.; SOUSA, A. A.; LIMA, J. W.; PEARSON, R. D. Epidemiology of visceral Leishmaniasis in Northeast Brazilian. **Journal of Infectious Diseases**, Boston, v. 166, n. 5, p. 1124-1132, Nov. 1992.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p.168-194, abr./jun. 2006.

FIELDING, R. M.; SINGER, A. W.; WANG, L.H.; BABBAR, S.; GUO, L. S. S. Relationship of pharmacokinetics and drug distribution in tissue to increased safety of amphotericin B colloidal dispersion in dogs. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, Pennsylvania, v. 36, p. 299-307, Feb. 1992.

FISCHER, C.; VOSS, A.; ENGEL, J. Development status of miltefosine as first oral drug in visceral and cutaneous leishmaniasis. **Medical Microbiology and Immunology**, Carolina do Sul, v. 190, n. 1-2, p. 85-87, Nov. 2001.

GENARO, O. Leishmaniose Tegumentar America/ Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D. P.; MELO, L.; GENARO, O.; LINARDO, P. M. P. (Ed). **Parasitologia humana**. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 36-72.

GIL, E. S.; CUNHA, L. C.; PAULA, J. R.; BEZERRA, J. C. B.; AGUIAR, F. A. Leishmaniose: arsenal terapêutico e alvos moleculares. **Vita et Sanitas**, Goiás, v. 1, n. 01, p. 90-115, 2007.

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

GRADONI, L.; SCALONE, A.; GRAMICCIA, M.; TROIANI, M. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in HIV-1-infected individuals in Italy. **AIDS**, San Francisco, v. 10, n. 7, p. 785-791, June 1996.

GUERREIRO, J.; RIBEIRO, S.; CARVALHO, E. M.; BADARÓ, R.; ROCHA, H. Infecção bacteriana em portadores de leishmaniose visceral. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, p. 447-452, out./dez. 1985.

HERWALDT, B. L.; BERMAN, J. D. Recommendations for Treating Leishmaniasis with Sodium Stibogluconate (Pentostam) and Review of Pertinent Clinical Studies

The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Northbrook, v. 46, n. 3, p. 296-306, Mar. 1992.

HOOSHMAND-RAD, R.; CHU, A.; GOTZ, V.; MORRIS, J.; BATTY, S.; FREIFELD, A. Use of amphotericin B lipid complex in elderly patients. **Journal of Infection**, Canadá, v. 50, n. 4, p. 277-287, May 2005.

JHA, T. K. Drug unresponsiveness and combination therapy for kalaazar. **Indian Journal of Medical Research**, New Dehli, v. 123, n. 3, p. 389-398, Mar. 2006.

KAN, V. L.; BENNETT, J. E.; AMANTEA, M. A.; SMOLSKIS, M. C.; MCMANUS, E.; GRASELA, D. M.; SHERMAN, J. W. Comparative safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex and amphotericin B desoxycholate in healthy male volunteers. **Journal of Infection Diseases**, Chicago, v. 164, n. 2, p. 418-421, Aug. 1991.

KLASTERSKY, J. Empirical antifungal therapy. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 23, n. 2, p. 105-112, Feb. 2004

LACHAUD, L.; BOURGEOIS, N.; PLOURDE, M.; LEPROHON, P.; BASTIEN, P.; OUELLETTE, M. Parasite Susceptibility to Amphotericin B in Failures of Treatment for Visceral Leishmaniasis in Patients Coinfected with HIV Type 1 and *Leishmania infantum*. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 48, n. 2, p. 16-22, Jan. 2009.

LINDOSO, J. A. L.; GOTO, H. Leishmaniose visceral: situação atual e perspectivas futuras. **Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA) informe mensal sobre agravos à saúde pública**, São Paulo, v. 3, n. 26, p. 7-11, fev. 2006.

LOPEZ-VELEZ, R.; PEREZ-MOLINA, J. A.; GUERRERO, A.; BAQUERO, F.; VILLARRUBIA, J.; ESCRIBANO, L.; BELLAS, C.; PERREZ-CORRAL, F.; ALVAR, J. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Illinois, v. 58, n. 4, p. 436-443, Apr. 1998.

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

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 32, n. 5, p. 449-460, set./out. 2006.

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

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. E.; CARVALHO, R. W. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro. **Parasitology Today**, v. 10, n. 1, p. 37-40, Jan. 1994.

MARZOCHI, M. C. A., MARZOCHI, K. B. F. Leishmanioses em áreas urbanas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 30, Supl 1, p. 162-165, 1997.

MATO GROSSO DO SUL (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. **Número de casos de Leishmaniose visceral**. Disponível em: http://www.saude.ms.gov.br/index.php?templat=vis&site=116&id_comp=634&id_reg=5409&voltar=lista&site_reg=116&id_comp_orig=634>. Acesso em: 25 mar. 2011.

MAURICIO, I. L.; STOHARD, J. R.; MILES, M. A. The strange case of *Leishmania chagasi*. **Parasitology Today**, Amsterdam, v. 16, n. 5, p. 188-189, May 2000.

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

MIGONE, L. E. Un caso de kala-azar a Asunción (Paraguay). **Bulletin of the Exotic Pathology Society**, n. 6, p. 118-120, 1913.

MIRANDA FILHO, D. B. Leishmaniose visceral e tegumentar. In: MELO, H. R. L. de al. **Condutas em doenças infecciosas**. 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2004. cap. 51, p. 569-577.

MORA-DUARTE, J.; BETTS, R.; ROTSTEIN, C.; COLOMBO, A. L.; THOMPSON-MOYA, L.; SMIETANA, J.; LUPINACCI, R.; SABLE, C.; KARTSONIS, N.; PERFECT, J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 347, n. 25, p. 2020-2029, Dec. 2002.

NASCIMENTO, M. D. S. B.; COSTA, J. M. L.; FIORI, B. I. P.; VIANA, J. M. C.; FILHO, M. S. G.; ALVIM, A. C.; BASTOS, A. C.; OTHON, C.; NAKATANI, M.; REED, S.; BADARÓ, R.; SILVA, A. R.; BURATTINI, M. N. Aspectos epidemiológicos determinantes na manutenção da leishmaniose visceral no estado do Maranhão – Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 29, n. 3, p. 233-240, maio-jun. 1996.

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

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

OLIVEIRA, A. L. L. de.; PANIAGO, A. M. M.; SANCHES, M. A.; DORVAL, M. E. C.; OSHIRO, E. T.; LEAL, C. R. B.; PAULA, F. H. de.; PEREIRA, L. G.; CUNHA, R. V. da.; BÓIA, M. N. Infecção assintomática em contactantes de pacientes com

leishmaniose visceral humana em Três Lagoas, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2827-2833, dez. 2008.

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

PALUMBO, E. Oral metilfosine treatment in children with visceral leishmaniasis: a brief review. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 12, n. 1, p. 2-4, Jan. 2008.

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

PINTADO, V.; MARTÍN-RABADÁN, P.; RIVERA, M. L.; MORENO, S.; BOUZA, E. Visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients. A comparative study. **Medicine**, v. 80, n. 1, p. 54-73, Jan. 2001.

PRASAD, R.; KUMAR, R.; JAISWAL, B. P.; SINGH, U. K. Miltefosine: An oral drug for Visceral Leishmaniasis. **The Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 71 n. 2, p. 143-144, Fev. 2004.

PRASAD, L. S.; SEN, S.; GANGULY, S. K. Renal involvement in kala-azar. **Indian Journal of Medicine Research**, New Delhi, v. 95 , p. 43-46, 1992.

RABELLO, A.; ORSINI, M.; DISH, J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, London, v. 97, Supl. 1, p. 17-28, Sept. 2003.

RATH, S.; TRIVELIN, L. A.; IMBRUITO, T. R.; TOMAZELA, D. M.; JESUS, M. N.; MARZAL, P. C. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da Arte. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 550-555, jan. 2003.

RIGO, R. S.; RIGO, L.; HONER, M. R. Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 48-54, jan./fev./mar. 2009.

ROSENTHAL, E.; MARTY, P.; POIZOT-MARTIN, I.; REYNES, J.; PRATLONG, F.; LAFEUILLADE, A.; JAUBERT, D.; BOULAT, O.; DEREURE, J.; GAMBARELLI, F. GESTAUT, JA.; DUJARDIN, P.; DELLAMONICA, P.; CASSUTO, JP. 1995. Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 89, n. 2, p. 159-162, March 1995.

RUSSO, R.; NIGRO, L. C.; MINNIT, S.; MONTINER, A.; GRADONI, L.; CALDEIRA, L.; DAVIDSON, R. N. Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patients: Treatment with

High Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome). **Journal of Infection**, Chicago, v. 32, n. 2, p. 133-137, Mar. 1996.

RUSSO, R.; NIGRO, L.; PANARELLO, G.; MONTINERI, A. Clinical survey of *Leishmania* /HIV co-infection in Catania, Italy: the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART). **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, London, v. 97, Supl. 1, p. 149-155, May 2003.

SAMPAIO, R. N. R.; NETTO, E. M.; FARIA, E. A.; SAMPAIO, J. H. D.; FREITAS, L. C.; MARSDEN, P. D. Morte súbita causada por Glucantime. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 63, n. 1, p. 35-37, 1988.

SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. D. Tratamento da forma mucosa de Leishmaniose sem resposta a Glucantime, com Anfotericina B lipossomal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 30, n. 2, p. 125-128, mar./abr. 1997.

SAWAYA, B. P.; BRIGGS, J.P.; SCHNERMANN. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. **Journal of the American Society of Nephrology**, Gainesville, v. 6, n. 2, p. 154-164, Aug.1995.

SEAMAN, J.; BOER, C.; WILKINSON, R.; JONG, J. de.; WILDE, E. de.; SONDRORP, E.; DAVODSON, R. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in the Treatment of Complicated KalaAzar Under Field Conditions. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 21, n. 1, p. 188-193, Jul. 1995.

SEAMAN, J.; MERCER, A. J.; SONDRORP, 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**, Amsterdan, v. 124, n. 7, p. 664-672, Apr. 1996.

SHERLOCK, I. Ecological Interactions of Visceral Leishmaniasis in the State of Bahia, Brazil. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 6, p. 671-683. Dec. 1996.

SILVA, A. R.; VIANA, G. M. C.; VARONIL, C.; PIRES, B. É o N-metilglucamina (Glucantime®) arma importante no controle da leishmaniose visceral (calazar) em nosso meio? In: 47ª REUNIÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA (SBPC) 1995, São Luís. **Resumos**. São Paulo: Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, 1995. p. 78.

SILVA, A. R.; VIANA, G. M. C.; NASCIMENTO, M. D. S. B.; COSTA, J. M. L. Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís-MA, anos depois. In: XXXII CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 1996, Goiânia. **Resumos**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1996. p.148.

SILVA, A. R. da.; TAUIL, P. L.; CAVALCANTE, M. N. S.; MEDEIROS, M. N.; PIRES, B. N.; DA GRAÇA, E.; GOLÇALVES, R. Situação epidemiológica da leishmaniose

visceral na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 4, p. 358-364, jul./ago. 2008.

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, abr. 2001.

SINHA, P. K.; RODDY, P.; PALMA, P. P.; KOCIEJOWSKI, A.; LIMA, M. A. N.; DAS, V. N. R.; GUPTA, J.; KUMAR, N.; MILTRA, G.; SAINT-SOUVER, J. F.; SEENA, S.; BALASEGARAM, M.; PARRÊNO.; PANDEY, K. Effectiveness and Safety of Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis under Routine Program Conditions in Bihar, India. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Illinois, v. 83, n. 2, p. 357-364, Aug. 2010.

SOARES-BEZERRA, R.; LEOAN, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, vol. 40, n. 2, p. 139-149, abr./jun. 2004.

SOUZA, R. G.; SANTOS, J. F.; RODRIGUES, H. G.; AVERIS-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.

STOLTZFUL, R. J.; EDWARD-RAJ, A.; DREYFUSS, M. L.; ALBONICO, M.; MONTRESOR, A.; THAPA, M. D.; WEST JR., K. P.; CHWAYA, H.; SAVIOLI, L.; TIELSCH, J. Clinical pallor is useful to detect severe anemia in populations where anemia is prevalent and severe. **The Journal of Nutrition**, v. 129, p. 1675-1684, 1999.

SUNDAR, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. **Tropical and Medicine International Health**. v. 6, n. 11, p. 849-854, Nov. 2001.

SUNDAR, S.; RAI, M. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, Washington, v. 9, n. 5, p. 951-958, Sept. 2002.

SUNDAR, S.; JHA, T. K.; THAKUR, C. P.; MISHRA, M.; SINGH, V. P.; BUFFELS, R. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 37, p. 800-804, Sept. 2003.

SUNDAR, S.; JHA, T. K.; THANKUR, C. P.; SINHA, P. K.; BHATTACHARYA, S. K. Injectable paramomycin for visceral leishmaniasis in India. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 356, n. 25, p. 2571-2581, Jun. 2007.

SUNDAR, S.; RAI, M.; CHAKRAVARTY, J.; AGARWAL, D.; AGARWAL, N.; VAILLANT, M.; OLLIARIO, P.; MURRAY, H. W. New treatment Approach in Indian

Visceral Leishmaniasis: Single-Dose Liposomal Amphotericin B Followed by Short-Course oral Miltefosine. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, v. 47, n. 8, p. 1000-1006, Oct. 2008.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTI, J.; AGARWAL, D.; MADHUKAR, R.; MURRAY, H. W. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 362, n. 6, p.504-12, Feb. 2010.

TOLLEMAR, J.; DURAJ, F.; ERICZON, B. G. Liposomal Amphotericin B treatment in a 9-month-old liver recipient. **Mycoses**, München, v. 33, n. p. 251-252, May 1990.

VERESS, B., OMER, A., SATIR, A. A.; EL HASSAN, A. M. Morphology of the spleen and lymph nodes in fatal visceral leishmaniasis. **Immunology**, v. 33, p. 605-610, Mar. 1977.

WALSH, T.; FINBERG, R. W.; ARNDT, C.; HIMENZ, J.; SCHWARTZ, C.; BODENDTEINER, D.; PAPPAS, P.; SEIBEL, N.; GREENBERG, R. N.; DUMER, S.; SCHUSTER, M.; HOLCENBERG, J. S. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 340, p. 764-771, Mar. 1999.

WALSH, T. J.; YELDANDL, V.; MCEVOY, M.; GONZALES, C.; CHANOCK, S.; FREIFELD, A.; SEIBEL, N. I.; WHITCOMB, P. O.; JARASINSKI, P.; BOSWELL, G.; BEERSKY, I.; ALAK, A.; BUELL, D.; BARRET, J.; WILSON, W. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Pennsylvania, v. 42, p. 2391-2398, Sept. 1998.

WERNECK, G. L.; BATISTA, M. S. A.; GOMES, J. R. B.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection**, Munich, v. 31, n. 3, p. 174-177, Mar. 2003.

WERNECK, G. L. Fórum: Expansão geográfica e urbanização da leishmaniose visceral no Brasil. introdução. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2937-2940, dez. 2008.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS EM PRONTUÁRIOS, REFERENTE AOS ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DO TRATAMENTO (PRÉ E PÓS TRATAMENTO COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL)

Dados pré tratamento**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome:

Nome da mãe:

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: _____

Idade: _____ () Meses () Anos

Peso: _____, _____ kg

Ocupação: _____

Endereço de procedência:

Município de residência: _____ UF: _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS (Descreva brevemente a história clínica do paciente como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros)

DADOS CLÍNICOS

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Exame Clínico:

- () Febre () Esplenomegalia () Hepatomegalia
 () Palidez () Arritmia cardíaca () Desnutrição grave
 () Icterícia () Fenômenos hemorrágicos () Edema generalizado
 () Vômitos () Diarréia () Outros: _____

Co-morbidade:

- () Ausente () Doença renal () HIV/AIDS () Doença cardíaca () Doença hepática

Infecção bacteriana associada: () Não () Sim

Especificar: _____

Outras: _____

Outros tratamentos específicos para LV:

() Virgem de tratamento

() Antimoniato de N-metil Glucamina:

Dosagem: _____ mg/Sb+5/kg/dia No de doses: _____ No de Esquemas: _____

() Desoxicolato de Anfotericina B:

Dosagem: _____ mg/kg/dia No de doses: _____ Dose total: _____

No de Esquemas: _____

() Outros: _____

Dosagem: _____ mg/kg/dia No de doses: _____ No de esquemas: _____

EXAMES COMPLEMENTARES PRÉ TRATAMENTO INESPECÍFICOS:

Hemácias: _____ x10⁶

Hematócrito: _____ %

Hemoglobina: _____ g/dL

Plaquetas: _____ mm³

Leucócitos: _____ mm³ S: (%) B: (%) L: (%) M: (%) E: (%) B: (%)

AST/TGO: _____ U/L

ALT/TGP: _____ U/L

Albumina: _____ g/dL Globulina: _____ g/dL

Bilirrubinas: Total: _____ mg/dL Direta: _____ mg/dL

Atividade de protrombina: _____ %

Uréia: _____ mg/dL

Creatinina: _____ mg/dL Potássio: _____ mmol/L

VHS na 1ª hora: _____ mm

Outros _____

EXAME PARASITOLÓGICO:

Aspirado de medula: Positivo () Negativo ()

Outros achados _____.

EXAME SOROLÓGICO:

RIFI (diluição): _____ ELISA: _____ Outros: _____

INDICAÇÃO DA ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

- () Insuficiência renal estabelecida
 () Transplantado renal
 () Refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B

Dose prescrita: _____mg/kg/dia Número de ampolas: _____

Dados pós tratamento

1º dia de lipossomal: _____

Dose total: _____

Dose por dia: _____

Último dia de lipossomal: _____

Dados clínicos pós última dose de Anfo B lipossomal

- () febre () Esplenomegalia () Hepatomegalia () palidez () arritmia cardíaca
 () desnutrição () icterícia () fenômenos hemorrágicos () edema generalizado ()
 vômito () diarreia () outros: _____

Dados laboratoriais pós tratamento

Hemácias: _____x10

Hematócrito: _____%

Hemoglobina: _____g/dl

Plaquetas: _____mm³Leucócitos: _____mm³

AST/TGO: _____U/L

ALT/TGP: _____U/L

Albumina: _____g/dl Globulina: _____g/dl

Bilirrubinas: Total: _____mg/dl Direta: _____mg/dl

Atividade de protrombina: _____%

Uréia: _____mg/dl

Creatinina: _____mg/dl

Potássio: _____mmol/L

Reação adversa á Anfo B lipossomal

sim, se sim qual(s)_____

não

Acompanhamento

Data do último atendimento:

Evolução

cura clínica inicial

cura clínica final

recidiva: quantas:

óbito data do óbito:

por LV

por outras causas

ANEXO A- CARTA DE LIBERAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS E DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MATO GROSSO DO SUL – UFMS.



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 1618 da Pesquisadora Natalia Lima dos Anjos intitulado "Uso de anfotericina B lipossomal no tratamento da Leishmaniose Visceral em um Hospital de referência", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 4 de março de 2010, encontrando-se de acordo com as resoluções normativas do Ministério da Saúde.

Prof.  Odair Pimentel Martins

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS

Campo Grande, 04 de março de 2010.

Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
<http://www.propp.ufms.br/bioetica/cep/>
bioetica@propp.ufms.br
fone 0XX67 345-7187

**ANEXO B- TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES
DE PRONTUÁRIOS EM PROJETO DE PESQUISA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL/UFMS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E
PARASITÁRIAS

**Título da Pesquisa: ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL NO TRATAMENTO
DA LEISHMANIOSE VISCERAL – EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA NO MATO GROSSO DO SUL**

Pesquisadora Responsável: Natalia Lima dos Anjos

Pesquisadora Responsável: Dr^a. Anamaria M. M. Paniago

Pesquisadora Colaboradora: Dr^a. Yvone Maia Brustoloni

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

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

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

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

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

Campo Grande-MS _____/_____/_____

Natalia Lima dos Anjos
Investigadora Principal