

Universidade Estadual do Ceará

Maria Helena Lopes Cavalcante

**LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA: aspectos
clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico**

Fortaleza - Ceará
2007

Maria Helena Lopes Cavalcante

LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA: aspectos clínicos e
laboratoriais preditivos de prognóstico

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Maria Ceci do Vale Martins

Fortaleza - Ceará
2007

Maria Helena Lopes Cavalcante

LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA: aspectos clínicos e laboratoriais
preditivos de prognóstico

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação aprovada em: 18 de maio de 2007

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins (Orientadora)
Hospital Infantil Albert Sabin

Prof. Dr. Luis Carlos Rey
Hospital Infantil Albert Sabin

Prof. Dr. Jorge Luiz Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará

Dedicatória

À meu marido, Francisco Bexerra Filho (in memoriam), que, infelizmente, não teve a oportunidade de ver este trabalho concluído, mas que à sua maneira, se orgulhava de minhas vitórias.

Às meus filhos Rafael e Fernanda, especialmente, a esta que esteve presente durante toda minha trajetória. Por eles não desisti deste trabalho, quando surgiram as tormentas. Que sirva de incentivo para que não abandonem o barco ante as dificuldades...

Senhor, obrigada por ter chegado ao fim.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Maria Ceci do Vale Martins, pela sua valiosa contribuição, inicialmente informal. Nos momentos em que me senti mais insegura na realização deste trabalho esteve ao meu lado, posteriormente assumindo as rédeas como orientadora oficial, com simplicidade, tolerância e sabedoria;

Ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima pela laboriosa estatística e sua competência em transmitir os resultados;

Ao Edmundo José Morais Rocha pela sua sábia contribuição;

Ao Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), maior responsável pela minha formação profissional;

À coordenadora da Unidade de Pediatria Geral do HIAS, Maria da Conceição Alves Jucá, pela colaboração como chefe e amiga nos momentos difíceis;

Aos pacientes e familiares que permitiram a realização deste trabalho, o meu respeito;

Aos amigos do laboratório pela colaboração na busca dos resultados de exames;

A uma colega, em especial, Mércia Lima de Carvalho Lemos pelo seu apoio e contribuição;

A todos que, de alguma maneira, ajudaram a concluir este trabalho: OBRIGADA.

*Emende e acrecente quem scuber,
e aprenda quem não scuber,
e todos deem glória ao Senhor”*

Filipe Nunes

RESUMO

Objetivo: Determinar os fatores preditivos de prognóstico em crianças e adolescentes portadoras de LVA. **Métodos:** Estudo prospectivo, observacional, em pacientes com quadro clínico compatível e diagnóstico firmado por mielograma e/ou rK39 e/ou IFI, isentos de terapêutica específica inicial, sendo excluídos os casos com doenças sistêmicas crônicas que dificultassem a avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais no curso evolutivo da doença. Os critérios de cura foram: ausência de febre, redução do baço em 50% do tamanho inicial e melhora do quadro hematológico com leucócitos dentro da normalidade. Os pacientes que fizeram uso exclusivo de Glucantime foram divididos em dois grupos para avaliação dos fatores preditivos de cura com 20 dias de tratamento. A distribuição das variáveis contínuas segundo cura e óbito foram comparadas através do Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon, e as variáveis independentes através do Teste do Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher. O modelo preditivo de cura no vigésimo dia foi desenvolvido pela análise univariada através do Lamda de Wilks e confirmada pela análise discriminante (multivariada). **Resultados:** Foram admitidos durante o período do estudo 75 pacientes com mediana de idade de 29,0 meses variando entre 5 e 180 meses, predominando em lactentes (42,7%). A maioria das crianças era proveniente de Fortaleza (56,0%). A sintomatologia predominante foi febre, palidez e hepatoesplenomegalia. O tempo médio de evolução da doença foi de $42,30 \pm 25,42$ dias observando-se uma relação direta entre este e a faixa etária da criança. A co-infecção foi observada em 40% dos pacientes, sendo a pneumonia responsável por 50 % delas. O tratamento de escolha foi o Glucantime em 63 (84%) dos pacientes, com apenas 56 fazendo uso de forma exclusiva. As variáveis que se associaram a evolução favorável foram: tamanho do baço, tempo de duração da febre, número de leucócitos e neutrófilos, VHS e globulina (IC=95%). A letalidade observada durante os 14 meses do estudo foi elevada (13,3%), e a faixa etária de maior risco foi a menor de 30 meses, particularmente, a menor de 12 meses, com mediana de duração de internamento de 7 dias, variando de 1 a 23 dias. **Conclusões:** A letalidade foi elevada e a faixa de maior risco entre os menores de 12 meses. Os pacientes que apresentaram evolução favorável à terapêutica com Glucantime tiveram tempo de evolução da doença inferior a 50 dias (66,7%) As co-infecções tiveram uma razão de incidência para óbito de 2,20, mas sem significância estatística. A desnutrição esteve relacionada com uma resposta clínica menos favorável ao tratamento com Glucantime, mas sem significância estatística. Baço e VHS foram as variáveis que melhor discriminaram a resposta terapêutica ao tratamento com Glucantime. A acurácia da função discriminante foi de 96,4 e a validade cruzada pelo método de Jack knife teve acurácia de 91,18.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral, Crianças, Adolescentes. Fatores de Prognóstico.

ABSTRACT

Objetives: To determine the prognostic predictive values in adolescents and children with American Visceral Leishmaniasis (AVL). **Methods:** A prospective, observational study. Children with clinical characteristics of AVL attending a third level pediatric facility and a AVL diagnostic test such as: a parasite identification in bone marrow aspirate, a positive indirect immunofluorescence assay, a positive fast ELISA with recombinant K39 antigen, were enrolled in the study. Exclusion criteria were systemic chronic diseases that would compromise the clinical findings of AVL outcome. Criteria of cure were: absence of fever, a 50% reduction in splenic enlargement from the initial size, and hemoglobin, WBC and neutrophil count in the normal range. Patients with exclusive meglumine antimoniate treatment were split in two outcome groups (cure or death) for the analysis of predictive factors within 20 days of treatment. Continuous variables were compared through Wilcoxon sum-rank test (Mann-Whitney's U test) and independent dichotomic variables were analyzed through Pearson's chi-square and Fisher's exact test when necessary. The predictive model of cure was tested with the multivariate analysis of Wilk's lambda and confirmed by discriminating function analysis. External cross-validity was tested with the jackknife method. **Results:** Seventy-five children were admitted during the 14-month study period, with a median age of 29 months (range: 5 to 180 months), with under-two year children being 43% of total. Most patients (56% were Fortaleza city residents. The predominant symptoms were fever, pallor and abdominal swelling. The mean duration of symptoms was $42,3 \pm 25.4$ days, with a direct correlation with growing age. Co-infection was present in 30 (40%) of the patients, and pneumonia accounted for 15 cases (50%). The treatment of choice was meglumine antimoniate for 63 patients (84%) but 7 of them required an alternative drug aftermath. Clinical parameters more likely to be associated with a good outcome were spleen enlargement, duration of fever, WBC and neutrophil counts, ERS, and globulin blood level. Mortality observed during the study was 13.3%, with a concentration of fatalities in younger-than-12 months. The mean duration of hospital stay in these patients was 7 days (range: 1-23 days). **Conclusions:** Mortality was high in AVL patients and occurred mostly in under-twelve months patients. Patients who presented a good outcome with meglumine antimoniate had less than 50 days of disease (67%). Co-infections showed an incidence ratio of 2,2 but statistically non-significant. Malnourished children were less responsive to pentavalent antimoniate (non-significant). Spleen enlargement and ESR discriminated better the therapeutic response. Accuracy of discriminating function was 96.4 and external cross-validity accuracy with jackknife analysis was 91.2.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Adolescents, Children, Prognostic Predictive Values.

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	–	Organização Mundial de Saúde
WHO	–	World Health Organization
LVA	–	Leishmaniose Visceral Americana
MS	–	Ministério da Saúde
HIAS	–	Hospital Infantil Albert Sabin
AIDS	–	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
IFN γ	–	Interferon gama
IL	–	Interleucinas
HIV	–	Vírus da Imunodeficiência Humana
IgM, IgG	–	Imunoglobulina (M,G)
LV	–	Leishmaniose Visceral
DAT	–	Teste de Aglutinação Direta
IFI	–	Imunofluorescencia Indireta
ELISA	–	Ensaio Imunoenzimático
rK39	–	Antigen Strip Testing
PCR	–	Reação em Cadeia Polimerase
IV	–	Intravenosa
IM	–	Intramuscular
GM-CSF	–	Fator Estimulador de Colonia de Granulócitos e Mastócitos
VHS	–	Velocidade de Hemossedimentação
PGE ₂	–	Prostaglandina
TGO	–	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	–	Transaminase Glutâmica Pirúvica
NCHS	–	National Center for Health Statistics
DP	–	Desvio Padrão
UECE	–	Universidade Estadual do Ceará

LISTA DE GRÁFICOS

1	Principais sintomas referidos numa amostra de 75 crianças e adolescentes com diagnóstico de LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006	41
2	Principais sinais observados numa amostra de 75 crianças e adolescentes com diagnóstico de LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.....	41
3	Evolução da Frequência Cardíaca em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	44
4	Evolução do Tamanho do Fígado em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	45
5	Evolução do Tamanho do Baço em pacientes tratados com Glucantime que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	45
6	Evolução da Velocidade de Hemossedimentação em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	46
7	Evolução da Dosagem de Globulina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	46
8	Evolução da Dosagem de Albumina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	47
9	Evolução da Dosagem de Hemoglobina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	47
10	Evolução do Hematócrito em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	48
11	Evolução da Contagem de Leucócitos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	48
12	Evolução da Contagem dos Linfócitos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.....	49
13	Evolução da Contagem de Neutrófilos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	49
14	Evolução da Contagem de Eosinófilos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	50
15	Evolução da Contagem de Plaquetas em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	50
16	Evolução do Tempo de Protombina em pacientes tratados com Glucantime que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	51
17	Evolução da Dosagem da TGO em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	51
18	Evolução da Dosagem da TGP em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento	52

LISTA DE TABELAS

1	Freqüência de idade em meses e distribuição por faixa etária numa amostra de 75 crianças e adolescentes com diagnóstico de LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006	39
2	Relação entre o tempo decorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico e a procedência do paciente (capital/interior do estado), numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006	40
3	Relação entre faixa etária e estado nutricional com o tempo de evolução da doença, numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	40
4	Dados laboratoriais na admissão, numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	42
5	Freqüência de pacientes com dados laboratoriais indicativos de hospitalização de acordo com o Ministério da Saúde, numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.....	42
6	Sinais clínicos e dados laboratoriais, por ocasião da admissão em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, tratadas exclusivamente com Glucantime, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	44
7	Incidência de cura [‡] após 20 dias de tratamento com Glucantime, segundo condições clínicas existentes antes de iniciar o tratamento, numa amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006	53
8	Incidência de cura [‡] após 20 dias de tratamento com Glucantime, segundo fatores clínicos existentes antes de iniciar o tratamento, numa amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.....	54
9	Incidência de Óbito de LVA, segundo condições clínicas existentes antes de iniciar o tratamento, numa amostra de 74 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006	55
10	Incidência de Óbito, segundo fatores clínicos, numa amostra de 74 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006 ..	55
11	Relação entre sinais clínicos e dados laboratoriais, por ocasião da admissão, e a incidência de óbitos, em uma amostra de 74 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	56
12	Valores críticos que melhor discriminam pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	57

13	Coeficiente de Correlação entre as variáveis que melhor discriminam pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento, com Glucantime, numa amostra de 56 crianças e adolescentes, com LVA, no HIAS, entre junho de 205 e agosto de 2006	57
14	Comparação das Médias das Variáveis que melhor discriminam pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	58
15	Coeficientes de uma Função Discriminante para separar pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	59
16	Sensibilidade e Especificidade da Classificação das crianças como não curadas e curadas pela Função Discriminante, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006	59

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Fatores de risco para doença	17
1.2 Aspectos clínicos	18
1.3 Diagnóstico	20
1.4 Tratamento	21
1.5 Critérios de eficácia do tratamento	23
1.6 Fatores de prognóstico	24
2 JUSTIFICATIVA	27
3 OBJETIVOS	29
3.1 Geral	29
3.2 Específico.....	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
4.1 Local do estudo	31
4.2 Critérios de inclusão	31
4.3 Critérios de exclusão	32
4.4 Coleta de dados	32
4.5 Avaliação do estado nutricional	32
4.6 Protocolo de tratamento	33
4.7 Critérios de saída do estudo	35
4.8 Aspectos éticos.....	35
4.9 Análise estatística	35

5 RESULTADOS	39
5.1 Caracterização epidemiológica da amostra	39
5.2 Caracterização clínica na admissão	39
5.3 Tratamento	43
5.3.1 Tratamento com Glucantime	43
5.4 Relação entre fatores clínicos e laboratoriais com incidência de cura	52
5.5 Relação entre fatores de gravidade e óbito	54
5.6 Relação entre condições clínicas e laboratoriais na admissão e incidência de óbito	56
5.7 Discriminantes de cura após tratamento	56
6 DISCUSSÃO	61
6.1 Características epidemiológicas	63
6.2 Sinais e sintomas como fatores de prognóstico	64
6.3 Características clínicas	69
6.3.1 Estado nutricional	69
6.3.2 Tempo de evolução da doença	70
6.3.3 Infecção	71
6.4 Características laboratoriais	72
7 CONCLUSÕES	80
8 RECOMENDAÇÕES	82
REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE A.....	93
ANEXO A.....	96
ANEXO B.....	97

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral é reconhecida como um grave problema de saúde pública, prioridade absoluta da Organização Mundial de Saúde (OMS), por ser uma endemia de região tropical e subtropical, se distribuindo na Ásia, Europa, África e nas Américas (BADARÓ, 1996). Atualmente, endêmica em 88 países com um total de 350 milhões de pessoas em risco. Dos 500.000 casos novos anuais no mundo, 90% estão distribuídos em cinco países: Bangladesch, Índia, Nepal, Sudão e Brasil (WHO, 2006).

O agente etiológico da leishmaniose visceral americana (LVA) é a *Leishmania chagasi*, protozoário intracelular obrigatório do sistema fagocítico mononuclear, apresentando-se com uma forma promastigota ou flagelada, encontrada no intestino do vetor, e outra amastigota ou aflagelada, nos tecidos dos vertebrados (PESSOA, 1969a,b).

O vetor principal da LVA é a *Lutzomyia longipalpis*, inseto da família Phlebotominae (ALENCAR, 1977-78). Esses psicodídeos são encontrados dentro e fora do domicílio em quase toda hora do dia e da noite, predominando entre 19 e 20 horas (ALENCAR, 1983). Deane e Deane (1955), atribuíram ao *Phlebotomus longipalpis* a transmissão dessa zoonose no Ceará e possivelmente em outras regiões endêmicas do Nordeste e Norte do país.

A LVA no Brasil, assemelha-se ao Calazar do Mediterrâneo acometendo predominantemente as crianças, com maior prevalência no sexo masculino e tendo como reservatório principal o cão (EVANS *et al.*, 1992). Difere do Calazar Indiano onde não existe reservatório animal e a transmissão é diretamente homem-vetor-homem (ALENCAR; NEVES, 1982).

O progressivo aumento do número de casos, apesar dos programas de controle da LVA, despertou em alguns autores a suspeita de outros reservatórios que poderiam participar do ciclo da transmissão, sugerindo-se, portanto que a LVA teria três reservatórios: o cão, a raposa e o homem (DEANE; DEANE, 1955). Costa

e Vieira (2001) demonstraram que além do cão doméstico e canídeo silvestre, o homem, em particular as crianças desnutridas, pode ser fonte de infecção de *Leishmania chagasi*. Em Jacobina, Bahia, o gambá, *Didelphis albiventris*, foi encontrado infectado pela *Leishmania chagasi*, mas seu papel como reservatório é desconhecido (SHERLOCK 1996; SHERLOCK *et al.*, 1984).

No Brasil, a LVA é doença de notificação compulsória e apresenta aspectos geográficos, climáticos e sociais diferenciados, em decorrência da sua ampla distribuição geográfica, envolvendo as regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. A notificação do Ministério da Saúde (MS), no período 1994-2002, quantificou 48.455 casos, sendo 66% no Nordeste, especialmente na Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Aumento considerável evidenciou-se nos anos de 1995 e 2000, configurando certo caráter epidêmico e cíclico a cada cinco anos nas áreas endêmicas. Nos últimos dez anos, a média anual do País foi superior a 3000 casos, com uma incidência de 2 casos/100.000 habitantes, sendo que no Nordeste a prevalência foi de 25 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2003). Estudo realizado em Fortaleza-Ce no período de 1995-2002 constatou predominância nos anos de 1995 e 2000 reproduzindo o mesmo caráter cíclico epidêmico já mencionado, e o Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), hospital de referência terciária em pediatria, deteve 20% dos casos notificados no estado (REY *et al.*, 2005).

A LVA apresenta inter-relação entre aspectos climáticos e sociais; o êxodo rural levando a população do campo ao confinamento em favelas, nas periferias urbanas, tende a mudar o painel de distribuição rural para urbana (CUNHA *et al.*, 1995; JERÔNIMO *et al.*, 1994).

A despeito dos progressos observados na assistência à saúde, nos últimos 20 anos a LVA mudou seu perfil epidemiológico com focos de epidemia urbana observada em vários estados brasileiros (BRASIL, 2005). Em Fortaleza-Ce, 59% das crianças e adolescentes com LVA eram provenientes de áreas urbanas (REY *et al.*, 2005).

Na LVA a faixa etária menor de 10 anos, em particular a menor de cinco anos, é a mais frequentemente atingida, mas a grande e apreensível questão que surge é a crescente participação do adulto jovem, onde ocorre como doença

oportunista, especialmente nos portadores de AIDS, à semelhança do que se verifica no sul da Europa (BRASIL, 2005), onde a LV é responsável por 2,9 das infecções oportunista (ORSINI *et al.*, 2002).

1.1 Fatores de risco para doença

No Ceará a LVA predomina no grupo etário de 0-4 anos (ALENCAR *et al.*, 1974-1975) e em Jacobina-Ba é mais freqüente em crianças menores de 5 anos, portadoras de desnutrição e que sejam acometidas de alguma co-morbidade (BADARÓ, 1988). O sexo masculino é mais afetado possivelmente pela maior área corporal exposta e talvez exista uma predisposição genética determinada e ligada ao sexo (COSTA; PEREIRA; ARAUJO, 1990).

Crianças desnutridas apresentam certo grau de disfunção imunológica em especial a mediada por células T, o que predispõe à infecção oportunista incluindo a LVA (CUNHA *et al.*, 2001). A infecção por esse parasita acarreta, mesmo no indivíduo eutrófico, alterações na imunologia celular e humoral. A capacidade do macrófago de responder ao antígeno da leishmania está na dependência do estímulo do linfócito TCD4 (Th0). Não é bem definido o modo pelo qual a leishmania influencia o padrão de resposta da célula T (Th0), suprimindo ou estimulando a ativação macrofágica (BADARÓ *et al.*, 1985). Os estudos iniciais de Carvalho *et al.* (1985, 1989), em relação à resposta imunológica, mostram que os linfócitos do sangue periférico dos pacientes com LV são incapazes de produzir interleucinas do padrão Th1 (IFN- γ , IL-2), e produzem, em elevada quantidade, interleucinas do padrão Th2 (IL-4 e IL-10), sendo reversíveis com o tratamento e cura do pacientes. Carvalho *et al.* (1992), em observações em Jacobina-Ba relataram que crianças com resposta blastogênica e produção de interferon- γ significantes foram capazes de controlar a infecção evoluindo para formas assintomática ou subclínica. Dentre as que evoluíram para forma clássica observou-se deficiente produção de interferon- γ e diminuição do número células T (CD4), não sendo capazes de ativação macrofágica necessária para destruição da *Leishmania chagasi*.

O aumento de secreção e atividade das interleucinas desencadeando anorexia, aumento do gasto energético e do catabolismo protéico resulta em agravo

do estado nutricional (CUNHA *et al.*, 2001; HARRISON *et al.*, 1986). Provavelmente, existe uma maior vulnerabilidade à instalação da doença nas crianças menores de dois anos com desnutrição prévia (CALDAS *et al.*, 2001).

A imunidade humoral está bastante alterada mais não parece influir na defesa contra o antígeno da leishmania, ao contrario da imunidade celular que fica suprimida, permitindo a disseminação e multiplicação do parasita (BRASIL, 2003).

No período de estado da LV é evidente a ausência de citocinas como IFN- γ e IL-12. Considera-se cura na LV quando ocorre reativação dessas citocinas (BACELLAR *et al.*, 2000).

A imunidade duradoura cresce com a idade. Nos menores de cinco anos a possibilidade de desenvolver doença pós-infecção é maior que no adulto, onde prevalece a infecção (BADARÓ, 1988), exceto nos pacientes de SIDA, onde declínio da imunidade celular favorece o aparecimento da LV de forma atípica e mais resistente ao tratamento (PEARSON; SOUSA, 1996). Grech *et al.* (2000) relataram a freqüência dessa co-infecção, principalmente no sul da Europa, coexistindo com HIV. Verificaram que 25 a 75% dos pacientes com LV eram soro positivo para HIV, e 1,5 a 9,5% dos portadores de HIV readquirem ou recidivam essa patologia.

As variáveis que corroboram com o desenvolvimento da doença após a infecção ainda não foram totalmente elucidadas. Baixa idade, declínio da imunidade previamente documentada e anemia favorecem o desenvolvimento da LV, contudo estudos adicionais pesquisando fatores ecológicos, genéticos, reservatórios e vetores se fazem necessário (EVANS *et al.*, 1992).

1.2 Aspectos clínicos

A Leishmaniose visceral americana (LVA) é uma doença espectral, com período de incubação bastante variável sendo citado de vinte dias a quatro anos, ocorrendo de forma abrupta ou gradual, com manifestações clínicas diversas, desde forma assintomática até a forma clássica bem definida na literatura (PASTORINO, 2003).

O estudo de Gama *et al.* (2004) classifica a LVA em quatro grupos com a seguinte distribuição: forma assintomática (18,4% dos casos), forma aguda (1,5% dos casos), forma subclínica (4,2% dos casos), e forma clássica (75,9% dos casos). Ressalta, entretanto, as características da forma subclínica, definida por apresentar febre, hepatomegalia, hipergamaglobulinemia, velocidade de hemossedimentação elevada, mas sem evidência de esplenomegalia ou pancitopenia. Difere, portanto da forma assintomática, definida como uma forma latente onde o parasita permanece no organismo por tempo indeterminado, existindo uma interação parasita-hospedeiro que impede a manifestação da doença. São indivíduos com sorologia positiva sem sintomas ou intradermoreação de Montenegro positiva, evidenciado em inquérito epidemiológico em área endêmica (BADARÓ *et al.*, 1986a).

A forma aguda, também denominada de forma disentérica, encontrada em menor proporção, se caracteriza por febre elevada, tosse, diarreia, discreto aumento do baço, com ou sem hepatomegalia. Alterações hematológicas incluem principalmente aumento de imunoglobulinas, IgM e IgG anti-leishmania. O diagnóstico por mielograma é incomum, mas se torna fácil em punção esplênica ou biopsia hepática onde ocorre elevado parasitismo (SÃO PAULO, 2003).

As manifestações clínicas da LVA clássica incluem febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia (PASTORINO *et al.*, 2002; PEDROSA, 1998; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004), acrescido de aumento do volume abdominal, emagrecimento, astenia, anorexia, sintomas hemorrágicos, edema, icterícia (PASTORINO, 2003; PEDROSA, 1998). Linfadenomegalia, cílios longos, tosse, diarreia, dor abdominal são citados nesta seqüência como sinais e sintomas encontrados (PEDROSA, 1998).

Fugindo às manifestações clássicas da LVA encontramos quadros atípicos que dificultam o diagnóstico implicando em tempo mais prolongado da doença. Kafetzis (2003) relata como apresentação incomum: pancitopenia sem esplenomegalia, linfadenomegalia generalizada sem hepatoesplenomegalia, necrose hepática maciça, e hemorragia retiniana.

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da LVA baseia-se em três critérios: epidemiológico, clínico e laboratorial:

a) Epidemiológico:

Procedência ou viagem nos últimos meses para área endêmica. Se residente em área endêmica, investigar ocorrência de casos caninos, ou presença do vetor na residência, identificados como flebótomos ou Lutzomias, comumente designado como mosquito palha, asa branca ou outras denominações regionais.

b) Clínicos:

Febre, hepatoesplenomegalia, anemia e manifestações hemorrágicas são sintomas clássicos e bem sugestivos de calazar. O diagnóstico se torna difícil nos casos oligossintomáticos onde o paciente apresenta história de febre associado à tosse persistente, diarreia intermitente por mais de três semanas, adinamia, aumento discreto de fígado ou baço podendo ser confundido com outros processos infecciosos comuns da região (BADARÓ, 1996).

c) Laboratoriais:

Anemia e citopenias isoladas ou grave pancitopenia. Alterações isoladas ou combinadas no tempo de protrombina, no tempo de tromboplastina parcial ativada e dos níveis de fator V são as descritas na hemostasia. A eletroforese de proteínas, nos estados mais avançados da doença, mostra hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia (PASTORINO, 2003).

O padrão ouro indiscutível, para diagnóstico da LV, é o parasitológico que pode ser obtido por aspirado de baço, fígado, medula óssea e linfonodo. Embora com especificidade de 100%, a sensibilidade é variável porque a distribuição do parasita não é homogênea no mesmo tecido. A maior sensibilidade é obtida no aspirado esplênico que excede a 95% na Índia (SUNDAR; RAI, 2002). Na impossibilidade da realização do mesmo, os métodos indiretos de diagnósticos podem ser utilizados, dentre eles: o DAT (teste de aglutinação direta), a IFI (imunofluorescência indireta), ELISA (Ensaio Imunoenzimático), rK39 (*Antigen Strip*

Testing) e a PCR (reação de cadeia de polimerase), sempre correlacionados com dados epidemiológicos e clínicos.

Boelaert *et al.* (2004), em Nepal, realizaram um estudo comparativo da eficácia de métodos diagnóstico em LV e concluíram que o DAT e rK39 se mostraram os mais sensíveis e específicos podendo substituir o parasitológico, para decidir diagnóstico e terapêutica. O rK39 se destacou como método de escolha por ser mais rápido e de fácil manuseio. No estudo de Silva (2003), no Ceará, o rK39 mostrou sensibilidade de 99,2% e não houve reação cruzada com leishmaniose cutânea, doença de Chagas, dengue, salmonelose, doença de Wilson, tuberculose, lupus eritematoso sistêmico, paracoccidiodomicose, e doenças linfoproliferativa, demonstrando, portanto especificidade para o gênero *Leishmania*.

A reação de cadeia de polimerase (PCR) representa um método diagnóstico importante podendo ser realizado em sangue periférico e aspirado de medula óssea, (CASCIO *et al.*, 2002). Para Fissore *et al.* (2004), PCR sérica apresenta uma sensibilidade de 97% e especificidade de 95% com valor preditivo positivo e negativo de 94 e 97%, respectivamente. Em paciente com HIV a detecção da leishmania através da reação em cadeia da polimerase (PCR) permite o diagnóstico no aspirado medular e no sangue periférico, com sensibilidade de 94% e especificidade de 100%, podendo ser utilizado como método de primeira linha se existir condições técnicas adequada para sua realização (BRASIL, 2003).

O ELISA sérico apresenta sensibilidade de 98% e especificidade de 96% (PASTORINO, 2003). Quando realizado na urina apesar, da menor sensibilidade e especificidade, é extremamente importante em estudos epidemiológicos, principalmente para detectar forma subclínica (ISLAM *et al.*, 2002).

1.4 Tratamento

O tratamento preconizado pela Organização Mundial de Saúde para LV é o antimônio pentavalente, N-metil glucamina (Glucantime), na dose de 20mg/kg/dia, via IV ou IM, com tempo mínimo de 20 dias (PASTORINO, 2003). O tratamento pode ser prolongado até 40dias, com limite máximo de três ampolas ao dia (BRASIL,

2005). Seu uso como droga de primeira linha se justifica pela comprovada eficácia terapêutica em nosso meio (SANTOS *et al.*, 2002).

Na Índia, a resposta insatisfatória ao antimônio começou a surgir e novas drogas foram introduzidas na busca de efeitos mais favoráveis. Os derivados da diamidina (pentamidina) se mostraram eficaz, mas com efeitos colaterais importantes: mal estar geral durante a infusão, formação de abscesso, distúrbios intestinais, manifestações alérgicas, hipo ou hiperglicemia (THAKUR; KUMAR; PANDEY, 1991). Das *et al.* (2001), usaram pentamidina (metade da dose) com alopurinol, demonstrando que a associação dessas drogas mostrou-se mais eficaz e menos tóxica que a pentamidina em dose plena isolada. Interferon gama associado ao antimônio representou uma alternativa em pacientes imunocompetentes que não responderam ao tratamento convencional (SUNDAR; ROSENKAINER; MURRAY, 1994). Thakur *et al.* (2000), utilizaram aminosidina associado ao antimônio pentavalente por 21 dias e comprovaram ser mais eficaz que o antimônio isolado por 30 dias.

A resistência ao antimônio pentavalente vem sendo comprovada na Índia, especialmente em Bihar, servindo como alerta para outras áreas endêmicas onde a eficácia pode está decrescendo ou até mesmo se comprovando falha terapêutica (SUNDAR *et al.*, 2000). Essa observação estimulou estudos envolvendo epidemiologia, clínica e farmacologia, com intuito de definir a droga a ser usada como primeira linha. Estudo comparativo entre antimônio pentavalente e anfotericina B, demonstrou a maior eficácia da última nos pacientes de leishmaniose visceral (THAKUR; NARAYAN; RANJAR, 2004). Sundar *et al.* (2004), realizaram estudo mostrando que tanto a anfotericina B convencional (1mg/kg em dias alternados por 30dias) como as formulações lipídicas (2mg/kg/dia por 5dias) têm efeitos similares em relação à cura da leishmaniose visceral, diferindo no tocante as reações adversas que são mais comuns na anfotericina B convencional e principalmente no tempo de permanência hospitalar que diminui consideravelmente nas infusões lipídicas. Sundar *et al.* (2003), mostraram eficácia e segurança da anfotericina B liposomal em dose única (7,5 mg/kg) com evidência de cura em 96% dos casos de LV.

Na Índia, a miltefosine é a primeira droga oral eficaz comprovada para o tratamento da LV na dose de 2,5mg/kg/dia e mostrou-se uma importante alternativa. Estudo realizado com paciente na faixa etária variando de 12 a 50 anos, mostrou

cura parasitológica definida por aspirado esplênico negativo pós tratamento e seguimento clínico por seis meses (JHA *et al.*, 2000; SUNDAR *et al.*, 2002a). A taxa de eficácia terapêutica atingiu 98%. Entretanto a sua vida média longa representa uma preocupação em relação ao aparecimento de resistência (GUPTA; RAMESH; SRIVASTAVA, 2005). Bhattacharya *et al.* (2004) mostraram que a miltefosine usada em crianças na mesma dose do adulto, é eficiente e bem tolerada podendo ser recomendada como droga inicial no tratamento.

Terapêutica imunomoduladora tem sido utilizada no intuito de ativar a resposta celular. O fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) mostrou-se útil principalmente com o número de neutrófilos inferior à 1500mm³ (PASTORINO, 2003).

1.5 Critérios de eficácia do tratamento

Clínicos: ausência de febre e redução do baço (BADARÓ, 1996; PASTORINO, 2003; SILVEIRA *et al.*, 1993; SUNDAR *et al.*, 2001a), ganho ponderal (PASTORINO, 2003).

Laboratoriais: melhora hematológica com reversão da pancitopenia (BADARÓ, 1996; PASTORINO, 2003), aspirado esplênico negativo (BADARÓ, 1996; PASTORINO, 2003; SUNDAR *et al.*, 2001a). Para Alencar *et al.* (1974-75), a pesquisa do parasita na medula deve ser usada com cuidado porque negativa em tempo variável e não traduz a cura clínica.

Os critérios clínicos e laboratoriais de eficácia terapêutica, não excluem a possibilidade de recidiva em 2-3 meses (PASTORINO, 2003) ou entre 4-6 meses (BADARÓ, 1996). A persistência de níveis elevados de anticorpos anos após o tratamento pode ser indício da permanência do parasita no hospedeiro pós cura clínica (BADARÓ *et al.*, 1985).

Nyakundi *et al.* (1994), em Quênia, realizaram um trabalho relacionado ao tempo de seguimento e observaram que maioria das recidivas ocorre entre 2 e 6 meses e não entre 6 e 12 meses,concluindo que o tempo de acompanhamento

poderia ser reduzido para 6 meses. Este tempo foi confirmado posteriormente e citado por outros autores (BADARÓ, 1996; SUNDAR *et al.*, 2001a, 2002b, 2003).

1.6 Fatores de prognóstico

A apresentação da LVA, no Brasil, é bastante variável e com prognóstico às vezes sombrio. O aumento da letalidade na última década demonstrou o reaparecimento da LVA na forma grave com mortalidade elevando-se de 3,6% em 1994 para 6,7% em 2003. Dados parciais analisados em 2004, demonstraram aumento de 26% na letalidade dessa patologia. Torna-se evidente que nos últimos 10 anos, mesmo ante os recursos de terapia intensiva e padronização do tratamento da LVA, a mortalidade aumentou em várias regiões do país. Este fato pode estar relacionado ao retardo do diagnóstico, que conseqüentemente permite uma maior gravidade dos casos, com referência tardia para unidades de maior complexidade de tratamento. Existe necessidade de se reconhecer dados clínicos e laboratoriais que sejam preditivos de evolução desfavorável ajudando a instituir medidas terapêuticas eficazes mais precoces que possibilitem diminuir a letalidade (BRASIL, 2005).

Poucos estudos têm mostrado a busca de dados clínicos preditivos de evolução insatisfatória. Pontos comuns e divergentes serão comentados a seguir:

Santos *et al.* (2002), realizaram estudo de caso-controle em Teresina-PI, e relataram a baixa idade e a presença de infecção como determinantes de evolução insatisfatória. Acrescentam a necessidade de fazer uso do antimônio pentavalente por tempo mais prolongado ou eleger a anfotericina-B como droga de primeira linha, na faixa etária menor de um ano, estando atento para detectar infecção e considerar a possibilidade de antibioticoterapia profilática. No Sudão, o maior risco de óbito por LV foi observado em crianças com idade menor de cinco anos e nos pacientes maiores de 45 anos, com duração da doença igual ou superior a cinco meses, associado à desnutrição, volumosa esplenomegalia, anemia, e vômitos (SEAMAN *et al.*, 1996). Collin *et al.*, (2004), acrescentaram diarreia e sangramento a esses fatores.

Abdelmoula *et al.* (2003), no estudo retrospectivo de 1985-1998, na Tunísia, consideram sete fatores preditivos de má evolução: demora entre início da doença e procura por assistência médica, febre prolongada por mais de vinte e um dias, temperatura normal ou hipotermia, síndrome hemorrágica, hemoglobina menor de 5,5g/dl, albumina menor de 3mg/dl e velocidade de hemossedimentação (VHS) menor de 25 mm. O encontro de um ou mais desses fatores, seria indicativo do uso da anfotericina B como droga de primeira linha.

Werneck *et al.* (2003), em estudo de caso-controle em Teresina-Pi, mencionaram como determinantes de maior gravidade: icterícia, hematócrito menor de 20 %, febre por tempo superior a 60 dias e diarreia. Esses fatores foram os que mais se associaram à letalidade, devendo assim servir como parâmetros de alerta.

Rey *et al.* (2005), em estudo retrospectivo de 1995-2002, realizado em Fortaleza-Ce, relataram a letalidade associada a faixa etária com maior incidência em menores de um ano. Desnutrição moderada a grave como outro fator importante, estando presente em 13,2% dos pacientes. Icterícia, hemorragia e edema foram os achados clínicos mais evidentes. Dentre as infecções hospitalares ou adquiridas na comunidade destacaram-se septicemia e pneumonia.

Ante a perspectiva de LVA grave, o Ministério da Saúde (BRASIL, 2005) elaborou normas e condutas para classificar a gravidade do paciente, determinando que: idade inferior a seis meses, síndrome hemorrágica, vigência de infecção, icterícia, desnutrição culminando com edema generalizado e sinais de toxemia seriam fatores determinantes do uso de anfotericina B como droga de primeira linha.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista as poucas informações na literatura com relação ao quadro clínico e laboratorial determinantes do prognóstico em crianças e adolescentes com leishmaniose visceral americana (LVA), o presente estudo se propõe avaliar e identificar dentre os aspectos clínicos e laboratoriais, fatores preditivos de prognóstico.

Interroga-se porque determinados pacientes respondem ao tratamento convencional com antimônio pentavalente no tempo mínimo pré-estabelecido de 20 dias, enquanto outros têm evolução mais lenta, necessitando de tratamento mais prolongado, por vezes atingindo 30-40 dias para mesma resposta. A resistência à terapêutica convencional se configura no final deste período quando, se utilizará droga de segunda linha (Anfotericina B), se os critérios de eficácia do tratamento não forem atingidos.

Alguns pacientes já são admitidos em estado grave e o tempo é um fator determinante no desfecho. Surge a dúvida sobre qual terapêutica deveria ser iniciada como primeira linha, visando uma maior possibilidade de sobrevida e conseqüentemente, diminuindo índice de mortalidade.

A determinação de fatores preditivos poderia ajudar na tomada de decisão inicial da melhor terapêutica a ser instituída, evitando-se assim riscos e custos desnecessários e proporcionar melhor benefício ao paciente.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Determinar os fatores preditivos de prognóstico em crianças e adolescentes com LVA.

3.2 Específicos

- a) Avaliar o tempo médio entre o início da doença e admissão e sua relação com a resposta terapêutica;
- b) Estimar a faixa etária de maior risco de gravidade, relacionando o curso clínico, laboratorial e terapêutico;
- c) Verificar o(s) teste(s) laboratorial(is) mais fortemente associado(s) ao prognóstico;
- d) Identificar as co-morbidades associadas à LVA e respectivos valores preditivos, com ênfase ao estado nutricional.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo observacional, longitudinal e prospectivo em pacientes com leishmaniose visceral americana (LVA), de ambos os sexos, na faixa etária de 3 meses a 19 anos internados em hospital público de referência terciária em pediatria de Fortaleza-Ceará, no período de junho de 2005 a agosto de 2006.

4.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) da rede pública com atendimento terciário em pediatria geral, conveniado com o Sistema Único de Saúde (SUS) em Fortaleza-CE. Este hospital dispõe de 325 leitos, abrangendo desde Emergência e Terapia Intensiva a programas de assistência domiciliar e conta com uma Unidade de Pediatria Geral com capacidade atual de 28 leitos, dentre eles, alguns disponibilizados ao tratamento de pacientes portadores de LVA.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo crianças e adolescentes, sem tratamento específico prévio, com:

- a) Quadro clínico e laboratorial compatível com LVA.
- b) Diagnóstico de LVA confirmado por mielograma e/ou punção esplênica e/ou imunofluorescência indireta e/ou rK39.
- c) Concordância dos pais e/ou responsável legal para participar do estudo, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

4.3 Critérios de exclusão

Foram consideradas inelegíveis para o estudo as crianças e adolescentes que apresentaram concomitantemente ao quadro de LVA doenças sistêmicas crônicas que dificultasse a avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais no curso evolutivo da doença.

4.4 Coleta de dados

Inicialmente foi aplicado um questionário com as mães e/ou responsáveis legais sobre os dados epidemiológicos e clínicos da criança ou adolescentes (ANEXO A).

Para avaliação dos fatores preditivos de prognóstico foram realizadas avaliações clínico-laboratoriais iniciais e seqüenciadas a cada 10 dias até o término do tratamento (ANEXO B).

O exame físico foi realizado pela pesquisadora para avaliar: palidez, icterícia, edema, sangramento muco-cutâneo, freqüência cardíaca, tamanho do fígado e baço palpados no seu maior diâmetro, abaixo do rebordo costal direito e esquerdo respectivamente, entre a linha axilar anterior e mamilar. As medidas foram tomadas com fita métrica em centímetros.

Os exames laboratoriais foram: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), contagem de plaquetas, proteinograma, tempo de protrombina, transaminases (TGO e TGP), uréia e creatinina, realizados no laboratório de análise do HIAS.

No neutropênico febril, RX de Tórax e culturas foram realizadas antes de iniciar antibióticos, e sempre que necessário.

4.5 Avaliação do estado nutricional

Todas as crianças foram pesadas e medidas pela pesquisadora e/ou médico assistente da unidade de pediatria geral. A tomada do peso foi feita na admissão e a cada 10 dias, antes da primeira refeição, com o mínimo de roupas, em

balança pediátrica digital com capacidade de 16 kg. As crianças com mais de 15 kg foram pesadas eretas, em balança Filizola, com capacidade máxima de 150 kg. Para garantir a igualdade das leituras, as balanças foram aferidas a cada medição.

As medidas da estatura foram realizadas no primeiro dia e no momento da alta, em decúbito dorsal, sobre superfície plana, utilizando-se antropômetro de madeira, não desmontável, com escala em centímetro até o máximo de 150 cm. As crianças acima de 4 anos medidas em pé na balança Filizola.

Para a classificação nutricional utilizou-se o critério z-escore dos índices peso/idade, peso/estatura e estatura/idade, tendo como padrão de referência as curvas de percentis do *National Center for Health Statistics (NCHS)* (WHO, 1995).

Fundamentados na classificação da (WHO, 1995) foram considerados os pontos de corte para classificação do estado nutricional:

- a) Desnutrição grave se menor que -3DP
- b) Desnutrição moderada entre -2 e -3DP
- c) Risco nutricional -1 e -2 DP
- d) Eutrófico maior que -1 DP.

Sendo o cálculo realizado através da fórmula:

$$Z \text{ score} = \frac{(\text{valor observado})^* - (\text{mediana de referência})^{**}}{\text{DP da população de referência}}$$

*Peso e estatura da criança estudada

** Peso e estatura da referência por idade

4.6 Protocolo de tratamento

Como trabalho observacional, o tratamento não seguiu padronização preestabelecida, e a instituição do tratamento se fez de acordo com a necessidade do paciente e escolha do médico assistente.

Todos os pacientes de LVA sem sinais de gravidade foram tratados inicialmente com antimônio pentavalente (N-metilglucamina) na dose de 20mg/kg/dia por no mínimo 20 dias e no máximo 40 dias, em regime hospitalar.

Foram considerados pacientes com prognóstico favorável os que preencheram os critérios clínico-laboratoriais de eficácia terapêutica com o antimônio pentavalente até o vigésimo dia.

Os critérios de eficácia terapêuticos adotados foram: desaparecimento da febre, ganho ponderal, redução de 50% do tamanho do baço, e melhora hematológica com leucócitos dentro da normalidade. O ganho ponderal não foi considerado empecilho para alta, por dificuldade de aceitação da dieta hospitalar por alguns pacientes.

Após esse período as crianças e adolescentes que não preencheram os critérios de eficácia terapêutica, mas apresentaram evolução satisfatória (involução dos parâmetros adotados), foram submetidas ao antimônio pentavalente – na mesma dosagem até completar 30 ou 40 dias.

Ocorrência de piora clínica no quadro inicial ou surgimento de uma ou mais das seguintes manifestações: icterícia, síndrome hemorrágica, anasarca, ou sinais de toxemia, no decorrer do tratamento com antimônio, foram indicativos do uso de anfotericina-B (desoxicolato) como droga de segunda linha na dose de 1mg/kg/dia por 20 dias com máximo de 30 dias. Também foram respeitados os critérios de eficácia terapêutica já mencionados.

Anfotericina –B Lipossomal substituiu a anfotericina convencional quando no decorrer do tratamento não se observou melhora do paciente, se acentuaram os sinais de gravidade, ou apareceram sinais de toxicidade. A dose utilizada foi de 3mg/kg/d por 7 dias ou máximo de 10 dias, perfazendo a dose preconizada de 30mg/kg para pacientes graves, sendo então suspenso e observada a evolução.

Anfotericina-B foi droga de 1ª linha em alguns pacientes menores de um ano com co-morbidades, incluindo infecção, ou presença de um ou mais sinais de gravidade. A opção pelo desoxicolato ou lipossomal esteve na dependência da intensidade de apresentação desses sinais e na necessidade de luta contra o tempo. A insuficiência renal, se presente, foi determinante do uso da lipossomal.

Como coadjuvante do tratamento foram usados, por alguns pacientes, Fator Estimulador de Colônia de Granulócitos e Mastócitos (GM-CSF), quando

neutrófilos < 500 células/mm³, vitamina K, hepatoprotetor e plasma fresco congelado, quando o tempo de protrombina estava menor que 50% e/ou na presença de sangramento.

Antibioticoterapia foi instituída ao ser detectado qualquer processo infeccioso ou na vigência de neutropenia febril grave (neutrófilos < 500 células/mm³).

Outros hemoderivados foram feitos a critério do médico acompanhante.

4.7 Critérios de saída do estudo

- a) Descontinuidade do tratamento por transferência ou alta a pedido;
- b) Intolerância às drogas.

4.8 Aspectos éticos

Este estudo obedeceu as Diretrizes e Normas Regulamentadoras envolvendo seres humanos, Portaria do Conselho Nacional de Saúde, resolução nº 196/96. O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará (UECE) e do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS).

4.9 Análise estatística

A análise dos dados se fez, após seu processamento em um banco de dados, utilizando-se os programas estatísticos EPI-INFO Versão 6.04 (distribuído gratuitamente pela OMS-Center Disease Control-CDC) e SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows versão 10.0.

As variáveis contínuas analisadas não apresentaram distribuição normal. Distribuições de variáveis contínuas segundo cura ou óbito foram comparadas através do Teste da Soma dos Postos de Wilcoxon, e consideradas significativamente diferentes quando o valor-p<0,05. Incidências de cura e de óbito, segundo categorias de variáveis independentes, foram comparadas através do Teste do Qui-quadrado de Pearson ou do Teste de Exato de Fisher.

A análise discriminante foi usada para desenvolver um modelo preditivo de cura clínica no vigésimo dia de tratamento com Glucantime. Em seguida, foram definidas algumas estatísticas usadas em análise discriminante.

Inicialmente foi calculado o Lambda de Wilks que indica a contribuição da variação de um grupo para a variação total da variável. Quanto mais próxima de 1 estiver o Lambda de Wilks, maior a contribuição da variação dentro dos grupos e menor a contribuição da variação entre os grupos para a variação total. Ao contrário, quanto mais próximo de zero estiver Lambda de Wilks, menor a contribuição da variação dentro dos grupos e maior a contribuição da variação entre os grupos para a variação total. O Lambda de Wilks é uma estatística univariada.

A análise discriminante é uma técnica de análise multivariada que produz uma função discriminante na qual é atribuído um peso (coeficientes da função discriminante) a cada variável, e o valor deste peso é aquele que melhor discrimina os indivíduos curados dos não curados. O valor da função discriminante de um indivíduo é obtido somando-se o produto do coeficiente de cada variável pelo valor da variável do indivíduo.

$$D = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

A equação acima ilustra uma função discriminante composta de “p” variáveis, onde β_0 é uma constante, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p$ são os coeficientes e X_1, X_2, \dots, X_p são as variáveis. Neste estudo, foram calculados os coeficientes não padronizados e padronizados. A magnitude de um coeficiente não padronizado depende do valor discriminante da variável e da escala de medição da variável. Neste estudo, por exemplo, a contagem de plaquetas é medida numa escala centenas de milhares e o hematócrito numa escala de dezenas. Os coeficientes padronizados não dependem da escala de medição da variável, pois todos apresentam uma distribuição com média=0 e desvio padrão=1. Também foi calculada a correlação entre a função discriminante e cada variável. Uma forte correlação indica que um aumento ou diminuição de uma variável acarreta um aumento ou diminuição da função discriminante.

Em seguida, usando-se a função discriminante foi calculada a probabilidade de cada indivíduo se curar ou não com 20 dias de tratamento com Glucantime, e então o indivíduo era considerado como pertencente ao grupo que tivesse a maior probabilidade de cura.

O desempenho da função discriminante foi avaliado através da acurácia (sensibilidade+especificidade) da classificação. Sensibilidade foi a proporção de indivíduos curados que foram classificados como curados pela função discriminante. Especificidade foi a proporção de indivíduos não curados que foram classificados como tal pela função discriminante. Também foi estimada a sensibilidade e especificidade pelo método Jack Knife. Neste caso, foi calculada a função discriminante excluindo-se um determinado paciente e como esta função discriminante classificava-se o indivíduo que ficou de fora. Este processo foi repetido para cada um dos 56 pacientes do estudo.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram admitidos durante o período do estudo 75 pacientes com diagnóstico de LVA, sendo 40 (53,3%) do sexo masculino e 35 (46,6%) do sexo feminino, com mediana de idade de 29,0 meses variando entre 5 e 180. A faixa etária predominante foi a dos lactentes com 42,7% e apenas 8,0% eram adolescentes (Tabela 1).

TABELA 1 – Frequência de idade em meses e distribuição por faixa etária numa amostra de 75 crianças e adolescentes com diagnóstico de LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Idade (meses)	Frequência	Percentual (%)	Acumulado (%)
≤ 12	18	24,0	24,0
12 a 24	14	18,7	42,7
24 a 60	27	36,0	78,7
60 a 120	10	13,3	92,0
> 120	6	8,0	100,0
Total	75	100,0	

5.1 Caracterização epidemiológica da amostra

A maioria das crianças (71, 0%) admitidas no HIAS veio encaminhada de outros hospitais da rede pública do Ceará e 42 (56,0%) eram provenientes de Fortaleza.

Na amostra em estudo, 35 mães (46,6%) referiam presença de cães doentes, não sabendo informar sobre confirmação diagnóstica de calazar e 23 (30,6%) relataram presença de casos humanos no domicílio ou vizinhança.

5.2 Caracterização clínica na admissão

Das 75 crianças uma foi a óbito nas primeiras 48 horas de internamento.

O tempo médio de evolução da doença, entre início dos sintomas até admissão no HIAS, foi de $42,30 \pm 25,42$ dias, variando de 8 a 120. A maioria (54,0%) procurou o serviço até 30 dias do início da sintomatologia, 31,1% entre 30 e 60 dias e 14,9% entre 60 e 120 dias, independente da procedência da criança (Tabela 2).

TABELA 2 – Relação entre o tempo decorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico e a procedência do paciente (capital/interior do estado), numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Tempo em dias	Total N (%)	Procedência		Valor p
		Capital N (%)	Interior N (%)	
08 a 21	16 (21,3)	9 (22,0)	7 (21,2)	0,789
22 a 30	24 (32,0)	15 (36,6)	9 (27,3)	
31 a 60	24 (32,2)	12 (28,6)	12 (36,4)	
61 a 180	11 (14,7)	6 (14,6)	5 (15,1)	

Observou-se uma relação direta e estatisticamente significativa entre este tempo e a faixa etária da criança. Com relação ao estado nutricional verificou-se que 33 (44,0%) eram desnutridas com 11 (14,6)% apresentando desnutrição grave; para efeito desta análise as crianças foram pesadas após a regressão do edema. As crianças e adolescentes que apresentaram comprometimento nutricional à admissão, referiam maior tempo médio de evolução da doença, sem significância estatística (Tabela 3). A coinfeção foi observada em 30 crianças (40,0%), por ocasião da admissão, sendo a pneumonia responsável por 50,0% delas.

TABELA 3 – Relação entre faixa etária e estado nutricional com o tempo de evolução da doença, numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Variáveis	Tempo de evolução da doença		Valor-p
	Média	d.p.	
Faixa etária (meses)			0,045¥
• ≤ 24	35,34	18,92	
• entre 24 e 60	42,75	27,53	
• > 60	55,44	28,95	
Estado nutricional (Peso/Idade)			0,174¥
• Desnutrição	55,45	31,02	
• Risco nutricional	42,04	21,90	
• Eutrofia	39,07	25,07	

¥ - Teste de Kruskal-Wallis

Quanto à sintomatologia, a tríade clássica da LVA, febre, palidez e aumento de volume abdominal, esteve presente em 67 (89,3%) crianças e adolescente (Gráfico 1).

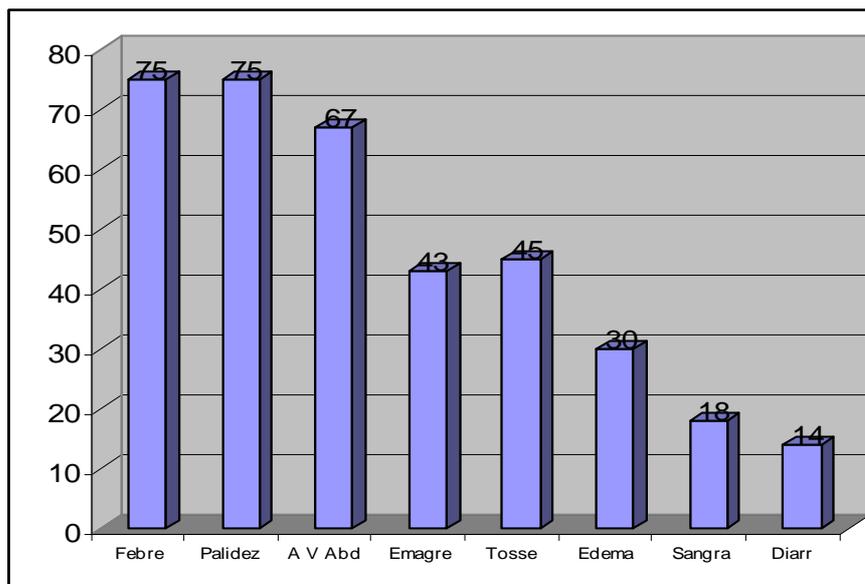


GRÁFICO 1 – Principais sintomas referidos numa amostra de 75 crianças e adolescentes com diagnóstico de LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Concordando com a sintomatologia referida, febre, palidez e hepatoesplenomegalia foram os sinais mais frequentes. Ao exame físico admissional a totalidade das crianças apresentava esplenomegalia e 69 (92,0%) hepatomegalia. A média do tamanho do baço foi de $8,72 \pm 3,23\text{cm}$ e do fígado foi de $5,30 \pm 2,21\text{cm}$ (Gráfico 2). A febre foi referida como primeiro sintoma em 66 pacientes (88,0%), com tempo médio de $42,30 \pm 25,42$ dias até a admissão hospitalar.

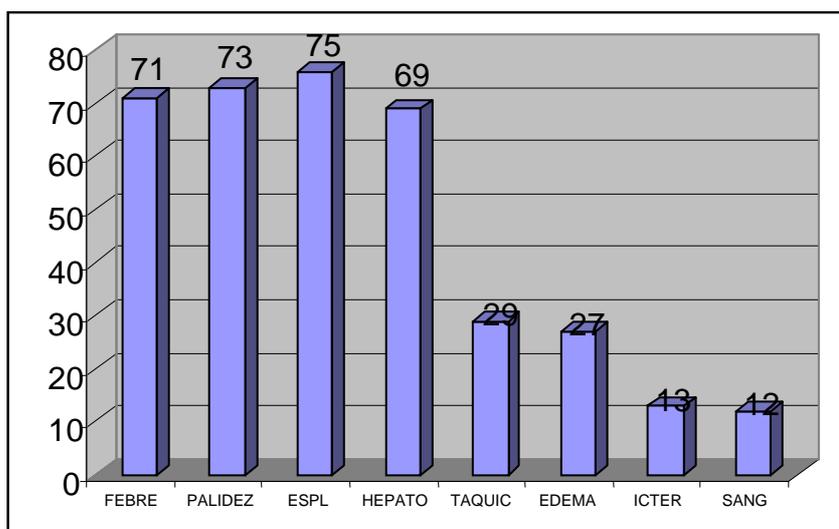


GRÁFICO 2 – Principais sinais observados numa amostra de 75 crianças e adolescentes com diagnóstico de LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Os dados laboratoriais referentes ao momento da admissão estão descritos na tabela 4. 40 pacientes (53,3%) apresentaram ausência de eosinófilos, e, a anemia (Hb < 10g/dl) foi encontrada na quase totalidade dos casos (98,6%), com 50% na forma grave.

TABELA 4 – Dados laboratoriais na admissão, numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Variáveis	Valor			
	Média e dp	Mediana	Mínimo	Máximo
Hematológicas				
Hemoglobina (g/dl)	6,91 ± 1,45	7,0	4,5	10,9
Hematócrito (%)	21,74 ± 4,36	21,75	14,6	33,0
Leucócitos (mm ³)	2995 ± 1529	2900	816	9780
Neutrófilos (mm ³)	932 ± 608	805	40	3580
Plaquetas (mm ³)	111379 ± 95325	99000	17000	651000
Função Hepática				
Albumina (g/dl)	2,88 ± 0,57	2,86	1,3	4,2
TGO (mg/dl)		89,35	20	1403
TGP (mg/dl)		44,85	4	543
Atividade protrombina (%)	73,81 ± 18,68	76,95	23,8	100
Outros				
VHS	80,4 ± 39,8	80	4,0	146,0
Globulina	3,60 ± 1,17	3,4	0,8	7,4

Outros dados laboratoriais referentes à indicação de hospitalização dos pacientes estão listados na tabela 5. Os principais indicadores foram as alterações nos níveis de hemoglobina e atividade de protrombina.

TABELA 5 – Frequência de pacientes com dados laboratoriais indicativos de hospitalização de acordo com o Ministério da Saúde, numa amostra de 75 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Variáveis	Valor	
	N	%
Hemoglobina < 7 g/dl	38	50,6
Leucócitos < 1000/mm ³	2	2,6
Neutrófilos < 500/ mm ³	17	22,6
Plaquetas < 50000/ mm ³	18	24,0
Albumina < 2,5 g/dl	19	25,3
Atividade de protrombina < 70%	31	41,3
TGO > 200 u/l	24	32,0
TGP > 200 u/l	7	9,3

Todos os pacientes realizaram mielograma com positividade para *Leishmania* em 65 (86,6%) casos. A imunofluorescência foi realizada em 13 (17,3%) pacientes e o rk39 em 22 (29,3%), com 100% e 95,5% de positividade, respectivamente.

5.3 Tratamento

O tratamento de escolha foi o Glucantime em 63 (84,0%) pacientes, 6 deles apresentaram sinais de gravidade, sendo necessária a utilização de anfotericina como droga de segunda escolha e um paciente foi transferido por varicela. 11 pacientes (14,6%), em decorrência dos sinais de gravidade, utilizaram a anfotericina como tratamento inicial.

O tratamento de suporte com concentrado de hemácias foi realizado em 49 pacientes (65,3%), plasma em 24 (32,0%) e plaquetas em 12 (16,0%). A maioria das crianças 56 (74,6%) recebeu antibioticoterapia durante o tratamento. A normalização da temperatura ocorreu em 89,1% das crianças no sétimo dia de tratamento, com tempo médio de duração da febre de $4,5 \pm 3,2$ dias.

Dos 75 pacientes, 10 (13,3%) foram a óbito. Um de forma precoce, antes de iniciar a terapêutica específica para a doença e 9 em uso de anfotericina B. A mediana foi de 7 dias, variando de 1 a 23, até a ocorrência do óbito.

5.3.1 Tratamento com Glucantime

Dos 56 pacientes tratados exclusivamente com Glucantime, 28 (50,0%) utilizaram-no por 20 dias, 17 (30,4%) por 30 dias e 11 (19,6%) por 40 dias.

Comparando-se os sinais clínicos, por ocasião da admissão, entre o grupo dos pacientes que respondeu a terapêutica com 20 dias (grupo 1) e aqueles cujo tratamento se prolongou por 30 ou 40 dias (grupo 2), verificou-se significância estatística ($p=0,000$) no tamanho do baço e no tempo de duração da febre. Quanto aos dados laboratoriais observou-se significância estatística no VHS, contagem de leucócitos e neutrófilos, dosagem de globulina e uma tendência ($p=0,066$) na dosagem de albumina (Tabela 6, Gráficos 3 - 18).

TABELA 6 - Sinais clínicos e dados laboratoriais, por ocasião da admissão em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, tratadas exclusivamente com Glucantime, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

	Grupo 1 Média / dp	Grupo 2 Média / dp	Valor – p
Variáveis Clínicas			
- Frequência cardíaca (bpm)	116 ± 18,2	125 ± 22,8	0,211
- Tamanho do fígado (cm)	4,4 ± 2,3	5,4 ± 1,7	0,120
- Tamanho do baço (cm)	7,4 ± 2,9	10,9 ± 3,1	0,000
- Tempo de duração da febre (dias)	33,9 ± 15,1	52,2 ± 28,0	0,009
Variáveis laboratoriais			
- Hemoglobina (g/dl)	7,2 ± 1,4	7,0 ± 1,7	0,567
- Hematócrito	22,6 ± 4,0	22,0 ± 4,8	0,506
- Leucócitos (mm ³)	3258 ± 1108	2446 ± 992	0,007
- Neutrófilos (mm ³)	1247 ± 643	701 ± 434	0,000
- Linfócitos (mm ³)	1809 ± 824	1504 ± 696	0,158
- Eosinófilos (%)	1 ± 1,3	0,9 ± 1,3	0,723
- Plaquetas (mm ³)	141043 ± 123834	108122 ± 75971	0,291
- VHS (mm)	73 ± 32,2	98 ± 44,4	0,007
- Albumina (g/dl)	3,4 ± 0,5	2,8 ± 0,5	0,066
- Globulina (g/dl)	3,3 ± 0,7	4,0 ± 1,5	0,040
- Tempo de protrombina (%)	78 ± 17,2	79 ± 15,3	0,879
- TGO	103 ± 92	175 ± 225	0,301
- TGP	52 ± 55	87 ± 128	0,528

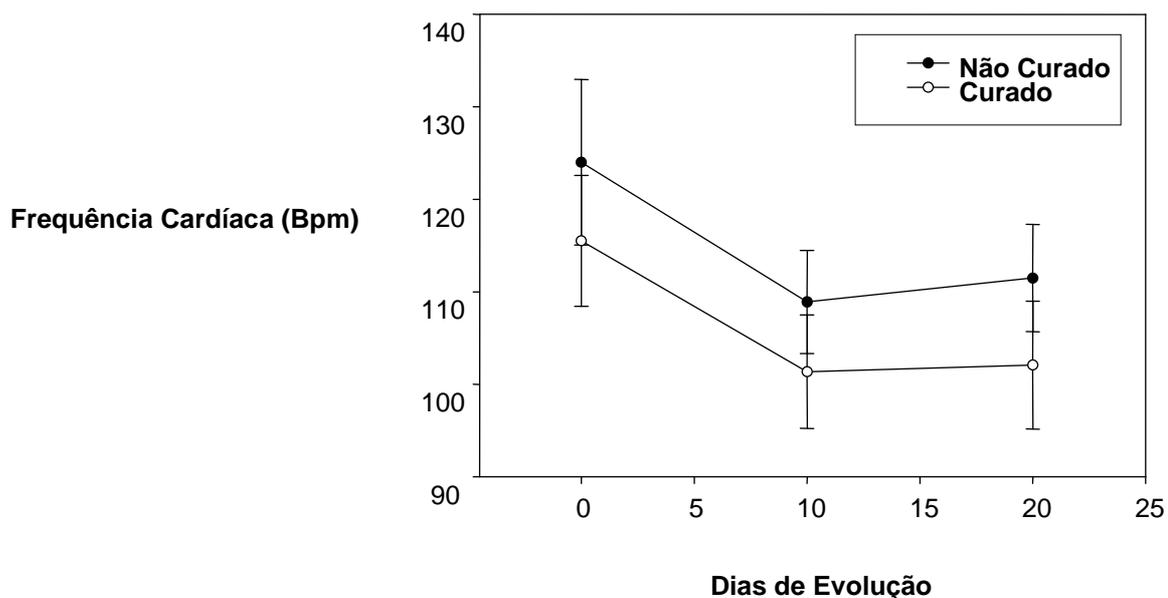


GRÁFICO 3 - Evolução da Frequência Cardíaca em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

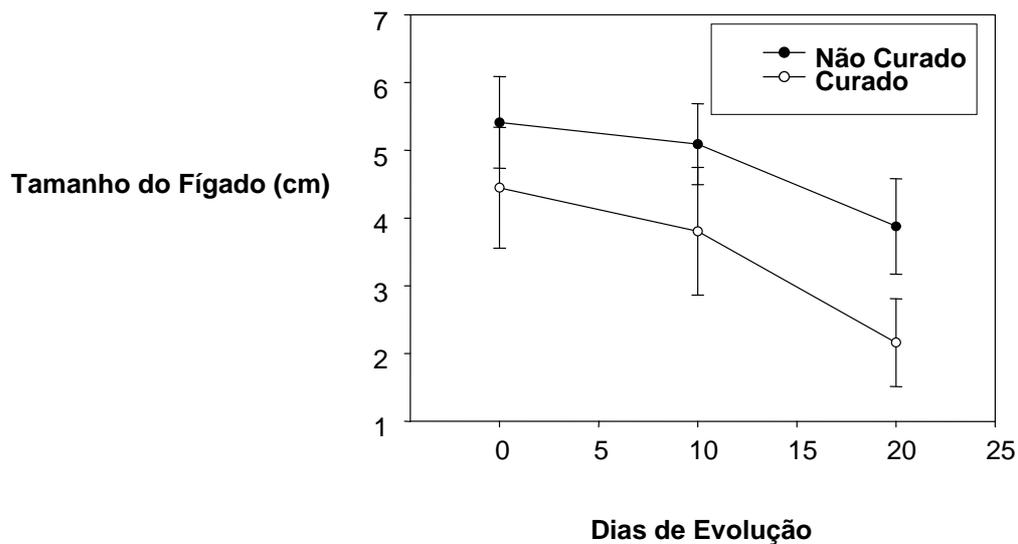


GRÁFICO 4 - Evolução do Tamanho do Fígado em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

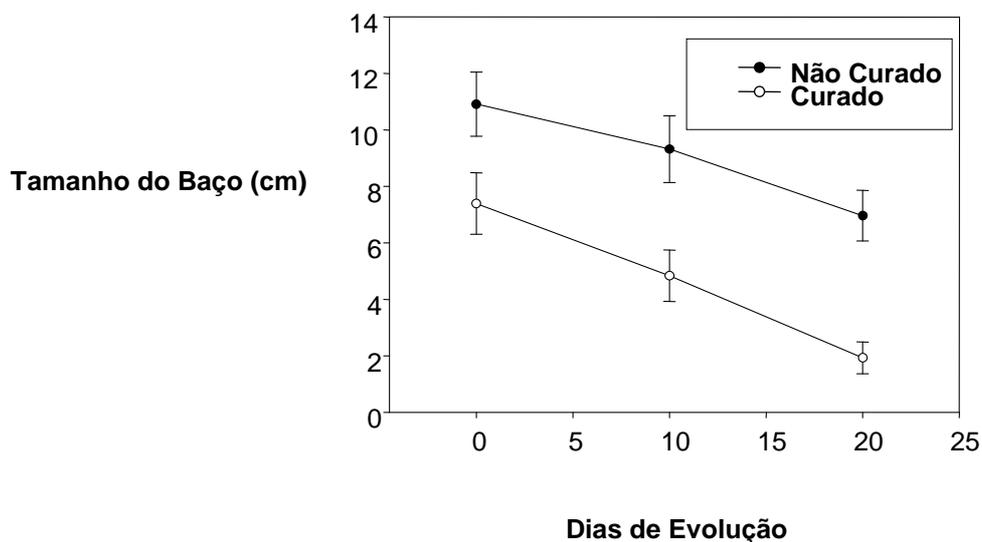


GRÁFICO 5 - Evolução do Tamanho do Baço em pacientes tratados com Glucantime que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

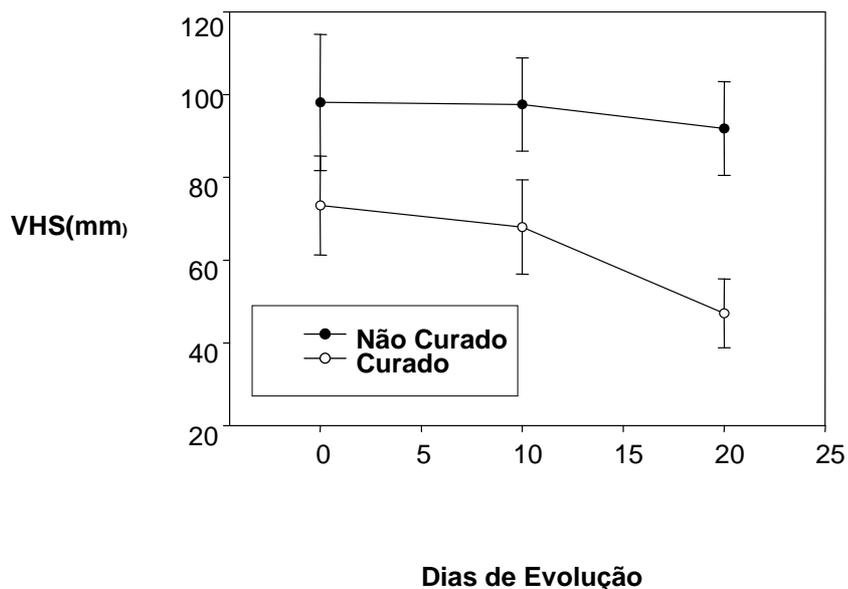


GRÁFICO 6 - Evolução da Velocidade de Hemossedimentação em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

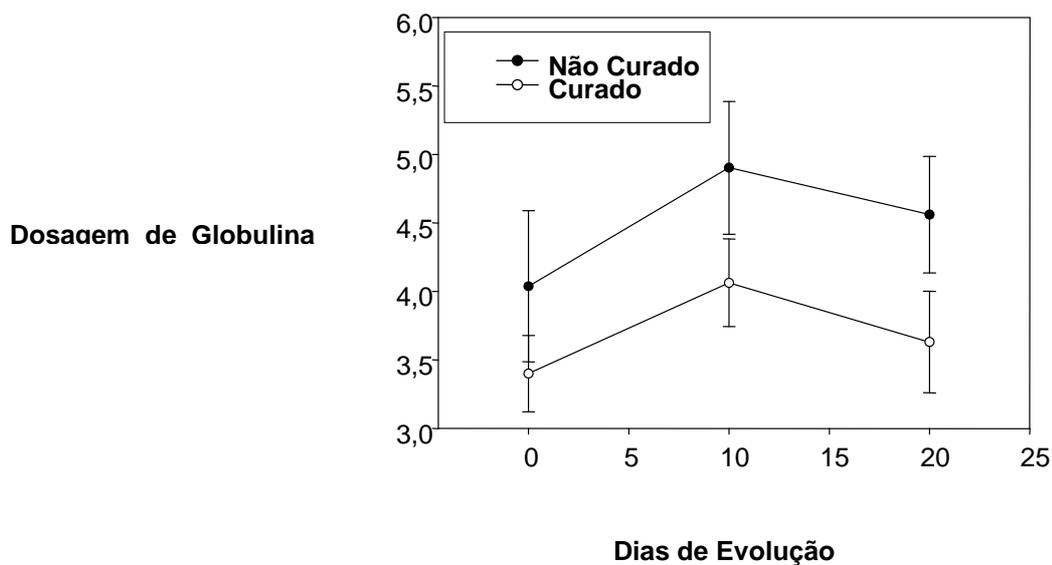


GRÁFICO 7 - Evolução da Dosagem de Globulina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

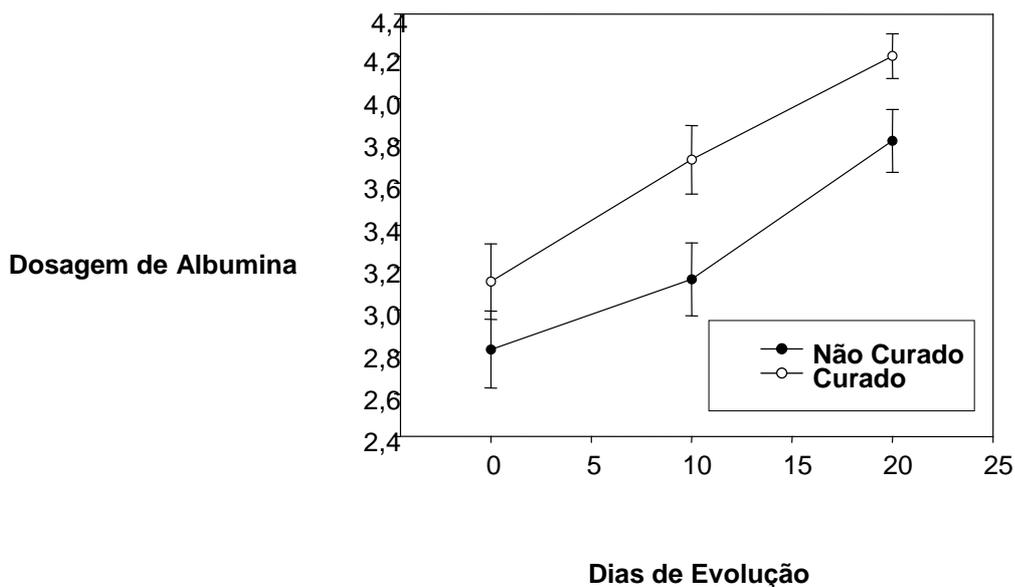


GRÁFICO 8 - Evolução da Dosagem de Albumina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

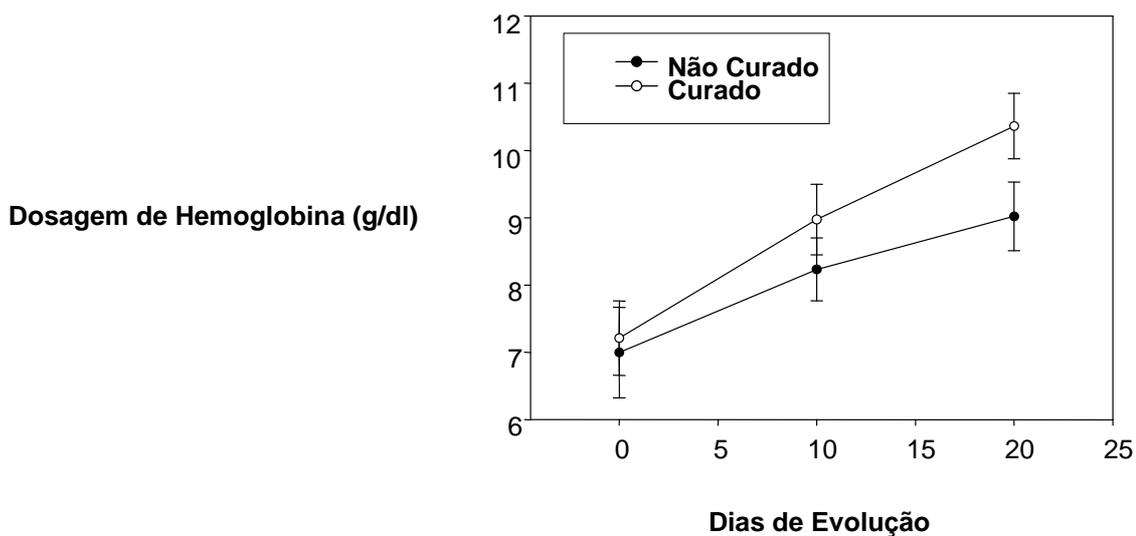


GRÁFICO 9 - Evolução da Dosagem de Hemoglobina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

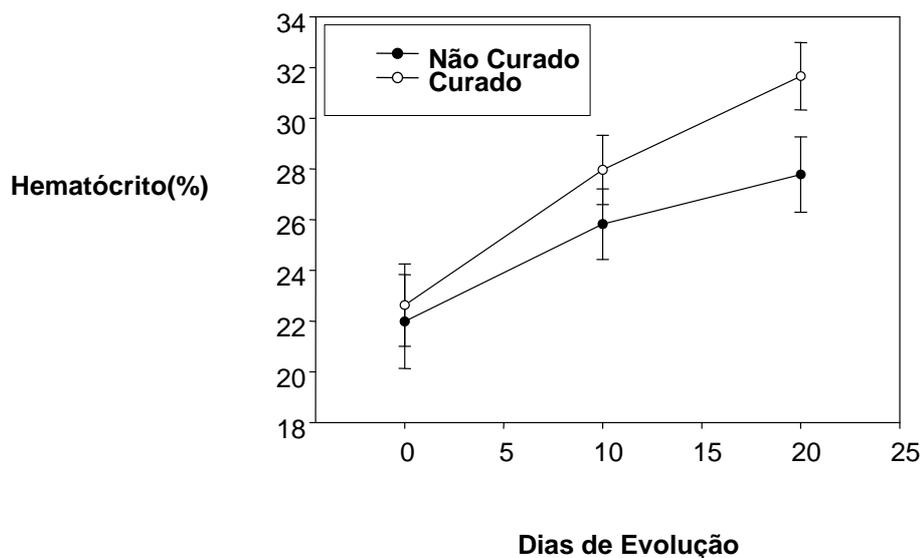


GRÁFICO 10 - Evolução do Hematócrito em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

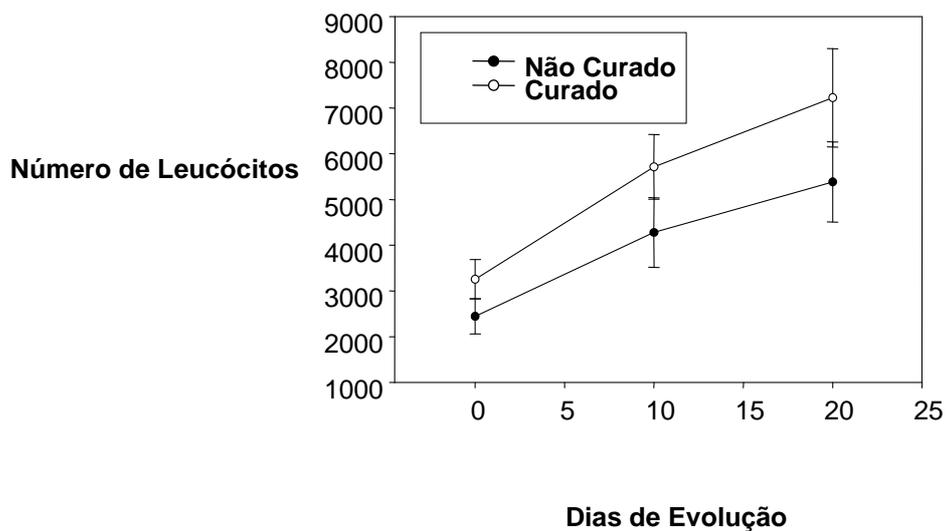


GRÁFICO 11 - Evolução da Contagem de Leucócitos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

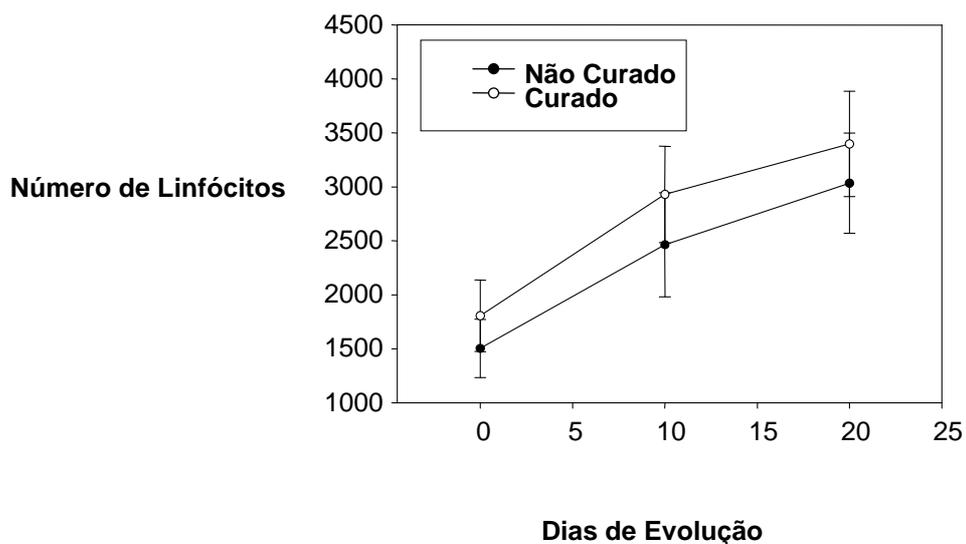


Gráfico 12 - Evolução da Contagem dos Linfócitos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento

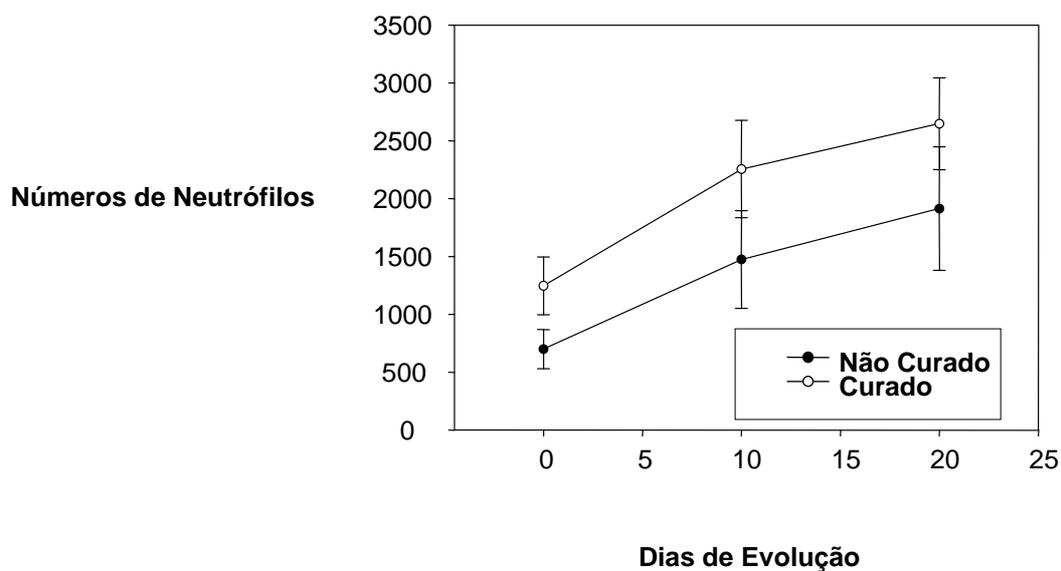


GRÁFICO 13 - Evolução da Contagem de Neutrófilos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento

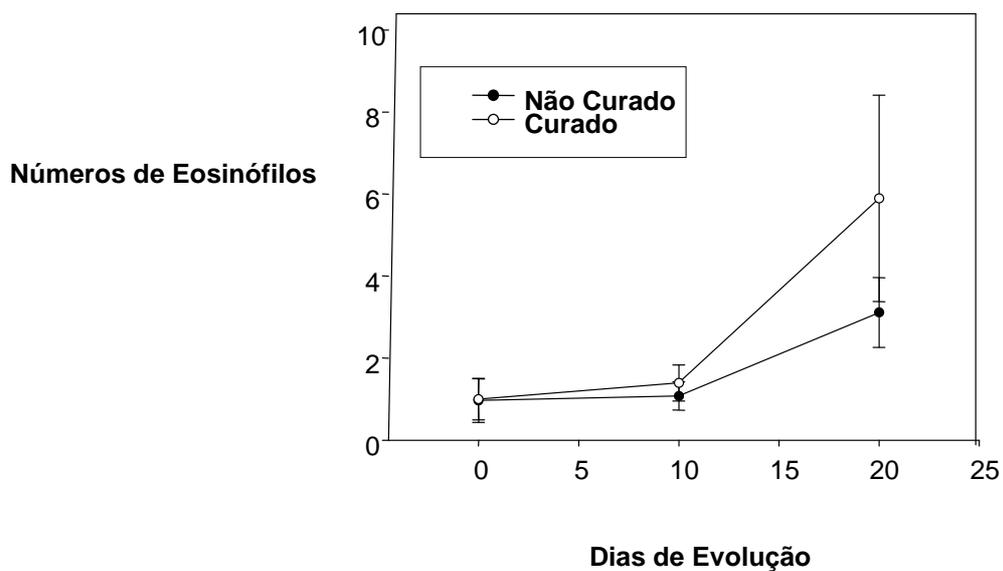


GRÁFICO 14 - Evolução da Contagem de Eosinófilos em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

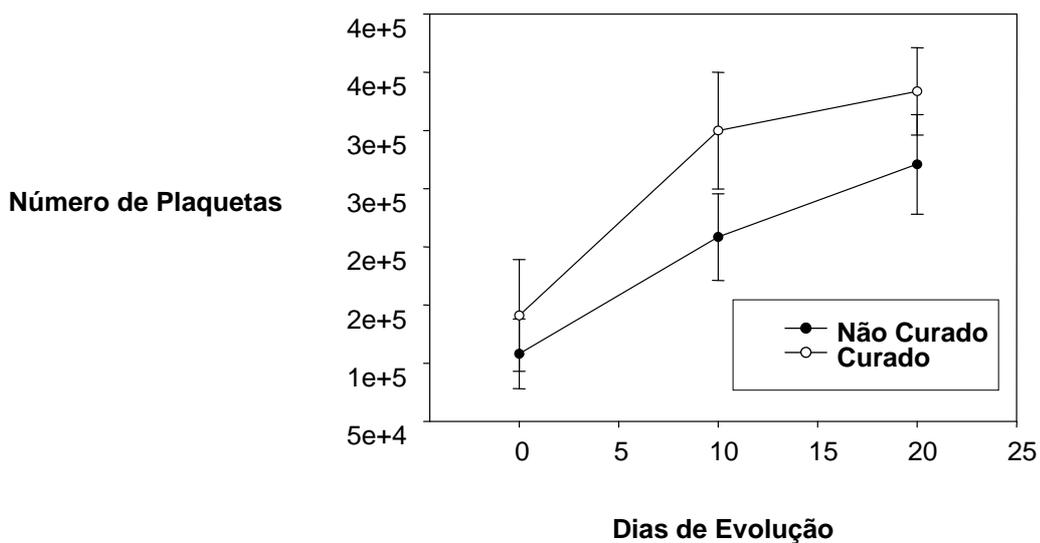


GRÁFICO 15 - Evolução da Contagem de Plaquetas em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento

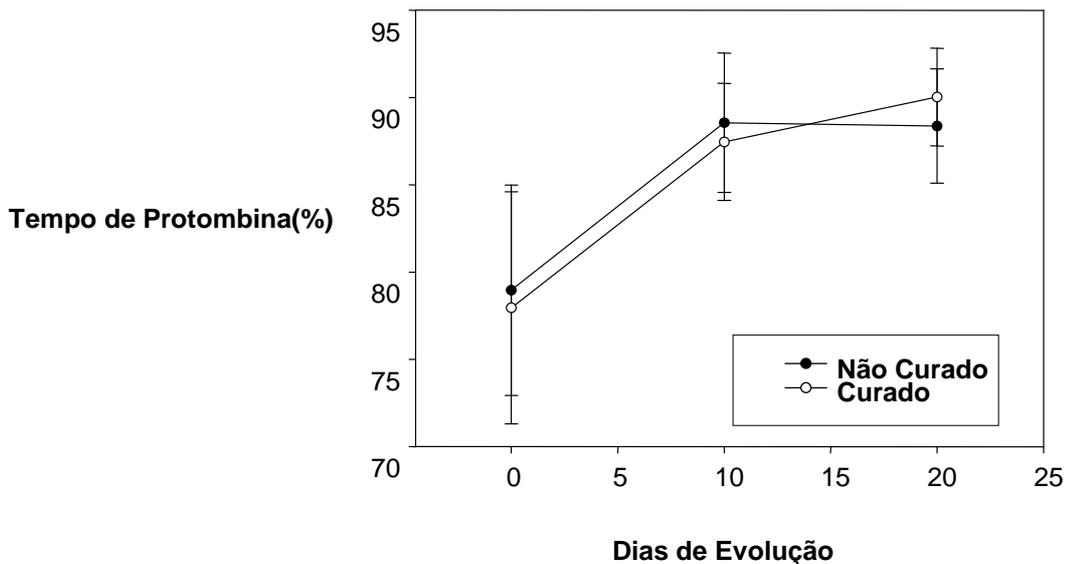


GRÁFICO 16 - Evolução do Tempo de Protombina em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento.

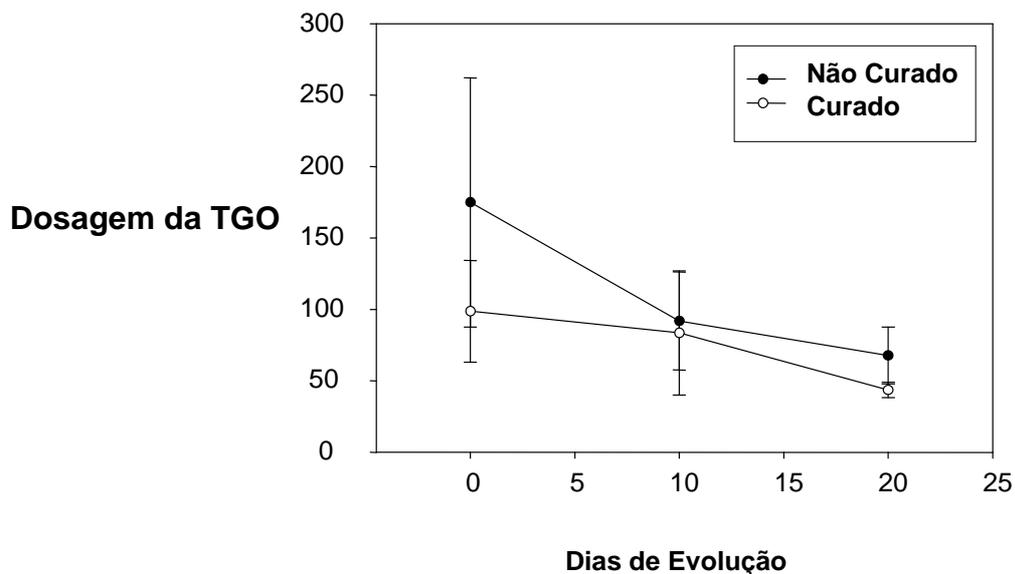


GRÁFICO 17 - Evolução da Dosagem da TGO em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento

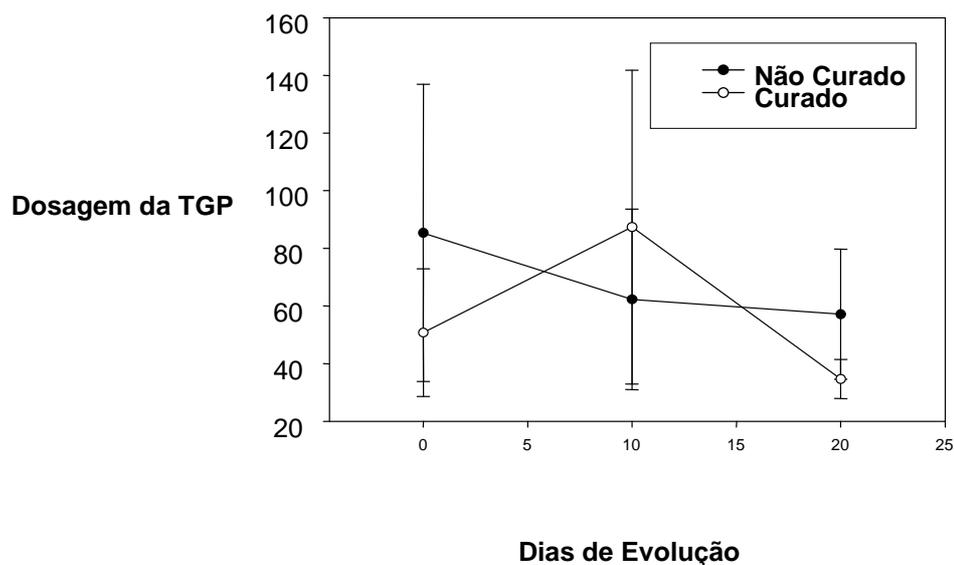


GRÁFICO 18 - Evolução da Dosagem da TGP em pacientes tratados com Glucantime, que se curaram ou não depois de 20 dias de tratamento

5.4 Relação entre fatores clínicos e laboratoriais com incidência de cura

Durante o período de tratamento clínico com Glucantime, os pacientes do grupo 1 apresentaram uma razão de incidência de cura maior na ausência de alguns sintomas clínicos relatados na tabela 7, exceto para presença de febre que apareceu como fator de bom prognóstico, com razão de incidência de 2,08, mas sem significância estatística ($p=0,611$).

TABELA 7 - Incidência de cura* após 20 dias de tratamento com Glucantime, segundo condições clínicas existentes antes de iniciar o tratamento, numa amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Variável -Tipo de Paciente	Total	Incidência de cura	Razão de Incidência		Valor-p
			Pontua I	I.C. 95	
Palidez					
-Presente	53	49,1	1	-	
-Ausente	3	66,7	1,36	0,58-3,17	1,000
Icterícia					
-Presente	2	0,0	-	-	
-Ausente	54	51,9	-	-	0,491
Edema					
-Presente	15	33,3	1	-	
-Ausente	41	56,1	1,69	0,78-3,62	0,131
Sangramento					
-Presente	3	33,3	1	-	
-Ausente	53	50,9	1,53	0,30-7,74	1,000
Febre					
-Presente	52	51,9	2,08	0,37-11,57	
-Ausente	4	25,0	1	-	0,611
Coinfecção					
-Presente	22	45,5	1	-	
-Ausente	34	52,9	1,16	0,67-2,03	0,584
Pneumonia ou Sepsis					
-Presente	13	46,2	1	-	
-Ausente	43	51,2	1,11	0,57-2,14	0,752

Dentre os fatores clínicos relacionados com incidência de cura com 20 dias de Glucantime, o menor tempo decorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico e o menor tempo de febre antes da admissão tiveram relação inversa com significância estatística, $p=0,001$ e $p=0,000$ respectivamente. Quanto maior o agravo nutricional e menor a faixa etária, menor a frequência de cura após 20 dias de tratamento, sem significância estatística (Tabela 8). Em relação à velocidade de ganho ponderal a média foi de $51 \pm 45\text{g/dia}$ e $28 \pm 22\text{g/dia}$, para os grupos 1 e 2 respectivamente, sem significância estatística ($p=0,679$). Onze crianças apresentaram perda ponderal, sendo 7 delas do grupo 2.

TABELA 8 - Incidência de cura[¥] após 20 dias de tratamento com Glucantime, segundo fatores clínicos existentes antes de iniciar o tratamento, numa amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Variáveis	Total	Incidência		Valor p
		N	%	
Tempo do primeiro sintoma				
- 8 a 50 dias	36	24	66,7	0,001 [¥]
- 51 a 120 dias	20	4	20,0	
Tempo de febre				
- 8 a 59 dias	37	25	67,6	0,000 [¥]
- 60 a 90 dias	19	3	15,8	
Idade				
- 6 a 24 meses	17	6	35,3	0,326 [£]
- 25 a 60 meses	24	13	54,2	
- 61 a 180 meses	15	9	60,0	
Estado nutricional (P/I)				
- desnutrição	9	3	33,3	0,425 [£]
- risco nutricional	23	11	47,8	
- eutrofia	24	14	58,3	

[¥] Teste exato de Fisher

[£] Teste de tendência

5.5 Relação entre fatores de gravidade e óbito

Dentre os fatores de gravidade a idade inferior a 6 meses foi observada em apenas uma criança que evoluiu satisfatoriamente durante o tratamento. Dos 10 óbitos ocorridos apenas um se deu em paciente desnutrido grave. A razão de incidência de óbitos foi significativamente mais elevada nas crianças que apresentaram sinais de disfunção hepática na admissão, como icterícia, edema e sangramento (Tabela 9).

Dentre os fatores clínicos relacionados com incidência de óbito, o tempo decorrido entre o aparecimento do primeiro sintoma e o diagnóstico foi inversamente proporcional a incidência de óbito ($p=0,036$) e todas as crianças que faleceram tinham idade igual ou inferior a 30 meses (Tabela 10).

TABELA 9 - Incidência de Óbito de LVA, segundo condições clínicas existentes antes de iniciar o tratamento, numa amostra de 74 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Variável -Tipo de Paciente	Total	Incidência de Óbito [¥]	Razão de Incidência		Valor-p
			Pontual	I.C. 95	
Palidez					
-Presente	71	14,1	-	-	
-Ausente	3	0,00	-	-	1,000
Icterícia					
-Presente	13	61,5	18,77	4,50-78,36	
-Ausente	61	3,3	1	-	0,000
Edema					
-Presente	27	29,6	6,96	1,59-30,45	
-Ausente	47	4,3	1	-	0,004
Sangramento					
-Presente	12	58,3	12,10	3,62-40,15	
-Ausente	62	4,8	1	-	0,000
Febre					
-Presente	69	13,0	-	-	
-Ausente	5	20,0	1,53	0,24-9,81	0,527
Coinfecção					
-Presente	30	20,0	2,20	0,68-7,14	
-Ausente	44	9,1	1	-	0,299
Pneumonia ou Sepse					
-Presente	17	23,53	2,23	0,71-7,01	
-Ausente	57	10,53	1	-	0,224

[¥]Ocorreram 10 óbitos e 64 sobreviveram

TABELA 10 - Incidência de Óbito, segundo fatores clínicos, numa amostra de 74 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre junho de 2005 e agosto de 2006.

Fatores clínicos	Total	Incidência de óbito		Valor-p
		N	%	
Idade				
-05 a 12 meses	18	6	33,3	
-13 a 30 meses	21	4	19,1	
-31 a 54 meses	17	0	0,0	
-55 a 180 meses	18	0	0,0	0,004 [¥]
Tempo 1º sintoma e diagnóstico				
-08 a 15 dias	11	4	36,4	
-16 a 120 dias	63	6	9,5	0,036 [¥]
Estado nutricional (P/I)				
- desnutrição	11	1	9,1	
- risco nutricional	22	3	13,6	
- eutrofia	41	6	14,6	0,910

[¥]Teste Exato de Fisher.

5.6 Relação entre condições clínicas e laboratoriais na admissão e incidência de óbito

O óbito esteve associado a praticamente todas as variáveis laboratoriais, inclusive TGO ($p=0,006$) e TGP ($p=0,034$), exceto leucócito e hemoglobina, esta última provavelmente relacionada ao fato de todos os pacientes terem anemia. Com relação às variáveis clínicas a frequência cardíaca mais elevada na ocasião do diagnóstico e o tempo de febre mais prolongado pré-admissão estiveram relacionados com maior incidência de óbito (Tabela 11).

TABELA 11 – Relação entre sinais clínicos e dados laboratoriais, por ocasião da admissão, e a incidência de óbitos, em uma amostra de 74 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006

	Óbito Média / dp	Alta Média / dp	Valor - p
Variáveis Clínicas			
- Frequência cardíaca (bpm)	144 ± 23,8	121 ± 22,0	0,004
- Tamanho do fígado (cm)	6,2 ± 2,4	5,1 ± 2,2	0,351
- Tamanho do baço (cm)	7,7 ± 1,8	9,0 ± 3,4	0,151
- Tempo de febre	38,0 ± 29,5	33,9 ± 15,1	0,013
Variáveis laboratoriais			
- Hemoglobina (g/dl)	6,4 ± 1,2	7,0 ± 1,5	0,289
- Leucócitos (mm ³)	2972 ± 2111	2980 ± 1457	0,457
- Neutrófilos (mm ³)	530 ± 407	1000 ± 621	0,010
- Plaquetas (mm ³)	31490 ± 9440	123183 ± 98000	0,000
- VHS (mm)	57 ± 27,2	84 ± 40,6	0,057
- Albumina (g/dl)	2,3 ± 0,6	2,9 ± 0,5	0,007
- Globulina (g/dl)	2,9 ± 0,5	3,7 ± 1,2	0,015
- Tempo de protrombina (%)	49 ± 14,6	76,8 ± 16,8	0,000

5.7 Discriminantes de cura após tratamento

Os valores dos dados clínicos e laboratoriais descritos na tabela 12 foram os que melhor discriminaram os pacientes que evoluíram para cura após vinte dias de tratamento com Glucantime. Os dados que mais se correlacionaram como fatores de prognóstico com maiores coeficientes, encontram-se descritos na tabela 13. A redução no tamanho do baço e o nível de VHS foram as variáveis mais fortemente associadas à cura, representando um excelente dado como fator de prognóstico (Tabela 14).

TABELA 12 - Valores críticos que melhor discriminam pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Variável	Pacientes não curados		Pacientes curados		Valor-p
	N	%	N	%	
Tamanho do Baço:					
≤ 3 cm	0	0,0	24	85,7	
> 3cm	28	100,0	4	14,3	0,000
Tamanho do Fígado:					
≤ 3 cm	12	42,9	20	71,4	
> 3cm	16	57,1	8	28,6	0,031
Dosagem de Hemoglobina:					
≤ 9,5 mg/100 ml	19	67,9	7	25,0	
> 9,5 mg/100 ml	9	32,1	21	75,0	0,001
Hematócrito:					
≤ 29,3	18	64,3	8	29,6	
> 29,3	10	35,7	19	70,4	0,010
Contagem de Eosinófilos:					
≤ 3 Células	20	74,1	13	46,4	
> 3 Células	8	25,9	15	53,6	0,036
VHS:					
≤ 56 mg/100 ml	1	3,6	17	60,7	
> 56 mg/100 ml	27	96,4	11	39,3	0,000
Dosagem de Albumina:					
≤ 3,95 mg/100 ml	19	67,9	6	22,2	
> 3,95 mg/100 ml	9	32,1	21	77,8	0,001
Dosagem de Globulina:					
≤ 4 mg/100 ml	10	35,7	19	70,4	
> 4 mg/100 ml	18	64,3	8	29,6	0,010

TABELA 13 - Coeficiente de Correlação entre as variáveis que melhor discriminam pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento, com Glucantime, numa amostra de 56 crianças e adolescentes, com LVA, no HIAS, entre junho de 205 e agosto de 2006.

Variáveis	Baço	Fígado	Hemo- globina	Hema- tócrito	Esosi- nófilo	VHS	Albumi- na	Globu- lina
Baço	1	-	-	-	-	-	-	-
Fígado	0,098	1	-	-	-	-	-	-
Hemoglobina	-0,247	-0,222	1	-	-	-	-	-
Hematócrito	-0,131	-0,205	0,954	1	-	-	-	-
Eosinófilos	-0,017	-0,129	0,037	0,016	1	-	-	-
VHS	0,262	0,050	-0,471	-0,480	-0,271	1	-	-
Albumina	-0,279	0,075	0,500	0,439	0,124	-0,497	1	-
Globulina	0,359	-0,005	-0,235	-0,200	-0,068	0,433	-0,457	1

Nota: Ht X Hb =0,954. Essas foram as variáveis que mais correlacionaram com valor próximo de 1, mostrando que fornecem as mesmas informações em relação a resposta satisfatória com Glucantime

TABELA 14 - Comparação das médias das variáveis que melhor discriminam pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de **56** crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Variáveis	Média	Desvio Padrão	Lambda de Wilks	F	Valor-p
Tamanho do Baço:			0,382	87,2	0,000
-Não Curado	6,9	2,4			
-Curado	1,9	1,5			
Tamanho do Fígado:			0,800	13,5	0,001
-Não Curado	3,9	1,8			
-Curado	2,2	1,7			
Dosagem de Hemoglobina:			0,764	16,7	0,000
-Não Curado	9,0	1,3			
-Curado	10,4	1,3			
Hematócrito:			0,759	17,2	0,000
-Não Curado	27,8	3,8			
-Curado	31,8	3,3			
Contagem de Eosinófilos			0,863	8,6	0,005
-Não Curado	2,1	2,1			
-Curado	5,9	6,5			
VHS:			0,581	38,9	0,000
-Não Curado	91,8	30,5			
-Curado	47,1	22,4			
Dosagem de Albumina			0,736	19,3	0,000
-Não Curado	3,8	0,4			
-Curado	4,2	0,3			
Dosagem de Globulina			0,835	10,6	0,002
-Não Curado	4,6	1,2			
-Curado	3,6	1,0			

O Lambda de Wilks é uma estatística univariada. Aplicando-se a função discriminante, técnica de análise multivariada, o tamanho do baço e o VHS permaneceram como as variáveis mais relevantes como fator de prognóstico (Tabela 15).

TABELA 15 - Coeficientes de uma Função Discriminante para separar pacientes não curados de pacientes curados, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Variáveis	Coeficiente não Padronizado	Coeficiente Padronizado	Correlação entre Variável e Função Discriminante
Tamanho do Baço	0,444	0,895	0,817
Tamanho do Fígado	0,139	0,242	0,322
Dosagem de Hemoglobina	1,024	1,304	-0,357
Hematócrito	-0,354	-1,272	-0,362
Contagem de Eosinófilos	-0,033	-0,161	-0,257
VHS	0,009	0,246	0,546
Dosagem de Albumina	-0,555	-0,191	-0,385
Dosagem de Globulina	-0,178	-0,188	0,285

Nota: Considerando o coeficiente padronizado os índices mais significativos foram da dosagem de hemoglobina e hematócrito, mas quando se faz a Correlação entre Variável e Função Discriminante, o baço continua sendo o dado mais relevante como fator de prognóstico seguido do VHS.

O desempenho da função discriminante foi avaliada através da acurácia (sensibilidade + especificidade). A acurácia neste estudo foi de 96,4% (Tabela 16).

TABELA 16 - Sensibilidade e Especificidade da Classificação das crianças como não curadas e curadas pela Função Discriminante, após 20 dias de tratamento com Glucantime, em uma amostra de 56 crianças e adolescentes com LVA, no HIAS, entre Junho de 2005 e agosto de 2006.

Condição do Paciente	Classificado pela Função Discriminante como				Total
	Curado		Não Curado		
	N	%	N	%	
Curado [¥]	28	100,00	0	0,00	28
Não Curado [¥]	2	7,1	26	92,9	28
Curado [£]	27	96,4	1	3,6	28
Não Curado [£]	4	14,3	24	85,7	28

Nota: [¥]Todos os Pacientes: Acurácia de classificação pela Função Discriminante: 96,4%.

[£]Validação Cruzada através do Método de "Jack Knife": Acurácia de classificação pela Função Discriminante: 91,1%.

A Função Discriminante mostrou uma sensibilidade de 100% para os pacientes curados e 92,9% para os não curados acertando por esse método em 54 pacientes tendo uma acurácia de 96,4% A especificidade foi de 92,8%

Validade Cruzada; Sensibilidade de 96,4 para pacientes curados e 85,7 para os pacientes não curados, logo acertou em 51 pacientes com Acurácia de 91,1%. Especificidade de 96%.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A elevada letalidade da LVA é preocupante em todas as áreas endêmicas, sendo, portanto necessário maior empenho no controle dessa antropozoonose para promover impacto na redução da mortalidade. O diagnóstico tardio, provavelmente decorrente das diversas maneiras de apresentação da LVA, mesmo em áreas endêmicas, dificulta a resolução rápida, no entanto, a doença pode se manifestar de forma abrupta, fato mostrado neste trabalho onde 36,4% dos óbitos ocorreram em crianças com tempo de doença entre 8 e 15 dias.

A taxa de óbito encontrada no presente estudo foi de 13,3% (junho de 2005 a agosto de 2006), superior à referida por Rey *et al.* (2005), de 8,7% durante o período de 1995 a 2002, no mesmo hospital, e a de Evans *et al.* (1985), realizada em 1982, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará, também na faixa pediátrica, com índice de mortalidade de 3%.

Em alguns estudos do nordeste do Brasil a taxa de mortalidade foi variada. Werneck *et al.* (2003), em Teresina-Pi, referiu 4,4% num período de 18 meses, diferindo das encontradas por Queiroz, Alves e Correia (2004), em Recife-Pe e Pedrosa e Rocha (2004), em Alagoas com 10,2% e 12,6% respectivamente. O aumento da letalidade global no Brasil, de acordo com o MS (BRASIL, 2005), passou de 3,6% em 1994 para 6,7% em 2003.

Diante destes dados achamos que há indicação e espaço para a busca de fatores preditivos de evolução favorável e de indicadores de risco para a mortalidade.

A LVA é uma antropozoonose endêmica com períodos epidêmicos, acometendo especialmente crianças. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, 54,4% dos acometidos tinham idade inferior a 10 anos com 41% em menores de 5 anos (BRASIL, 2003).

Campos Júnior (1995), em Brasília, e Queiroz, Alves e Correia (2004), em Pernambuco, descreveram uma frequência de 58,5 e 65% dos casos em menores de 4 e 5 anos, respectivamente.

No Ceará, Alencar (1962), evidenciou a maior incidência em crianças, com 60,9% em menores de 4 anos e 81,1% em menores de 9 anos. Rey *et al.* (2005), em trabalho realizado no período de 8 anos, em Fortaleza, comprovou que 65% dos doentes pertenciam a faixa etária inferior a 5 anos, similar aos dados obtidos no presente estudo (78,7%). Esses dados corroboram com a afirmativa de que a LVA acomete mais a faixa pediátrica

No tocante a idade como fator de prognóstico, alguns trabalhos mostram resultados significativos: no Sudão, Seaman *et al.* (1996), mostrou uma associação significativa da baixa idade e maior risco de morte, embora não se registre a estimativa de risco, entretanto, Collin *et al.* (2004), em estudo realizado de 1988 a 2002, demonstraram uma estimativa de risco de 5,4 vezes maior para crianças menores de 2 anos.

No Brasil, Santos *et al.* (2002), em estudo de caso-controle, em Teresina-PI, mostraram uma razão de odds de 10,2 para prescrição de Anfotericina-B em menores de 1 ano. Em relação à letalidade, Queiroz (2002), mostrou um risco de óbito 2,95 vezes maior em crianças menores de 5anos quando comparadas com faixa etária superior, e Rey *et al.* (2005), uma mortalidade 21,2% em menores de 1ano e de 7,6% nos maiores de 1 ano com OR de 3,49.

O Ministério da Saúde lançou o Manual de Leishmaniose Visceral Grave Normas e Condutas, após análise dos trabalhos encontrados na literatura, optando pela idade menor de 6 meses como indicativo do uso de Anfotericina-B na tentativa de visualizar um prognóstico mais favorável (BRASIL, 2005).

Na nossa casuística o maior percentual de óbito se verificou na faixa etária de 5 a12 meses com 33,3 %. Nenhuma criança teve êxito letal com idade superior à 30 meses, mostrando uma relação inversamente proporcional à idade ($p=0,004$). Estes dados vislumbram a importância e gravidade desta entidade na criança e a necessidade de um maior empenho na faixa etária referida, com

sugestão de ampliar para menores de 12 meses a indicação de anfotericina B como droga de primeira linha no tratamento da LVA.

O sexo masculino é apontado na literatura como mais susceptível às manifestações da doença, fato nitidamente comprovado no grupo etário reprodutivo, provavelmente relacionado às alterações hormonais presentes no sexo feminino (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990; SHARMA *et al.*, 1990).

Em menores de 10 anos, esse dado foi irrelevante com a incidência similar em ambos os sexos (SHARMA *et al.*, 1990; EVANS *et al.*, 1992). Todavia, Pastorino (2002), estudando 78 crianças e adolescentes menores de 14 anos de idade, encontrou relação de 1,29/1,0 para o sexo masculino.

No Ceará, Rey *et al.* (2005), verificaram que o sexo masculino deteve 53% dos casos. No presente estudo observou-se uma freqüência de 53,3%, corroborando com os estudos citados na faixa pediátrica.

Embora não esteja totalmente esclarecida a maior prevalência no sexo masculino, postula-se que seja decorrente de maior exposição da área corpórea, usualmente descoberta nos homens, possibilitando conseqüentemente maior predisposição a picada do vetor (COSTA; PEREIRA; ARAUJO, 1990).

6.1 Características epidemiológicas

Em relação á procedência 56,0 % dos nossos pacientes eram provenientes de Fortaleza. O perfil epidemiológico da LV vem mudando de distribuição rural para urbana, motivado por fatores climáticos e sociais, levando a população do campo para periferia urbana (CUNHA *et al.*, 1995; JERÔNIMO *et al.*, 1994).

No Brasil, epidemias urbanas foram observadas em várias cidades com grande impacto e muitas vezes com perfil de morbi-mortalidade diferentes daqueles já conhecidos (BRASIL, 2005).

Estudo realizado em hospital de referência terciária no Ceará, no período de 1995-1996, mostrou que de 138 crianças internadas 37% provinham de Fortaleza e municípios de região metropolitana (REY, 1997). Aumento consistente foi

detectado por Rey *et al.* (2005), no mesmo hospital, detectando que 59% dos pacientes internados eram de áreas urbanas. Contrapondo estes dados, Queiroz, Alves e Correia (2004), em Pernambuco, e Pedrosa e Rocha (2004), em Alagoas, evidenciaram que 82,5% e 77% dos casos, respectivamente, concentravam sua origem no interior. Campos Jr. (1995), mostrou que 72% dos pacientes tratados, em Brasília, residiam em zona rural.

6.2 Sinais e sintomas como fatores de prognóstico

A tríade clássica da LVA, febre, palidez e aumento do volume abdominal, foram observados em 89,3% dos casos.

Esplenomegalia esteve presente em 100% dos pacientes, resultado equivalente ao de Campos Jr. (1995), em estudo de 75 crianças, em Brasília, Pastorino *et al.* (2002) com 78 crianças estudadas em São Paulo e Ribeiro (2003), no Ceará, em 26 pacientes menores de 5anos. Pedrosa (1998), em Alagoas, e Queiroz (2002), em Pernambuco, obtiveram 97,8 e 97% de baço palpável, respectivamente. A LVA raramente pode se apresentar sem esplenomegalia, manifestando-se como febre de origem indeterminada, portanto, onde a epidemiologia for evidente é importante estar atento para possibilitar um diagnóstico mais precoce (CHOUCHANE *et al.*, 2004).

O baço representa um extenso campo de cultura para *leishmania* crescendo na mesma proporção que se estende a infecção parasitária (REY, 1991). Portanto, deve ser correlacionado a fator de prognóstico. No Sudão, Seaman *et al.*, (1996), estudando 3076 pacientes encontraram um risco de óbito naqueles que apresentavam esplenomegalia volumosa, o que não se manteve após análise multivariada, entretanto Collin *et al.*, (2004), em 3365 pacientes comprovaram que esplenomegalia representava fator de risco para óbito com OR de 2,9. Divergindo desses dados, Queiroz (2002), em estudo retrospectivo realizado em Recife, não demonstrou um maior risco para óbito nas crianças com baço volumoso justificado pela dificuldade de se definir esplenomegalia de monta na infância, já que é plausível que o tamanho do baço varie com idade, peso e estatura sendo difícil utilizar um valor numérico que represente um ponto de corte para análise.

No presente trabalho não se comprovou significância estatística entre a média do tamanho do baço à admissão e a incidência de óbito ($p=0,151$), entretanto sua importância se faz notar quando se correlaciona com resposta terapêutica ao Glucantime ($p=0,000$), ou seja, as crianças e adolescentes do grupo 1 tiveram um menor tamanho de baço ($7,4 \pm 2,9$ cm) quando comparadas as do grupo 2 ($10,9 \pm 3,1$ cm). Ao final do período de tratamento, a regressão no tamanho do baço mostrou ser um fator de prognóstico, revelando-se a variável com maior poder discriminatório de resposta terapêutica (Lambda de Willks de 0,382).

O tamanho do fígado como fator determinante da incidência de óbito não apresentou significância estatística ($p=0,351$), mas, teve relevância como valor crítico discriminante (tamanho do fígado ≤ 3 cm) entre pacientes dos grupos 1 e 2 ($p=0,031$).

Pedrosa (1998) demonstrou que o aumento do baço era diretamente proporcional ao tempo de doença com predomínio sobre o tamanho do fígado no momento do diagnóstico, apresentando uma regressão mais rápida do que este após instituição da terapêutica específica.

No presente estudo, também foi verificado maior regressão do baço que do fígado, notadamente nos pacientes que tiveram cura inicial com 20 dias de tratamento com Glucantime, fato esperado já que o baço seria um “santuário ecológico” para *leishmania*, e a regressão representaria diminuição significativa ou ausência do parasita.

A febre como um dos sinais mais freqüentes na LVA esteve presente em 94,6% das crianças e adolescentes, percentual inferior aos trabalhos realizados anteriormente por Ribeiro (2003) e Rey *et al.* (2005) no mesmo hospital, que obtiveram 100 e 96% respectivamente. Silva (2003), em Fortaleza-Ce, no montante de 123 pacientes, a febre foi o segundo sinal mais presente com 97,6% dos casos, percentual similar ao de Pastorino *et al.* (2002), com 96,1% em 78 crianças estudadas em São Paulo-SP.

Concernente ao tempo de duração desse sinal Pedrosa e Rocha (2004), observaram que a temperatura normalizou até o 7º dia de tratamento em 72,1% dos casos. Queiroz, Alves e Correia (2004), em 431 crianças, ressaltaram a febre como

referida pelos familiares em 95,6% dos casos, contudo 50 pacientes não apresentaram febre durante a hospitalização e a regressão se deu no tempo médio de $3 \pm 2,7$ dias. No presente estudo 89,1% das crianças encontravam-se afebris no sétimo dia de tratamento, com tempo médio de duração da febre de $4,5 \pm 3,2$ dias.

Como fator de prognóstico Werneck *et al.* (2003), em Teresina-PI, em estudo de caso controle, comprovaram que a presença de febre por tempo prolongado (\geq a 60dias) tinha um risco 8,64 vezes maior para óbito. Na nossa casuística, a febre esteve presente em 52 dos 56 pacientes tratados exclusivamente com Glucantime, e os pacientes febris tiveram 2,08 vezes mais chance de resposta terapêutica, mas sem significância estatística ($p=0,661$), contudo, febre por tempo prolongado ($38,0 \pm 29,5$ dias) esteve associada ao óbito ($p=0,013$). A ausência de febre representou risco 1,53 vezes maior para óbito, sem significância estatística ($p=0,527$). Reforçando esse fato Abdelmoula *et al.* (2003), asseguram que a presença de febre por 21 dias ou mais na admissão seria um sinal de alerta ($p=0,048$), contudo a sua ausência seria um componente de mau prognóstico com um risco de 6,51 vezes maior para óbito.

A febre é um mecanismo de defesa do paciente ante qualquer agressão por pirógenos exógenos que determinam uma elevação do ponto de termoregulação; sua ausência pode representar uma fadiga extrema dos meios de defesa imunológica (ABDELMOULA *et al.*, 2003). Corroborando com o exposto Pedrosa (1998), concluiu em seu trabalho que a temperatura foi significativamente mais elevada nos pacientes com menor tempo de doença.

A hemorragia como determinante de óbito na LVA tem sido referida por vários autores (ALENCAR, 1982; MACHADO, 1987; BADARÓ; DUARTE; LUZ, 1998). A presença de sangramento é justificada pelo comprometimento da hemostasia primária e secundária, tanto na forma abrupta da doença como nos pacientes crônicos, com plaquetopenia e tempo de protrombina alterado, além de outros fatores da coagulação.

Rey *et al.* (2005), verificaram hemorragia em seis (15%) das 39 crianças que faleceram no HIAS. Pastorino *et al.* (2002), numa serie de 78 crianças, encontraram manifestações hemorrágicas em 22 (28,2%) sendo que cinco delas

foram a óbito por sangramento associado ou não a infecção, sem tempo de iniciar qualquer tratamento. Campos Jr. (1995), em estudo com 75 pacientes detectou sete óbitos, sendo três (42,8%) por hemorragia digestiva e insuficiência circulatória. Guerreiro *et al.* (1985), encontrou manifestações hemorrágicas em 35 (55,5%) dos 63 casos estudados. Em contraste, Seaman *et al.* (1996), em estudo de 3076 casos, no Sudão, não encontraram associação significativa entre hemorragia durante o internamento e ocorrência de óbito.

No presente estudo, sangramento esteve presente em 12 crianças com incidência de óbito de 58,3% representando 12,10 vezes mais possibilidade para morte ($p=0,000$), resultado semelhante ao de Abdelmoula *et al.* (2003), na Tunísia em estudo retrospectivo de 232 crianças em que a presença de síndrome hemorrágica foi um fator de mau prognóstico com risco de óbito 12,7 vezes mais elevado ($p=0,006$). Queiroz (2002), encontrou fenômenos hemorrágicos em 62% dos pacientes que faleceram, documentando um risco três vezes maior de morte nas crianças com sangramento, contudo não permaneceu na análise multivariada com fator independente de óbito. Collin *et al.* (2004), afirmaram a presença de um ou mais episódio de sangramento (usualmente epistaxe) em 195 (6,4%) dos 3065 pacientes, representando um risco de 2,9 vezes maior de óbito ($p<0,0001$).

A hemorragia, portanto se configura como importante sinal de alerta e a ausência desta em nosso estudo representou uma chance 1,53 vezes maior de cura com 20 dias de tratamento com Glucantime.

O aparecimento da icterícia em crianças e adolescentes é sempre preocupante, pois pode estar relacionado à insuficiência hepática e ocorre quando o nível de bilirrubina é maior que 2-2,5mg/dl. Na LVA, contudo, não se constitui um sintoma freqüente. A presença de icterícia foi relatada por Pearsosn e Sousa (1996) e Jerônimo *et al.* (1994), não correlacionando com gravidade da doença, diferindo de Silva *et al.* (1997), que encontraram icterícia na maioria dos pacientes com forma grave da doença. Pedrosa (1998), Pastorino *et al.* (2002) e Ribeiro (2003) referiram icterícia em 13,9%, 6,4% e 19,2 % respectivamente. No presente estudo foi encontrada em 13 crianças (17,5%) com incidência de óbito de 61,5 representando um risco 18,77 vezes maior para desfecho fatal ($p=0,000$). Concordando com este achado, estudo anterior realizado por Rey *et al.* (2005), no mesmo hospital, detectou

icterícia em 33 dos 450 pacientes (7%) com um risco de óbito de 3,76 em relação aos pacientes anictéricos. Werneck *et al.* (2003), em Teresina-PI, em estudo de caso controle com objetivo de detectar fatores de prognóstico, relataram icterícia como um sinal clínico de mau prognóstico com uma chance de 10,6 vezes maior para óbito ($p=0,035$). Queiroz (2002), apesar de encontrar icterícia na admissão apenas em 4,4% das crianças, registrou associação com óbito, com risco de morte de 5,6 vezes maior em pacientes com icterícia do que naqueles anictéricos, mantendo-se após análise multivariada.

Icterícia, portanto, se configura com sinal de alerta e sempre que presente, condutas mais enérgicas devem ser tomadas com intuito de diminuir desfecho desfavorável.

Edema é um sintoma referido com freqüência nos pacientes com LVA (ALENCAR; NEVES, 1992; PEDROSA, 1998; SILVA, 2003; SILVA *et al.*, 1997). Secundário a hipoalbuminemia é citado por Pearson e Sousa (1996), relacionado ao curso prolongado de doença. Campos Jr. (1995) e Silva *et al.* (1997), evidenciaram edema de membros inferiores em 25% e 30% dos pacientes, respectivamente. No presente estudo o edema esteve presente em 27 (36,0%) dos pacientes, com incidência de óbito de 29,6, representando um risco de 6,96 vezes maior para morte ($p=0,004$). Em estudo anterior realizado no mesmo hospital, Rey *et al.* (2005), constataram edema em 28% dos casos com chance de óbito 3,1 vezes maior na presença desse sintoma. Queiroz (2002), encontrou edema em 16% dos pacientes na admissão e em 41% dos que faleceram, representando um risco de óbito 3,6 maior em relação às crianças com ausência de edema, não permanecendo após análise multivariada. Observou correlação com a gravidade do estado nutricional, da anemia e insuficiência cardíaca, nas crianças interadas, considerando sua presença como importante sinal de alerta no momento da admissão merecendo redobrada atenção do médico assistente.

Nos pacientes que fizeram tratamento exclusivo com Glucantime, edema esteve presente em 15 dos 56 casos, e a ausência desse sintoma representou uma chance de 1,69 vezes maior para alta com 20 dias de terapêutica, embora sem significância estatística ($p=0,131$).

6.3 Características clínicas

Além dos sinais e sintomas, outras características clínicas foram avaliadas como fatores de prognóstico.

6.3.1 Estado nutricional

A desnutrição tem sido considerada como um importante fator de risco para LVA e esta como doença crônica um agravante para o estado nutricional pré-existente. A associação do quadro clássico com desnutrição tem sido relatada por vários autores (BADARÓ *et al.*, 1986b; EVANS *et al.*, 1992; PEARSON; SOUSA, 1996).

Harrison *et al.* (1986), analisando a relação recíproca entre desnutrição e LVA, relataram marcada redução de massa muscular e gordura nos pacientes infectados pela *leishmania donovani* e a recuperação nutricional após sucesso terapêutico, sugerindo que a doença por si própria já repercute no estado nutricional, e que este efeito poderia ser mediado por interleucina-I (IL-1) e ou outros fatores produzidos pelo macrófago infectado.

A base imunológica para susceptibilidade do indivíduo mal nutrido desenvolver leishmaniose visceral é desconhecida. Estudo realizado na Universidade do Texas, em 2001 em ratos, com o intuito de demonstrar o mecanismo da desnutrição como fator de risco, correlacionou o fato a uma menor reação nodular linfóide após a infecção pela *leishmania donovani*, que talvez esteja relacionado à produção excessiva de prostaglandina E2, (PGE2), diminuição de interleucina-10 (IL-10) e óxido de zinco (ANSTEAD *et al.*, 2001).

Andrade, Carvalho e Rocha (1990), registraram desnutrição em todos pacientes internados, contudo, nenhum com marasmo ou kwashiorkor. Pastorino *et al.* (2002) avaliando as características clínicas, no momento da admissão de 78 pacientes, observaram que 66 e 77% das crianças encontravam-se abaixo do percentil 10 para peso e estatura, respectivamente. Queiroz, Alves e Correia (2004), estudando 431 crianças com idade inferior a 14 anos, verificaram uma frequência de desnutrição de 44,0% com 26,9% de desnutrição grave. Rey *et al.* (2005), encontraram desnutrição moderada em 19%, e grave em 7% dos pacientes. Na nossa casuística, verificou-se que 33 crianças (44,0%) eram desnutridas com 14,9%

apresentando desnutrição grave. Vale ressaltar que, para efeito desta análise, todas as crianças foram pesadas após regressão do edema. A desnutrição no presente estudo, porém, não demonstrou ser um determinante de prognóstico ($p=0,17$).

Ganho ponderal é esperado na recuperação dos pacientes com LVA (ALENCAR; NEVES, 1982; PASTORINO, 2003; VERONESI *et al.*, 1955). No presente estudo, apesar do ganho ponderal ter sido maior nas crianças com melhor resposta ao tratamento, não teve significância estatística. Ribeiro (2003) comprovou ganho de peso no decurso do tratamento, utilizando fórmula padronizada pelo MS para recuperação nutricional da criança desnutrida, com incremento ponderal estatisticamente significativo ($p=0,006$). Talvez esse fato seja indicativo da aceitação inadequada da dieta preconizada no hospital ou da necessidade de fornecer um melhor aporte nutricional a esses pacientes.

6.3.2 Tempo de evolução da doença

O tempo prolongado de evolução da doença tem sido referido como fator de risco para óbito como foi observado no Sudão, por Seaman *et al.* (1996) e Collin *et al.* (2004), que estudando pacientes com LV puderam detectar um risco duas vezes maior de óbito nos que apresentavam doença por período superior a cinco meses. Corroborando com este dado, Abdelmoula *et al.* (2003), na Tunísia, relataram um risco 11,20 vezes maior de óbito em crianças com início dos sintomas por tempo maior que 56 dias, sendo considerado fator de mau prognóstico. Em oposição a estes dados, Queiroz (2002), em estudo com 29 crianças com LVA, com tempo superior a 60 dias de evolução, não observou associação entre duração da doença e ocorrência de óbito. Na nossa casuística, os óbitos ocorreram de maneira precoce em 4 dos 11 pacientes (36,4%) com tempo de doença variando de 8 a 15 dias entre o aparecimento dos sintomas, buscas por assistência médica e diagnóstico ($p=0,036$). Isto sugere que a apresentação dessa antropozoonose está ocorrendo de forma abrupta como referido na literatura por Pastorino (2003), tornando necessário o reconhecimento e diagnóstico rápidos no intuito de melhorar a evolução, que pode ser inevitavelmente fatal se ocorrer demora na instituição de terapêutica. O tempo para esses pacientes parece ser fundamental e não permite indecisão sobre o tratamento específico a ser adotado.

No presente estudo, o tempo de evolução da doença se mostrou estatisticamente significativo ($p=0,001$) quando correlacionado à cura do paciente e se pôde demonstrar uma relação inversamente proporcional com o tempo de doença, de maneira que os pacientes com maior tempo de evolução dos sinais e sintomas tiveram pior prognóstico. Fato similar foi observado por Pedrosa (1998), quando comparou a obtenção dos critérios de avaliação para alta versus tempo de evolução da doença, no entanto, tratou-se de um estudo retrospectivo em que todos os pacientes fizeram 30 dias de terapêutica com Glucantime

6.3.3 Infecção

A infecção é uma complicação freqüente nos pacientes com LVA. A leucopenia e anemia peculiar a essa patologia tornam imprescindível medidas preventivas e busca rigorosa na identificação de processos infecciosos (ANDRADE; CARVALHO; ROCHA, 1990).

Nesta pesquisa a infecção foi verificada em 40,5% dos casos semelhante ao estudo de Kadivar *et al.* (2000), no Irã, com 41% dos 54 pacientes e de Rey *et al.* (2005), no Ceará, que encontraram 49% de infecção em 450 crianças com LVA. No entanto, Andrade, Carvalho e Rocha (1990), em 30 casos em Salvador – BA e Campos Jr. (1996), em 54 crianças em Brasília- DF, detectaram infecção em 60 e 62,7% dos pacientes, respectivamente.

A pneumonia esteve presente em 50% dos pacientes, dado concordante com estudo de Andrade, Carvalho e Rocha (1990), Campos Jr. (1996) e Rey *et al.* (2005), com percentuais de 33,3%, 37,3% e 49,0% respectivamente, predominando sobre os demais focos infecciosos.

A infecção foi referida com fator importante de risco por Queiroz (2002), estando presente em 72,2% dos pacientes que tiveram desfecho fatal, com um risco 4,2 vezes maior de morrer em relação às crianças admitidas sem infecção. Guerreiro *et al.* (1985), estudando 63 pacientes internados com LVA detectaram infecção em 52% dos casos e óbitos em 9 (14,3%), onde 8 destes tinham infecção bacteriana, não apenas fazendo parte do quadro clínico, mas comprovada com autópsia, demonstrando importante relação entre infecção e ocorrência de óbito. No presente

estudo, pneumonia ou sepse estiveram presentes em 17 pacientes com incidência de óbito em 23,53% dos casos, com um risco 2,23 vezes maior para desfecho desfavorável sem significância estatística ($p=0,294$). Fato talvez justificado pela precocidade com que ocorreram os óbitos, gravidade destes pacientes com neutropenia importante e introdução de antibioticoterapia inicial empírica, dificultando a identificação dos agentes infecciosos.

No tocante aos pacientes com resposta terapêutica satisfatória com Glucantime, a incidência de cura foi maior nos pacientes sem infecção (51,2%), com razão de incidência de 1,11, entretanto sem significância estatística ($p=0,752$). Santos *et al.* (2002), mostraram uma chance de resposta insatisfatória ao antimônio de 7,1 vezes maior nos pacientes infectados, sendo indicativo do uso mais prolongado de antimônio pentavalente ou da anfotericina-B como droga de primeira linha.

6.4 Características laboratoriais

O aumento da letalidade na LVA, no Brasil, na última década, levou a necessidade da elaboração de um consenso sobre essa patologia em sua forma grave, que foi debatido e aprovado na VIII Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmaniose, em Uberaba - MG em 2004 e no Congresso Mundial das Leishmanioses, na Sicília-Itália em 2005, com recomendação de alguns critérios laboratoriais indicativos de gravidade e necessidade de hospitalização dos pacientes.

A pancitopenia é dado comum nos pacientes de LV e a existência desse fato, onde a epidemiologia é importante, deve sempre fazer lembrar o diagnóstico dessa patologia, mesmo na ausência dos sinais e sintomas clássico da doença. Vários mecanismos são implicados na sua patogênese. As alterações hematológicas são complexas e multifatoriais e vários são os mecanismos implicados na sua patogênese como: hiperesplenismo, hemofagocitose e lesão dos granulócitos na medula óssea (AL-JURAYYAN *et al.*, 1995). Musumed *et al.* (1977), no estudo de dois pacientes, tentando elucidar o mecanismo da neutropenia, encontraram em ambos os casos, que a meia vida reduzida dos granulócitos seria decorrente de uma provável destruição no baço e em menor extensão no fígado, associado à medula óssea menos responsiva, com apenas um paciente apresentando alteração na

distribuição intravascular dos granulócitos. Pollack *et al.* (1988), não encontrando supressão na medula óssea sugeriram que a pancitopenia poderia ser resultante de rápida destruição por anticorpos. Para Veronesi *et al.* (1955), a explicação seria por ação direta das *leishmanias* sobre aos órgãos formadores de sangue já que a terapêutica específica determinando a morte dos parasitas reverte a função hemocitopoiética. Quaisquer que sejam os mecanismos responsáveis, é notória a sua relevância, e passaremos aos comentários desses parâmetros.

Anemia grave (hemoglobina inferior a 7g/100ml) é indicativa de hospitalização segundo recomendação do MS (BRASIL, 2005). A anemia faz parte das manifestações mais freqüentes da LV e de acordo com a OMS está presente em 98% dos casos diagnosticados no Brasil, e em 96% e 75% dos casos registrados na Índia e Sudão, respectivamente. No presente trabalho foi encontrada em 98,6% dos casos, taxa semelhante a já mencionada no Brasil. A média da hemoglobina na admissão foi $6,91 \pm 1,45$ g/ml, semelhante às encontradas por Pastorino *et al.* (2002), em 78 crianças em São Paulo- SP, entre 1981 e 1992, e por Rey *et al.* (2005), em estudo realizado em Fortaleza – CE, em 474 pacientes, com valores de 6,87 e 6,2 g/ml, respectivamente.

A relação entre anemia grave e aumento da mortalidade foi referida por Alencar (1982), Machado (1987) e Badaró, Duarte e Luz (1998), provavelmente indicando parasitismo intenso ou concomitância de complicações secundárias. Na nossa casuística, os pacientes que faleceram, tiveram hemoglobina média de $6,4 \pm 1,2$ g/dl, mas não houve associação importante com óbito ($p=0,289$), divergindo de Seaman *et al.* (1996) e Collin *et al.* (2004), que observaram associação significativa entre nível de hemoglobina < 6g/dl e óbito, comprovando um fator de risco 4,6 e 3,65 vezes maior de êxito letal, respectivamente. Queiroz (2002) mencionou anemia como causa imediata de óbito em 18% dos casos. Na sua amostra, aproximadamente 25% dos pacientes tiveram nível de hemoglobina <5g/dl, representando um risco de óbito 3,6 vezes maior em relação aos pacientes com valores superiores de hemoglobina, contudo não permanecendo no modelo de análise multivariada.

Na LV é freqüente a presença de leucócitos inferiores a 5.000 células/mm³ e neutrófilos menores que 1500 células/mm³. Pastorino *et al.* (2002), em estudo de 78 pacientes, encontraram no pré-tratamento contagem de leucócitos menor que 5000 células/mm³ e contagem de neutrófilos inferior a 500 células/mm³, em 85,9 e 18% dos casos, respectivamente. Rey *et al.* (2005), estudando 450 pacientes verificaram leucócitos <2000 células/mm³ e neutrófilos <500 células/mm³ em 25 e 18%, respectivamente. Leucócitos inferiores a 1000 células/mm³ e neutrofilos <500 células/mm³ são parâmetros usados pelo MS (BRASIL, 2005), como indicativos de hospitalização. No presente estudo encontramos leucócitos <1000 células/mm³ em apenas 2 pacientes (2,6%) enquanto, neutrófilos <500 células/mm³ foi visto em 17 (22,6%) dos 75 pacientes estudados, provavelmente a razão dos leucócitos não representarem fator de risco em relação a incidência de óbito (p=0,457), verificada apenas com os neutrófilos (p=0,010). Este fato foi também comprovado por Queiroz (2002), que encontrou neutrófilos <500 células/mm³ em 16% dos pacientes associado a um risco 2,7 vezes maior de óbito, permanecendo no modelo de análise multivariada.

Diferindo da relação com a letalidade, leucócitos com média de 3258 ± 1108 células/mm³ representaram um dado importante com referência à resposta ao tempo de tratamento com Glucantime (p=0,007), provavelmente por equivaler a uma menor agressão do sistema hematopoético pela *leishmania* e também por se constituírem em uma das mais importantes barreiras contra as infecções. Os neutrófilos com média de 1247 ± 643 células/mm³ também apresentaram significância estatística (p=0,000) quando mensurada sua relação com a terapêutica específica.

Queiroz, Alves e Correia (2204), documentaram contagem média de plaqueta de 118.641 células/mm³ sendo que no período pré-tratamento o número de plaqueta foi ≤ 150.000 células/mm³ em 68,4% dos casos. No estudo de Pastorino *et al.* (2002), foi mensurado em 78 casos, contagem de plaqueta <100.000 células/mm³ em 66,2% dos pacientes.

O MS (BRASIL, 2005), ante a necessidade de diminuir as complicações e letalidade, estipulou que plaquetas <50.000 células/mm³ seria um dado determinante para hospitalização. Queiroz (2002) constatou que quanto menor a contagem de

plaquetas maior seria o risco de óbito, mostrando que crianças com plaquetas <50.000 células/mm³ tiveram 10,4 vezes maior chance de óbito. Neste estudo, plaquetas <50.000 células/mm³ foram encontradas em 18 dos 75 pacientes (24,0%), e nas crianças que faleceram a média foi de 31.490 ± 9440 células/mm³ (p=0,000). Plaquetas em número inferior a 50.000 células/mm³ põem em risco a vida de pacientes, especialmente se associadas a outros fatores que comumente estão alterados como tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativada e fibrinogênio, determinando um coagulopatia de consumo não rara nos pacientes de LVA. Esses pacientes podem, às vezes, fechar critérios de síndrome hemofagocítica secundária à doença de base. Lomtadze *et al.* (2005), em estudo realizado na Geórgia, demonstraram que a infecção pela *leishmania* determinava alteração na hemostasia primária, coagulação e fibrinólise, predispondo a sangramento, e enfatizaram a importância do tratamento precoce para evitar o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada.

Nos pacientes que curaram com 20 dias de tratamento com Glucantime, a média de contagem de plaquetas foi superior a 140.000 células/mm³ e, apesar de não ter se firmado como dado importante de cura, sabemos da sua importância para manutenção da hemostasia primária e, conseqüentemente, como proteção contra o sangramento, complicação grave nos pacientes de LVA.

O tempo de atividade de protrombina (TAP) alterado é preocupante nos pacientes com LV, denotando que a hemostasia secundária está comprometida e pode representar mais um agravante para sangramento, sobretudo, se concomitante com plaquetopenia. O MS, (BRASIL,

q 2005), pondera que o TAP <70% seria indicativo para hospitalização. Na nossa casuística, à admissão, o TAP < 70% esteve presente em 31 (41,3%) dos 75 pacientes. Não houve diferença entre as médias dos pacientes dos grupos 1 e 2, não obstante, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias dos que faleceram (49,0 ± 14,6) e dos curados (76,8 ± 16,8) (p= 0,000). Análogo a este trabalho, o TAP prolongado foi encontrado por Lomtadze *et al.* (2005), em 45,7

% dos pacientes em estudo realizado na Geórgia, com o objetivo de pesquisar o estado funcional da hemostasia versus gravidade dos dados clínicos da LV.

Hipoalbuminemia, em geral, pode estar relacionada a vários fatores: ingestão diminuída, diminuição na absorção, hepatopatia e perdas anormais. Salgado Filho *et al.* (2003), estudando o envolvimento renal em 11 pacientes com LVA, encontraram proteinúria em 10 deles associada à albumina <2,6g/dl, indicativo de alteração renal como fator corresponsável pela gravidade da doença. Comprometimento hepático no decurso clínico da doença é referido por vários autores (ALBERTINI *et al.*, 1993; KHALDI *et al.*, 1990; SINGH; SINHA; SHARMA, 1995) como também a má nutrição é inferida como fator desfavorável (BADARÓ *et al.*, 1986b; CERF *et al.*, 1987). O somatório dessas alterações poderia justificar a hipoalbuminemia que reproduz a característica conhecida da LV.

Na nossa casuística albumina <2,5g/dl foi encontrada em 19 (25,3%) dos 75 pacientes, nível referido como indicativo de hospitalização pelo MS (BRASIL, 2005). Valores aproximados foram encontrados por Pastorino *et al.* (2002), com média de 2,64 no pré-tratamento de 77 crianças e de Campos Jr. (1995), que apresentou um valor mínimo 1,3g/dl e máximo de 4,1g/dl com de média de 2,70g/dl, em 75 casos. Esses trabalhos mencionados não correlacionaram nível de albumina com severidade da doença, divergindo de Abdelmoula *et al.* (2003), que consideraram albumina com importante fator de prognóstico porque valores inferiores a 3g/dl representaram um risco 4,0 vezes maior para óbito (P=0,05). Concordando com essa afirmativa, no presente estudo, os pacientes com êxito letal apresentavam uma albumina média de $2,3 \pm 0,6$ g/dl se firmando como valor de má evolução (p=0,007). Os pacientes que evoluíram para cura com 20 dias de tratamento com Glucantime tiveram média de albumina de $3,4 \pm 0,5$ g/dl (p= 0,066). Embora a média não tenha sido estatisticamente importante na admissão, foi possível, no presente trabalho, mostrar que os pacientes que evoluíram para cura, grupo 1, apresentaram na avaliação do vigésimo dia de tratamento, albumina $\geq 3,95$ mg/100ml, representando um acerto de cura de 77,8% (p=0,001), sendo esse um ponto de corte decisivo para separar os pacientes curados dos não curados. Provavelmente, os pacientes que apresentam um nível ótimo de albumina são também aqueles com quadro clínico menos crítico.

Os níveis de TGO e TGP tendem a permanecer normais na fase inicial da infecção pela *leishmania* porque o parasita ataca inicialmente apenas o sistema retículo endotelial sem danificar o parênquima hepático, mas com a progressão da doença e hipertrofia do fígado, o parênquima hepático é lentamente acometido com conseqüente aumento das transaminases, em particular nos pacientes com grandes hepatomegalias e com tempo de evolução prolongada (AL-SAFFAR; AL-MUDHAFFER, 1979). Abdelmoula *et al.* (2003), avaliando as enzimas hepáticas como fatores de prognóstico com desfecho desfavorável, não encontraram correlação estatística ($p=0,7$). No presente estudo valor maior que 200U/l, indicado pelo MS (BRASIL, 2005) para internação, foi observado em 24 (32,0%) e 7 (9,2%) dos casos para TGO e TGP respectivamente. A mediana de TGO e TGP nos pacientes com cura aos 20 dias de tratamento com Glucantime foi de 62U/l ($p=0,301$) e 31($p=0,528$), respectivamente, entretanto, nos paciente que faleceram valores superiores foram encontrados com mediana de 388U/l ($p=0,006$) para TGO e 117U/l ($p=0,034$) para TGP. Como os pacientes com desfecho fatal tiveram um tempo de doença entre 8 a 15 dias acredita-se tratar de uma forma mais agressiva da doença com lesão hepática grave.

Evans *et al.* (1985), no estudo de 29 pacientes pediátricos no Hospital das Clinicas, em Fortaleza-Ce, encontrou em 22 casos na admissão VHS de 91 ± 46 mm sendo 14 (64%) superior a 80, com decréscimo pós-tratamento para 48 ± 32 mm. No presente estudo, VHS foi realizado em todos os pacientes na admissão com valores médios de $80,4 \pm 39,8$. Na avaliação após 20 dias de tratamento com Glucantime o $VHS \leq 56$ mm foi encontrado em 60,7% dos casos e pelo Lambda de Wilks foi a segunda variável que melhor separou o grupo dos pacientes com resposta ao tempo mínimo pré-estabelecido de tratamento com antimônio, enquanto que os casos que continuaram com tratamento mostraram $VHS > 56$ em 96,4%. Esse fato poderia ser justificado porque VHS mede alteração de várias proteínas plasmáticas, especialmente fibrinogênio e albumina, de produção hepática, que estariam normais na recuperação do paciente e também pela queda das globulinas que decrescem concomitantemente.

Referente ao óbito os pacientes apresentaram VHS de $57 \pm 27,2$ valores inferiores aos encontrados nos pacientes que sobreviveram. Corroborando com esses achados Abdelmoula *et al.* (2003) encontraram um risco de 14 vezes maior

para morte nas crianças com VHS <25mm, considerando que a queda do VHS seria sinal de evolução desfavorável.

Quando se consideram todas as variáveis correlacionadas ao prognóstico, especialmente no tocante ao óbito, deve-se destacar a inter-relação entre as variáveis clínicas e laboratoriais e chamar a atenção do clínico para observação rigorosa e identificação precoce no intuito de instituir uma terapêutica de ação mais rápida, que possa coibir uma evolução fatal, não esquecendo: idade menor de um ano e tempo curto de evolução são determinantes.

Os pacientes com clínica gradual ainda têm resposta satisfatória ao antimônio (Glucantime) e o tempo de duração do tratamento está diretamente relacionado ao tempo de doença. Isso reforça necessidade de reconhecimento dessa patologia, devendo ser lembrada como diagnóstico diferencial dos processos infecciosos comuns da região, inclusive diante de febre de origem indeterminada. O diagnóstico em tempo hábil favorece a possibilidade de cura, respeitando os critérios estabelecidos, no tempo mínimo de 20 dias preconizado para tratamento.

Esta pesquisa pode, portanto, contribuir para melhor compreensão da LVA no nosso estado, elaboração de protocolos de conduta e identificação dos pacientes de maior risco, facilitando a transferência dessas crianças para unidades de maior porte onde existam condições adequadas para tratamento.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. O Glucantime foi a droga de primeira linha em 63 (84,0%) dos pacientes, no entanto, apenas 28 deles (44,4%) apresentaram cura com 20 dias de tratamento.
2. A letalidade observada durante os 14 meses do estudo foi elevada (13,3%), e a faixa etária de maior risco foi a menor de 30 meses, particularmente, a menor de 12 meses.
3. Os pacientes que apresentaram evolução favorável à terapêutica com Glucantime tiveram tempo de evolução da doença inferior a 50 dias (66,7%), no entanto, observou-se óbito com tempo de doença entre 8 e 15 dias em 36,4% dos casos.
4. As co-infecções, dentre elas a pneumonia e sepse, tiveram uma razão de incidência para óbito de 2,23, mas sem significância estatística.
5. A desnutrição esteve relacionada com uma resposta clínica menos favorável ao tratamento com Glucantime, mas sem significância estatística.
6. Baço e VHS foram as variáveis que melhor discriminaram a resposta terapêutica ao tratamento com Glucantime.
7. Acurácia da função discriminante foi de 96,4 e a validade cruzada pelo método de Jakc knife teve acurácia de 91,18.

RECOMENDAÇÕES

8 RECOMENDAÇÕES

1. Divulgar os resultados da pesquisa aos órgãos responsáveis pelo controle de LVA no Ceará, para proposta de reformulação da indicação do uso de anfotericina como droga de primeira linha.
2. Alertar os profissionais de saúde da rede primária para diagnóstico precoce de uma doença comum entre nós, todavia não lembrada adequadamente;
3. Capacitar os agentes de saúde para reconhecimento dos diversos sinais e sintomas que podem estar relacionados ao calazar bem como para encaminhamento do paciente para assistência médica precoce;
4. Divulgar os fatores associados ao risco de vida para transferência do paciente para unidades mais capacitadas;
5. Fornecer aporte calórico concomitante ao tratamento específico com o intuito de recuperação nutricional mais precoce e talvez reduzir a possibilidade de recidiva;
6. Elaborar escores preditivo de prognóstico desfavorável que possa ajudar o médico a decidir conduta do paciente.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABDELMOULA, M.S.; M'HAMDI, Z.; AMRI, F.; TEBIB, N.; BEN TURKIA, H.; BEN DRIDI, M.F. La leishmaniose viscérale chez l'enfant: facteurs pronostiques. **Tunis. Med.**, v. 81, n. 8, p. 535-539, 2003.

ALBERTINI, M.; LEGER, I.; MARTY, P.; GARI-TOUSSAINT, M.; MARY, C; SAINT PAUL, M.C.; MARIANI, R. Leishmaniose viscérale sévère avec hépatique. Intérêt diagnostique de la technique sérologique d'immunoempreinte. **Pediatric** v. 48, n. 5, p. 377-380, 1993.

ALENCAR, J.E. Kala-azar in Brazil. **Sci. Repts. Ist. Super. Sanità**, v. 2, p.116-123, 1962.

_____. Expansão do calazar no Brasil. **Ceará Médico**, v. 5, n. 1/2, p. 1-20, p. 86-102, 1983.

_____. Leishmaniose visceral no Brasil. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v. 17/18, p. 129-148, 1977-1978.

_____.; ALMEIDA, Y.M.; SILVA, Z.F.; PAIVA, A.S.; FONSECA, M.F. Aspectos atuais do calazar no Ceará. **Rev. Bras. Malar. Doenças Trop.**, v. 26/27, p. 27-53, 1974-1975.

_____.; NEVES, J. Leishmaniose visceral (calazar). *In*: VERONESI, R. **Doenças infecciosas e parasitárias**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p.724-738.

AL-JURAYYAN, N.A.; AL-NASSER, M.N.; AL-FAWAZ, I.M.; AL AYED, I.H.; AL HERBISH, A.S.; AL-MAZROU, A.M.; AL SOHAIBANI, M.O. The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. **J. Trop. Pediatr.**, v. 41, p.143-148, 1995.

AL-SAFFAR, N.R.; AL-MUDHAFER, S.A. Lactate dehydrogenase and other enzymes in kala-azar patients in Iraq. **Ind. J. Med. Res.**, v. 70, p 598-608, 1979.

ANDRADE, T.M.; CARVALHO, E.M.; ROCHA, H. Bacterial infection in patients with visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.**, v. 162, p.1354-1359, 1990.

ANSTEAD, G.M.; CHANDRASEKAR, B.; ZHAO, W.; YANG, J.; PEREZ, L.E.; MELBY, P.C. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Lishmania donovani* infection. **Infect. Immun.**, v. 69, n. 8, p. 4708-4718, 2001.

BACELLAR, O.; D'OLIVEIRA JR., A.; JERONIMO, S.; CARVALHO, E.M. IL-10 and IL-12 are the main regulatory cytokines in visceral leishmaniasis. **Cytokine**, v. 12, n. 8, p. 1228-1231, 2000.

BADARÓ, R. Progressos nas pesquisas de leishmaniose visceral na área endêmica de Jacobina-Bahia.1934-1989 (Editorial). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 21, n. 4, p. 159-164, 1988.

_____; CARVALHO, E.M.; ORGE, M.G.O.; TEIXEIRA, R. S.; ROCHA, H. Imunidade humoral e celular em indivíduos curados de leishmaniose visceral. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 18, n.2, p. 77-83, 1985.

_____; DUARTE, M.L.; LUZ, K.G. Leishmaniose visceral. *In*: FARHAT, C.K.; CARVALHO, L.M.; SUCCI, R.C. **Infectologia pediátrica**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 563-578.

_____; JONES, T.C.; CARVALHO, E.M.; SAMPAIO, D.; REED, S.G.; BARRAL, A.; TEXEIRA, R.; JOHNSON JR, W.D. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.**, v. 154, n. 6, p. 1003-1011, 1986a.

_____; JONES, T.C.; CERF, B.J.; SAMPAIO, D.; CARVALHO, M.E; ROCHA, H; TEIXEIRA, R.; JOHNSON JR, W.D. A prospective study of visceral leishmaniasis in na endemic area of Brazil. **J. Infect. Dis.**, v. 154, n. 4, p. 639-649, 1986b.

BADARÓ, R.J.S. **Desenvolvimento e utilização de um antígeno específico de leishmania chagasi (rK39) no diagnostico da Leishmaniose visceral**. 1996. 155 p. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1996.

BHATTACHARYA, S.K.; JHA, T.K.; SUNDAR, S.; THAKUR, C.P.; ENGEL, J.; SINDERMANN, H.; JUNGE, K.; KARBWANG, J.; BRYCESON, A.D.M.; BERMAN, J.D. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. **Clin. Infect. Dis.**, v.38, n.2, p.217-221, 2004.

BOELAERT, M.; RIJAL, S.; REGMI, S.; SINGH, R.; KARKI, B.; JACQUET, D.; CHAPPUIS, F.; CAMPINO, L.; DESJEUX, P.; LE RAY, D.; KOIRALA, S.; VAN DER STUYFT, P. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 70, n. 1, p.72-77, 2004

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília, 2003. 120p. Disponível em: <http://dtr2001.saudegov.br/editora/ produtos/ livros/pdf/03_1193_M pdf>. Acesso em: 03 set. 2006.

_____. _____. _____. Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília, 2005.

CALDAS, A.J.M.; SILVA, D.R.C.; PEREIRA, C.C.R.; NUNES, P.M.S.; SILVA, B.P.; SILVA, A.M.; BARRAL, A.; COSTA, J.M.L. Infecção por *Leishmania* (*Leishmania*) chagasi em criança de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luiz-MA, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med.**, v. 34, n. 5, p. 445-451, 2001.

CAMPOS JR., D. Características clinico-epidemiológicas do calazar na criança. Estudo de 75 casos. **J. Pediatr.**, v. 71, n. 5, p. 261-265, 1995.

_____. Escore preditivo das complicações infecciosas do kala-azar na criança. **J. Pediatr.**, v. 72, n. 6, p. 411-414, 1996.

_____; BACELAR, O.; BARRAL, A.; BADARÓ, R.; JOHNSOM JR., W.D. Antigen-specific immunosuppression in visceral leishmaniasis is cell mediated. **J. Clin. Invest.**, v. 83, p. 860-864, 1989.

_____; BADARÓ, R.; REED, S.G.; JONES, T.C.; JOHNSOM JR., W.D. Absence of gamma interferon and interleukin 2 production during active visceral leishmaniasis. **J. Clin. Invest.**, v. 76, p. 2066-2069, 1985.

CARVALHO, E.M.; BARRAL, A.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; BARRAL-NETO, M.; BADARÓ, R.; ROCHA, H.; JOHNSOM JR, W.D. Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with *Leishmania donovani chagasi*. **J. Infect. Dis.**, v. 165, p. 535-540, 1992.

CASCIO, A.; CALATTINI, S.; COLOMBA, C.; SCALAMOGNA, C.; GALAZZI, M.; PIZZUTO, M.; CAMILLI, R.; GRAMICCIA, M.; TITONE, L.; CORBELLINO, M.; ANTINORI, S. Polymerase chain reaction in the diagnosis and prognosis of mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent children. **Pediatrics**, v. 109, n. 2, p.1-5, 2002.

CERF, B.J.; JONES, C.T.; BADARÓ, R.; SAMPAIO, D.; TEIXEIRA, R.; JOHNSON JR., W.D. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.**, v. 156, p. 1030-1033, 1987.

CHOUCHANE, S.; CHOUCHANE, C.H.; BEN MERIEM, C.H.; SEKET, B.; HAMMAMI, S.; NOURI, S.; MONASTIRI, K.; GUEDICHE, M.N. Prolonged fever in children. Retrospective study of 67 cases. **Arch. Pediatr.**, v. 11, n. 11, p. 1319-1325, 2004.

COLLIN, S.; DAVIDSON, R.; RITMEIJER, K.; KEUS, K.; MELAKU, Y.; KIPNGETICH, S.; DAVIES, C. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in Southern Sudan. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, p. 612-619, 2004.

COSTA, C.H.N.; PEREIRA, H.F.; ARAUJO, M.V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil 1980-1986. **Rev. Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 361-372, 1990.

_____; VIEIRA, J.B.F. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, n. 2, p. 223-228, 2001.

CUNHA, D.F.; LARA, V.C.; MONTEIRO, J.P.; ROMERO, H.D.; CUNHA, S.F.C. Retardo do crescimento em criança com reação intradérmica positiva para leishmaniose: resultados preliminares. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, n. 1 p.25-27, 2001.

CUNHA, S.; FREIRE, M.; EULALIO, C.; CRISTOVÃO, J.; NETTO, E.; JOHNSON JR., W.D.; REED, S.G.; BADARÓ, R. Visceral leishmaniasis in new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 89, p. 155-158, 1995.

DAS, V.N.; RANJAN, A.; SINHA, A.N.; VERNA, N.; LAL, C.S.; GUPTA, A.K.; SIDDIQUI, N.A.; KAR, S.K. A randomized clinical trial of low dosage combination of

pentamidine and allopurinol in the treatment of unresponsive cases of visceral leishmaniasis. **J. Assoc. Physicians India**, v. 49, p. 609-613, 2001.

DEANE, M.P.; DEANE, L.M. Observações sobre a transmissão da leishmaniose visceral no Ceará. **O Hospital**, v. 48, n. 3, p. 95-118, 1955.

EVANS, G.T.; TEXEIRA, M.J.; MCAUTIFFE, I.T.; VASCONCELOS, I.; VASCONCELOS, A.W.; SOUSA, A.A.; LIMA, J.W.; PEARSON, R.D. Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **J. Infect. Dis.**, v. 166, p. 1124-1132, 1992.

EVANS, T.; REIS, M.F.F.E.; ALENCAR, J.E.; NAIDU, T.G.; JESUS, J.A.L.; MCCAULIFFE, J.F.; PEARSON, R.D. American visceral leishmaniasis (kala-azar). **West. J. Med.**, v. 142, p. 777-781, 1985.

FISSORE, C.; DELAUNAY, P.; FERRUA, B.; ROSENTHAL, E.; DEL GIUDICE, P.; AUFEUVRE, J.-P.; LE FICHOUX, Y.; MARTY, P. Convenience of serum for visceral leishmaniasis diagnosis by PCR. **Clin. Microbiol.**, v. 42, n. 11, p. 5332-5333, 2004.

GAMA, M.E.A.; COSTA, J.M.L.; GOMES, C.M.C.; CORBETT, C.E.P. Subclinical form of the American visceral leishmaniasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 889-893, 2004.

GRECH, V.; MIZZI, J.; MANGION, M.; VELLA, C. Visceral leishmaniasis in Malta - an 18 year paediatric population based study. **Arch. Dis. Child.**, v. 83, n. 5, p.381-385, 2000.

GUERREIRO, J.; RIBEIRO, S.; CARVALHO, E.M.; BADARÓ, R.; ROCHA, H. Infecção bacteriana em pacientes portadores de leishmaniose visceral. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 80, n. 40, p. 447-452, 1985.

GUPTA, S.; RAMESH, S.C.; SRIVASTAVA, V.M. Efficacy of picroliv in combination with miltefosine, an orally effective antileishmanial drug against experimental visceral leishmaniasis. **Acta Trop.**, v. 94, n. 1, p. 41-47, 2005.

HARRISON, L.H.; NAIDU, T.G.; DREW, J.S.; ALENCAR, J.E.; PEARSON, R.D. Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. **Rev. Infect. Dis.**, v. 8, n. 3, p. 447-453, 1986.

ISLAN, M.Z.; ITOH, M.; SHAMSUZZAMAN, S.M.; MIRZA, R.; MATIN, F.; AHMED, I.; SHAMSUZZAMAN CHOUDHURY, A.K.M.; AKRAM HOSSAIN, M.; QIU, X.-G.; BEGAM, N.; FURUYA, M.; LEEAFASIA, J.L.; HASHIGUCHI, Y.; KIMURA, E. Diagnosis of visceral leishmaniasis by enzyme-linked immunosorbent assay using urine samples. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.**, v. 9, n. 4, p.789-794, 2002.

JERONIMO, S.M.; OLIVEIRA, R.M.; MACKAY, S.; COSTA, R.M.; SWEET, J.; NASCIMENTO, E.T.; LUZ, K.G.; FERNANDES, M.Z.; JERNIGAN, J.; PEARSON, R.D. An urban outbreak of leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, n. 4, p. 386-388, 1994.

JHA, T K.; SUNDAR, S.; THAKUR, C.P.; BACHMANN, P.; KARBWANG, J.; FISCHER, C.; VOSS, A.; BERMAN, J..Miltefosin, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 894-895, 2000.

KADIVAR, M.R.; KAJBAF, T.Z.; KARIMI, A.; ALBORZI, A. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. **East. Mediterr. Health J.**, v. 6 n. 5, p. 879-883, 2000.

KAFETZIS, D.A. An overview of paediatric leishmaniasis. **J. Postgrad. Med.**, v. 49, n. 1, p. 31-38, 2003.

KHALDI, F; BENNACEUR, B; BEM OTHMAN, H; ACHOURI, E; AYACHI, R; GEGAIEG, R. Severe forms of liver involvement in visceral leishmaniasis. Apropos of 7 cases. **Arch. Fr. Pediatr.**, v. 47, n. 4 p. 257-260, 1990.

LOMTADZE, M.L; KHOCHAVA, M.A.; SHALAMBERIDZE, I.A.; SHILAKADZE, M.A; DZHOKHTABERIDZE, T.G. Functional status of haemostasis system in patients with visceral leishmaniasis. **Georgian Med. News**, v. 128, p. 59-62, 2005.

MACHADO, A.L. Calazar (leishmaniose visceral). *In*: TONELLI, E. **Doenças infecciosas na infância**. Rio de Janeiro: Medsi, 1987. p. 747-755.

MUSUMECI, S.; D'AGATA, A.; SCHILIRO, G.; FISCHER, A. Studies of the neutropenia in kala-azar: results in two patients. **Trans. R. Soc. Med. Hyg.**, v. 70, n. 5-6, p. 500-503, 1977.

NYAKUNDI, P.M.; WASUNNA, J.R.; RASHID, G.S.; GACHIHI, G.S.; MBUGUA, J.; KIRIGI, G.; MUTTUNGA, J. Is one year follow-up justified in kala-azar post-treatment? **East Afr. Med. J.**, v. 71, n. 7, p. 453-459, 1994.

ORSINI, M.; SILVA, M.; LUZ, Z.M.P.; DISCH, J.; FERNANDES, O.; MOREIRA, D.; GUEDES, A.C.M.; RABELLO, A. Identification of *Leishmania chagasi* from skin in *Leishmania/HIV* co-infection: a case report. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 3, p 259-262, 2002.

PASTORINO, A C. Leishmaniose visceral. *In*: MARCONDES, E.; COSTA VAZ, F.A.; ARAUJO RAMOS, J.L.; OKAY, Y **Pediatria Básica**. São Paulo: Sarvier, 2003. Tomo2, cap. 7, p. 283-287.

_____; JACOB, C.M.A.; OSELKA, G.W.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. **J. Pediatr.**, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

PEARSON, R.D.; SOUSA, A.Q. Clinical spectrum of leishmaniasis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 22, p.1-13, 1996.

PEDROSA, C.M.S. **Leishmaniose visceral humana em Alagoas**: alterações clínicas, laboratoriais e relação entre a duração da doença e o tamanho do baço na admissão e ao termino do tratamento. 1998. 98 p. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1998.

_____; ROCHA, E.M.M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 37, n. 4, p. 300-304, 2004.

PESSOA, S.B. *Leishmania donovani*. In: _____. **Parasitologia médica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1969a. p. 161-184.

_____. Trypanosomidae - Gênero *leishmania* - *L. braziliensis* e *L. tropica*. In: _____. **Parasitologia médica** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1969b. p. 127-159.

POLLACK, S.; NAGLER, A.; LIBERMAN, D.; OREN, I.; ALROY, G.; KATZ, R.; SCHECHTER, Y. Immunological studies of pancytopenia in visceral leishmaniasis. **Isr. J. Med. Sci.**, v. 24, n. 2, p. 70-74, 1988.

QUEIROZ, M.J.A. **Fatores prognósticos associados ao óbito por leishmaniose visceral (calazar) em crianças internadas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco**. 2002. 96p. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil) - Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Recife, 2002.

_____; ALVES, J.G.B.; CORREIA, B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J. Pediatr.**, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004.

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

_____. Calazar: diagnóstico e tratamento. In: CURSO Nestlé de atualização em Pediatria. Resumos. Fortaleza, 1997. p. 283-287.

REY, L. O complexo *Leishmania donovani* e a leishmaniose visceral In: _____. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap. 19, p.215-226.

RIBEIRO, H.B. **Leishmaniose visceral**: alterações morfofuncionais da mucosa intestinal em criança. 2003. 112 p. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Saúde da Criança e do Adolescente) - Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2003.

SALGADO FILHO, N.; FERREIRA, T.M.A.F.; COSTA, J.M.L. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 2, p. 217-221, 2003.

SANTOS, M.A.; MARQUES, R.C.; FARIAS C.A.; VASCONCELOS, D.M.; STEWART, J.M.; COSTA, D.L.; COSTA, C.H.N. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Trop.**, v. 35, n. 6, p. 629-633, 2002.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São. **II informe técnico**: leishmaniose visceral americana. São Paulo, 2003.

SEAMAN, J.; MERCER, A.J.; SOUDORP, H.E.; HERWALDT, B.L. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan. Treatment of debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. **Ann. Inter. Med.**, v. 124, n. 7, p. 666-672, 1996.

SHARMA, M.C.; GUPTA, A.K.; SARAN, R.; SINHA, P.S. The effect of age and sex on incidence of kala-azar. **J. Com. Dis.**, v. 22, n. 4, p.277-278, 1990.

SHERLOCK, I.A. Ecological interations of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 6, p. 671-683, 1996.

_____; MIRANDA, J.C.; SADIGURSKY, M.; GRIMALDI JR., G. Natural infection of opossum *didelphis albiventris* (marsupialia, didelphidae) with *leishmania donovani*, in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 79, n. 4, p. 511, 1984.

SILVA, A.R.; VIANA, G.M.C.; VARONIL, C.; PIRES, B.; NASCIMENTO, M.D.S.D.; COSTA, J.M.L. Leishmaniose visceral (calazar) na Ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 5, p. 359-368, 1997.

SILVA, J.N. **Estudo do teste rápido imunoenzimático através do antígeno recombinante rK39 para diagnóstico de leishmaniose visceral americana: correlação clínico-terapeutica.** 2003. 90 p. Dissertação (Mestrado em Patologia e Medicina Legal) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.

SILVEIRA, F.T.; PINGARILHO, D.A.; DUARTE, R.R.; GABRIEL, M.D.; DIAS, M.G.S.; MOURA, M.P.S.A.; BRAGA, M.E.A.; PRESTE, E.X.; MAUÉS, B.C. Avaliação de três esquemas terapêuticos com o antimônio de N-Metil-Glucamina no tratamento da Leishmaniose visceral no Estado do Pará, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 35, n. 2, p. 177-181, 1993.

SINGH, U.K.; SINHA, R.K.; SHARMA, V.K. Fulminant hepatitis in kala-azar. **Indian J. Pediatr.**, v. 62, n. 5, p. 571-574, 1995.

SUNDAR, S.; AGRAWAL, G.; RAI, M.; MAKCHARIA, M.K.; MURRAY, H.W. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomized trial. **BMJ**, v. 323, n. 7310, p. 419-422, 2001a.

_____; MAKHARIA, A.; MORE,D.K; AGRVAL, G.; VOSS, A.; FISCHER, C.; BACHMANN, P.; MURRAY, H.W. Short-course of oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, p. 1110-1113, 2001b.

_____; JHA, T.K.; TRAKUR, C.P.; MISHRA, M.; SINGH, V.P.; BUFFELS, R. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. **Clin. Infect. Dis.**, v. 37. p. 800-804, 2003.

_____; _____; _____; ENGEL, J.; SINDERMAN, H.; FISCHER, C.; JUNGE, K.; BRYCESON, A.; BERMAN, J. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, n. 22, p.1739-1746, 2002a.

_____; SEHU, M.; MEHTE, H.; GUPTA, A.; KOHLI, U.; REI, M.; BERMAN, J.D.; MURRAY, H.W. Noninvasive management of Indian visceral leishmaniasis: clinical application of diagnosis by K39 antigen strip testing at a kala-azar referral unit. **Clin. Infect. Dis.**, v. 35, p.581-586, 2002b.

_____; MEHTA, H.; SURESH, A.V.; SINGH, S.P.; RAI, M.; MURRAY, H.W. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, p. 377-383, 2004.

_____; MORE, D.K.; SINGH, M.K.; SINGH, V.P.; SHARMA, S.; MAKHARIA, A.; KUMAR, P.C.K.; MURRAY, H.W. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the Center of the Indian Epidemic. **Clin. Infect. Dis.**, v. 31, p.1104- 1107, 2000.

_____; RAI, M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. **Clin. Diag. Lab. Immunol.**, v. 9, n. 5, p. 951-958, 2002.

_____; ROSENKAIMER, F.; MURRAY, H.W. Successful treatment of refractory visceral leishmaniasis in India using antimony plus interferon- γ . **J. Infect. Dis.**, v. 170, n. 3, p. 659-662, 1994.

_____; KUMAR, M.; PANDEY, A.K. Comparasion of regimes of treatment of antimony-resistant kala-azar patients: a randomized study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 45, n. 4, p. 435-441, 1991.

_____; NARAYAN, S.; RANJAN, A. Epidemiological, clinical & pharmacological study of antimony - resistant visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Indian J. Med. Res.**, v. 120, n. 3, p. 166-172, 2004.

THAKUR, CP.; KANYOK, T.P.; PANDEY, A.K.; SINHA, G.P.; ZANIEWSKI, A.E.; HOULIHAN, H.H.; OLLIARO, P. A prospective randomized, comparative, open-label trial of the safety and efficacy of paromomycin (aminosidine) plus sodium stibogluconate versus sodium stibogluconate alone for treatment of visceral leishmaniasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 94, n. 4, p. 429-431, 2000.

VERONESI, R.; CASTRO, R.M.; MARQUES, J.C.; FIORILLO, A.M.; ZUCOLLOTO, M.; CZAPSKI, J.; SALES, H.L.B.; AMATO NETO, V. Leishmaniose visceral (calazar) no Brasil: estudo do quadro clínico e humoral de 15 novos casos. **Rev. Hosp. Clín.**, v. 10, n. 2, p. 86-111, 1955.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The leishmaniases and Leishmania/HIV co-infections.** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs116/en/print.html>>. Acesso em: 03 set. 2006.

_____. Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of antropometry in infants. **Bull. World Health Organization**, v. 73, n. 2, p. 165-174, 1995.

APÊNDICE

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO DA PESQUISA SOBRE LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA ENFOCANDO CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAS, ASSOCIADAS AOS FATORES DE PROGNÓSTICO.

Convidamos seu (a) filho (a) _____, com diagnóstico de LVA (Calazar) a participar de uma pesquisa para descobrir as causas que fazem alguns pacientes serem mais graves que outros, para com isto melhorar o tratamento desta doença.

A LVA (Calazar) é uma doença mais comum nas crianças que nos adultos e se apresenta com febre, barriga grande, palidez, crescimento do fígado e do baço e alterações no sangue.

A minha participação será apenas de observar com respeito total à conduta do médico assistente do seu filho (a), apenas tomarei alguns dados relacionados à doença, realizarei exame físico completo no momento do diagnóstico e a cada 10 dias até o momento da alta hospitalar. O restante dos dados será coletado do prontuário.

As informações coletadas no questionário serão utilizadas e analisadas com objetivo de pesquisa e possível de publicação.

As informações ficarão em sigilo.

O nome do paciente não será revelado.

Poderá solicitar informação sobre o andamento da pesquisa a qualquer momento e terá liberdade para desistir se assim o desejar, apenas comunicando o médico responsável.

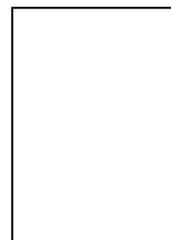
A pesquisa tem autorização da comissão de ética em pesquisas em seres humanos do Hospital Infantil Albert Sabin/Universidade Federal do Ceará.

Em caso de dúvida, contactar com Dra. Maria Helena Lopes Cavalcante, médica pediatra do Hospital Albert Sabin pelo fone: 31014218 / 99970008.

Consentimento pós-esclarecimento

Declaro para os devidos fins, que após ter estas informações e de ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pelos pesquisadores, concordo em participar de forma voluntária neste estudo.

Assinatura do responsável legal



Assinatura do pesquisador

Assinatura da testemunha

Fortaleza, ____ de ____ de ____.

ANEXOS

ANEXO A

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Protocolo de seguimento dos pacientes com Leishmaniose Visceral Americana (calazar) no hospital de referência

A – Identificação: N°:

A1 Nome _____ Prontuário _____

A2 Endereço _____

A3 - Data de Nascimento ____/____/____

A4 – Sexo 1. Masculino 2. Feminino

A5 – Procedência 1. Domicílio 2. Hospitalar 3. Unidade de Saúde
4. Capital 5. Interior Qual? _____

B – Epidemiologia

B1 - Existem casos de calazar onde mora? a) sim b) não c) ignorado

B2 - Há cães doentes em casa ou na vizinhança?
a) sim b) não c) ignorado

B3 - Há casos humanos em casa ou vizinhança?
a) sim b) não c) ignorado

B4 - Conhece o mosquito que transmite o calazar?
a) sim b) não c) ignorado

C – Admissão: Data ____/____/____

C1- Queixa Principal: porque trouxe seu filho (a) ao médico?

C2 - Há quanto tempo seu filho (a) está doente? _____ dias.

C3 - O que ele (a) apresenta desde que adoeceu?

C2.1 palidez a) sim b) não

C2.2 emagrecimento a) sim b) não

C2.3 febre a) sim b) não

C2.4 aumento do vol. Abdominal a) sim b) não

C2.5 anorexia a) sim b) não

C2.6 sangramento a) sim b) não

C2.7 edema a) sim b) não

C2.8 adenomegalia a) sim b) não

C2.9 tosse a) sim b) não

C2.10 diarréia a) sim b) não

C2.11 outros _____

E- Tratamento Data: ____/____/____

E1. Glucantime a) sim ____ dias

b) não

E2. Anfotericina B a) sim ____ dias

b) não

E3. Fator estimulante de colônias a) sim ____ dias b) não

Porque: _____

E4. Hepatoprotetor a) sim ____ dias b) não

Porque: _____

F5 Vitamina k a) sim ____ dias b) não

Porque: _____

E6. Antibiótico a) sim b) não

Porque: _____

E7 Transfusão de hemácias N° ____ a) sim b) não

Porque: _____

E8 Transfusão de plaquetas N° ____ a) sim b) não

Porque: _____

E9 transfusão de plasma N° ____ a) sim b) não

Porque: _____

F - Evolução:

10º dia: Tratamento

A- Exame físico: Peso: Estatura:

A1. ectoscopia a) palidez b) icterícia c) edema

d) sangramento muco-cutâneo

A2. FC bpm

A3. febre a) sim Temp . b) não

A4. tamanho do baço em relação ao RCE _____ cm

A5. tamanho do fígado em relação ao RCD _____ cm

B-Laboratório

B1. hemoglobina (g/dl) _____

B2. hematócrito (%) _____

B3. leucócitos (mm³) _____

B4. linfócitos (mm³) _____

B5. neutrófilos (mm³) _____

B6 eosinófilo (mm³) _____ %

B7. plaquetas (mm³) _____ □□□□□□
B8 VHS (mm) _____ □□□
B9. albumina (g/dl) _____ □□
B10. globulina (g/dl) _____ □□□
B11. tempo de protombina (%) _____ □□.□
B12. TGO (U/L) _____ TGP (U/L)

C – Co-infecção a) sim Qual? _____ Tempo: _____
b) não

D- Culturas: a) sim b) não
Hemoculturas
Urinoculturas
Mieloculturas
Outras _____

20º dia: Tratamento

A-Exame físico: Peso: _____
A1. ectoscopia a) palidez b) icterícia c) edema
d) sangramento muco-cutâneo
A2. FC □□□ bpm
A3. febre a) sim Temp □□.□ b) não
A4. tamanho do baço em relação ao RCE _____ cm
A5. tamanho do fígado em relação ao RCD _____ cm

B-Laboratório

B1. hemoglobina (g/dl) _____ □□□
B2. hematócrito (%) _____ □□□
B3. leucócitos (mm³) _____ □□□□□
B4. linfócitos (mm³) _____ □□□□
B5. neutrófilos (mm³) _____ □□□□
B6 eosinófilo (mm³) _____ □□ %
B7. plaquetas (mm³) _____ □□□□□□
B8 VHS (mm) _____ □□□
B9. albumina (g/dl) _____ □□
B10. globulina (g/dl) _____ □□□
B11. tempo de protombina (%) _____ □□.□
B12. TGO (U/L) _____ TGP (U/L)

C – Co-infecção a) sim Qual? _____ Tempo: _____
b) não

D- Culturas: a) sim b) não
Hemoculturas
Urinoculturas
Mieloculturas
Outras _____

B-Laboratório

- B1. hemoglobina (g/dl) _____ □□□
B2. hematócrito (%) _____ □□□
B3. leucócitos (mm³) _____ □□□□□
B4. linfócitos (mm³) _____ □□□□
B5. neutrófilos (mm³) _____ □□□□
B6 eosinófilo (mm³) _____ □□ %
B7. plaquetas (mm³) _____ □□□□□□
B8 VHS (mm) _____ □□□
B9. albumina (g/dl) _____ □□
B10. globulina (g/dl) _____ □□□
B11. tempo de protombina (%) _____ □□.□
B12. TGO (U/L) _____ TGP (U/L) _____

C – Co-infecção a) sim Qual? _____ Tempo: _____
b) não

D- Culturas: a) sim b) não
Hemoculturas
Urinoculturas
Mieloculturas
Outras _____

G- Afebril após _____ dias de terapêutica

H – Efeitos colaterais: 1- sim 2 – não
Cardiotoxicidade Qual _____
Hepatotoxicidade Qual _____
Nefrotoxicidade Qual _____ Outros _____

I- Resultado final

I-1-Alta hospitalar

Ao atingir os critérios de eficácia terapêutica (melhora clínica evidente, redução de baço > 50%, melhora hematológica, com leucócitos dentro da normalidade) com uso de:

I-1.1 Glucantime

- a) 20 dias
b) 30 dias
c) 40dias

I-1.2 Anfotericina -B (desoxicolato) _____ dias

I-1.3 Anfotericina-B (lipossomal) _____ dias

I-2 - Óbito sim

Causas: 1- sim 2-não

Hemorragia

Insuficiência hepática

Infecção Qual: Pneumonia

ITU

Sepsis

Diarréia

Outras _____