

ROSILENE ROCHA PALASSON

**LEISHMANIOSE VISCERAL E GESTAÇÃO:
ANÁLISE DE CASOS E TRANSMISSÃO VERTICAL NO
MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE, MS, BRASIL**

CAMPO GRANDE
2009

ROSILENE ROCHA PALASSON

**LEISHMANIOSE VISCERAL E GESTAÇÃO:
ANÁLISE DE CASOS E TRANSMISSÃO VERTICAL NO
MUNICÍPIO DE CAMPO GRANDE, MS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Antônio Figueiró-Filho

CAMPO GRANDE
2009

Folha de Aprovação

Rosilene Rocha Palasson

Leishmaniose visceral e gestação: Análise de casos e transmissão vertical no município de Campo Grande, MS, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre.

Resultado:

Campo Grande, MS, / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois tu me tens sido refúgio.

(Salmo 61:3)

Agradeço, de forma muito carinhosa, a minha mãe, por sua atuação no período de construção deste trabalho.

A minha família, pelo apoio e compreensão das minhas ausências.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ernesto Antônio Figueiró-Filho, pela paciência inesgotável e generosidade em compartilhar comigo seu conhecimento, sua experiência e seu tempo. Minha gratidão, sempre.

Aos meus Amigos e Companheiros, que de uma forma ou de outra contribuíram com sua amizade, sugestões efetivas e apoio nas diversas dificuldades enfrentadas ao trilhar este caminho.

A todos que ajudaram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

Ao programa de Pós-graduação Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, por meio de seus professores e funcionários, que possibilitaram a realização deste trabalho.

RESUMO

A leishmaniose visceral na gestação é considerada evento raro e as publicações dos casos existentes são importantes para elucidar as formas adequadas de manejo da doença, de modo a prevenir complicações à gestante e ao recém-nato. O objetivo deste estudo foi descrever os casos de leishmaniose visceral em gestantes ocorridos no município de Campo Grande, capital de Mato Grosso do Sul, Brasil, observando os fatores de risco epidemiológico e a taxa de transmissão vertical. Foram pesquisados 11 casos confirmados de gestantes diagnosticadas com a doença no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007. Trata-se de estudo transversal do tipo série de casos, descritivo, retrospectivo e observacional. A idade média das gestantes portadoras da doença foi de 21 ± 6 anos, variando entre 16 e 36 anos; 18% encontravam-se na segunda gestação, 67% no segundo trimestre de gravidez; a idade gestacional média foi de $26 \pm 10,4$ semanas. Os resultados dos exames laboratoriais na admissão mostraram-se alterados, com presença de anemia (100%), plaquetopenia (91%), inversão da relação albumina-globulina (63,7%) e pancitopenia. O método de diagnóstico utilizado foi a pesquisa do parasito em lâmina de aspirado de medula óssea (72,7%), associado ao teste de imunofluorescência indireta reagente. O medicamento de escolha para as participantes do estudo foi a anfotericina B, nas formas de desoxicolato (53%) ou lipossomal (47%). Entre os casos analisados, ocorreu um aborto na 17^a semana de gestação e uma morte materna após o parto. A taxa de transmissão vertical presumida de leishmaniose visceral foi de 27,3%. O estudo revelou a possibilidade de ocorrência de transmissão da mãe para o recém-nascido, cujas conseqüências incluem morte e prematuridade. Tais possibilidades enfatizam a necessidade de se realizar diagnóstico precoce, com instituição de terapia medicamentosa e acompanhamento intensivo com o objetivo de evitar complicações.

Palavras-chave: leishmaniose visceral, gestação, transmissão vertical, epidemiologia; calazar.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis in the gestational period is a rare event, and case reports are valuable in helping to assess suitable ways of managing the disease in order to prevent complications to mothers and neonates. The purpose of the present study was to describe cases of visceral leishmaniasis in pregnant women in Campo Grande, the capital city of Mato Grosso do Sul, in southwestern Brazil, taking into account epidemiological risk factors and the rate of vertical transmission. Eleven confirmed cases were investigated of pregnant women diagnosed with the disease from January 2001 to December 2007. This was a cross-sectional, descriptive, retrospective, observational case series study. The mean age of subjects was 21 ± 6 years, ranging from 16 to 36. As many as 18% were in their second pregnancy and 67% were in the second trimester of gestation. Mean gestational age was 26 ± 10.4 weeks. Laboratory tests at admission yielded abnormal results, indicative of anemia (100%), thrombocytopenia (91%), reversed albumin–globulin ratio (63.7%), and pancytopenia. Survey of the parasite in bone marrow aspirate slides was the diagnostic method (72.7%), in association with the indirect fluorescent antibody test (IFAT). The drug of choice was amphotericin B in desoxycolate (53%) or liposomal formulation (47%). Among the cases investigated, one miscarriage occurred in the 17th week of gestation and one mother died after giving birth (9%). The presumed vertical transmission rate of visceral leishmaniasis was 27.3%. The study revealed the potential occurrence of transmission from mothers to neonates, with death and premature birth among the possible outcomes—possibilities that underscore the need for early diagnosis, so that drug therapy and intensive follow-up can be instituted in order to prevent complications.

Keywords: visceral leishmaniasis, pregnancy, congenital transmission, vertical transmission, epidemiology, kala-azar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Mulheres com diagnóstico notificado de leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	29
Tabela 2 – Dados da história clínica de mulheres com diagnóstico notificado de leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	30
Tabela 3 – Diagnóstico, terapia instituída e acompanhamento de mulheres com diagnóstico notificado de leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	32
Tabela 4 – Evolução clínica e laboratorial de mulheres com diagnóstico notificado de leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	34
Tabela 5 – Dados da história clínica dos recém-nascidos de mulheres com diagnóstico notificado de leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	36
Tabela 6 – Evolução da leishmaniose visceral em mulheres com diagnóstico notificado durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	37
Tabela 7 – Fatores de risco, em termos de domicílio e contatos, aos quais estiveram expostas mulheres com diagnóstico de leishmaniose visceral notificado durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo evolutivo e epidemiológico do calazar	15
Figura 2 – Revisão da literatura nacional e estrangeira sobre casos registrados de leishmaniose visceral em gestantes	22
Figura 3 – Revisão da literatura sobre casos registrados de transmissão vertical, incluindo os de mães assintomáticas	23
Figura 4 – Sintomatologia presente em 11 mulheres diagnosticadas com leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007	31

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1. Epidemiologia da leishmaniose visceral	10
1.2. Ciclo de vida do agente etiológico	12
1.3. Manifestações clínicas	16
1.4. Diagnóstico laboratorial	17
1.5. Tratamento no Homem	18
1.6. Leishmaniose visceral e gestação	19
2 OBJETIVOS	24
3 MATERIAL E CASUÍSTICA	25
3.1. Tipo de pesquisa	25
3.2. Área de Estudo	25
3.3. Sujeitos da pesquisa	25
3.4. Análise estatística	28
4 RESULTADOS	29
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICES	61
ANEXOS	66

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose caracterizada como crônica, sistêmica e letal, incidente em regiões do Novo e Velho Mundo (Bern et al., 2007). A partir da década de 90 a LV reapareceu no mundo de forma preocupante, com aumento gradativo da letalidade (Brasil, 2006b). Relacionada epidemiologicamente a alto índice de animais no domicílio, regiões que ocorreram transformações ecológicas com perda de parte da cobertura vegetal, e condições precárias sócio-econômicas (Vieira; Coelho, 1998; Dantas-Torres; Brandão Filho, 2006; Sakru et al., 2006; Mestre; Fonte, 2007).

A incidência da forma visceral chega a 500.000 casos anuais. LV é considerada uma doença de grande impacto em saúde pública, caracterizada pela debilidade sistêmica, letalidade e caráter oportunista com altos índices em crianças, idosos e indivíduos com co-morbidades (Marty, 2005; WHO, 2005).

Os primeiros casos de LV registrados no país foram a partir de 1934, mas a primeira epidemia ocorreu em Sobral após 20 anos, (Contijo; Melo, 2004). Nos últimos dez anos a incidência nacional foi de dois casos por 100 mil habitantes, com média anual de 3.383 casos (Brasil, 2005).

A principal forma de transmissão é através da picada do vetor flebótomo *Lutzomyia longipalpis* ao homem, cães e outros animais como a raposa e marsupiais (Prata; Silva, 2005). Mas há outras formas de transmissão relatadas, inclusive a transmissão congênita (Meinecke et al., 1999; Boehme et al., 2006).

Uma recente revisão da literatura (Figueiró-Filho et al., 2004) apontou que em gestantes, a forma visceral da doença é pouco descrita, ressaltando a importância desse tema, e a falta de informações disponíveis, mesmo em livros-texto de doenças infecciosas, inferindo-se a possibilidade de subnotificação de casos. O tratamento no período gestacional é decisivo para diminuir as conseqüências à gestante e evitar a transmissão transplacentária (Brasil, 2005).

Dada a incidência da LV em gestantes e, conseqüentemente, dos relatos de casos publicados (Figuras 2 e 3), torna-se relevante elucidar a melhor forma de manejo da doença, prevenindo complicações tanto para as gestantes quanto para

seus recém-natos, não podendo, porém, ser negligenciada, devido ao risco de transmissão congênita, caso a infecção não seja tratada neste período (Gradoni et al., 1994; Kumar et al., 2001; Caldas et al. 2003).

Considerando-se que a doença é endêmica em Mato Grosso do Sul e que o município de Campo Grande, tem se destacado como centro urbano endêmico e de transmissão intensa da doença (Mato Grosso do Sul, 2007) no qual vem aumentando o número de casos, o presente trabalho propõe-se a estudar os casos existentes de LV em gestantes notificados nesse município, e estimar a frequência de transmissão vertical.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL

A LV, também conhecida como calazar, é doença crônica endêmica em 62 países do Novo e do Velho Mundo, sendo que 90% dos casos se concentram na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão, Etiópia e Brasil (Marty, 2005; Chappuis et al., 2007).

Autoridades sanitárias a consideram uma das principais doenças negligenciadas no mundo, principalmente a partir dos anos 1990, dada a elevação de sua incidência e frequência (Ahluwalia et al., 2004; WHO, 2008).

No Brasil a LV já foi confirmada em 19 estados. Dentre as cinco grandes regiões do território nacional, apenas na região Sul inexistente relato da doença, o que revela sua ampla distribuição geográfica no país. Sua ocorrência está associada com condições socioeconômicas precárias, dificuldade de acesso aos serviços de saúde e ao tratamento preconizado (Contijo; Melo, 2004). Antigamente doença rural, a LV se converteu em infecção encontrada nos grandes centros urbanos, fenômeno esse relacionado principalmente aos movimentos migratórios (Caldas et al., 2003; Brasil, 2005).

A partir de 1993, tornou-se evidente que no Brasil as leishmanioses eram muito mais prevalentes do que se suspeitava, e com tendência a elevação de sua incidência, para o que colaboram os desflorestamentos, as obras de represamento hidráulico, o desenvolvimento agrícola, as migrações para novas áreas, a

urbanização precária e também a interação observada entre essa infecção e a imunodeficiência adquirida (Rey, 2001; Brasil, 2006a).

Tal reconfiguração também é reflexo dos insuficientes investimentos em novas drogas e baixa utilização dos métodos diagnósticos existentes, sendo que os casos de infecção são em sua maioria identificados exclusivamente pelo setor público (Contijo; Melo, 2004). Outros fatores determinantes propícios para a presença do vetor incluem a disponibilidade de fontes alimentares, a arborização abundante em quintais, o acúmulo de lixo e a presença de criadouros e abrigos de animais (Dantas-Torres; Brandão-Filho 2006).

Na distribuição dos casos sobressai a região Norte, particularmente com os estados de Tocantins (16,5%) e Pará (6,1%); em segundo lugar, a região Nordeste, cujas maiores prevalências são as do Maranhão, Piauí e Ceará. A região Centro-Oeste é a terceira com a maior incidência, principalmente nas cidades sul-mato-grossenses de Três Lagoas e Campo Grande (Mato Grosso do Sul, 2007).

Dantas-Torres e Brandão-Filho (2006), em estudo sobre a expansão da LV em Pernambuco, relatam que a escassez de recursos e a falta de infra-estrutura dos serviços de saúde, principalmente em termos de diagnóstico, favorecem o ciclo vicioso entre a pobreza e a doença. Dentre os vários fatores que contribuíram para a disseminação da morbidade naquele estado, enfatizam o intenso fluxo migratório intermunicipal, que permite a introdução do agente causador, em áreas livres da doença; a ocupação desordenada do espaço físico; a capacidade de domiciliação do vetor e as más condições nutricionais da população, principalmente no caso de crianças do interior pernambucano. Tais fatores têm participação importante na mudança de padrão da doença, de especificamente rural para prevalente em municípios de grande e médio porte, principalmente em áreas com precariedade de infra-estrutura e de saneamento básico.

Enfatizando a relação entre leishmaniose e as condições de vida de pacientes com a infecção, um estudo empreendido em Belo Horizonte demonstrou, por meio de georreferenciamento de determinados eventos adversos à saúde, uma alta incidência dos casos da doença em regiões desfavorecidas, e baixas taxas de

incidência em áreas cuja população tem alto rendimento econômico (Caiffa et al., 2005).

Em Alagoas, um estudo abrangendo 530 pacientes predominantemente com menos de 15 anos revelou que a maioria provinha das regiões do Agreste, do Sertão e do leste do estado, com a tendência de expansão da doença para o litoral. Dentre os fatores que contribuíram para tal disseminação está a migração de moradores que se fazem acompanhar de seus animais domésticos (Pedrosa; Rocha, 2004).

Na região Centro Oeste, Mato Grosso do Sul é o Estado com maior incidência, de aproximadamente 9,1% (Brasil, 2006a). A doença se restringia aos municípios contíguos de Corumbá e Ladário até meados de 1990, mas a partir de 1995 passou a ser encontrada em 34 dos 78 municípios do estado. Três Lagoas e Campo Grande sofreram incrementos não só no número de casos, mas também nos coeficientes de incidência (Brasil, 2006a; Contijo; Melo, 2004; Oliveira et al., 2006).

O estudo de Oliveira et al. (2006), que descreveu a epidemiologia e as características clínicas dos casos da epidemia de 2000-2003 em Três Lagoas, constatou que a maioria ocorreu em crianças e idosos, e que o parasito isolado foi *Leishmania chagasi*. A doença foi mais prevalente em áreas periféricas urbanas, nas quais se localizava em bairros de baixa renda, desprovidos de saneamento básico. Nesses locais também foi possível identificar significativo desmatamento e presença de árvores frutíferas, com resultante deposição de matéria orgânica.

A expansão da LV humana também é realidade em outros estados do Centro-Oeste, sendo que em Mato Grosso tem havido alta incidência da doença na região metropolitana de Cuiabá, principalmente a partir de 1998. Segundo Mestre e Fontes (2007), o quadro é semelhante ao de outros estudos que verificaram nas periferias urbanas alto índice de animais por domicílio, destruição de ecótopos silvestres e precárias condições de saneamento básico, moradia e coleta de lixo.

1.2 CICLO DE VIDA DO AGENTE ETIOLÓGICO

A leishmaniose é causada por parasitos do gênero *Leishmania*, protozoário da família Trypanosomatidae, ordem Kinetoplastida (Rey, 2001; Oliveira, 2005).

O complexo *Leishmania donovani* é considerado o causador da LV humana. Embora se conte com uma classificação do parasito nas espécies *L. archibaldi*, *L. donovani*, *L. Infantum* e *L. chagasi*, diferenciadas segundo aspectos genéticos, moleculares e evolução histórica, há estudos que sugerem que se revise essa categorização, devido à falta de confiabilidade nos marcadores que distinguem *L. archibaldi* de *L. donovani*, propondo-se então que se considere apenas o complexo *L. donovani*. Outros estudos propõem considerar *L. infantum* como sinônimo de *L. chagasi* com base em perfis isoenzimáticos. Outros autores, porém, discordam dessa junção, respaldando-se em diferenças bioquímicas, portanto, mantendo a diferenciação entre essas duas últimas espécies (Medeiros et al., 2005; Lukes et al., 2007).

Os organismos do gênero *Leishmania* são exemplos de microrganismos com capacidade de infectar, multiplicar-se e manter-se no sistema fagocítico mononuclear, com respostas imunológicas no organismo hospedeiro (Medeiros et al., 2005; Chappuis et al., 2007). A capacidade em dividir-se nas células fagocitárias perpetua a infecção em vertebrados, a disseminação e multiplicação incontrolada são resultantes de supressão reversível e específica do sistema imune (Brasil 2006a). O parasito fagocitado pelo macrófago reproduz-se no interior deste e, por sua quantidade e destruição citoplasmática na célula hospedeira (Badaró; Duarte, 2005).

Os mecanismos de transmissão são, porém, idênticos, com ciclo muito semelhante ao longo do tubo digestivo dos vetores flebotomíneos (Oliveira, 2005). São duas as formas que o parasito apresenta durante seu ciclo vital: flagelada, extracelular promastigota e a amastigota, aflagelada e intracelular. O ciclo de vida da *Leishmania* tem o estágio no vetor (invertebrado) e no hospedeiro vertebrado (Prata e Silva, 2005) (Figura 1). Em todas as combinações de espécies de *Leishmania* e vetores estudadas, identificou-se a formação de um gel secretado pela forma promastigota à base de proteofosfoglicana filaminosa. A presença dessa substância desencadeia um evento de bloqueio das porções do tubo digestivo do inseto infectado, o qual passa a ter dificuldade em sugar o sangue, o que determina a necessidade de repastos demorados ou de várias tentativas de alimentação, aumentando as chances de transmissão do patógeno. Outro fator que determina o sucesso da infecção é a presença de maxadilán, um potente vasodilatador, e a ação

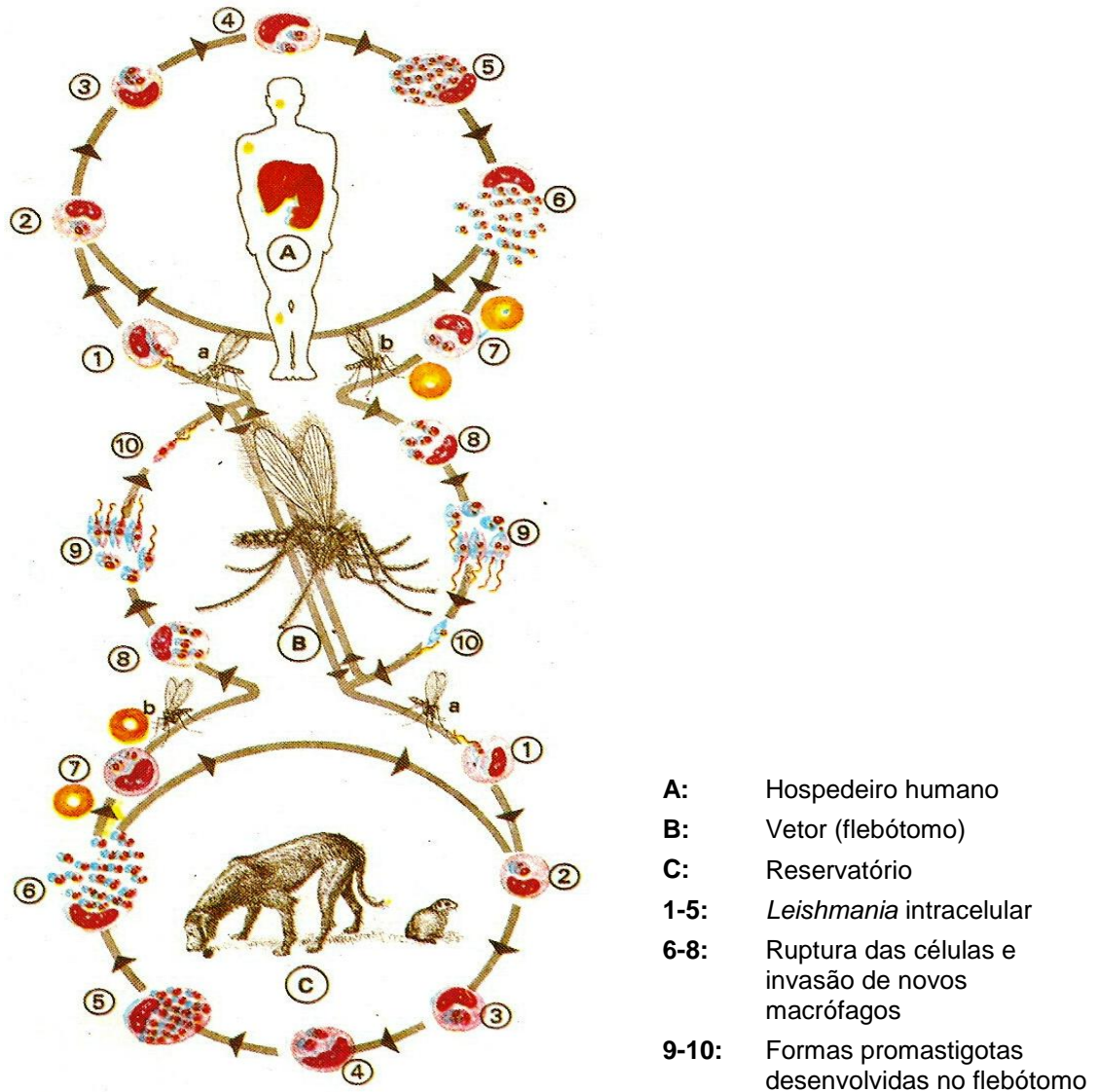
da saliva do flebotomíneo, os quais inibem a resposta inflamatória imunológica do hospedeiro (Oliveira, 2005).

Na LV o parasito apresenta tropismo pelo sistema fagocítico mononuclear de tecidos linfóides, como fígado, baço e medula óssea. Embora a doença tenha sido corretamente descrita em 1822, uma das dificuldades, ainda hoje, são os seus aspectos clínicos, que se confundem com os de outras doenças infecciosas e febris (Figueiró-Filho et al., 2004).

Toda a evolução do parasito tem como conseqüência a imunodepressão. Devido às alterações nos órgãos formadores e reguladores da composição sangüínea, freqüentemente ocorre anemia. O período de incubação é variável, sendo relatado na literatura mundial como de 10 dias a três anos. Em estudos realizados no Brasil, identificou-se um período de dois a quatro meses (Badaró; Duarte, 2005).

Os reservatórios na área urbana são os cães, considerados principais fonte de infecção. No ambiente silvestre são as raposas e os marsupiais (Brasil, 2006a).

No Brasil tem duas espécies de flebotomíneos envolvidos com a transmissão da doença, *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, sendo a primeira a principal (Prata; Silva, 2005). A fêmea desses insetos precisa de proteína encontrada no sangue para o desenvolvimento dos ovos. A preferência por ambientes úmidos e ricos em matéria orgânica está relacionada à fase larvária do vetor (Brasil, 2006a).



- A:** Hospedeiro humano
B: Vetor (flebotomo)
C: Reservatório
1-5: *Leishmania* intracelular
6-8: Ruptura das células e invasão de novos macrófagos
9-10: Formas promastigotas desenvolvidas no flebotomo

Figura 1 – Ciclo evolutivo e epidemiológico do calazar.
 Adaptado de Pierkarki (1961), *apud* Prata e Silva (2005, p. 1238).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da doença, segundo Medeiros et al. (2005), são a assintomática, a oligossintomática e a clássica. A assintomática por não apresentar sinais e sintomas, não necessita de tratamento. A forma oligossintomática geralmente se caracteriza por febre baixa, perda ponderal, adinamia e queixas inespecíficas, podendo evoluir para cura ou para o calazar clássico. A forma clássica, por sua vez, apresenta quadro arrastado em determinados casos, com febre intermitente ou contínua, anorexia, apatia, aumento do volume abdominal devido ao aumento do baço e do fígado, inicialmente mais perceptível no primeiro, embora de modo elástico e não-doloroso em ambos os órgãos. Quanto a anemia, muitas vezes com níveis bastante baixos de hemoglobina, devido à instalação lenta.

A resposta imunológica desempenha um papel muito importante, pois há correlação da doença com má nutrição ou doenças imunossupressoras. É provável que a patogenicidade do parasito, sua capacidade invasiva e seus tropismos interfiram também nas diferentes manifestações da doença. Outras características de risco são faixa etária abaixo de 10 anos, doenças como HIV e produção diminuída de interferon (Chappuis et al., 2007).

A infecção induz resposta imunológica tanto humoral quanto celular. A hipertrofia e hiperplasia do sistema macrofágico das vísceras é a razão da hepatoesplenomegalia, bem como das alterações da medula óssea. Ao fagocitar os parasitos que abandonam as células destruídas, quase todas as unidades se tornam infectadas. A consequência do aumento dos parasitos nos órgãos reflete-se no aumento do baço, que se congestiona por compressão dos capilares. As alterações hepáticas microscópicas resultam em hipertrofia das células de Kupffer, que provocam saliências no interior dos capilares sinusóides ou se aglomeram no interior de capilares (Hailu et al. 2005; Rey, 2001).

Os sintomas constantes são febre alta e intermitente, de 39,5 °C a 40 °C, hepatoesplenomegalia, anorexia e palidez cutâneo mucosa. Pode ocorrer epistaxe, assim como sangramento gengival (Badaró; Duarte, 2005).

1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O teste diagnóstico para detectar a LV, deve preferencialmente ser específico e apresentar alta sensibilidade, além de idealmente ter custo que permita acesso a população acometida. Os exames parasitológicos são considerados o padrão-ouro, entre eles o aspirado de medula óssea, linfonodos e ou biópsia hepática (Brasil, 2006a) Outro exame com demonstração da forma amastigota é o aspirado de baço, exame que, exige procedimentos especializados e leitura adequada da lâmina, liberados em alguns países, mas não recomendado no Brasil.(Chappuis et al., 2007; Babiker et al., 2007).

Utiliza-se rotineiramente a investigação do aspirado de medula óssea para identificação do parasito, mas apesar de alta especificidade a sensibilidade, deste exame, entre 53 a 86%, já o aspirado de nódulos linfáticos entre 53 a 65% (Siddig et al.,1988 *apud* Chappuis et al, 2007, p. 876). O método de amplificação do DNA do parasita, PCR, tem demonstrado sensibilidade de 94%, sendo considerado uma nova perspectiva para o diagnóstico da doença, mas há algumas restrições em relação ao método (Brasil, 2006a)

Segundo Gama et al. (2004) a presença de anticorpos anti-*Leishmania* sem sintomatologia não sugere investigação parasitológica ou tratamento específico. Na forma oligossintomática, a aspiração de medula óssea não contribui para a caracterização da doença.

Os testes sorológicos são utilizados com o objetivo de aumentar a agilidade, baratear o custo do diagnóstico e substituir os testes parasitológicos (Chappuis et al., 2007). Os mais utilizados são a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), o teste de aglutinação direta (DAT) e o Trald.

Embora a relativa sofisticação de procedimentos restrinja a utilização do DAT, este apresenta sensibilidade de 94,8% e especificidade de 85,9% (Chappuis et al., 2007). O antígeno rk39, uma proteína recombinante constituída de 289 aminoácidos que se repetem 5,5 vezes, material esse isolado da forma amastigota, pode ser identificado por tira de papel-filtro impregnada com nitrocelulose no método Trald (teste rápido anti-*Leishmania donovani*) (Dotis et al., 2003; Nascimento et al., 2005).

1.5 TRATAMENTO NO HOMEM

O estibogluconato de sódio (nome comercial: Pentostan), é desde os anos 40, considerado droga de primeira escolha para LV. Ultimamente, entretanto, vem aumentando a prevalência de resistência a esse composto, fazendo com que 37% a 64% dos pacientes vivenciem falhas no tratamento antimonial, principalmente na Índia e Sudão. Estudos relatam que o antimoniato já foi utilizado em diferentes doses, em concomitância com outras drogas, entre elas a aminosidina e a pentamidina. O aumento das doses pode representar um problema devido o aumento da toxicidade à droga (Olliaro et al., 2005).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2008), na Índia e Bangladesh, as famílias, na maioria das vezes, arcam com os custos do diagnóstico e tratamento medicamentoso da doença, ônus esse que culmina em tratamentos irregulares que facilitam o desenvolvimento de resistência à medicação.

No Brasil o derivado antimonial pentavalente (Sb^{5+}) utilizado é o antimoniato N-metil glucamina (nome comercial: Glucantime). No país, não há relatos de ausência de resposta ao tratamento ou de resistência à droga, que é distribuída pelo Ministério da Saúde. O principal efeito adverso é a cardiotoxicidade, advinda de distúrbio da repolarização ventricular. Entre outros efeitos colaterais, manifestados em menor intensidade, estão as queixas gastrointestinais e hepáticas (Dietze; Carvalho, 2003).

Uma droga anteriormente considerada complementar, mas utilizada atualmente como segunda opção de tratamento para LV é a anfotericina B, disponível em forma de desoxicolato e anfotericina B lipossomal. A eficácia das duas formas é comparável, com excelente atividade de destruição do parasito. O uso dessa droga é recomendado principalmente em situações de contra indicação ou refratariedade ao antimoniato pentavalente (Olliaro et al., 2005; Badaró; Duarte, 2005; Brasil, 2006b). Entretanto, apesar da anfotericina lipossomal apresentar menor toxicidade quando comparada ao desoxicolato de anfotericina B, seu custo é mais elevado, mesmo usando-se terapia de dose única, o que dificulta seu uso principalmente em regiões onde o tratamento muitas vezes é custeado pelo paciente e família (Jha et al., 2005; Olliaro et al., 2005; Brasil, 2006b).

1.6 LEISHMANIOSE VISCERAL E GESTAÇÃO

A doença pode se transmitir pela picada do vetor e também nas transfusões de sangue, nas relações sexuais, nos transplantes de órgãos (Boehme et al., 2006), no compartilhamento de agulhas contaminadas (principalmente por usuários de drogas) e da mãe à criança (transmissão congênita, também chamada transmissão vertical). Embora os sinais e sintomas clínicos típicos da LV sejam sempre os mesmos, a doença vem recentemente emergindo em novos cenários, por exemplo, em indivíduos infectados com HIV, em receptores de órgãos, em pacientes com doença renal crônica e em gestantes (Figueiró-Filho et al., 2004; Gaeta, 2004).

A transmissão transplacentária também já foi descrita experimentalmente com base em modelos de prenhez canina (Nuwayri-Salti; Fallah Khansa, 1985; Rosypal et al., 2005). Entretanto, Andrade et al. (2002) não confirmaram essa forma de transmissão nesses animais, sugerindo que aquela experimentalmente descrita por outros autores pode ter ocorrido no momento do parto. Apesar da consistência do estudo, a passagem transplacentária de vários parasitos, como tripanossomatídeos e helmintos, já foi confirmada em estudos experimentais diversos, utilizando modelos de prenhez canina (Krakowka, 1977; Harvey et al., 1988).

O primeiro caso publicado de LV em gestante, com transmissão vertical, data de 1926 e ocorreu na Índia, como relatam Low e Cooke (1926). Esses autores descrevem a dificuldade em confirmar o diagnóstico da doença nessa paciente e no recém-nascido, embora na época a doença tenha sido identificada em amostra esplênica da gestante, e o tratamento realizado após o parto, com antimoniato pentavalente.

Outros casos de transmissão vertical de LV ocorreram em mães assintomáticas em países não-endêmicos. Essas pacientes, no entanto, haviam viajado para regiões de risco durante período de férias (Blanc; Robert, 1984; Meinecke et al., 1999; Boehme et al., 2006).

Na Itália, Pagliano et al. (2005) identificaram uma série de cinco casos de gestantes, sendo quatro primigestas e uma secundigesta, cujas crianças nasceram a termo e sem complicações. Comprovou-se a identificação de anticorpos nos recém-

nascidos, indicando a transmissão passiva, mas após seis meses os exames negativaram. As crianças foram acompanhadas por 24 meses após o parto e não apresentaram nenhuma anormalidade, aventando-se, porém, a hipótese de ter ocorrido transmissão vertical dos anticorpos (Pagliano et al., 2005).

Outro relato de caso (Silveira et al., 2003) é o de uma secundigesta de 19 anos, brasileira, que apresentara sinais e sintomas clínicos de LV por cinco meses, sendo o diagnóstico alcançado apenas na 24^a semana de gestação. A paciente procedia do interior da Bahia e se confirmaram outros casos da doença na mesma rua em que residia. Entrou em trabalho de parto após o 5^o dia de tratamento com antimonial pentavalente e o feto pré-termo faleceu um dia após o parto, sem que se pudesse confirmar o diagnóstico da doença.

Outro estudo (Kumar et al., 2001) descreve uma gestante indiana de 29 anos que apresentava a doença, embora o diagnóstico tenha sido tardiamente confirmado. Mãe e feto morreram. A necropsia confirmou a presença do parasito em vários tecidos da gestante, mas não em tecidos fetais.

Um caso de criança com LV congênita foi relatado na Alemanha (Meinecke et al., 1999), sendo que até 1995 apenas oito casos haviam sido descritos. A criança tinha 16 meses e não havia saído do país. Os contatos familiares foram examinados e apenas a mãe era portadora positiva de anticorpos anti-*Leishmania*, embora apresentasse assintomática. De fato, a mãe relatou haver viajado a países mediterrâneos, o que reforça a possibilidade de haver ocorrido transmissão vertical.

Em epidemia de LV no Sudão, foram identificados dois casos da doença congênita, um deles em criança de sete meses apresentando sinais clínicos e forma amastigota de *Leishmania* em aspirado de medula óssea. Com o óbito do paciente, detectaram-se na autópsia parasitos em tecidos do pulmão, dos rins e do timo. Em outro caso, um feto de cinco meses que também não sobreviveu, constatou-se a presença de parasitos na placenta (Eltoum et al., 1992).

Segundo Mantovani et al. (2005), os casos documentados de LV congênita são raros, provavelmente pelo início tardio das manifestações clínicas na criança, quando já não é mais possível distinguir entre infecção congênita e adquirida, a não ser que a partir do nascimento o paciente permaneça em área não endêmica. Na

revisão realizada por esses autores, foram identificados nove casos, oito dos quais eram pacientes que residiam em áreas não endêmicas.

Não foi observada associação entre a precocidade das manifestações clínicas na mãe durante a gestação e um melhor ou pior prognóstico para a criança. Nos dois casos de óbito da criança, as mães haviam apresentado a doença no segundo e terceiro trimestres da gestação. A transmissão congênita é possível não somente em consequência da doença durante a gravidez, mas também pela transmissão intra-uterina da mãe assintomática à criança ou durante o trabalho de parto (Boehme et al., 2006; Mantovani et al., 2005).

Boehme et al. (2006) concluem que em áreas endêmicas os casos de LV congênita não podem ser distinguidos dos casos de infecção transmitida por vetor durante o primeiro ano de vida. Esses autores consideram que a transmissão congênita pode ocorrer durante o trabalho de parto ou pelo contato do recém-nascido com o sangue da mãe, ou ainda por infecção transplacentária.

Considerações importantes devem ser feitas quanto aos fármacos disponíveis para tratamento da doença em gestantes. Dispõe-se de relato do uso de antimônio pentavalente no segundo trimestre de gestação, com 850 mg/dia, sem efeitos adversos fetais e com parto a termo de criança sem alterações e livre da doença (Utili et al., 1995). No entanto, tal descrição é única até o momento, e os casos de gestantes tratadas com terapêutica anti-*Leishmania* são escassos.

No Brasil, a partir de 2006 a anfotericina B é a droga de escolha para o tratamento da LV em pacientes grávidas, recomendando-se doses de 1 mg/kg/dia durante 14 a 20 dias consecutivos, concordando com estudos Internacionais (Thakur et al., 1993; Gradoni et al., 1994; Kumar et al., 2001; Mueller et al., 2006; Brasil, 2006b). Além dos benefícios evidentes de minorar a possibilidade de restrição do crescimento fetal, parto pré-termo, aborto ou mortes perinatais precoces, a instituição precoce do tratamento para LV durante a gravidez colabora para melhores resultados perinatais (Amato Neto; Henriques, 2005).

Data de publicação	Autores	Localização dos casos	Numero de Casos	Drogas utilizadas	Período	Leishmaniose visceral congênita
1926	Low; Cooke	Índia	1	Antimoniato	Pós-parto	Sim
1955	Banerji	Índia	1	Antimoniato	Gestante	Sim
1984	Blanc; Robert	França	1	NR	NR	Sim
1987	Mittal et al.	Índia	1	NR		Sim
1988	Nyakundi et al.	Sudão	1	NR	NR	Sim
1988	Yadav et al.	Índia	1	NR	Pós-parto	Sim
1992	Eltoum et al.	Sudão	2	Antimoniato	2.º trimestre	Sim/aborto
1992	Elamin et al.	Sudão	1	NR	3.º trimestre	Sim
1993	Thakur et al.	Índia	5	Anfotericina B	2.º e 3.º trimestres	Não
1994	Gradoni et al.	Itália	1	Anfotericina B lipossomal	3.º trimestre	Não
1995	Utili et al.	Itália	1	Antimoniato	2.º trimestre	Não
1995	Moraes et al.	Brasil	1	Antimoniato	3.º trimestre	Não
2001	Kumar et al.	Índia	2	Anfotericina B	3.º trimestre	Não
2001	Viana et al.	Brasil	2	Antimoniato	3.º trimestre	Não
2003	Silveira et al.	Brasil	1	Antimoniato	3.º trimestre	Não
2003	Caldas et al.	Brasil	1	Anfotericina B	1.º trimestre	Não
2005	Pagliano et al.	Itália	5	Anfotericina B lipossomal	1.º e 2.º trimestres	Não
2006	Muller et al.	Índia	39	Antimoniato / Anfotericina B lipossomal	1.º, 2.º e 3.º trimestres	NR
2007	Vieira <i>et al.</i>	Brasil	1	Antimoniato	3.º trimestre	NR
2008	Figueiró-Filho et al.	Brasil	5	Anfotericina B lipossomal	2.º trimestre	NR
				Anfotericina B lipossomal	3.º trimestre	NR
				Anfotericina B lipossomal	2.º trimestre	Não
				Anfotericina B lipossomal	3.º trimestre	Não
				Antimoniato	Pós-parto	Não

Figura 2 – Revisão da literatura sobre casos de leishmaniose visceral em gestantes.

NR: não relatado.

Data de publicação	Autores	Numero De Casos	Localização dos casos	Mãe		Recém-nascido	
				Sintomas	Tratamento	Tratamento	Evolução
1926	Low; Cooke	1	Inglaterra	Sim	Não	Sim	Cura
1955	Banerji	2	Índia	Sim	Não	Sim	Cura
1984	Blanc; Robert	3	França	Sim	Não	Sim	Cura
1987	Mittal et al.	4	Índia	Sim	Não	Sim	Cura
1988	Nyakundi et al.	5	Quênia	Sim	Não	Sim	Cura
1988	Yadav et al.	6	Índia	Sim	Não	Sim	Cura
1992	Eltoum et al.	7-8	Sudão	Sim	Não	Sim	Óbito
1992	Elamin; Omer	9	Sudão	Sim	Não	Sim	Óbito
1996	Sharma et al.	10	Índia	Não	Não	Sim	Cura
1999	Meinecke et al.	11	Alemanha	Não	Não	Sim	Cura
2006	Boehme et al.	12	Alemanha	Não	Não	Sim	Cura

Figura 3 – Revisão da literatura sobre casos de transmissão vertical, incluindo os de mães assintomáticas.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Descrever os casos de leishmaniose visceral em mulheres no ciclo gravídico-puerperal ocorridos no município de Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007, observando características epidemiológicas e a ocorrência de transmissão vertical.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Identificar a frequência de mulheres portadoras de leishmaniose visceral durante o ciclo gravídico-puerperal.
- b) Descrever os casos da doença em gestantes.
- c) Identificar características epidemiológicas.
- d) Verificar a ocorrência de transmissão vertical de leishmaniose visceral.

3 MATERIAL E CASUÍSTICA

3.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de estudo transversal do tipo uma série histórica de casos, descritivo, retrospectivo e observacional (Hochman et al., 2005) de casos de gestantes com diagnóstico de LV confirmado no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007 no município de Campo Grande, estado de Mato Grosso do Sul.

3.2 Área de Estudo

O município de Campo Grande, tem uma área de 8 118,0 km², apresenta atualmente cerca de 742 mil habitantes. Seu clima é tropical típico, com duas estações bem definidas (quente e úmida no verão, fria e seca no inverno), com precipitação máxima no verão e com a estação seca coincidindo com o inverno (Campo Grande, 2008; IBGE, 2007). A cidade possui uma rede básica composta de 58 Unidades Básicas Urbanas, incluindo equipes de Saúde da Família. Na zona rural são quatro Unidades Básicas. Além de nove centros regionais com atendimento 24 horas, Policlínicas Odontológicas, Centros de Especialidades Médicas, Centro de Zoonose e demais serviços de média e alta complexidade. Os hospitais considerados de referência ao atendimento público são Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Hospital Regional Rosa Pedrossian e Santa Casa de Misericórdia.

3.3 SUJEITOS DA PESQUISA

Os casos incluídos neste estudo foram identificados ao se proceder à revisão de todos os casos confirmados de LV em mulheres em idade fértil registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) na Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul (SES-MS) no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2007.

Após identificação dos casos, analisando todos os casos de mulheres em idade fértil e com a doença confirmada, ocorreu a busca ativa das pacientes e seus recém-nascidos, estabelecendo-se contato direto em domicílio, nos variados distritos e regiões do município. Também se analisou retrospectivamente os prontuários médicos do período de internação das gestantes e seus recém-nascidos, após sua autorização.

Os dados de prontuários referentes ao período de internação foram coletados em dois hospitais da cidade: o Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e o Hospital Regional Rosa Pedrossian, após solicitar autorização das respectivas diretorias clínicas. Os dados de dois recém-nascidos não foram disponibilizados por um terceiro serviço de saúde do município, cuja diretoria clínica indeferiu o pedido de estudo de prontuários.

Todas as pacientes identificadas foram convidadas a participar do estudo, sendo a aceitação expressa na forma de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em que autorizaram a pesquisa das informações (Apêndice A) em seus prontuários. Os responsáveis pelas crianças menores de um ano também assinaram o TCLE autorizando a pesquisa de dados em prontuários. No seguimento do estudo, a vontade e decisão da mãe ou do responsável pela criança foram respeitadas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, assim como o TCLE, conforme parecer n.º 1024, de 28 de setembro de 2007 (Anexo A).

Elaborou-se um formulário para a coleta de informações, abrangendo dados de identificação das gestantes, história gineco-obstétrica, dados clínicos, laboratoriais e de tratamento no período da internação e dados sobre a condição socioeconômica e epidemiológica das áreas em que residiam. O resultado da maioria dos exames de pesquisa direta do parasito em lâminas de esfregaço delgado do aspirado de medula óssea ou a cultura foram confirmados pelo Laboratório de Parasitologia do Departamento de Patologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Quanto às crianças, foram investigadas as condições de nascimento, os dados clínicos, laboratoriais e de tratamento no período de internação (Apêndice B).

Os critérios de inclusão adotados foram:

- gravidez confirmada;
- resultado positivo em algum teste confirmatório de infecção por pesquisa do parasito *Leishmania* em lâminas de esfregaço delgado coradas pela técnica de Giemsa, confeccionadas com sangue medular ou cultura em meio específico ou sorologia por reação de imunofluorescência indireta (RIFI), a partir de 1:80 (Brasil 2006a) ;
- manifestações e exames clínico e laboratoriais compatíveis com LV: hepatoesplenomegalia, febre, emagrecimento, anemia e alterações de albumina e globulinas.

Definiram-se como critérios de exclusão:

- presença de qualquer doença crônica que confundisse o quadro diagnóstico de LV;
- presença de co-infecção com HIV positivo.

Foram adotadas as seguintes definições de termos:

- **Idade fértil:** Período compreendido dos 15 aos 49 anos (Formiga Filho, 2001).
- **Puerpério:** Período em que ocorrem modificações locais e sistêmicas no organismo materno (Mello; Neme, 2006). Considerou-se como puerpério imediato a fase de até duas horas após a dequitação; como puerpério mediato a fase que vai do final do imediato até o 10º dia; como puerpério tardio a que se estende do 11º dia até o reinício dos ciclos menstruais nas não-lactantes e até a sexta à oitava semana nas lactantes.
- **Óbito fetal:** Morte de um produto da concepção antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe, independentemente da duração da gravidez (Pereira, 2005).

- **Óbito perinatal:** Considerado a partir das 22 semanas completas (154 dias) de gestação (época em que o peso de nascimento é normalmente de 500 g) e terminando sete dias completos após o nascimento (Pereira, 2005).
- **Óbito neonatal:** Ocorrido desde o nascimento e até as quatro primeiras semanas completas de vida depois do nascimento. As mortes neonatais podem ser subdivididas em mortes neonatais precoces, que ocorrem durante os primeiros sete dias de vida, e tardias, que ocorrem após o sétimo dia, mas antes de 28 dias completos de vida (Pereira, 2005).
- **Infecção congênita:** Transmissão vertical da mãe para o embrião ou feto no período intra-uterino e infecção perinatal ocorrida no intraparto ou no pós-parto imediato. Também se consideraram como de transmissão vertical os casos em que a criança apresentou quadro clínico associado ao diagnóstico laboratorial específico e a realização de tratamento da doença (Coutinho; Joaquim, 2006).

Os dados foram analisados considerando-se porcentagens simples. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram expressas como médias \pm 1 desvio-padrão.

4 RESULTADOS

Foram identificadas 81 mulheres em idade fértil (13 a 45 anos) com diagnóstico confirmado de LV sintomática no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2007. Destas, 13 (16%) eram mulheres em período fértil com a doença confirmada durante a gestação ou no pós-parto. Nesse grupo, quatro pacientes se encontravam no período puerperal imediato e nove estavam gestando, mas duas foram excluídas do estudo devido doença crônica e co-infecção com HIV. No presente estudo foram considerados 11 casos, sete dos quais ocorreram durante a gestação e quatro no período puerperal. Nas quatro puérperas, os sinais e sintomas tiveram início no período gestacional sendo confirmada a infecção após o parto. Todas as pacientes procediam de Campo Grande.

A Tabela 1 descreve a distribuição anual dos casos da doença nessas pacientes.

Tabela 1 – Mulheres com diagnóstico confirmado de LV durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

Ano	Caso	Idade	N	%
2004	1	18	4	30,0
	2	36		
	3	21		
	4	21		
2005	5	24	5	38,0
	6	19		
	7	18		
	8	17		
	9	26		
2006	10	17	1	9,0
2007	11	21	3	23,0
	12	16		
	13			
Total			13	100,0

A idade das pacientes variou de 16 a 36 anos, com média de 21 ± 6 anos, durante o período de diagnóstico da doença, estando 54% na adolescência.

Sete pacientes (64%) encontravam-se na segunda gestação, uma na primeira (9%) e três (27,3%) já haviam tido duas ou mais gestações. A média para o grupo foi, portanto, de duas gestações.

Dois pacientes (18%) receberam o diagnóstico da doença no primeiro trimestre da gestação, uma (9%) no segundo, seis (54%) no terceiro, e duas (18%) após o parto. A média da idade gestacional no momento do diagnóstico foi de $26 \pm 10,4$ semanas (Tabela 2).

Tabela 2 – Dados da história clínica de mulheres com diagnóstico confirmado de LV durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

Caso	Idade	Gestações	Paridade	Aborto anterior	Idade gestacional no diagnóstico (semanas)
1	18	2	1	0	26
2	36	2	1	0	PP
3	21	-	-	-	PP
4	24	4	3	0	29
5	19	2	1	0	11,5
6	18	2	1	0	8,5
7	17	2	1	0	35
8	26	1	1	-	PP
9	17	2	1	-	23
10	21	2	0	1	28
11	16	1	0	0	PP

PP: pós-parto.

Quanto às manifestações clínicas registradas para o grupo pesquisado (Figura 4), todas as pacientes amostradas apresentaram febre, e hepatoesplenomegalia esteve presente em cinco mulheres (45,5%), perda de peso e dor abdominal ocorreu em quatro (36,4%) e três (27,3%) relataram astenia e dor lombar. Embora menos freqüentes, porém, não menos importantes, outros sinais e sintomas abrangendo diarreia, anemia, cefaléia e mucosas hipocoradas perfizeram 18,2%.

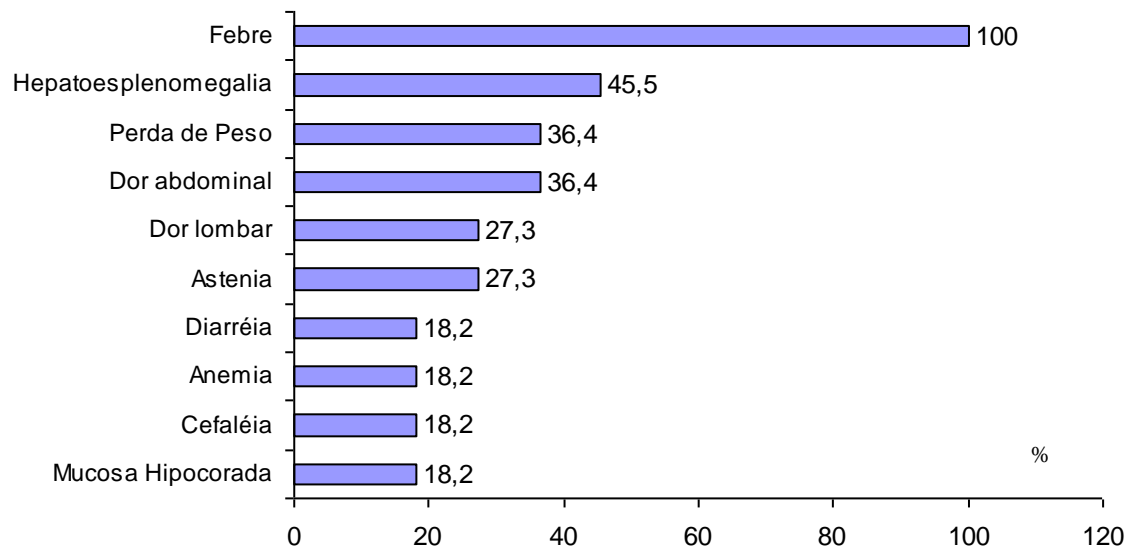


Figura 4 – Manifestações clínicas presentes nas mulheres diagnosticadas com LV durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença foi em média de 60 dias. A presença de sinais e sintomas sugestivos de LV ocorreu em todos os 11 casos.

A sorologia (RIFI) para LV revelou positividade em 100% dos casos.

A pesquisa direta do parasito em tecido medular realizou-se em nove (81,8%) dos casos. A cultura positiva no meio específico foi identificada em cinco mulheres (45,4%), três casos o resultado foi negativo e três não encontrou-se o exame. Uma paciente teve a confirmação da doença pela sorologia, manifestações clínicas e resposta terapêutica satisfatória.

A terapia medicamentosa administrada ao grupo de gestantes consistiu exclusivamente em Anfotericina B. Quatro casos (36,4%) fizeram uso de Anfotericina B na forma desoxicolato de anfotericina e em três (27,3%) utilizou-se a Anfotericina B lipossomal.

As pacientes com doença identificada no puerpério foram tratadas com antimoniato pentavalente. Excetuando-se uma paciente que foi a óbito (*Caso 4*), todas evoluíram para cura com o tratamento instituído. Não houve relato de recidiva (Tabela 3).

Tabela 3 – Exames realizados para o diagnóstico de LV, terapia instituída e acompanhamento das mulheres durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

Caso	Intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico (dias)	Pesquisa Direta do parasito em sangue medular	Cultura	Sorologia (RIFI)	Sintomatologia	Terapia	Evolução
1	75	Positivo	Positivo	+	Sim	L-anf. B	Cura
2	60	Positivo	NE	+	Sim	Sb ⁺⁵	Cura
3	240	Positivo	NE	+	Sim	Sb ⁺⁵	Cura
4	60	Positivo	Positivo	+	Sim	D-anf. B	Óbito
5	35	Positivo	Positivo	+	Sim	D-anf. B	Cura
6	30	Negativo	Negativo	+	Sim	D-anf. B	Cura
7	7	Positivo	Positivo	+	Sim	L-anf. B	Cura
8	-	Positivo	Positivo	+	Sim	Sb ⁺⁵	Cura
9	20	Positivo	Negativo	+	Sim	D-anf. B	Cura
10	14	Positivo	Negativo	+	Sim	L-anf. B	Cura
11	60	NE	NE	+	Sim	Sb ⁺⁵	Cura

RIFI = reação de imunofluorescência indireta; NR = não realizado; NE = Não Encontrado

L-anf. B: anfotericina B lipossomal; D-anf. B: desoxicolato sódico de anfotericina B; Sb⁺⁵: antimoniato pentavalente.

O tamanho médio do baço à palpação em rebordo costal esquerdo (RCE) na internação das pacientes foi de $5,7 \pm 2,2$ cm. Após a alta, oito (72,7%) das pacientes não mais apresentavam baço palpável. O tamanho médio do fígado, palpável no rebordo costal direito (RCD), quando da internação foi de $5,3 \pm 2,5$ cm. Na alta, seis (54,5%) das pacientes apresentavam fígado palpável a 2 cm do RCD e cinco (45,5%) não o apresentavam palpável.

A dosagem da hemoglobina no dia da internação foi em média de $8,2 \pm 0,8$ g/dL, com melhora após tratamento, exceto no caso em que ocorreu o óbito. O valor médio da hemoglobina no momento da alta foi de $9,7 \pm 1,6$ g/dL.

Os resultados leucocitários foram em média de $3,7 \pm 1,6 \times 10^3$ células/mm³ na internação e de $6,0 \pm 2,8 \times 10^3$ células/mm³ na alta. A média da contagem de plaquetas foi de $74,7 \pm 36 \times 10^3$ células/mm³ na admissão e de $178 \pm 67,4 \times 10^3$ células/mm³ na alta. Quanto à relação albumina–globulina a média foi de 0,8 na admissão e de 1,3 na alta. A média da velocidade de hemossedimentação (VHS) foi de 99 ± 29 mm/h na internação e na alta de $74,8 \pm 21,9$ mm/h (Tabela 4).

A idade gestacional média de nascimento foi 34 ± 7 semanas. Cinco das 11 mulheres (45,4%) pariram a termo, e três (27,3%) tiveram a gestação interrompida antes de completar 38 semanas. Dois (18%) nascimentos pré-termo ocorreram com 31 semanas e um (9%) com 36 semanas e seis dias. Ocorreu um caso de aborto com 17 semanas de gestação. A maioria dos recém nascidos apresentou a avaliação inicial, sistema de pontuação Apgar, com resultado acima de sete. Demonstrando adaptação imediata à vida extra-uterina considerada adequada e o índice de Apgar no quinto minuto acima de 8. A média de altura ao nascer foi $46 \pm$ cm. O peso médio foi $2\,270 \pm 1$ quilo. Sete dos recém-nascidos não receberam tratamento para LV; três foram tratados com Anfotericina B lipossomal devido à presença de sinais e sintomas da doença e resultado sorológico positivo (Tabela 5).

Tabela 4 – Dados clínicos e laboratoriais de mulheres com diagnóstico confirmado de LV durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

	Baço (cm)		Fígado (cm)		Hemoglobina (g/dL)		Leucócitos (cél./mm ³)		Plaquetas (10 ³ cél./mm ³)		Relação A/G		VHS	
	Admissão	Alta	Admissão	Alta	Admissão	Alta	Admissão	Alta	Admissão	Alta	Admissão	Alta	Admissão	Alta
1	10	1,5	10	3	6,4	9,1	1 000	3 800	59	185	0,7	0,1	90	90
2	6	0	8	2	8,3	8,3	1 600	7 200	80	200	0,4	1,56	130	75
3	3	0	1	0	8,3	9,6	2 200	2 800	78	102	-	-	128	-
4	4,5	-	6	-	8,2	7,6	2 400	4 000	34	12	0,7	-	52	-
5	6	0	5	2	7,4	8,2	2 200	6 300	101	200	0,4	0,7	110	75
6	6	0	-	0	9,0	8,4	3 800	3 900	72	80	-	-	-	-
7	3	0	3	0	9,0	11,1	3 800	6 100	72	289	0,6	1	84	95
8	8		4	-	-	-	-	-	76	263	-	-	-	-
9	4	0	6	2	8,7	8,7	2 700	8 000	77	176	2,6	0,9	-	39
10	4,5	0	6	2	-	11,3	-	5 700	-	150	-	2,23	-	-
11	6	0	4	2	8,2	12,4	3 900	9 600	34	83,4	0,79	1,56	-	-

Tabela 5 – Dados clínicos dos recém-nascidos de mulheres com diagnóstico confirmado de LV durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

Casos	Idade gestacional no nascimento (semanas)	Apgar de 1.º minuto	Apgar de 5.º minuto	Altura (cm)	Peso (g)	Tratamento do recém-nascido	Evolução Final
1	38	9	10	48,0	2 995	Não	Termo
2	38	9	10	47,5	3 680	Não	Termo
3	-	-	-	-	-	-	-
4	31	6	9	-	1 630	Sim	Prematuro
5	17	-	-	-	Aborto	Não	Aborto
6	38	8	9	46,0	2 980	Não	Termo
7	36	8	9	46,5	2 740	Sim	Prematuro
8	36	-	-	45,0	2.465	Não	Prematuro
9	31	7	8	45,0	1 760	Sim	Prematuro
10	38	9	10	44,0	2 430	Não	Termo
11	38	9	10	47,0	2 755	Não	Termo

O intervalo entre o tratamento e o parto foi em média de 23 dias. Houve quatro casos de mães sintomáticas tratadas, sem possível transmissão vertical para o filho (27,2%). Mães sintomáticas tratadas e com possível transmissão vertical em três casos(27,2%), e mães sintomáticas não tratadas na gestação e sem transmissão vertical foram quatro (36,4%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Evolução dos casos identificados com LV em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

Caso	Intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico (dias)	Idade gestacional no diagnóstico (semanas)	Intervalo entre tratamento e parto (dias)	Evolução			Idade gestacional no nascimento (semanas)
				Sintomática	Tratamento	Transmissão	
1	75	26	68	Sim	Sim	Não	38
2	60	PP	PP	Sim	Sim	Não	38
3	240	PP	PP	Sim	Sim	Não	-
4	60	29	7	Sim	Sim	Provável	31
5	35	11,5	16	Sim	Sim	NA	17
6	30	8,5	15	Sim	Sim	Não	38
7	7	35	8	Sim	Sim	Provável	37
8	90	PP	PP	Sim	Sim	Não	36
9	20	23	15	Sim	Sim	Provável	31
10	14	28	60	Sim	Sim	Não	38
11	60	PP	PP	Sim	Sim	Não	38

PP: pós-parto; NA: não avaliado

Todas as participantes do estudo residiam na zona urbana do município, sendo que cinco (45%) residiam em bairros melhor localizados, apresentando asfalto, arborização e casas de alvenaria. As outras seis (55%) moravam em áreas consideradas periféricas, tipicamente sem asfalto, com grande número de terrenos baldios com árvores frutíferas e extensas áreas verdes nas cercanias.

Das gestantes avaliadas, 63,7% sete mulheres relataram a presença de cães na vizinhança e sete (63,7%) afirmaram desconhecer contato prévio com conhecidos ou parentes próximos portadores de LV (Tabela 7).

Tabela 7 – Características epidemiológicas obtidas em mulheres com diagnóstico de LV confirmado durante o ciclo gravídico-puerperal em Campo Grande, MS, no período de janeiro 2001 a dezembro de 2007.

	Presença de cães no domicílio		Presença de cães no peridomicílio		Existência de conhecido ou parente próximo com LV	
	N	%	N	%	N	%
Sim	4	36,4	7	63,7	1	9,1
Não	4	36,4	1	9,1	7	63,7
Sem resposta	3	27,2	3	36,4	3	27,2
Total	11	100,0	11	100,0	11	100,0

Descrição dos casos: as informações mais relevantes sobre cada caso são expostas a seguir:

Caso 1: Gestante com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea e em cultura. Teve a confirmação de LV na 26ª semana. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 75 dias. Procurou o serviço de saúde após início de febre, dor abdominal, hiporexia e cefaléia. Não apresentou doenças prévias ou referentes na gestação. Tratada por 21 dias com esquema de Anfotericina B lipossomal, apresentou otite, mastoidite, insuficiência hepática e pancitopenia. Na 31ª semana de gestação apresentou oligoâmnio relativo. Parto a termo, normal, com recém-nascido pesando 2 995 g. O resultado da sorologia para LV, do recém nascido, foi não reagente. Apresentou infecção perinatal, onfalite, com descrição de coto umbilical cruento, esfacelado, odor fétido e pústulas em face, sendo necessário realizar tratamento com antibiótico.

Caso 2: Paciente com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea. O diagnóstico da doença ocorreu no puerpério mediato. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 60 dias. Procurou o serviço de saúde apresentando febre e astenia. Tratada por 20 dias com esquema de antimoniato pentavalente (Glucantime), sendo 11 dias em regime de internação e nove dias ambulatorialmente. Durante o tratamento medicamentoso há registro de toxicidade cardíaca com taquicardia leve. Parto a termo, cesáreo, com recém-nascido pesando 3 680 g, sem sinais clínicos ou laboratoriais de LV. Foi suspenso o aleitamento materno logo após a confirmação do diagnóstico materno.

Caso 3: Paciente com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea. O diagnóstico da doença

ocorreu no puerpério mediato. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 240 dias. A paciente apresentou queixa de febre durante os nove meses de gestação e emagrecimento a partir do sexto mês. Procurou o serviço de saúde logo após o parto, pois os sinais e sintomas não melhoravam. Foi tratada com antimoniato pentavalente (Glucantime). Não há registro de dados da criança (prontuário não encontrado).

Caso 4: Gestante com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea e em cultura. Confirmada a LV na 29^a semana. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 60 dias. Procurou o serviço de saúde apresentando história de febre com duração de dois meses. Tratada por sete dias com esquema de desoxicolato de Anfotericina B. Havia descrição de pielonefrite, além de hipertensão arterial em gestações anteriores. A ultrassonografia obstétrica após dez dias apresentou oligoâmnio absoluto, índice de líquido amniótico (ILA) inferior a 2 cm, e placenta anterior lateral esquerda de grau 1. Devido a piora do quadro geral da paciente, optou-se pela resolução da gravidez. Entretanto, após o parto a paciente foi transferida para o Centro de Tratamento Intensivo (CTI), indo a óbito depois de dois dias. No atestado de óbito constam como *causa mortis*: anemia, hemorragia múltipla, discrasia sangüínea, plaquetopenia e LV. Parto prematuro, cesáreo, com recém-nascido pesando 1 630 g, apresentando ao nascimento apnéia, fígado palpável a 1 cm do rebordo costal direito, leucócitos $8,7 \times 10^2/\text{mm}^3$, hemoglobina de 12,5 g/dL e hematócrito a 38,5%. A criança permaneceu internada 48 dias e nesse período foi administrado tratamento com Anfotericina B por 28 dias. Após ter sido instituído o tratamento, a pesquisa de *Leishmania* em aspirado de medula óssea foi negativa.

Caso 5: Gestante com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea e em cultura. LV confirmada em meados da 11^a semana. Tempo de sintomatologia anterior ao parto: 35 dias. Procurou o serviço de saúde apresentando história de febre intermitente, cefaléia, vômito e diarreia. Tratada por 16 dias com esquema de Anfotericina B, sofreu aborto espontâneo 27 dias após a identificação da doença. No registro do laudo da anatomia havia o registro de feto compatível a 17^a semanas, anoxia fetal e maceração leve (Grau I).

Caso 6: Gestante com sorologia reagente e diagnóstico clínico de LV em meados da 8ª semana. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 30 dias. Procurou o serviço de saúde com emagrecimento, febre e fraqueza. Foi tratada por 21 dias com esquema de Anfotericina B lipossomal, inicialmente hospitalizada, porém, em vista da solicitação de alta, o tratamento foi finalizado no serviço ambulatorial. Parto a termo, normal, com recém-nascido pesando 2 430g, sem sinais de LV. A criança não teve acompanhamento para a realização de exames, por dificuldades da família em retornar ao serviço de saúde. Quando procurada no presente estudo, a mãe informou que a criança apresentou febre irregular, além de falta de apetite, sendo então encaminhada para investigação. Realizada a sorologia pela RIFI aos dois anos e seis meses de idade, o resultado foi negativo para LV, mas procedeu-se tratamento para pneumonia.

Caso 7: Gestante com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea e em cultura. Confirmação de LV na 35ª semana. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: sete dias. Procurou o serviço de saúde apresentando febre e dor à palpação em hipocôndrio direito e esquerdo. Foi tratada por 14 dias com esquema de Anfotericina B lipossomal. Apresentou dispnéia, miocardiopatia tóxica. Parto prematuro, cesáreo, com recém-nascido pesando 2 740g, com provável LV. A criança apresentou reação leucemóide, taquipnéia e hipótese diagnóstica de infecção neonatal, sendo tratada com Anfotericina B lipossomal.

Caso 8: Paciente com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea e em cultura. A doença foi confirmada no puerpério mediato. Procurou o serviço de saúde apresentando febre. Tratada por oito dias com esquema de antimoniato pentavalente (Glucantime). A criança nasceu a termo, pesando 2.465g, altura de 45cm sem apresentar sinais e sintomas de LV.

Caso 9: Gestante com sorologia reagente e diagnóstico parasitológico positivo na pesquisa direta do parasito em aspirado de medula óssea. LV confirmada na 23ª semana. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 20 dias. Procurou o serviço de saúde com febre e dor abdominal com irradiação lombar. Foi tratada por 28 dias com esquema de Anfotericina B. Parto prematuro, cesáreo, com recém-

nascido pesando 1 760 g, com provável LV. A criança apresentou-se séptica, com instabilidade hemodinâmica, distúrbio metabólico e fígado palpável. Foi realizado tratamento com Anfotericina B por 21 dias. Segundo a família, a paciente não tinha moradia ou renda fixa e era usuária de drogas ilícitas. Quanto à criança, faleceu após alta hospitalar no primeiro ano de vida, por causas externas.

Caso 10: Gestante com sorologia reagente de LV na 28ª semana. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 14 dias. Procurou o serviço de saúde apresentando história de febre e perda de peso, 10 quilos, hepatoesplenomegalia. Foi tratada por 26 dias total, o tratamento foi suspenso por duas vezes, após 7 dias de uso com esquema de desoxicolato de anfotericina B, apresentou nefropatia, pancitopenia, hipocalcemia severa, sendo necessário intervalo e após melhora dos eventos adversos administrou-se anfotericina B lipossomal. Parto a termo, normal, com recém-nascido pesando 2 430 g, sem sinais e sintomas de LV. A criança apresentou malformação genética, com ausência do pé direito. Foi realizado acompanhamento do caso no serviço de Genética Infantil do Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande.

Caso 11: Paciente com diagnóstico sorológico e manifestações clínicas de LV no puerpério mediato. Tempo de sintomatologia anterior ao diagnóstico: 60 dias. Procurou o serviço de saúde apresentando queixa de febre e dor abdominal. Foi internada para tratamento por sete dias com esquema de antimoniato pentavalente (Glucantime). Parto a termo, normal, com recém-nascido pesando 2 755 g, sem LV. Não houve relato de sintomatologia e o exame sorológico para LV foi não reagente.

5 DISCUSSÃO

Na literatura não há descrição da frequência de LV em gestante e sim os relatos de casos nos países considerados endêmicos com afirmação da pouca elucidação desse evento (Gradoni et al. 1994; Utili et al. 1995; Figueiró-Filho et al. 2004) A partir da literatura mencionada essa casuística é a segunda maior em número de casos.

Considerando a média anual de 32.942 mulheres gestantes no município (Campo Grande, 2008), a incidência dos casos de LV proporcionalmente em gestantes foi de 1 : 17.738 , valor que difere do encontrado por Pagliano et al. (2005), que em período semelhante identificaram cinco casos, correspondendo a uma incidência de 1 : 83 000 em região da Itália. Os autores são da opinião de que embora o risco de aquisição da LV em gestantes não seja maior que o verificado na população geral, a gravidade da doença instituída poderá ser ameaçadora à vida materna, com repercussões negativas para o feto.

Os primeiros registros de LV em gestantes foram publicados por Low e Cooke em 1926. Os primeiros casos disponíveis na literatura do Brasil foram identificados no período de 1995 a 2000 (Moraes et al., 1995; Silveira et al., 2003). Em Mato Grosso do Sul, o primeiro registro de caso data de 2004 (Figueiró-Filho et al., 2004).

Antes do presente estudo, a literatura nacional descrevia 11 casos de gestantes com LV, sendo um da Bahia, um do Rio Grande do Norte, três do Maranhão, um da Paraíba e cinco de Mato Grosso do Sul (Moraes et al., 1995; Viana et al., 2001; Silveira et al., 2003; Caldas et al., 2003; Vieira et al., 2007; Figueiró-Filho et al., 2008). Na literatura, há uma amostra maior que a do atual estudo, a pesquisa de Mueller et al. (2006), os quais, analisando retrospectivamente um período de 16 meses, identificaram 39 casos de gestantes com LV no Sudão, embora apontem a dificuldade encontrada para recolher a história de todos os casos, dos quais não descrevem as manifestações clínicas e os dados laboratoriais, mas enfatizam principalmente o tipo de tratamento realizado.

Na presente casuística o ano de 2005 revelou-se particularmente crítico, por apresentar cinco gestantes com a doença, incluindo uma notificação de morte materna devido a essa causa. Este foi o segundo caso de óbito materno pela doença registrado na literatura, havendo apresentado semelhança com o primeiro caso relatado por Moraes et al. (1995) quanto à gravidade do estado da gestante quando da internação, embora diferindo no tratamento instituído.

Dentre os casos de LV na gravidez aqui analisados, seis (54%) ocorreram em gestantes adolescentes (período compreendido dos 10 aos 19 anos, segundo a OMS), o que implica, segundo a literatura, maior risco obstétrico, principalmente devido à prematuridade, ao baixo peso no nascimento e à possibilidade de anemia e complicações relativas ao parto (Lippi; Machado, 2005). Casos de adolescentes portadoras de LV durante a gestação são relatados principalmente no Brasil, Sudão e Itália (Gradoni et al., 1994; Moraes et al., 1995; Silveira et al., 2003; Mueller et al., 2006; Vieira et al., 2007).

Quanto à paridade, 18,2% da presente amostra foi de primigestas e 63,6% de gestantes na segunda gravidez. Esses resultados diferem da descrição de Pagliano et al. (2005), na qual a maioria da amostra foi constituída de primigestas. Todavia, os dados do presente estudo quanto à paridade são concordantes com os relatados por Mueller et al. (2006), em cuja série de casos a maioria era constituída de secundigestas, o que sugeriu aos autores a hipótese de que mulheres primíparas não estejam mais sujeitas às infecções parasitárias.

Dentre os casos aqui relatados, houve um episódio de aborto. A gestação encontrava-se no segundo trimestre e a perda ocorreu dias após a identificação da doença. Eltoun et al. (1992), recomendam aproveitar a oportunidade para avaliar microscopicamente a placenta e o feto com o objetivo de verificar a presença do parasito ou alterações desencadeadas pela doença. De fato, a análise histopatológica da placenta em gestante com a doença, principalmente em regiões endêmicas, possibilita elucidar possíveis transmissões intra-uterinas (Moraes et al., 1995; Caldas et al., 2003).

Low e Cooke (1926), Eltoun et al. (1992), Thakur et al. (1993) e Viana et al. (2001) também descrevem evolução não satisfatória para partos pré-termo,

questionando a não instituição precoce de tratamento para LV durante a gravidez. Embora não tenha havido abortamentos nesses casos, a adversidade dos resultados perinatais é comparável à da presente casuística.

Episódios de abortamento associados à LV durante a gravidez foram descritos em Bangladesh, em comunidade rural, acometendo mulheres de famílias pobres (Ahluwalia et al., 2004). Os autores aventaram a hipótese de que a infecção pode ter causado prejuízos às gestantes, com conseqüente evolução para abortamento ou perda perinatal precoce. Mueller et al. (2006), por sua vez, não atribuíram à doença a ocorrência de abortos espontâneos no primeiro e segundo trimestres de gravidez na série de casos que investigaram, propondo como explicação o uso de estibogluconato de sódio.

No presente estudo, seis gestantes (54%) foram diagnosticadas como portadoras da doença no terceiro trimestre. Nesse grupo estão as duas gestantes que evoluíram de forma mais grave, incluindo o caso de óbito materno. Há de fato maior incidência de identificação da doença no terceiro trimestre gestacional, principalmente nos casos descritos no Brasil (Viana et al., 2001; Silveira et al., 2003). Para isso colaboram o início tardio do pré-natal pelas gestantes e as dificuldades do serviço de saúde em diagnosticar precocemente a infecção. Tais dificuldades são também relatadas por outros autores (Thakur et al., 1993; Gradoni et al., 1994; Kumar et al., 2001; Mueller et al., 2006).

As principais manifestações clínicas observadas no presente estudo condizem com as constatadas na literatura, incluindo febre, perda de peso e hepatoesplenomegalia (Gradoni et al., 1994; Utili et al., 1995; Kumar et al., 2001; Silveira et al., 2003; Caldas et al., 2003; Vieira et al., 2007). A febre foi a primeira queixa encontrada nas pacientes aqui descritas, em concordância com outros relatos.

No entanto, Chappuis et al. (2007) afirmam que a apresentação clínica, embora similar nas diferentes regiões endêmicas, pode apresentar diferenças. Na amostra não houve relato de nódulos linfáticos aumentados, nem queixas relacionadas a plaquetopenia, como descrito por Eltoum et al. (1992), assim como de epistaxe ou alterações como escleras ictéricas, referidas por Silveira et al. (2003).

Considerando as fases da doença (Brasil, 2006a), os casos incluídos no estudo se encontravam na fase inicial, uma vez que as pacientes apresentaram febre, palidez cutâneo-mucosa e baço palpável a 5 cm do rebordo costal esquerdo, além de início de tratamento com outros antimicrobianos, pois a doença é confundida, particularmente nessa fase, com outras infecções.

O período de estado caracteriza-se por febre irregular, emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento de hepatoesplenomegalia, quadro que geralmente se arrasta por dois meses, associado ao comprometimento geral (Prata, Silva, 2005; Coutinho, Joaquim, 2005). No curso evolutivo da doença podem ocorrer complicações concomitantes, de natureza infecciosa bacteriana (Brasil, 2006a), o que foi encontrado em apenas um caso.

Os exames laboratoriais revelaram alterações que Prata e Silva (2005) classificam como clássicas, tais como anemia, hematócrito abaixo do normal, aumento da velocidade de hemossedimentação, plaquetopenia abaixo de 100 células/mm³, baixos valores de albumina no sangue e elevação das globulinas, portanto, com relação albumina–globulina invertida. Os leucócitos apresentavam valores diminuídos já na admissão. Essas alterações são descritas também em outros casos relatados na literatura (Eltoum et al., 1992; Gradoni et al., 1994; Moraes et al., 1995; Silveira et al., 2003; Caldas et al., 2003; Pagliano et al., 2005).

O método de diagnóstico utilizado no maior número de casos (9) foi a pesquisa direta de *Leishmania* em aspirado de medula óssea, associado a 100% de positividade na sorologia pela RIFI.

Diversos estudos descrevem a utilização do aspirado de medula óssea como primeira escolha para gestantes (Yadav et al., 1989; Silveira et al., 2003; Kumar et al., 2001; Pagliano et al., 2005), embora isso não seja consenso em todos os países. Em estudo no Sudão (Mueller et al., 2006), os casos em gestantes foram identificados por aspirado de nódulo linfático e pelos testes sorológicos de aglutinação direta (DAT) e Trald com rK39. O único relato de aspirado de baço para confirmação da doença em gestantes foi o de Low e Cooke (1926). Já o aspirado linfonodal raramente é considerado opção de escolha para o diagnóstico da doença (Babiker et al., 2007).

Realizar o tratamento medicamentoso precocemente nas gestantes portadoras de LV é consenso na literatura. Entretanto, em relação à droga de escolha para as gestantes ainda há controvérsia nos estudos realizados (Utili et al., 1995; Kumar et al., 2001; Figueiró-Filho et al., 2004; Pagliano et al., 2005).

Eltoum et al. (1992) relatam administração de antimoniato de sódio mas descrevem transmissão vertical da doença ao recém-nascido e recidiva na mãe. Diferentemente, Utili et al. (1995) registram tratamento de paciente na 24^a semana de gestação com antimoniato, sem eventos adversos, efeitos teratogênicos ou sinais de toxicidade ao feto.

No presente estudo, todos os casos identificados durante a gestação foram tratados com Anfotericina B. Dentre estes, em um que se iniciou tratamento com Anfotericina B coloidal, houve a necessidade de mudança da droga, pois durante o período do tratamento ocorreu relato de eventos adversos, como nefropatia e hipocalcemia, insuficiência hepática, pancitopenia e miocardiopatia tóxica, o que levou à interrupção da forma coloidal do medicamento e sua substituição por Anfotericina B lipossomal, assim como ocorrera com as pacientes estudadas por Thakur et al. (1993) e por Kumar et al. (2001).

Mueller et al. (2006) em estudo retrospectivo e documental, compararam os efeitos do antimoniato + Anfotericina lipossomal, ou antimoniato isolado, com o uso de apenas Anfotericina lipossomal, identificando alto índice de aborto entre os casos tratados com antimoniato isolado. Também identificaram maior índice de recidiva com o uso de antimoniato em gestantes submetidas ao primeiro protocolo. Ressalta-se que tais protocolos de tratamento não foram programados com fins específicos de pesquisa. As comparações foram realizadas após análise retrospectiva dos casos. As gestantes foram tratadas de acordo com o protocolo vigente no período de sua internação.

Em relato de jovem com 19 anos diagnosticada como portadora de LV na gestação, aproximadamente na 24^a semana, introduziu-se tratamento com antimonial pentavalente. Após o 5^o dia de tratamento ocorreu parto pré-termo, tendo o recém-nascido falecido um dia após o nascimento, com diagnóstico de calazar congênito (Silveira et al., 2003).

Os últimos estudos publicados de LV em gestantes demonstram, portanto, os eventos adversos dos antimoniatos, inclusive sua toxicidade com possibilidade do medicamento atravessar a barreira placentária e impregnar o feto, repercutindo em seu desenvolvimento neurológico (Caldas et al., 2003). Já a Anfotericina B tem demonstrado sua alta eficácia e segurança na cura da doença (93-100%), sem repercussões ao binômio materno-fetal (Thakur et al., 1993; Gradoni et al., 1994; Caldas et al., 2003; Kumar et al., 2001; Pagliano et al., 2005).

Dentre as possibilidades da não transmissão vertical, aventa-se haver indivíduos que não desenvolvem a doença, por motivos diversos (Moraes et al., 1995; Bern et al., 2007). No presente estudo, houve quatro casos em que as mães não foram tratadas durante a gestação, tendo o diagnóstico de LV sido realizado logo após o parto (Casos 2, 3, 8 e 11), embora os sinais e sintomas tivessem iniciado durante a gestação. As crianças nascidas dessas mães não apresentaram sinais e sintomas sugestivos de LV.

Quanto às características epidemiológicas, foram encontradas pacientes moradoras em regiões periféricas do município, sendo que seis (55%) residiam em localidades onde as condições socioeconômicas são precárias. Tais informações estão de acordo com observações de outros autores, sobre o maior risco de ocorrência da LV ao se associarem aspectos de precárias condições socioeconômicas, falta de saneamento básico, e presença de cães no domicílio ou em vizinhos (Caiffa et al., 2005; Mestre; Fontes, 2007).

Oliveira et al. (2006) também descreveram em outro município de Mato Grosso do Sul, a distribuição de vários casos de LV em regiões com significativo desmatamento, habitadas por moradores de baixa renda e desprovidas de esgoto.

Bern et al. (2007) em comunidade de Bangladesh identificaram risco significativo de LV quando o paciente residia com pessoa doente ou próximo a morador infectado, em distância de até 50 metros.

No presente estudo, sete (63,7) pacientes relataram não ter conhecimento de pessoas com diagnóstico da doença no domicílio ou entre vizinhos. Em apenas um caso houve registro de familiar portador da infecção. No entanto, faz-se necessário considerar que, além de muitas vezes, a história epidemiológica da

paciente não ser valorizada pelos profissionais, não é rotina investigar os contatos de portadores LV, embora a literatura demonstre o risco de transmissão por portadores assintomáticos (Sakru et al., 2006, Oliveira et al., 2008).

Fatores de risco para a ocorrência da doença e seus diferentes aspectos de gravidade, incluem predisposição genética, quantidade de parasitos inoculados, virulência da cepa e imunocomprometimento ou imunodepressão, além de condições nutricionais deficitárias. Esses fatores são considerados para a população geral, porém, deve-se mencionar que as gestantes poderão estar vivenciando condições similares, e mesmo apresentarem maior comprometimento, levando-se em conta o estado de imunomodulação durante o período gestacional (Marty, 2005; Mueller et al., 2006).

Assim, cabe valorizar as queixas e atentar aos primeiros sinais e sintomas de LV em gestantes, procedendo-se ao diagnóstico e tratamento precoces, com acompanhamento intenso, principalmente em regiões endêmicas da doença.

Na presente casuística foram identificados três recém-nascidos (27,3%) que necessitaram de tratamento para LV. Esses casos foram considerados como de provável doença congênita, devido às manifestações clínicas sugestivas, e embora sem a confirmação pelo exame parasitológico, o exame clínico norteou a conduta terapêutica específica, com melhora do quadro após o tratamento.

Assim como nos estudos de Banerji (1955) e Nyakundi et al. (1988), houve diagnóstico clínico associado a sorologia reagente, com instituição de tratamento medicamentoso. Neste estudo, houve possível transmissão vertical da LV nos Casos 4, 7 e 9, devendo-se mencionar que nos prontuários consultados não constava a classe de imunoglobulina pesquisada, motivo pelo qual não foram considerados os resultados sorológicos dos recém-nascidos.

No Caso 4, está claro que a demora no diagnóstico da infecção e a gravidade do quadro clínico contribuíram para o êxito letal. Nesse caso, além desses agravantes, pode-se questionar se a gestante estava fazendo seguimento pré-natal regular ou houve negligência de sua parte, por se tratar da quarta gestação. Como essa gestante veio a óbito, as informações ora questionadas permaneceram sem respostas.

No Caso 7 as manifestações clínicas e laboratoriais permitiram a descrição de quadro agudo de LV. Em média, o período de incubação da doença é de dois a oito meses (Brasil, 2006), embora haja relatos de pacientes em que a enfermidade foi identificada dez dias após a chegada na área endêmica (Oliveira, 2006). Nessa situação, aventa-se inclusive a possibilidade de que a doença tenha sido reativada por imunossupressão (Meinecke et al., 1999), visto que a infecção tem relação direta com o estado imunológico, cabendo lembrar que durante a gestação podem ocorrer alterações nesse estado (Amato Neto; Henriques, 2005; Neme; Mello, 2005). Essa protozoonose atinge o organismo sistemicamente e os órgãos de forma intrínseca. A transmissão congênita pode ainda ocorrer por infecção transplacentária, ou durante o trabalho de parto, por contato do recém-nascido com o sangue da mãe. A transmissão no útero ou durante o trabalho de parto também podem ocorrer em mães assintomáticas (Boehme et al., 2006). Na literatura há relatos de mães assintomáticas não tratadas e com transmissão vertical (Sharma et al., 1996; Meinecke et al., 1999; Boehme et al., 2006).

No Caso 9, a doença foi identificada na 23ª semana de gestação, sendo a mãe secundigesta, com anemia (hemoglobina a 8,7 mg/dL), leucopenia (leucócitos a 2 700 células/mm³) e plaquetopenia (77 000 células/mm³). A paciente era usuária de drogas ilícitas, com precárias condições nutricionais. A criança nasceu dois meses após a identificação da doença. A gestante iniciou o tratamento medicamentoso por 15 dias antes do parto. O nascimento ocorreu com 31 semanas, com criança pesando 1 760 g, séptica ao nascer, apresentando instabilidade hemodinâmica e fígado palpável. A criança foi tratada, devido ao quadro clínico e história materna confirmada de LV.

Entre as pacientes incluídas no estudo, foram identificados casos de gestantes em que a doença foi tratada com terapia medicamentosa, sem possível transmissão vertical. Casos semelhantes são também relatados na literatura (Caldas et al., 2003; Pagliano et al., 2005). Houve no presente estudo, porém, gestantes com sintomatologia e tratadas nas quais ocorreu possível transmissão vertical, como afirma o estudo de Elamin e Omer (1992). Houve também mulheres com sintomatologia que não receberam tratamento durante o período gestacional e não ocorreu transmissão vertical. Nos casos relatados na literatura, identificou-se transmissão perinatal em mães sintomáticas que não receberam tratamento durante

a gestação (Low; Cooke, 1926; Banerji, 1955; Blanc, Robert, 1984; Yadav et al., 1989; Eltoun et al., 1992; Elamin; Omer, 1992; Nyakundi et al., 1988).

No presente estudo não foram pesquisado os casos de possível transmissão vertical de mães assintomáticas e não tratadas, assim como foi relatado nos estudos de Sharma et al. (1996), Meinecke et al. (1999) e Boehme et al. (2006), pois a amostra do presente estudo não proporciona tal identificação, uma vez que seria necessário investigar as crianças com infecção logo no nascimento e durante o primeiro ano de vida, correlacionando com os dados epidemiológicos da mãe. Há possibilidade de estar ocorrendo subnotificação dos casos de transmissão vertical em crianças nascidas de mães assintomáticas em área endêmica.

O estudo revelou a possibilidade de ocorrência de transmissão da mãe para o recém-nascido, cujas conseqüências incluem morte e prematuridade. Tais possibilidades enfatizam a necessidade de se realizar diagnóstico precoce, com instituição de terapia medicamentosa e acompanhamento intensivo com o objetivo de evitar complicações. Ressaltando a necessidade de incluir o assunto, leishmaniose em gestante, na pauta de discussões e atualizações dos profissionais da Atenção Básica, inclusive não apenas no município, devido os altos índices, endêmicos mas no estado de Mato Grosso do Sul.

Outra consideração pertinente, constatada durante a realização do estudo, foi a dificuldade em reunir as informações sobre os casos, dada a inexistência de um centro especificamente voltado ao diagnóstico e tratamento de mulheres gestantes portadoras de LV.

Mesmo considerando todos os esforços do setor saúde e demais setores envolvidos na vigilância e controle da doença, em humanos e cães, fazem se necessários outros estudos para continuar a elucidação do assunto.

6 CONCLUSÕES

a) No período de janeiro de 2001 a dezembro de 2007, a frequência de leishmaniose visceral no grupo de mulheres no ciclo gravídico-puerperal, confirmadas com LV em Campo Grande, MS, foi de 16%. Considerando a população geral e a média anual de 32.942 mulheres gestantes no município, a proporção de gestantes com resultado positivo da doença foi de 1:17.738 habitantes.

b) A idade média das gestantes com a doença foi de 21 anos, variando de 16 a 36 anos.

A idade gestacional média das foi de 26 semanas.

As manifestações clínicas predominantes foram febre irregular, hepatoesplenomegalia, dor abdominal e perda de peso.

Os resultados laboratoriais na admissão apresentaram-se alterados, com presença de anemia, plaquetopenia, inversão da relação albumina–globulina e pancitopenia.

O medicamento de escolha para as gestantes foi a anfotericina B, na forma coloidal ou lipossomal. Nos casos identificados no puerpério, as pacientes foram tratadas com antimoniato pentavalente.

Entre os 11 casos pesquisados, ocorreu um aborto na 17^a semana de gestação, uma morte materna após o parto, e um recém-nascido com malformação genética.

c) Os fatores epidemiológicos identificados foram a precária condição econômica e social, a presença de cães no próprio domicílio ou em vizinhos próximos. Assim como o conhecimento de contato prévio com outro portador de leishmaniose visceral foi de 9,1% e 63,7% desconhecia a presença da doença em parente próximo ou vizinho.

d) A taxa de transmissão vertical presumida da doença foi de 27,2%.

REFERÊNCIAS

Ahluwalia IB, Bern C, Wagatsuma Y, Costa C, Chowdhury R, Ali M, et al. Visceral leishmaniasis: consequences to women in a Bangladeshi community. *J. Womens Health*. 2004; 13(4):360-4.

Amato Neto, V, Henriques O. Parasitoses. In: Neme B. *Obstetrícia básica*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2005. p. 470-81.

Andrade HM, Toledo VP, Marques MJ, Silva JCF, Tafuri WL, Mayrink W, et al. *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* is not vertically transmitted in dogs. *Vet Parasitol*. 2002; 103(1-2):71-81.

Babiker ZOE, Davidson R, Mazinda C, Kipnetich S, Ritmeijer K, et al. Utility of lymph node aspiration in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Sudan. *Am Soc Trop Med Hyg*. 2007; 76(4):689-93.

Banerji D. Possible congenital infection of kala-azar. *J Indian Med Assoc*. 1955; 24(11):433-5.

Bern C, Hightower AW, Chowdhury R, Ali M, Amann J, Wagatsuma, Y. Risk factors for kala-azar in Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. 2007; 11(5): 655-62.

Blanc C, Robert A. Cinquième observation de kala-azar congenital. *La Press Med*. 1984; 13(28):1751.

Boehme CC, Hain U, Novosel A, Eichenlaub S, Fleischmann E, Löscher T. Congenital visceral leishmaniasis. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(2): 359-60.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2006a.

Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas / Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006b.60 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coeficiente de incidência de leishmaniose visceral, por 100.000 habitantes: Brasil, grandes regiões e unidades federadas – 1990-2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.

Caiffa WT, Almeida MC, Oliveira CD, Friche AA, Matos SG, Dias MA, et al. The urban environment from the health perspective: the case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21(3): 958-67.

Caldas AJM, Costa JM, Gama ME, Ramos EA, Barral A. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case report. *Acta Trop*. 2003; 88(1):39-43.

Campo Grande. Prefeitura Municipal. 2008 Campo Grande: Prefeitura Municipal de Campo Grande. Site na internet: www.pmcg.ms.gov.br. Acesso em: Fev. 2009.

Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5(11):873-82.

Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol.* 2007 apud Siddig M, Ghalib H, Shillington DC, Petersen EA, Visceral leishmaniasis in the Sudan: comparative parasitological methods of diagnosis. *Trans. R. Soc. Med. Hyg.* 1988; 82, 66-68

Contijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2004; 7(3):338-48.

Coutinho M, Joaquim M. Epidemiologia das infecções perinatais. In: Couto JCF, Andrade GMQ. *Infecções perinatais.* Rio de Janeiro: Guanabara Kooga. 2006. p.107-17.

Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(4):352-6.

Dietze R, Carvalho SFG. Leishmaniose visceral: calazar. In: Cimerman S, Cimerman B. *Medicina tropical.* São Paulo: Atheneu; 2003. p.65-84.

Dotis J, Ritsas I, Tsantali C, Tsiouris J, Haralabidis S, Roilides E. Immune haemolytic anaemia due to visceral leishmaniasis in a young child. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(1):49-50.

Elamin A, Omer MI. Visceral leishmaniasis in a 6-week-old infant: possible congenital transmission. *Trop Doctor.* 1992; 22(3):133-5.

Eltoum IA, Zijlstra EE, Ali MS, Ghalib HW, Satti MM, Eltoum B, et al. Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placentas. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 46(1):57-62.

Figueiró-Filho EA. Leishmaniose visceral e gestação relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(2):92-7.

Figueiró-Filho EA, Duarte G, El-Beitune P, Quintana SM, Maia TL. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004; 12(1):31-40.

Figueiró-Filho EA, Beitune PEL, Queiroz GT, Somensi RS, Morais NO, Dorval MEC, et al. Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 278(1):13-6.

Formiga Filho JFN. Atenção à saúde da mulher. *Tratado de Ginecologia FEBRASGO.* Rio de Janeiro: Revinter; 2001.

Gaeta GB. Clinical signs of visceral leishmaniasis in adults is the manner of presentation changing. *Parassitologia.* 2004; 46(1-2):225-6.

Gama MEA, Costa JML, Gomes CMC, Corbett, CEP. Subclinal form of the american visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99(8):889-93.

Gradoni L, Gaeta GB, Pellizzer G, Maisto A, Scalone A. Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 1994; 24(5):627-9.

Hailu A, Mudawi Musa A, Royce C, Wasunna M. Visceral leishmaniasis: new health tools are needed. *Plos Med.* 2005; 2(7):e211.

Harvey JW, Taboada J, Lewis JC. Babesiosis in a litter of pups. *J Am Vet Med Assoc.* 1988; 192(12):1751-2.

Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. Acta Cir Bras. 2005; 20(Supl 2):2-9.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2007. Rio de Janeiro: IBGE; 2007.

Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Felton JM, Sabin AJ, Horton J. A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. Am Soc Trop Med Hyg. 2005; 73(6):1005-11.

Krakowka S. Transplacentally acquired microbial and parasitic diseases of dogs. J Am Vet Med Assoc. 1977; 171(8):750-3.

Kumar PV, Daneshbod Y, Sadighipoor A. *Leishmania* in the glomerulus. Arch Pathol Labo Med. 2001; 128(8):935-6.

Lippi AA, Machado TRS. A gestação nos extremos da idade reprodutiva. In: Zugaib M, Ruocco RMSA. Pré-natal: clínica obstétrica da Faculdade de Medicina da USP. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.115-22.

Low GC, Cooke WE. A congenital case of kala-azar. Lancet. 1926; 208(5389):1209-11.

Lukes J, Mauricio IL, Schönian G, Dujardin JC, Soteradou K, dedet JP, et al. Evolutionary and geographical history of the *leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104(22):9375-80.

Mantovani RM , Porto GR, Rodrigues AR, Nunes JBS, José F, Andrade GMQ. Leishmaniose visceral congênita: revisão da literatura. Rev Méd Minas Gerais. 2005; 15(1 Supl 1):839-43.

Marty P. Épidémiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. Med Mal Infect. 2005; 35(2):S72-3.

Medeiros IM, Nascimento ELT, Hinrichsen SL. Leishmanioses (visceral e tegumentar). In: Hinrichsen SL. Doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.398-409.

Meinecke CK, Schottelius J, Oskam L, Fleischer B. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (kala-azar) from an asymptomatic mother to her child. Pediatrics. 1999; 104(5):65.

Mello AR, Neme B. Puerpério: fisiologia e assistência. In: Neme B. Obstetrícia básica. 3 ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p.195-204.

Mestre GLC, Fontes CJF. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. Rev Soc Br Med Trop. 2007; 40(1):42-8.

Mittal V, Sehgal S, Yadav TPM, Singh VK. Congenital transmission of kala-azar. J Commun Dis. 1987; 19(2):184.

Moraes C, Topyla VS, Paês RAP, Cuzy AF, Teleses JJA. Leishmaniose visceral durante a gestação. Rev Bras Ginecol Obstet. 1995; 17(6):667-9.

Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. A comparison de liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(4):811-5.

Nascimento MDSB, Souza EC, Silva LM, Leal PC, Cantanhede KL, Bezerra GFB, et al. Prevalência de infecção por *Leishmania chagasi* utilizando os métodos de ELISA (rK39 e CRUDE) e intradermoreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2005; 21(6):1801-7.

Neme B, Mello AR. Puerpério: fisiologia e assistência. In: Neme B. *Obstetrícia básica.* 3. ed. São Paulo: Sarvier; 2005. cap. 24.

Sistema Nacional de Agravos de Notificação 2007

Nuwayri-Salti N, Fallah Khansa H. Direct non-insect-vector transmission of *Leishmania* parasites in mice. *Int J Parasitol.* 1985; 15(5):497-500.

Nyakundi PM, Muigai R, Were JB, Oster CN, Gachihi GS, Kirigi G. Congenital visceral leishmaniasis: case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82(4):564.

Oliveira RL. Principais insetos vetores e mecanismos de transmissão das doenças infecciosas e parasitárias. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.75-97.

Oliveira ALL, Paniago AMMM, Sanches MA, Dorval MEC, Oshiro ET, Paula FH, et al. Asymptomatic infection in family contacts of patients with human visceral leishmaniasis in Três Lagoas, Mato Grosso do Sul State, Brazil *Cad Saúde Pública.* 2008; 24(12): 2827-2833.

Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M, et al. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(5):446-50.

Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. OLLIARO, P. et al. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(12):763-74.

Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(2):229-33.

Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37(4):300-4.

Pereira MG. *Epidemiologia teoria e prática.* 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Prata A, Silva LA. Calazar. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 712-728.

Rey L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.

Rosypal AC, Troy GC, Zajac AM, Frank G, Lindsay DS. Transplacental transmission of a north american isolate of *Leishmania infantum* in an experimentally infected beagle. *Am Soc Parasitol.* 2005; 91(4):970-2.

Sakru N, Toz SO, Korkmaz M, Kavakli T, Alkan ZM, Ozbel Y. The infection risk of visceral leishmaniasis among household members of active patients. *Parasitology International.* 2006; 55:131-3.

Sharma R, Bahl L, Goel A. Congenital kala-azar: a case report. *J Commun Dis.* 1996;28:59-61.

Silveira BP, Araújo Sobrinho J, Leite LF, Sales MNA, Gouveia MAS, Mathias RL, et al. Parto prematuro após uso de antimonial pentavalente: relato de um caso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(4):523-5.

Thakur CP, Sinha GP, Sharma V, Barat D. The treatment of kala-azar during pregnancy. *Natl Med J India.* 1993; 6(6):263-5.

Utili R, Rambaldi A, Tripodi MF, Andreana A. Visceral leishmaniasis during pregnancy treated with meglumine antimoniate. *Infection.* 1995; 23(3):182-3.

Viana GMC, Nascimento MDSB, Viana MGC, Burattini MM. Transmissão congênita do calazar. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34(Supl 1):247.

Vieira ML, Jacobina RR, Soares NM. Leishmaniose visceral em adolescente gestante. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2007; 6(3):357-61.

Vieira JBF, Coelho GE. Leishmaniose visceral ou calazar: aspectos epidemiológicos e de controle. Rev Soc Bras Med Trop. 1998; 31 (Supl 2): 85-92.

WHO - World Health Organization, 2005. Leishmaniasis burden. 2008. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en>. Acesso em: Dez. 2008.

Yadav TP, Gupta H, Sattaya U, Kumar R, Mittal V. Congenital Kala-azar Ann Trop Med Parasitol. 1989; 83(5):535-7.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO – GESTANTE **Projeto: Leishmaniose visceral: associação entre gestação e transmissão vertical e suas repercussões na gestante e na criança recém nascida até o primeiro ano de vida**

A Sra. está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa, realizada pela enfermeira Rosilene Rocha Palasson, mestranda do programa de pós-graduação Saúde e Desenvolvimento do Centro Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do Professor Doutor Ernesto A. Figueiró-Filho.

O referido trabalho realizado de acordo com as normas científicas fixadas pelo CNPq/UFMS, esta sendo feito para identificar os casos de leishmaniose visceral nas mulheres grávidas. Irão participar deste estudo mulheres que estiveram doentes com leishmaniose visceral durante a gravidez.

Os benefícios deste estudo serão: identificar os casos de gestante com leishmaniose visceral e expor mais informações sobre a infecção nas mulheres grávidas, colaborando para evitar as complicações e dificuldades enfrentadas neste período; Identificar a possibilidade ou não de transmissão da leishmaniose visceral da mãe para a criança; Identificar os fatores de risco obstétrico e epidemiológico nos casos existentes de leishmaniose visceral na gestante. Não existem malefícios em relação á pesquisa.

Se for necessária a coleta de sangue para realização de exames de confirmação ou exclusão de leishmaniose, o material coletado será utilizado exclusivamente para fins de pesquisa (leishmaniose visceral). Se for coletado o sangue venoso será através de punção de veia periférica braço esquerdo no máximo 5 ml de sangue. O tempo estimado para participar do estudo é o período de responder as perguntas de um formulário com questões sobre história gineco-obstétrica, dados clínicos, laboratoriais e tratamento no período da internação, condição sócio-econômica;

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei, somente o pesquisador (seu médico ou outro profissional) a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

Do ponto de vista orçamentário o projeto não terá custo uma vez que as mulheres e suas crianças já foram atendidas pelo SUS de forma assistencial. Em nenhum momento o projeto utilizará verbas públicas ou do SUS par realização de procedimentos exclusivos de pesquisa.

Não está previsto o ressarcimento de eventuais perdas ou danos aos participantes da pesquisa uma vez que não há nenhum laboratório de instituição financiando a pesquisa.

Sim, você será informado periodicamente de qualquer nova informação que possa modificar a sua vontade em continuar participando do estudo.

Se concordar em participar do estudo, automaticamente estará autorizada a utilização dos dados do seu prontuário médico do período de internação para tratamento de leishmaniose visceral ou para o parto. A qualquer momento a Sra. poderá deixar de participar do estudo ou solicitar que seus dados sejam retirados, bastando apenas entrar em contato com Rosilene pelo fone (67)3380-2571 às sextas-feiras das 13 h às 17 h. Não ocorrendo perda de nenhum beneficio ao qual a Sra. tenha direito, nem deixará de ter o atendimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Pesquisadora: Rosilene Rocha Palasson. Tel. (67)3380-2571

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, _____, portadora do RG n.º _____ e CPF n.º _____, abaixo assinada, concordo em participar do estudo: **Leishmaniose visceral: associação entre gestação e transmissão vertical e suas repercussões na gestante e na criança recém nascida até o primeiro ano de vida**. Declaro ainda que fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora _____ sobre os objetivos da pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido o direito de, a qualquer momento, retirar meu consentimento de participação, sem que tal medida me penalize ou interrompa os meus direitos de acompanhamento, assistência e tratamento no Sistema Único de Saúde.

Firmo o presente em duas vias de igual teor.

_____, ____/____/____, _____

Local, data e assinatura

APÊNDICE B

PROTOCOLO DE ESTUDO

Dados de identificação pessoal:

Iniciais do nome

Idade (no período da infecção)

Data do nascimento

Procedência

Naturalidade

Endereço

Ocupação

Raça

Presença de animais no domicílio durante a infecção: sim () não ()

especificar:

Condições de moradia – saneamento, água, lixo

Havia alguém com Leishmaniose Visceral no período da gestação: sim () não ()

Apresentava alguma doença durante a infecção: sim () não ()

especificar:

N.º do prontuário:

Dados referentes à gestante

G P A

Idade Gestacional no momento do Diagnóstico: sem. D

Primeiro Ultrassom realizado na gestação –

Data– Idade Gestacional semana/dia

Líquido Amniótico – PFE – placenta

Apresentou-se gestante outras vezes

Quantas consultas de pré-natal realizou

Realizou transfusão de sangue durante algum período anterior a infecção da LV. sim () não ()

Doenças prévias ou referentes na gestação:

Pré-eclâmpsia: sim () não ()

Eclâmpsia: sim () não ()

Diabetes mellitus gestacional: sim () não ()

Infecção Trato Urinário: sim () não ()

Diabetes Mellitus: sim () não ()

Hipertensão Arterial Sistêmica: sim () não ()

Sífilis: sim () não ()

Toxoplasmose: sim () não ()

Hepatite B: sim () não () Hepatite C: sim () não ()

Anti-HIV: sim () não ()

Herpes simples 1 e 2: sim () não ()

Citomegalovírus – IGM: sim () não ()

Vírus linfotrófico 1 e 2: sim () não ()

Rubéola: sim () não ()

Doença de chagas: sim () não ()

Fenilcetonúria materna: sim () não ()

Exame realizado para confirmar LV: teste aglutinação direta () reação de imunofluorescência indireta (RIFI) () ensaio imunoenzimático (ELISA);

biópsia aspirado de medula óssea () biópsia aspirado fígado () biópsia aspirado linfonodo ()

biópsia aspirado baço ()

Tabela de exames laboratoriais realizados durante o período de internação

Dia de internação	1.º	2.º	3.º	...
Hemoglobina				
Hematócrito				
Leucócitos				
Plaquetas				
Segmentados				
Linfócitos				
Plaquetas				
Albumina				
U s fígado				
Baço rce				
Fígado rcd				
U s Abd.				
NA				
ECG				

Tratamento realizado na internação da gestante

- Anfotericina b
 Anfotericina B lipossomal
 antimonial pentavalente
 não realizou tratamento
 realizou tratamento com outro medicamento

Dose: _____ Período do tratamento _____

Tratamento no período puerperal sim não

Dados do Parto

Tipo de parto: N C F

Data do parto: _____

Complicações do trabalho do parto:

Hemorragias retenção de placenta prolapso de cordão laceração
 anormalidade da placenta anormalidade do cordão roturas atonia uterina
 hipertonia uterina

Dados referentes à criança

IG ao nascimento

Apgar 1° min. 5° min.

Peso: Peso da placenta Comprimento

Tempo de bolsa rota.....dias

Admissão em UTI /Neo S N

Se sim numero de dias – intercorrências

Mal- formação fetal: () sim () não () ignorado

Especificar.

Quais as doenças criança teve? Com qual idade?

Dados da internação

Diagnóstico de entrada:

Diagnóstico definitivo:

teste aglutinação direta () reação de imunofluorescência indireta (RIFI) () ensaio imunoenzimático (ELISA);

biópsia aspirado de medula óssea () biópsia aspirado fígado () biópsia aspirado linfonodo ()

biópsia aspirado baço ()

Sinais e sintomas que motivou a internação: febre () esplenomegalias () anorexia () anemia ()

palidez () hemorragia ()

Serviço de saúde procurado

Presença de animais no domicílio durante a infecção: sim () não () especificar:

Condições de moradia – saneamento, água, lixo

Apresentava alguma outra doença durante a infecção

Tabela exames realizados durante internação:

Dia de internação	1.º	2.º	3.º	...
Hemoglobina				
Hematócrito				
Leucócitos				
Plaquetas				
Segmentados				
Linfócitos				
Plaquetas				
Albumina				
U s fígado				
Baço rce				
Fígado rcd				
U s Abd.				

Óbito fetal Sim () Não ()

Óbito perinatal Sim () Não ()

Óbito neonatal inicial Sim () Não ()

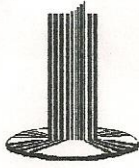
Óbito neonatal tardio Sim () Não ()

Causa básica do óbito

Local do óbito

Data: ____/____/____

ANEXO A



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 1024 da Pesquisadora Rosilene Rocha Palasson intitulado "Leishmaniose visceral: Associação entre gestação e transmissão vertical e sua repercussões na gestante e na criança recém-nascida até o primeiro ano de vida", e o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram revisados por este comitê e aprovados em reunião ordinária no dia 27 de setembro de 2007, 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, 28 de setembro de 2007.