

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

**PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE
CRIANÇAS COM LEISHMANIOSE VISCERAL, INTERNADAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO, NO
PERÍODO DE JANEIRO DE 1993 A DEZEMBRO DE 2003.**

AUGUSTO CESAR COSTA DE ALMEIDA
VICTOR HUGO GUERREIRO AMÉRICO GOMES
YURI FERREIRA TABOSA

BELÉM – PARÁ

2006

AUGUSTO CESAR COSTA DE ALMEIDA
VICTOR HUGO GUERREIRO AMÉRICO GOMES
YURI FERREIRA TABOSA

PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE CRIANÇAS COM
LEISHMANIOSE VISCERAL, INTERNADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO
DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1993 A DEZEMBRO DE 2003.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará (UFPA).

Orientador: Professor José Ângelo Barletta
Crescente.

BELÉM – PARÁ
2006

AUGUSTO CESAR COSTA DE ALMEIDA
VICTOR HUGO GUERREIRO AMÉRICO GOMES
YURI FERREIRA TABOSA

PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DE CRIANÇAS COM
LEISHMANIOSE VISCERAL, INTERNADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO
DE BARROS BARRETO, NO PERÍODO DE JANEIRO DE 1993 A DEZEMBRO DE 2003.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará (UFPA).

Orientador: Professor José Ângelo Barletta
Crescente.

BANCA EXAMINADORA:

Julgado em: ____/____/____

Conceito: _____

A Deus, que me ajudou e iluminou em momentos de dificuldade e me fez ter confiança em alcançar a vitória.

Aos meus pais, Elias e Harley, que me apoiaram incondicionalmente nessa jornada acadêmica, e às minhas irmãs, Ana Caroline e Ana Claudia, que tiveram muita paciência nos dias em que eu ficava irritado e monopolizava o computador.

Aos meus amigos Gutierrez, Manoela, Carol e Guilherme.

Augusto

A meus pais, Vitor e Marta, por serem um exemplo de integridade e fonte inesgotável de amor.

À minha irmã Bárbara, que admiro e respeito.

Aos meus familiares e amigos, por sempre apoiarem minha trajetória.

Victor

A Deus, por iluminar meu caminho a todo o momento.

Aos meus pais Sérgio e Silvia, pela eterna dedicação, permitindo meu contínuo crescimento como pessoa e que meus sonhos pudessem se tornar realidade.

Aos meus familiares, que sempre acreditaram no meu sucesso.

Aos meus amigos, companheiros de toda hora e pra toda a vida.

Yuri

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ângelo Crescente, pela orientação dedicada, não só neste trabalho, mas na vida profissional.

À Dra. Rita Medeiros, pela orientação complementar na reta final deste trabalho.

À dona Fátima, funcionária do DAME, por facilitar a obtenção dos prontuários.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste estudo.

RESUMO

A situação epidemiológica da leishmaniose visceral, no estado do Pará, nos últimos anos, mostrou que todo o trabalho que vem sendo desenvolvido não foi suficiente para evitar a expansão da doença, levando a crer que as medidas empregadas não foram efetivas. Sabendo que os indivíduos na faixa etária pediátrica representam a maioria dos casos de leishmaniose visceral, e que esta doença é potencialmente grave se não tratada de maneira apropriada e sem demora, faz-se necessário estudar o perfil clínico e epidemiológico das crianças acometidas em nossa região, para que dessa forma o diagnóstico possa ser feito de maneira precoce, diminuindo assim a morbidade e mortalidade da doença. Para isto, foi realizado um estudo observacional, transversal, retrospectivo, a partir da análise de prontuários médicos de pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, em Belém, Pará. Foram incluídos no estudo 252 pacientes na faixa etária de 0 a 12 anos, provenientes de municípios paraenses (casos autóctones), com o diagnóstico, no momento da alta, de leishmaniose visceral. Observou-se que o sexo masculino foi o mais prevalente, correspondendo a 58,7% dos indivíduos e a faixa etária com maior concentração de pacientes foi a de 1 a 4 anos de idade (69% dos casos). O município paraense com maior procedência de casos foi Mocajuba, com 25 indivíduos (9,92%). Constatou-se que a maioria dos pacientes (69%) estava doente há mais de 2 meses no momento da internação. Entre as manifestações clínicas, predominaram, em mais de 90% dos casos, a distensão abdominal, as visceromegalias, a febre e a palidez cutâneo-mucosa. O aumento do fígado e do baço guardou relação com o tempo de duração da doença, predominando o primeiro sobre o segundo. Complicações infecciosas estiveram presentes em 105 pacientes (41,66%), merecendo destaque a pneumonia, observada em 29,36% dos casos. A alteração hematológica mais freqüente foi a anemia, presente em 92,06% dos pacientes. A taxa de letalidade observada foi 3,17%, sendo as infecções e os fenômenos hemorrágicos os eventos mais associados ao óbito. Os autores alertam a necessidade do conhecimento das características clínico-epidemiológicas da leishmaniose visceral no estado do Pará, em especial os sinais de gravidade e suas complicações, para que possa haver o correto diagnóstico e tratamento precoce da doença.

Palavras-chaves: leishmaniose visceral, perfil clínico e epidemiológico, crianças, Pará.

ABSTRACT

The epidemiological data of visceral leishmaniasis in the state of Pará, in the last few years, demonstrated that all the work developed by the authorities was not efficient enough to avoid the increase of the disease, leading to believe that the used measures were not as effective as expected. Knowing that pediatric population represent the majority of the cases of visceral leishmaniasis and that this illness is potentially serious if it was not appropriately treated or if it is done with delay, it makes necessary to trace the clinical and epidemiological profile of the sick children in our region, to make early diagnosis, decreasing the morbidity and the mortality of the disease. Based on this information, was made an observational, transversal and retrospective studied, which analyzed the medical handbooks of interned patients in Hospital Universitário João de Barros Barreto, in the period between january of 1993 and december of 2003. Took part in the study 252 patients, who ranged in age from 0 to 12 years old, came exclusively from cities of Pará (regional cases) and who had the diagnosis of visceral leishmaniasis described on the leaving hospital summary. In this study was observed that the male was the majority (58,7%) and the most prevalent age group was 1-4 years old (69%). The city which had more numbers of cases was Mocajuba with 25 patients (9,92%). In this casuistic was verified that 69% presented a disease duration of 2 months or more, at the moment of admission. The clinical findings that prevailed in more than 90% of the cases were distension of the abdomen, hepatomegaly, splenomegaly, fever and paleness. The enlargement of liver and spleen was relationed with the duration of the disease, being the hepatomegaly observed in a higher frequency than the splenomegaly in this study. Infectious complications notified in 105 patients (41,66%), between than, pneumonia was the most common infection, in our patients (29,36%). The most common hematological disturbance was the anemia, present in 92,06% of all the cases. The lethality rate observed in our study was 3,17%, being infections and bleeding diathesis the complications strengthly associated with death. This study alerts about the necessity of knowing the clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis in Pará state, specially in the recognition of severe or complicated cases, to offer a correct diagnosis and an early and apropos treatment.

Key words: clinical and epidemiological profile, children, Pará, lethality.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	09
1.1 – O tema em estudo.....	09
1.2 – Justificativa.....	09
1.3 – Objetivos.....	10
2 – REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
2.1 – Considerações gerais.....	11
2.2 – Histórico.....	11
2.3 – Etiologia.....	12
2.4 – Transmissão.....	12
2.5 – Epidemiologia.....	14
2.6 – Patogenia.....	15
2.7 – Imunidade.....	16
2.8 – Patologia.....	17
2.8.1 – Medula óssea.....	18
2.8.2 – Baço.....	18
2.8.3 – Fígado.....	18
2.8.4 – Pulmão.....	19
2.8.5 – Rim.....	19
2.8.6 – Linfonodo.....	19
2.8.7 – Outros sistemas.....	19
2.9 – Aspectos Clínicos.....	20
2.9.1 – Forma Assintomática.....	20
2.9.2 – Forma Sub-clínica ou Oligossintomática.....	20
2.9.3 – Forma Aguda.....	20
2.9.4 – Forma Sintomática, Crônica ou Calazar Clássico.....	21
2.9.5 – Leishmaniose visceral e HIV/AIDS.....	21
2.10 – Diagnóstico.....	21
2.11 – Diagnóstico Diferencial.....	25
2.12 – Tratamento.....	25
2.13 – Prevenção e Controle.....	29
3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	31
4 – RESULTADOS.....	33
5 – DISCUSSÃO.....	39
6 – CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
APÊNDICES.....	57
ANEXOS.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

APC – Célula Apresentadora de Antígenos.

DAME – Departamento de Arquivos Médicos e Estatística.

DAT – Teste de Aglutinação Direta.

EAS – Elementos Anormais e Sedimento / urina tipo 1 / urina rotina.

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

FAST – Fast Agglutination Screening Test.

GM-CSF – Fator estimulante do crescimento de colônias.

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana.

HUJBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto.

IL-10 – Interleucina 10.

IL-2 – Interleucina 2.

IL-4 – Interleucina 4.

INF- γ – Interferon Gama.

LV – Leishmaniose Visceral.

NK – Natural Killer.

NNN – Novy-MacNeal-Nicolle.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase.

Sb – Antimoniais pentavalentes.

SFM – Sistema Fagocítico Mononuclear.

Th1 – Linfócito T helper 1.

Th2 – Linfócito T helper 2.

TNF – Fator de Necrose Tumoral.

VHS – Velocidade de Hemossedimentação.

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – O tema em estudo

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma doença crônica, sistêmica, causada pelo protozoário *Leishmania chagasi*. Nas Américas, o Brasil representa o país de maior endemicidade para a LV, de onde se originam cerca de 90% dos casos registrados em nosso continente. *Lutzomia longipalpis* é o vetor em toda a Amazônia. Ele transmite o parasito entre cães no ambiente doméstico e peridomiciliar, e entre raposas (*Cerdocyon thous*) em habitat silvestre (BRASIL, 2001).

Cerca de 80% dos casos de calazar ocorrem em crianças com menos de dez anos de idade e 60% em menores de seis anos, havendo uma incidência ligeiramente maior no sexo masculino (REY, 2000).

No Brasil, a leishmaniose visceral se comportava como uma antroponose rural até recentemente, mas, após a década de 80, observou-se sua expansão também para as regiões periurbanas de grandes cidades, como Belo Horizonte, São Luis e Santarém (BRASIL, 1999a).

A situação epidemiológica da leishmaniose visceral, no estado do Pará, nos últimos anos, mostrou que todo o trabalho que foi ou vem sendo desenvolvido, não foi suficiente para evitar a expansão da doença, levando a crer que as medidas empregadas não foram efetivas, ou porque não foram desenvolvidas de forma sistemática e integrada ou talvez porque se tenha valorizado mais uma, em detrimento das outras (SILVEIRA et al., 1997).

1.2 – Justificativa

Sabendo que as crianças representam a faixa etária mais acometida pela doença, graças a uma suscetibilidade inata, relacionada à idade e ao estado nutricional, e que esta doença é potencialmente grave se não tratada de maneira apropriada e sem demora, faz-se necessário estudar o perfil clínico e epidemiológico das crianças acometidas em nossa região, para que dessa forma o diagnóstico possa ser feito de maneira precoce, diminuindo assim a morbidade e mortalidade relacionadas à doença.

1.3 – Objetivos

Geral

- Conhecer o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de crianças com o diagnóstico de leishmaniose visceral, internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003.

Específicos

- Conhecer a faixa etária pediátrica mais acometida;
- Identificar o sexo prevalente;
- Identificar, entre o grupo de estudo, os municípios com maior incidência da doença;
- Determinar os anos onde houve maior e menor número de internações;
- Conhecer o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a internação;
- Conhecer os principais sinais e sintomas da doença;
- Identificar, nos pacientes, as alterações hematológicas mais frequentes no momento da admissão;
- Conhecer as complicações mais frequentes;
- Conhecer a percentagem e a causa dos óbitos ocorridos.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 – Considerações gerais

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma doença infecciosa, de evolução crônica, potencialmente fatal para o homem, cuja letalidade pode alcançar 10% se não tratada adequadamente (GONTIJO; MELO, 2004). Nas Américas, é causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) chagasi* e transmitida através da picada de um inseto flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* (CUNHA; CHAGAS, 1937; LAINSON et al. 1984, 1985, 1990). Em algumas regiões do país recebe a denominação de “barriga d’água” e “birigui”, sendo que o nome “leishmaniose visceral” se deve ao viscerotropismo apresentado pelo *L. (L.) chagasi*, especialmente pelo fígado e baço, durante a evolução da doença em seus hospedeiros vertebrados susceptíveis, inclusive no homem (BADARÓ; DUARTE, 2002).

2.2 – Histórico

As leishmanioses têm sido reconhecidas no homem desde a antiguidade. Em 1903, William Leishman, cirurgião militar inglês, descreveu pela primeira vez o parasito causador da leishmaniose visceral quando realizava autópsia do cadáver de um soldado que apresentava disenteria e hepatoesplenomegalia. No mesmo ano, Charles Donovan, médico irlandês, confirmou a descoberta ao perceber amastigotas não flageladas, coradas pelo Giemsa, em parênquima esplênico de cadáveres com suspeita de morte por malária (FERRAZ; DELGADO, 1998).

Na América, o primeiro registro de calazar aconteceu em 1913, no Paraguai, quando Mignone encontrou corpúsculos semelhantes à leishmanias no sangue periférico de um paciente febril brasileiro. Somente em 1926, Mazza e Cornejo confirmaram dois casos autóctones de LV em crianças no norte da Argentina (COSTA et al., 1995; MIGNONE, 1913).

O primeiro relato da LV no Brasil foi feito em 1934, por Henrique Penna, quando foram encontradas amastigotas em exame histológico de fígado de doentes suspeitos de febre amarela. Surgiram assim os primeiros registros de leishmaniose visceral no Brasil, oriundos

do Nordeste, principalmente Ceará, e três casos do estado do Pará, ocorridos nos municípios de Abaetetuba e Moju (SILVEIRA et al., 1997).

Em 1936, foi criada a primeira comissão nacional para estudar a LV, presidida pelo médico Evandro Chagas. Foi então que o agente infeccioso do calazar foi classificado como *L. (L.) chagasi* em sua homenagem (CHAGAS et al., 1937).

2.3 – Etiologia

O agente etiológico do calazar é o protozoário classificado como sendo da família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania* e espécie *donovani*. Existem três subespécies causadoras de doença no homem: *Leishmania (L.) donovani*, *Leishmania (L.) infantum*, comumente encontrada em alguns países do Mediterrâneo e Ásia, e *L. (L.) chagasi*, a mais observada na América do Sul (LAINSON; SHAW, 1987).

A *L. (L.) chagasi* é um parasito intracelular obrigatório do sistema fagocítico mononuclear (SFM) e se apresenta de duas formas: uma flagelada ou promastigota e outra aflagelada ou amastigota. A primeira, de formato fusiforme, está presente no tubo digestivo dos vetores flebotomíneos e representa a forma infectante para os hospedeiros vertebrados. A segunda, de aspecto ovóide, encontra-se no interior dos macrófagos e se multiplica por sucessíveis divisões binárias. Após densamente parasitados, os macrófagos rompem-se liberando amastigotas na corrente sanguínea que serão novamente fagocitadas (BADARÓ; DUARTE, 2002).

2.4 – Transmissão

A principal forma de transmissão do parasito ao homem e outros hospedeiros vertebrados é através da picada do inseto díptero da família Psychodidae, sub-família Phlebotominae, conhecidos genericamente por flebotomíneos (LUTZ; NEIVA, 1912). No Brasil, o principal transmissor do *L. (L.) chagasi* é a espécie *Lutzomyia longipalpis*, conhecida na Amazônia como “tatuquira” e em outras regiões do país como “mosquito palha” (LAINSON et al., 1987). Recentemente incriminou-se a *L. cruzi* como vetor em foco no estado de Mato Grosso do Sul (SANTOS et al., 1998).

A hematofagia é hábito exclusivo das fêmeas do flebotomíneo, que necessitam de sangue para a maturação dos ovários. Diversos estudos já realizados mostram um comportamento alimentar eclético desses insetos que podem sugar ampla variedade de animais (DIAS; LOROSA; REBÊLO, 2003).

Dois tipos de hospedeiros da *L. chagasi* podem ser identificados: os silvestres e os domésticos. Os primeiros são representados pelas raposas e marsupiais. Em regiões do Sudeste, Centro e Nordeste é a raposa *Lycalopex vetulus* o principal reservatório do parasito, enquanto na Amazônia é a raposa *Cerdocyus thous* (DEANE, 1956; LAINSON et al., 1990). Marsupiais do gênero *Didelphis* foram encontrados infectados na Bahia e no Rio de Janeiro (SHERLOCK et al., 1984; CABRERA et al., 2003). No ambiente domiciliar e peridomiciliar, o cão é considerado importante hospedeiro e fonte de infecção para o vetor podendo apresentar desde quadros assintomáticos de cura espontânea, até formas graves levando à morte (LAINSON et al., 1990; SILVEIRA, 1982).

A ligação entre os ciclos silvestre e domiciliar aconteceria graças aos hábitos sinantrópicos das raposas e marsupiais, além da presença, no peridomicílio, de animais domésticos que, apesar de não representarem fonte de infecção, servem de atrativo alimentar para o vetor, favorecendo, portanto, sua aproximação e manutenção neste ambiente. Como exemplos desses animais, podem ser citados galinhas, roedores e mucuras, que muitas vezes podem ser, inclusive, encontrados dentro do domicílio (ALENCAR et al., 1974/1975; CORREDOR et al., 1989; COURTNEY et al., 1995; DIAS; LOROSA; REBÊLO, 2003). Dias, Lorosa e Rebêlo (2003) verificaram, em trabalho realizado na vila Bom Viver, município de Raposa (Maranhão), que nas habitações que não possuem animais domésticos, as capturas de flebótomos não são bem sucedidas.

Outra forma de transmissão do calazar que pode ser observada é a vertical, quando formas amastigotas atravessam a placenta durante o período gestacional. Caldas et al. (2003) citam que o primeiro caso relatado na literatura foi de Low e Cooke, em 1926, em gestante africana, com seu recém-nascido apresentando sinais e sintomas de LV, confirmado posteriormente como sendo de transmissão vertical.

A transmissão homem a homem da leishmaniose visceral, entre portadores do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) usuários de drogas, através do contato com agulhas

contaminadas com sangue infectado pelas leishmanias, é sugerida por diversos autores, devido a importante prevalência do calazar entre esses indivíduos. Essa nova modalidade de transmissão do calazar, denominada de ciclo antroponótico artificial epidêmico seria possível, já que mais de 50% dos pacientes co-infectados apresentam amastigotas nos monócitos do sangue periférico (ALVAR et al., 1997; BORGES et al., 1999; CRUZ, 2002; DESJEUX et al., 2000).

2.5 – Epidemiologia

A leishmaniose visceral encontra-se amplamente distribuída no mundo, sendo considerada endêmica em 62 países, principalmente em regiões tropicais e subtropicais da Ásia, Oriente Médio, África e Américas. Aproximadamente 90% dos casos ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. A Organização Mundial de Saúde estima que 200 milhões de pessoas estejam sob risco de contrair a doença, com registro de aproximadamente 500 mil casos novos por ano (BADARÓ; DUARTE, 2002; WHO, 2001).

Nas Américas, a leishmaniose visceral apresenta larga distribuição ocorrendo desde o México até a Argentina, sendo que o Brasil representa o país de maior endemicidade, responsável por cerca de 90% de todos os casos nesse continente (BADARÓ; DUARTE, 2002).

Segundo dados do Ministério da Saúde, em 19 anos de notificação (1984 – 2002) os casos de LV somaram 48.455, sendo que aproximadamente 60% encontravam-se nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Nos últimos 10 anos a média anual de ocorrências no Brasil foi de 3.156 casos e a incidência de 2 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2003).

Na Amazônia brasileira, a maioria dos casos de leishmaniose visceral ocorre no estado do Pará, porém alguns são notificados também em Roraima (SILVEIRA et al., 1997). Neste último, observa-se que a epidemia ocorre predominantemente entre populações indígenas, como os Macuxis e Yanomami, e provavelmente foi introduzida na região, cuja ecologia favorece a ocorrência, por garimpeiros oriundos de áreas reconhecidamente endêmicas (GUERRA et al., 2004).

São vários os municípios paraenses com registros de LV, sendo que, em 2003, aqueles com o maior número de casos foram, por ordem decrescente de frequência, Cametá, Tomé Açu, Moju, Santarém, Barcarena, Acará, Mocajuba e Salvaterra (APÊNDICE B).

A LV costuma ocorrer em áreas onde predominam altas temperaturas, alta umidade relativa do ar e baixa altitude. No Brasil, a doença se comportava como uma antroponose que acometia a população pobre das zonas rurais, mas, após a década de 80, observou-se sua expansão também para regiões periféricas de grandes cidades, processo que vem sendo chamado de “urbanização” da leishmaniose visceral. Tal fato pode ser explicado pela migração de famílias empobrecidas de camponeses, que levam consigo cães infectados (ARIAS; MONTEIRO; ZICKER, 1996; DEANE; DEANE, 1955; MENDES et al., 2002).

Diversos casos já foram registrados nas periferias de centros urbanos do Nordeste (São Luís, Natal e Aracajú), Norte (Boa Vista e Santarém), Sudeste (Belo Horizonte e Monte Carlos) e Centro Oeste (Cuiabá e Campo Grande) (BRASIL, 2001).

Um aumento significativo do número de casos da co-infecção causada pelo vírus HIV e pelo protozoário *L. chagasi* vem ocorrendo em todo o mundo, principalmente a partir da década de noventa, e pode ser explicado pela superposição geográfica das duas infecções, como consequência da urbanização do calazar e interiorização da infecção pelo HIV. As áreas onde se concentram a maior parte dos casos são o sudoeste da Europa (Espanha, Itália, França e Portugal), sul da Ásia, África e América do Sul (Brasil) (ALVAR et al., 1997; BRASIL, 2004; WHO, 1996). No Brasil, algumas dezenas de casos da co-infecção leishmania/HIV já foram detectados desde 1987, sendo que 37,3% dos casos correspondiam à forma visceral e o restante a forma tegumentar (BRASIL, 2004b).

Cerca de 80% dos casos de calazar ocorrem em crianças com menos de dez anos de idade e 60% em menores de seis anos, havendo uma incidência ligeiramente maior no sexo masculino (REY, 2000).

2.6 – Patogenia

O *L. chagasi*, sob a forma amastigota, é um parasito intracelular do sistema fagocítico mononuclear (SFM). É encontrado principalmente nas células de Kupffer do fígado, nas

células reticulares e macrófagos do baço, da medula óssea e dos gânglios linfáticos, órgãos com maior riqueza do SFM. Ocasionalmente, macrófagos de tecidos como sangue, pulmões, rins, testículos, meninges, intestinos e pele, podem ser parasitados (ALENCAR; NEVES, 1982; GENARO, 2001).

Após a infecção das células do SFM, amastigotas multiplicam-se por divisão binária até que, devido ao grande número de amastigotas filhos, rompe-se a membrana celular, possibilitando que os parasitos retornem ao meio intersticial, sendo novamente fagocitados, dando seguimento ao ciclo parasitário. Isto induz a hiperplasia e hipertrofia dos órgãos do SMF, assim como a alterações de seus componentes celulares, fibrilares, da matriz intersticial, além da presença de infiltrado inflamatório e reação vascular (REY, 1991).

O comprometimento do SFM (hiperplasia) implica em hepatoesplenomegalia, adenomegalias, pneumonite intersticial e infiltração da medula óssea, ocasionando diminuição da hematopoiese, seqüestro esplênico (hiperesplenismo) e fenômenos hemorrágicos. Com a pronunciada alteração da imunidade celular e humoral origina-se um desequilíbrio na plasmocitogênese, levando a um quadro de hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, que somada à diminuição da população celular hematológica (pancitopenia), cria um perfil imunológico e nutricional propício para o desenvolvimento de infecções secundárias (ARRUDA NETO; FARHAT, 1993; SILVEIRA et. al., 1997).

2.7 – Imunidade

No que diz respeito à resposta imunitária da LV, existem alterações tanto na imunidade celular quanto na humoral, sendo que é a resposta do tipo celular que favorece ou não a progressão da infecção (ARRUDA NETO; FARHAT, 1993).

A modulação da imunidade celular no homem segue dois padrões de resposta, em relação aos linfócitos CD4+: a resposta T helper 1 (Th1), que corresponde à proteção e resolução do quadro infeccioso e a resposta T helper 2 (Th2) que se correlaciona com o processo progressivo da doença. A indução preferencial da resposta Th1 ou Th2 depende de fatores, tais como: a dosagem do antígeno, o mecanismo de apresentação pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), a via de inoculação e padrão de resposta do hospedeiro

(BADARÓ; DUARTE, 2002; FERRAZ; DELGADO, 1998; GENARO, 2001; OLIVEIRA, 1998).

A resposta celular Th1 está relacionada à síntese de interferon-gama (INF- γ), fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 2 (IL-2), as quais possuem um relevante papel, tanto na resposta inata, quanto na imunização por antígenos. O INF- γ e o TNF agem sinergicamente com a interleucina 2, citocina sintetizada pelas células Natural Killer (NK), no intuito de retro-alimentar a via Th1 e potencializar a resposta macrofágica. No entanto, na vigência de LV, essa via está suprimida pela resposta Th2, a qual se relaciona com a elevada síntese de interleucina 10 (IL-10), que age sinergicamente com a interleucina 4 (IL-4), bloqueando a resposta Th1. A IL-4 possui fundamental relevância na progressão da doença, haja vista ser capaz de inibir tanto a ativação dos macrófagos pelo INF- γ quanto a transcrição de TNF (ALENCAR; NEVES, 1982; ARRUDA NETO; FARHAT, 1993; GENARO, 2001).

Devido à predominância da imunidade humoral no calazar, a qual é induzida principalmente pela resposta Th2, os plasmócitos tornam-se hiperfuncionantes, levando a uma hipergamaglobulinemia com incremento da anticorpopogênese, principalmente das classes IgG e IgM, resultando em uma alteração do padrão eletroforético das proteínas plasmáticas (ALENCAR; NEVES, 1982; GENARO, 2001; SILVEIRA et. al., 1997).

Na LV a Reação de Montenegro permanece negativa durante a fase ativa da doença (predomínio da resposta humoral). Em contra partida, indivíduos assintomáticos ou no pós-tratamento demonstram ser responsivos ao teste intradérmico, já que nestes predominam a resposta celular. Tudo indica que após o tratamento o indivíduo passa a apresentar uma resposta imunológica efetiva e duradoura, sem relatos de reinfecções (GENARO, 2001; PERSON; SOUZA, 1995; WITTNER, 1992).

2.8 – Patologia

As alterações que acometem o indivíduo na LV traduzem-se tanto por aumento de volume em determinados órgãos quanto por comprometimento histopatológico (hiperplasia e hipertrofia das células reticulares e histiocitárias e de processos inflamatórios difusos), sendo compatíveis com reticulo-endoteliose sistêmica (SILVEIRA et al., 1997).

2.8.1 – Medula Óssea

No início do processo tanto a eritropoiese quanto a granulocitopoiese encontram-se preservadas, desregulando-se conforme a progressão da doença, dando origem, em seguida, a um quadro hematológico que evolui com hiperplasia da linhagem histiocitária, hipoplasia do setor eritropoiético e finalmente aplasia medular, ao mesmo tempo em que a medula linfóide torna-se funcionante. Um achado relevante é anemia normocítica e normocrômica devido à hemocaterese no baço (hiperesplenismo e hemólise imuno mediada). Há leucopenia com diminuição predominante de polimorfonucleares e aumento do número absoluto de mononucleares. A série megacariocítica apresenta-se com normo ou hipo celularidade, originando um estado trombocitopênico que facilita a gênese de hemorragia (REY, 1991; ROCHA FILHO et al., 2000).

2.8.2 – Baço

Esplenomegalia é o achado clínico mais pronunciado do calazar. Os fatores que contribuem para o aumento do órgão são: hipertrofia e hiperplasia das células do SFM, as quais geralmente encontram-se parasitadas; hiperplasia do estroma e infiltração dos cordões de billroth, com constrição da circulação nos capilares esplênicos; dilatação e congestão dos seios venosos, somados a um espessamento difuso do tecido conectivo. É freqüente o espessamento da cápsula em todo o órgão. O grau da esplenomegalia varia, em geral, com a progressão da doença. Áreas de hemorragia, congestão e de infarto esplênico podem surgir (BADARÓ; DUARTE, 2002; GENARO, 2001).

2.8.3 – Fígado

A hepatomegalia é um achado de grande relevância nos quadros clínicos clássicos de LV. No fígado, as alterações cursam com hiperplasia das células do SFM, dilatação dos sinusóides hepáticos, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, as quais, em geral, encontram-se intensamente parasitadas. A presença de um infiltrado inflamatório difuso intraparenquimal de células plasmocíticas, linfocíticas e macrofágicas, não é rara. A progressão da doença cursa com fibrose septal e periportal associada a um infiltrado inflamatório. A fibrose hepática, por sua vez, acompanha-se de uma severa hipoproteïnemia, que juntamente com fatores vasculares locais acarretam hipertensão portal, ascite e edema de

membros inferiores. Icterícia e anasarca somam-se a essas na fase final, indicando mau prognóstico (TIMERMAN; HUTZLER; VERONESI, 1986; REY, 1991).

2.8.4 – Pulmão

O acometimento dos pulmões na LV é caracterizado por pneumonite intersticial, com espessamento dos septos pulmonares, proliferação das células septais, com ocorrência ou não de fibrose septal e uma infiltração difusa de linfócitos e plasmócitos no interstício. Conseqüentemente à pneumonite intersticial e à imunodepressão, é freqüente a instalação de um quadro de broncopneumonia, sendo esta, uma importante causa de óbito (COSTA; CERRI, 1999).

2.8.5 – Rim

O envolvimento renal (intersticial e/ou glomerular) é bem conhecido nas infecções por *L. chagasi*. As glomerulonefrites e lesões túbulo intersticiais têm sido descritas, provavelmente, como uma expressão da doença por imunocomplexos (IgG, IgM e IgA). Como conseqüência das lesões renais (espessamento da membrana basal e proliferação das células mesangiais), encontradas nos casos de glomerulonefrites proliferativas e nefrites intersticiais, distúrbios da sua função podem sobrevir, possibilitando aparecimento de albuminúria e hematúria (DUTRA, 1985; SALGADO FILHO; FERREIRA; COSTA, 2003).

2.8.6 – Linfonodo

A micropoliadenopatia é comum, observando-se parasitismo das células do SFM nos gânglios. A arquitetura encontra-se conservada. Do ponto de vista funcional há um aumento na celularidade perifolicular, enquanto que na zona paracortical há diminuição dos linfócitos T e presença de plasmócitos, fato que explica em parte a hipergamaglobulinemia (BADARÓ; DUARTE, 2002; SILVEIRA et al., 1997).

2.8.7 – Outros sistemas

No tubo digestivo há freqüentemente proliferação das células do SFM e hiperplasia das Placas de Peyer, além de alterações nas vilosidades e edema de mucosa. Na pele

parasitada pode ocorrer descamação e por vezes queda de cabelo (ALENCAR; NEVES, 1982).

2.9 – Aspectos Clínicos

A evolução da infecção pelo *L. chagasi* no homem irá depender do equilíbrio entre a multiplicação dos parasitos no SFM e fatores relacionados ao hospedeiro, tais como idade, patologias associadas e resposta imunológica (BADARÓ; DUARTE, 1996). O período de incubação é extremamente variável, podendo oscilar entre 10 dias e 24 meses, tendo uma média de 2 a 6 meses. As formas clínicas da LV caracterizam-se em assintomática, sub-clínica ou oligossintomática, aguda e forma sintomática ou crônica, também denominada clássica (BRASIL, 2003).

2.9.1 – Forma Assintomática

É caracterizada por indivíduos sem clínica aparente, no entanto com reações sorológicas positivas e freqüentemente reativas ao teste intradérmico de Montenegro. Caracteriza-se como um achado casual, quando há ocorrência de outro caso mais típico na família ou durante inquérito epidemiológico. Esta forma é um achado comum em indivíduos de áreas endêmicas (D'OLIVEIRA, 1997; REY, 1997).

2.9.2 – Forma Sub-clínica ou Oligossintomática

É a forma mais freqüente da LV, com evolução mais lenta (entre cinco meses e um ano) acometendo principalmente crianças. Nesta forma, as amastigotas encontram-se em macrófagos do SFM, principalmente nos órgãos hematopoiéticos. A sintomatologia é inespecífica e se manifesta por febre baixa recorrente, tosse seca, diarreia, sudorese e prostração (GAMA et al., 2004; BADARÓ et al. 1986).

2.9.3 – Forma Aguda

Trata-se de forma com evolução rápida e potencialmente fatal da doença, entre 20 a 40 dias, sobretudo em crianças de um a dois anos. Clinicamente, caracteriza-se por alterações hematopoiéticas, discreta hepatoesplenomegalia e parasitismo mais freqüente de fígado e baço

do que de medula. Intercorrências como pneumonia e enterocolite não são raras. Sorologicamente os pacientes apresentam altos títulos de IgA e IgG (BADARÓ; DUARTE, 2002; PASTORINO, 1988).

2.9.4 – Forma Sintomática, Crônica ou Calazar Clássico

Apresenta evolução lenta, podendo durar anos, com fase de remissão e recaída alternando-se por períodos de semanas ou meses. É encontrada em crianças maiores e em adultos, representando a forma que melhor responde aos tratamentos. Desnutrição energético-protéica, edema generalizado, aumento do volume abdominal em função da hepatoesplenomegalia, com maior aumento do baço em relação ao fígado, são os achados clássicos desta forma. No período final, os pacientes estão gravemente enfermos, com quadro que cursa com ascite volumosa, hepatoesplenomegalia importante, derrame pleural associado à dispnéia, hemorragias sistêmicas, perturbações digestivas e infecções bacterianas secundárias. Nesses pacientes, é freqüente associação com outros processos mórbidos, tais como sepse, pneumonia, tuberculose, otites, e evolução ao óbito (PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2003; REY et al., 2005).

2.9.5 – Leishmaniose visceral e HIV/AIDS

Os casos de calazar associados à Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS) podem demonstrar clinicamente aspectos inusitados, com localizações dos parasitas em órgãos que raramente são acometidos na evolução das leishmanioses em pessoas HIV negativas, tais como o esôfago, estômago, reto, pulmões, adrenais, miocárdio e, até mesmo, no sistema nervoso central (BORGES et al., 1999). Dessa forma, tal infecção possui caráter grave e, mesmo quando adequadamente tratados, a mortalidade destes doentes é elevada, podendo chegar até a 25% dos casos, durante o mês que se segue ao final da terapêutica (FERREIRA, 1996).

2.10 – Diagnóstico

O diagnóstico do calazar pode ser realizado através do exame clínico e epidemiológico, porém a confirmação só será feita laboratorialmente, mediante provas parasitológicas ou imunológicas. Exames inespecíficos são de grande importância, pois além

de apoiarem o diagnóstico, ainda avaliam o grau de acometimento do paciente (SCOTT et al., 1991).

O exame parasitológico consiste na demonstração do parasito em material obtido do baço, fígado, medula óssea, linfonodos e sangue periférico. A punção aspirativa esplênica é o método que oferece sensibilidade mais alta (98%), porém exige profissional experiente e apresenta riscos de hemorragia. Por ser mais segura e por permitir a realização do mielograma, a punção de medula óssea é o exame mais utilizado na prática. Ela pode ser realizada na crista ilíaca em crianças, e no esterno em adolescentes e adultos (SUNDAR; RAI, 2002).

Depois de colhido, o material pode ser analisado através do exame direto (esfregaço em lâmina), isolamento em meio de cultura (in vitro) e inoculação em animais susceptíveis (in vivo) (BRASIL, 2003). O esfregaço em lâmina corado pelo Giemsa ou Wright observa a presença de leishmanias agrupadas ou isoladas, dentro e fora das células. Este método tem positividade em torno de 60 a 95% (REY, 2000; SILVEIRA et al., 1997).

Através da cultura em meio Novy-MacNeal-Nicolle (NNN), o *L. chagasi* pode ser observado dentro de 10 dias a 4 semanas, após a incubação em estufas entre 24 e 26°C. Não é método de uso rotineiro por ser de difícil preparo e por demandar tempo considerável. A sensibilidade pode chegar a 100% quando se utiliza material de medula óssea (REY, 2000; SILVEIRA et al., 1997).

O material obtido pode ser inoculado em hamsters, assim como em outros animais susceptíveis, através de injeções subcutâneas. Somente após 3 a 6 meses observa-se o adoecimento do animal, por isso este método não tem valor prático no diagnóstico da doença (JONES et al., 1998).

Diferentes técnicas sorológicas podem ser utilizadas no diagnóstico da leishmaniose visceral, sem haver a necessidade de procedimentos invasivos necessários para as provas parasitológicas. Algumas vezes, apresentam reação cruzada com hanseníase, doença de Chagas, malária, esquistossomose e leishmaniose tegumentar. Os principais exames imunológicos são: teste de Montenegro, reação de fixação do complemento, ensaios

imunoenzimáticos, reação de imunofluorescência indireta e teste de aglutinação direta (SUNDAR; RAI, 2002).

O primeiro exame sorológico empregado no diagnóstico do calazar foi a Reação de Fixação do Complemento, mas hoje esse teste é considerado ultrapassado por outras técnicas de maior sensibilidade e especificidade. Possui positividade de 65 a 70% e é freqüente o resultado falso positivo em pacientes que já possuem anticorpos para Doença de Chagas (BRASIL, 1999).

O Teste de Montenegro é um teste intradérmico que utiliza antígeno de leishmanina. Não serve para o diagnóstico da doença, pois se encontra negativo durante a fase aguda, por isso normalmente é empregado em inquéritos populacionais. Pode ocorrer reação cruzada com leishmaniose tegumentar (BADARÓ et al, 1986; BRASIL, 2003).

O Teste de Aglutinação Direta (DAT) é de fácil execução, embora apresente problemas na padronização e controle de qualidade do antígeno. Apresenta sensibilidade de 91 a 100% e especificidade entre 72 a 100%. Uma variação do DAT, o FAST (Fast Agglutination Screening Test) vem sendo testado para aplicabilidade em inquéritos populacionais (BOELAERT et al., 1999; SCHOONE et al., 2001).

O Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) é um dos testes mais utilizados no diagnóstico do calazar. É teste rápido, de fácil execução e leitura, porém deve ser efetuado em laboratório equipado, por isso não se aplica ao trabalho em campo. Apresenta 100% de sensibilidade e 95% de especificidade (EL AMIN et al., 1986).

Por ser de rápida e fácil execução, a Reação Imunofluorescência Indireta é também método comumente utilizado no Brasil para o diagnóstico da leishmaniose visceral. Apresenta sensibilidade e especificidade de 90%. Pode reagir positivamente em indivíduos infectados, mas não doentes (assintomáticos) (SCOTT et al., 1991). Títulos a partir de 1:80 são considerados positivos e nas diluições iguais a 1:40, recomenda-se solicitar nova amostra em 30 dias (BRASIL, 2003).

Uma nova perspectiva para o diagnóstico do calazar é a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), método que utiliza a biologia molecular para detectar e amplificar o DNA

do parasito em tecidos ou em sangue periférico de indivíduos infectados. É mais utilizado em estudos epidemiológicos do que no diagnóstico de rotina, pois necessita de ajustes para se tornar mais simples e com custo operacional mais baixo. Tem a vantagem de não depender da imunocompetência ou da história clínica do paciente e apresenta sensibilidade de 94% (SCHALLING; OSKAN, 2002; WEISS, 1995).

Nos casos da co-infecção leishmaniose visceral e HIV, a imunossupressão torna o exame sorológico pouco confiável, portanto um resultado negativo não pode ser usado como critério isolado para afastar o diagnóstico. Um exemplo é a Reação de Imunofluorescência Indireta, que nesses pacientes tem sua sensibilidade diminuída para 50 a 60%. Dessa forma, a maneira mais adequada de realizar o diagnóstico de calazar nos pacientes HIV positivos, seria através da pesquisa de leishmanias na medula óssea, hemocultura ou, caso disponível, através da Reação em Cadeia da Polimerase (ALVAR, 1997; GALLARDO, 1996; IZRI, 1996).

Os exames complementares mais utilizados no auxílio diagnóstico da LV, assim como na avaliação do estado geral do paciente, são: hemograma, velocidade de hemossedimentação, mielograma, exame de urina, eletroforese de proteínas e raio X de tórax (SILVEIRA et al, 1997).

O mielograma é importante na avaliação inicial de um paciente suspeito de calazar, pois permite excluir outras causas de esplenomegalia e anemia, possibilitando ainda, em muitos casos, a visualização do parasito na medula óssea, o que encerra o diagnóstico (SILVEIRA et al., 1997).

O hemograma revela anemia, leucopenia e trombocitopenia, caracterizando a pancitopenia clássica da leishmaniose visceral. Pode haver também diminuição ou até mesmo ausência de eosinófilos (NASIR et al., 1995). A Velocidade de Hemossedimentação (VHS) demonstra valores elevados, tal qual outras patologias crônicas (REY, 1997).

Na Eletroforese de Proteínas observa-se inversão da curva eletroforética, causada por um aumento das globulinas, como a beta-2 microglobulina, e diminuição da fração de albumina. Tal situação tende à normalidade com o decorrer do tratamento (PERSON; SOUZA, 1995). O exame de urina I (EAS) pode revelar elementos anormais no sedimento urinário, tais como hemácias, piócitos, proteínas e cilindros (DUTRA, 1985). O Raio X de

tórax pode revelar imagem sugestiva de pneumonite intersticial ou padrão típico de pneumonia bactéria, além de derrame pleural ou pericárdico (SILVEIRA et al., 1997).

2.11 – Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial do calazar deve ser feito com outras doenças subagudas e crônicas, que costumam evoluir com febre, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, e que também estão presentes em áreas onde incide a LV, como por exemplo, a esquistossomose mansônica, a malária, a febre tifóide, a enterobacteriose septicêmica prolongada, a tuberculose miliar e a doença de Chagas aguda. Além dessas patologias, outras menos comuns devem ser lembradas: esferocitose hereditária, leucemias, linfomas, toxoplasmose, brucelose e histoplasmose (REY, 2000; SILVEIRA et al., 1997).

2.12 – Tratamento

Os antimoniais pentavalentes (Sb) são as drogas de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose visceral e, atualmente, existem duas formulações disponíveis no mercado: o estibocluconato de sódio (Pentostan[®]) e o antimoniato N-metil glucamina (Glucantime[®]). No Brasil, apenas o último encontra-se disponível e vem sendo distribuído pelo Ministério da Saúde em ampolas de 5ml, contendo 81mg de Sb por ml (BRASIL, 2003).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a dose de 20mg de Sb kg/dia, para uso intravenoso ou intramuscular, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, dependendo da resposta clínica do paciente e, caso este não apresente melhora, uma nova série deve ser iniciada, com intervalo mínimo de 10 dias. Somente a partir de duas ou três séries o caso pode ser considerado como refratário aos antimoniais e esquemas alternativos, com drogas de segunda linha, deverão ser tentados (SILVEIRA et al., 1997; WHO, 1990).

O principal efeito colateral do Glucantime é sua ação sobre o aparelho cardiovascular, sendo dose e tempo dependente. Esse agente pode causar arritmias e deve ser usado de maneira cautelosa, por isso eletrocardiograma e ausculta cardíaca regulares são necessários durante o tratamento. Outros efeitos adversos que costumam ocorrer com o uso deste medicamento são: artralgias, adinamia, anorexia, distúrbios gastrintestinais, cefaléia, febre, prurido, disfunção tubular renal reversível, elevação das transaminases hepáticas e pancreatite

aguda (KAFETZIS et al., 2005; LAMBERTUCCI; FRANÇA; QUEIROZ, 2004; MARTY; ROSENTHAL, 2002).

Embora o tratamento com os antimonias apresente sucesso de 90 a 95%, dados recentes indicam que a resistência a esses quimioterápicos tem se tornado importante problema em países como Índia, Sudão e Quênia (CROFT; YARDLEY; KENDRICK, 2002). Em casos de resposta insatisfatória com o uso dos antimonias, outras drogas podem ser utilizadas para o tratamento da LV, tais como: a Anfotericina B, as pentamidinas, os imunomoduladores, o alopurinol, a aminosidina e o miltefosine (BRASIL, 2003; SILVEIRA et al., 1997).

A Anfotericina B convencional requer tratamento prolongado. É necessária a administração endovenosa de 1mg/kg em dias alternados, por um período de 30 dias. Apesar de apresentar eficácia próxima a 100%, esta droga causa diversos e freqüentes efeitos colaterais que limitam o seu uso. O principal deles é a nefrotoxicidade, que acontece em praticamente todos os pacientes e exige monitoramento constante da função renal. Outros efeitos adversos são: cefaléia, febre, astenia, vômitos, dores musculares e articulares, hipocalemia, cardiotoxicidade, alterações pulmonares e flebite (MISHRA et al., 1991).

Novas formulações lipídicas de Anfotericina B foram desenvolvidas e encontram-se disponíveis no mercado, mas ainda em fase de experiência. Possuem a vantagem de apresentar menos efeitos colaterais e tempo de tratamento menor, porém apresentam custo elevado. São elas: a Anfotericina B-Dispersão Coloidal (Amphocil[®]), a Anfotericina B-Lipossomal (Ambisome[®]) e a Anfotericina B-Complexo Lipídico (Abelect[®]). O Ambisome apresenta mínimos efeitos adversos e nenhuma toxicidade orgânica. Possui eficácia entre 90 e 100%, podendo ser administrada na dose de 5mg/kg/dia, durante 10 dias (WHO, 2004).

Outra opção para o tratamento de casos refratários aos antimonias é a Pentamidina. Nos últimos anos teve sua eficácia diminuída de 100 para 70%, além de apresentar importantes efeitos adversos, tais como: cardiotoxicidade, insuficiência renal e pancreatite que pode levar a diabetes *mellitus* (WHO, 2004).

Os imunomoduladores, como o Interferon Gama e o fator estimulante do crescimento de colônias (GM-CSF), podem ser utilizados associados ao Glucantime no tratamento de

pacientes resistentes a essa última droga. O GM-CSF, quando utilizado em indivíduos com neutropenia grave (menos de 1500 cel/mm³), parece reduzir a incidência de complicações bacterianas e, assim, provavelmente, a letalidade (CARVALHO, 1995; SILVEIRA et al., 1997).

Assim como os imunomoduladores, o Alopurinol pode ser usado no tratamento da LV combinado aos antimoniais, mostrando excelentes resultados, na dose de 20 a 30mg/kg/dia, via oral, dividido em 3 tomadas diárias, por 20 dias. Os efeitos colaterais são mínimos (SILVEIRA et al., 1997).

Na Índia, onde os antimonias demonstram importante falência no combate à leishmaniose visceral, a Aminosidina, também conhecida como Paramomycin, um aminoglicosídeo, vem sendo testada e tem apresentado excelentes resultados no tratamento desta doença. Doses que variam de 12 a 20mg/kg/dia, durante 21 dias, curam 93% dos pacientes. Pode ser usada isoladamente ou em associação com os antimonias (WHO, 2004).

O Miltefosine, droga recentemente testada na Índia, promete revolucionar o tratamento da leishmaniose visceral por ser o primeiro agente oral disponível. Apresenta 95% de cura efetiva, desprezíveis efeitos colaterais e não necessita de refrigeração para armazenamento, o que o torna importante ferramenta de saúde pública, já que poderia ser usado no tratamento de pacientes diretamente na comunidade e, inclusive, durante epidemias. Foi originalmente desenvolvido como agente antitumoral, mas agora está aprovado para o tratamento do calazar, na dose de 2,5mg/kg/dia, por quatro semanas. Possui a desvantagem de ser droga potencialmente teratogênica, portanto não pode ser usada em grávidas e nutrízes, além de apresentar preço elevado (PRASAD et al., 2004).

A droga de primeira escolha no tratamento da leishmaniose visceral em grávidas é a Anfotericina B, já que os antimonias atravessam a barreira placentária podendo causar impregnação neural, ocasionando os mais variados graus de retardo mental. Na sua formulação convencional, recomenda-se a dose de 1mg/kg/dia, durante 14 dias consecutivos. A Anfotericina B Lipossomal, que apresenta menos toxicidade, pode ser utilizada na dose de 1 a 3mg/kg/dia, não ultrapassando o limite de 50mg/dia, por período de 10 a 21 dias. Outra opção seria a aminosidina, na dose de 12 a 16mg/kg, intramuscular, por 15 a 20 dias (FIGUEIRÓ FILHO et al., 2004; GRADONI et al., 1994).

O tratamento do calazar em portadores do vírus HIV deve ser feito com as mesmas medicações e posologias usadas no tratamento do paciente imunocompetente, porém o médico deve ficar atento para reações adversas que, neste caso, costumam ser mais importantes, dada a fragilidade habitual desses indivíduos. Uma boa alternativa seria a Anfotericina B Lipossomal, droga que apresenta excelente eficácia e baixa toxicidade, além de poder ser administrada em ciclos mais curtos. Contudo, são escassos os estudos envolvendo esse agente e pacientes HIV positivos, sem contar no seu elevado custo (LAGUNA, 2003).

O elevado índice de recidivas, até 90% em 1 ano, demonstrado por pacientes HIV positivos, após o primeiro curso de tratamento, levou diversos autores a propor esquemas terapêuticos de manutenção com diversas drogas. Assim, o uso de Pentamidina na dose de 4mg/kg a cada 3 ou 4 semanas, Anfotericina B na dose de 50mg por semana, ou mesmo o Glucantime na dose preconizada, a cada 4 semanas, parece conferir um índice de proteção contra recidivas em cerca de 90% dos pacientes (RIBERA et al., 1996).

Além de tratamento específico, o paciente com calazar também necessita de suporte geral, já que normalmente encontra-se bastante debilitado no momento do diagnóstico. O deficiente estado nutricional, condição que costuma acompanhar a doença, deve ser tratado com dieta hiperprotéica e hipercalórica. Transfusões de concentrado de hemácias podem ser necessárias para combater a anemia, porém devem ser evitadas, visto que há tendência à normalização dos níveis de hemoglobina com o tratamento específico. Especial atenção deve ser dada às infecções bacterianas intercorrentes e às manifestações hemorrágicas, fenômenos que costumam ser responsáveis pela maioria dos óbitos desta enfermidade (BADARÓ; DUARTE; LUZ, 1998; BURATTINI; CAMARGO, 1999).

Com o início do tratamento, a melhora do paciente é observada logo nos primeiros dias. A febre costuma ceder por volta do 5º dia, assim como melhora o estado geral, desaparece a adinamia e o indivíduo recupera o apetite. Também há redução das visceromegalias e retorno dos parâmetros hematológicos à normalidade. O seguimento do paciente deve ser feito após 3, 6 e 12 meses, para, só então, ser anunciada a cura. As provas sorológicas não são importantes para esta finalidade, visto que os altos títulos de anticorpos no soro podem durar meses ou anos (BADARÓ; DUARTE, 2002; BRASIL, 2003).

2.13 – Prevenção e controle da doença

O Programa Brasileiro de Controle da Leishmaniose Visceral, iniciado há mais de 40 anos, cujos objetivos são reduzir as taxas de letalidade e grau de morbidade da doença, tem como componentes essenciais a vigilância epidemiológica, as medidas preventivas e as medidas de controle, todos devendo atuar sobre 3 pontos do ciclo biológico do calazar: o vetor, o reservatório e o homem (BRASIL, 2003; COSTA; VIEIRA, 2001).

As medidas relacionadas ao vetor, que pretendem evitar e ou reduzir o contato entre o mosquito transmissor e a população humana, incluem basicamente a utilização de inseticidas de ação residual, assim como medidas relacionadas ao meio ambiente, tais como o incentivo à redução do desmatamento e a limpeza urbana. Esta última é particularmente útil ao evitar o estabelecimento de criadouros de formas imaturas do vetor (BRASIL, 2001; GUERIN et al., 2002).

Quanto ao homem, o diagnóstico e o tratamento precoce dos casos representam medidas fundamentais para o controle, já que diminuem a letalidade e a morbidade causadas pela doença. Somado a isso, algumas medidas de proteção individual devem ser estimuladas para evitar o contato com o mosquito, tais como o uso de mosquiteiro, telagem de portas e janelas e uso de repelentes (ALENCAR, 1961; BRASIL, 2003). Um recurso muito utilizado na região Amazônica é o uso de repelentes naturais, como as velas de óleo de andiroba (GILBERT; TEIXEIRA; CARVALHO, 1999).

A principal medida relacionada ao reservatório é o diagnóstico e o sacrifício dos casos positivos, identificados através de exame clínico e inquéritos amostrais (DIETZE et al., 1997; PALATNICK DE SOUZA et al., 2001). Algumas medidas podem ser adotadas para prevenir a contaminação de cães, tais como o uso de telas em canis, o controle da população canina errante e o uso de coleiras impregnadas com Deltametrina a 4%. Apesar da eficácia comprovada como medida de proteção individual, tais coleiras ainda não são adotadas em programas de saúde pública devido a ausência de estudos que comprovem sua eficácia para este propósito (KENDRICK et al., 1997).

Em relação a imunoprofilaxia do calazar, não há até o presente vacina humana eficaz, porém algumas vacinas caninas já mostraram bons resultados. Recentemente, uma nova

vacina para cães, desenvolvida na Universidade Federal do Rio de Janeiro, foi capaz de proteger 92 a 95% dos animais. Considerada uma vacina de segunda geração, a vacina FML está sendo industrializada e comercializada com o nome de Leishmune, porém o Ministério da Saúde não autoriza sua utilização como medida de controle da leishmaniose visceral no Brasil, devido à ausência de estudos relacionados a custo-efetividade e custo-benefício (BRASIL, 2004a; CABRERA et al., 2002; SACKS et al., 2002).

3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo é do tipo observacional, transversal, retrospectivo e os dados foram obtidos através da análise de prontuários médicos de pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, em Belém, Pará, Brasil.

Foram incluídos no estudo apenas pacientes na faixa etária de 0 a 12 anos, provenientes de municípios paraenses (casos autóctones), com o diagnóstico, no momento da alta, de Leishmaniose Visceral.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que receberam tratamento específico para LV ou transfusões sanguíneas antes da internação, assim como aqueles procedentes de fora do estado do Pará (fato atestado por dados obtidos no prontuário).

Ao todo, 388 pacientes foram internados neste hospital no período acima referido com o diagnóstico, no momento da alta, de leishmaniose visceral, porém apenas 280 pertenciam à faixa etária escolhida pelos pesquisadores. Participaram do estudo 252 pacientes, já que 25 foram excluídos por ter recebido tratamento prévio e 3 por serem procedentes de outro estado brasileiro.

Os prontuários foram obtidos no Departamento de Arquivos Médicos e Estatística (DAME) do hospital em questão. Apenas prontuários da primeira internação foram incluídos. Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foram colhidos conforme formulário padronizado, desenvolvido pelos pesquisadores (APÊNDICE A). As causas de óbito foram identificadas na ficha de Declaração de Óbito anexa aos prontuários.

Os exames laboratoriais utilizados no estudo foram aqueles solicitados no momento da admissão hospitalar. Foram incluídos apenas o valor de hemoglobina, leucócitos e plaquetas. Estes foram analisados e comparados segundo valores de referência (ANEXO A). Foi considerado o aumento de tamanho dos órgãos (em centímetros) medido apenas no momento da admissão, a partir da costela inferior até a extremidade distal do órgão afetado, já que poucos prontuários continham a aferição no momento da alta.

O banco de dados foi analisado no programa Epi-info 2000, assim como a tabulação dos mesmos. Para análise descritiva foram feitas tabelas e gráficos com respectivos percentuais. Através do programa Bioestat 3.0, foi observada a significância estatística entre as variáveis utilizando testes paramétricos e não paramétricos (Qui-quadrado, Fischer) com intervalo de confiança de 95% e com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do próprio hospital em relação ao seu aspecto ético e científico antes do início da coleta de dados (ANEXO B).

4 – RESULTADOS

Ao todo, 388 pacientes foram internados neste hospital no período acima referido com o diagnóstico, no momento da alta, de leishmaniose visceral, porém apenas 280 (72,17%) pertenciam à faixa etária pediátrica (menores de 12 anos). Participaram do estudo 252 pacientes, já que 25 foram excluídos por ter recebido tratamento prévio e 3 por serem procedentes de outro estado brasileiro.

O sexo masculino foi o mais prevalente, correspondendo a 58,7% dos indivíduos ($n = 148$). Observou-se que existe significância estatística entre os sexos com p -valor 0,0098 (Figura 1).

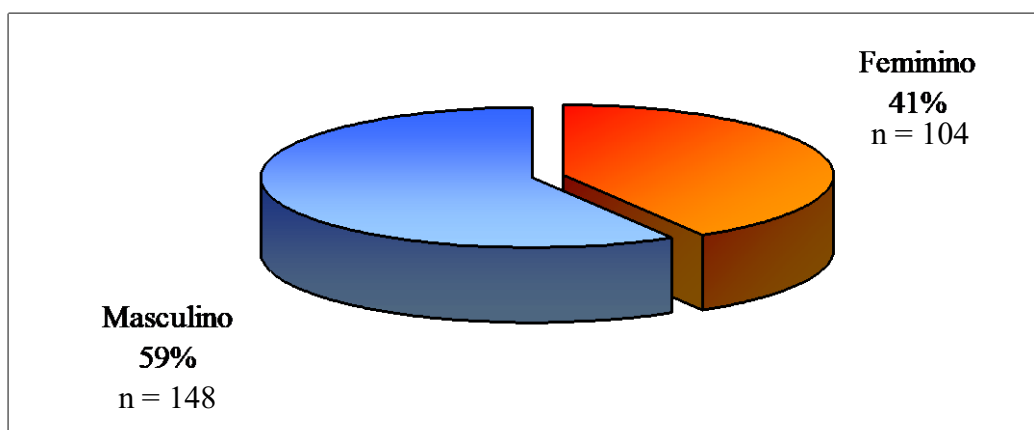


Figura 1: Distribuição por sexo das crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

$p < 0,05$ (Qui-Quadrado) (0,0098).

A figura 2 mostra a distribuição da população segundo a faixa etária. Observamos que a faixa etária de maior concentração de pacientes correspondeu a de 1 a 4 anos de idade com 174 representantes (69%), seguida da faixa etária de 5 a 8 anos com 46 representantes (18%), menores de 1 ano com 18 pacientes (7%) e por último a faixa etária de 9 a 12 anos com 14 pacientes (6%). A idade dos pacientes variou de 4 meses a 12 anos, com média igual a 3 anos. Foi observado que houve significância estatística entre a faixa etária de 1 a 4 anos e as demais ($p = 0,0023$).

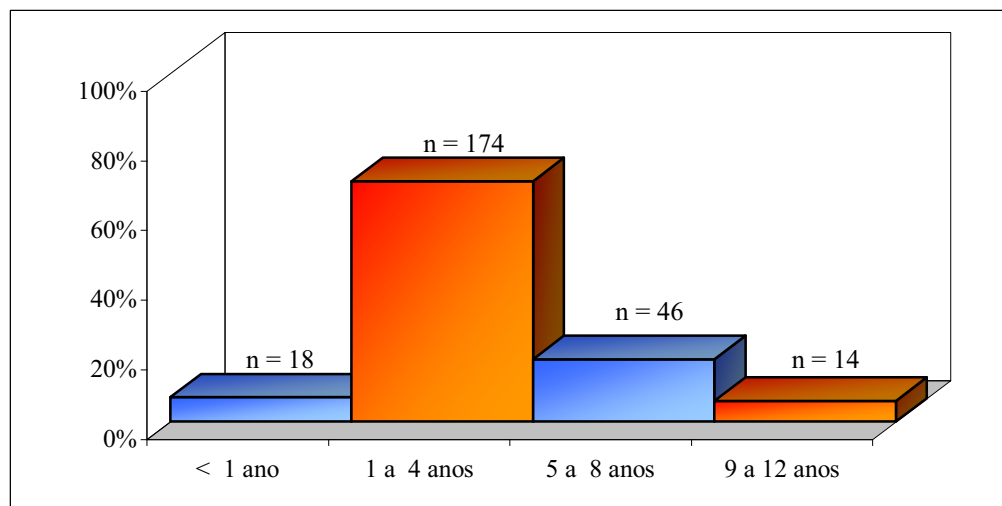


Figura 2: Distribuição por faixa etária das crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

$p < 0,05$ (Qui-Quadrado) (0,0023).

O município paraense com maior procedência de casos foi Mocajuba com 25 indivíduos (9,92%), seguido por Igarapé Miri com 23 pacientes (9,12%), Salvaterra com 21 pacientes (8,33%), Moju e Abaeté com 20 indivíduos (7,93%). O restante dos municípios somaram 109 pacientes (43,23%) (Tabela 1).

Tabela 1: Procedência das crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Município de residência	Nº de pacientes	%
Mocajuba	25	9,92
Igarapé Miri	23	9,12
Salvaterra	21	8,33
Moju	20	7,93
Abaeté	20	7,93
Concórdia do Pará	18	7,14
Barcarena	15	5,95
Cametá	13	5,15
Ponta de Pedras	11	4,36
Acará	10	3,96
Aurora do Pará	7	2,77
Ipixuna	7	2,77
Garrafão do Norte	6	2,38
Tomeaçu	6	2,38
Baião	6	2,38
Tailândia	5	1,98
Santarém	4	1,58
Mãe do Rio	3	1,19
Paragominas	3	1,19
Capitão Poço	2	0,79

**Tabela 1: Procedência das crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.
(continuação)**

Soure	2	0,79
Breu Branco	1	0,39
Curralinho	1	0,39
Monte Dourado	1	0,39
Santa Izabel	1	0,39
Santa Maria	1	0,39
São Domingos do Capim	1	0,39
São Francisco do Pará	1	0,39
Tucuruí	1	0,39
Desconhecido	17	6,74
Total	252	100

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

A figura 3 representa a distribuição dos pacientes do estudo de acordo com o ano de internação no HUIBB. Notamos que no ano 1999 foi registrado o maior número de casos da doença, com 47 pacientes (18,65%), seguido do ano 2000, com 38 casos (15,07%) e de 2001, com 32 registros (12,69%).

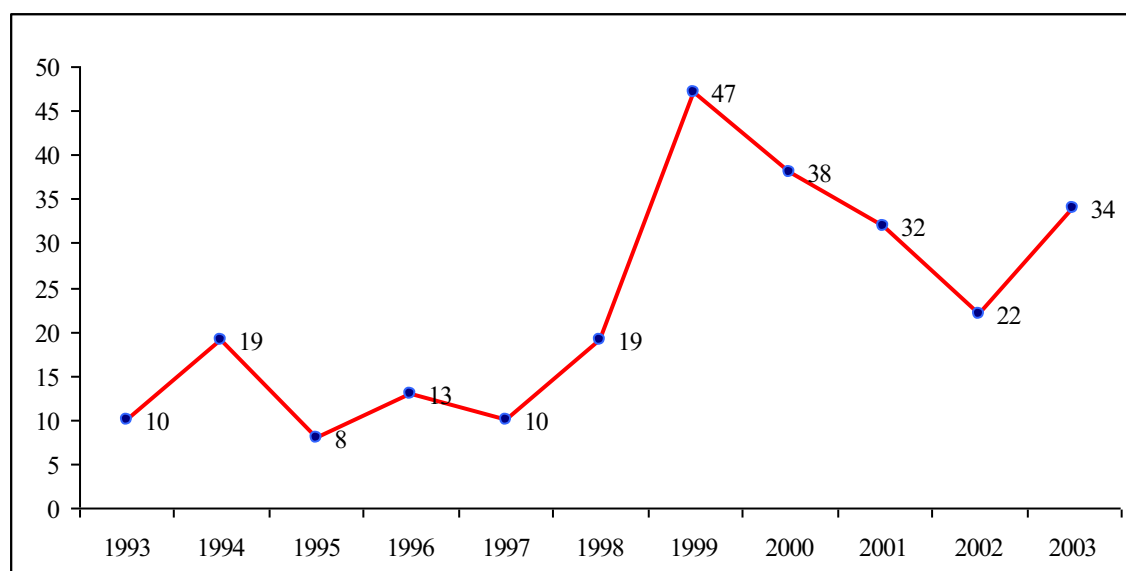


Figura 3: Distribuição segundo o ano de admissão das crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

O tempo de doença antes da internação variou de 2 semanas até 1 ano e 10 meses, com uma média de 3 meses e 13 dias, sendo que a maior parte dos pacientes (69%) foi admitida após 2 meses de doença e que somente 31% deles estavam doentes a menos de 1 mês, havendo significância estatística entre esses dois grupos ($p = 0,00056$) (Figura 4).

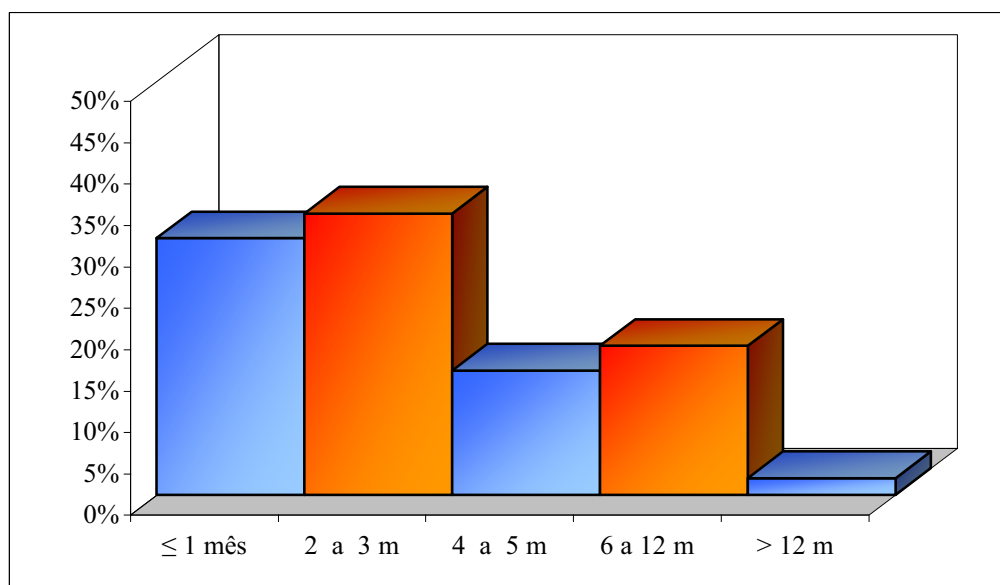


Figura 4: Distribuição segundo o tempo de doença antes da admissão das crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

$p < 0,05$ (Qui-Quadrado) (0,00056).

Entre as manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas na admissão destacaram-se a distensão abdominal (96,03%), a esplenomegalia (95,63%), a febre (95,23%), a palidez cutâneo-mucosa (92,85%) e a hepatomegalia (91,26%) (Figura 5).

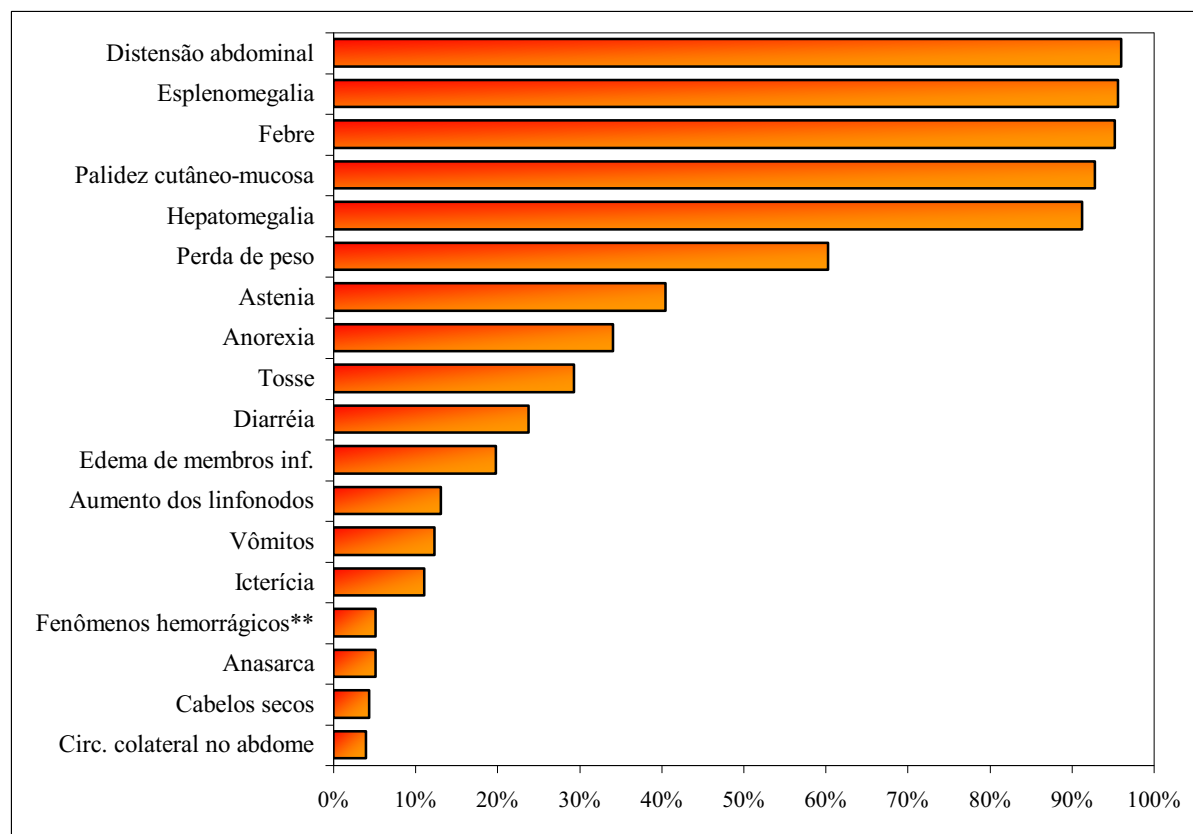


Figura 5: Frequência das manifestações clínicas observadas na admissão em crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

** Epistaxe, petéquias, gengivorragia, hemorragia digestiva alta e/ou hematomas.

Complicações infecciosas estiveram presentes em 105 pacientes (41,66%), tendo sido incluídas aquelas diagnosticadas no momento da admissão, assim como as desenvolvidas em ambiente hospitalar, merecendo destaque a pneumonia, observada em 29,36% dos casos (Quadro 1).

Quadro 1: Complicações infecciosas em crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Complicações infecciosas	Nº de pacientes	%
Pneumonia	74	29,36
Infecção do trato urinário	20	7,93
Infecções bacterianas de pele e subcutâneo**	18	7,14
Otite média aguda	10	3,96
Sepse	6	2,38

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

** Impetigo, abscesso subcutâneo e/ou celulite.

Entre as alterações laboratoriais observadas, pode-se destacar a presença de anemia em 92,06% dos casos, leucopenia em 71,42% e trombocitopenia em 51,98%. A pancitopenia foi observada em 49,60% da casuística (Quadro 2).

Quadro 2: Frequência das alterações hematológicas* em crianças internadas com calazar no HUIBB, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.**

Alterações hematológicas	Nº de pacientes	%
Anemia	232	92,06
Leucopenia	180	71,42
Plaquetopenia	131	51,98
Pancitopenia	125	49,60

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Os valores de referência usados encontram-se no anexo A.

** Hospital Universitário João de Barros Barreto.

Em nossa casuística, 8 pacientes evoluíram a óbito, o que representa letalidade de 3,17%. Destes, 6 possuíam idade menor ou igual a 1 ano e 5 apresentavam tempo de doença antes da internação inferior a 3 meses. As infecções e os fenômenos hemorrágicos foram os eventos mais associados, presentes em 7 e 4 pacientes, respectivamente. Anemia grave foi relatada em 3 pacientes (37,5%), assim com a Falência de Múltiplos Órgãos (Quadro 3).

Quadro 3: Principais causas associadas ao óbito em crianças internadas com calazar no HUIBB*, no período de janeiro de 1993 a dezembro de 2003, Belém - PA.

Causas de óbito	Nº de pacientes	%
Infecções Associadas**	7	87,5
Fenômenos Hemorrágicos***	4	50,0
Insuficiência Hepática	2	25,0
Insuficiência Respiratória	1	12,5
Insuficiência Renal Aguda	1	12,5
Anemia Grave	3	37,5
Fenômenos Hemorrágicos + Infecções Associadas	4	50,0
Falência de Múltiplos Órgãos	3	37,5

Fonte: Protocolo de pesquisa.

* Hospital Universitário João de Barros Barreto.

** Pneumonia e/ou sepse.

*** Epistaxe, petéquias, gengivorragia, hemorragia digestiva alta e/ou hematomas.

5 – DISCUSSÃO

O sexo mais prevalente em nosso estudo foi o masculino, com 58,7% do total de pacientes. A literatura ratifica nossos achados, apontando o sexo masculino como o mais afetado pela LV (BRASIL, 1999b; PASTORINO et al., 2002). Resultados semelhantes foram observados em Brasília e em Alagoas, sendo a prevalência nos homens, respectivamente, de 56% e 58% dos casos (CAMPOS JÚNIOR, 1995; PEDROSA; ROCHA, 2004). Entretanto, existem séries de casos que mostram não haver predominância de sexo, como demonstram trabalhos em Fortaleza e São Paulo (PASTORINO, 1988; QUEIROZ; ALVEZ; CORREIA, 2004). É necessário ressaltar que a questão da maior prevalência da doença entre homens ainda não está totalmente esclarecida, sendo que algumas hipóteses sugerem a existência de um fator hormonal ligado ao sexo, a maior exposição dos indivíduos do sexo masculino e ainda existem autores que defendem a idéia de que as meninas usam indumentárias que lhes conferem maior proteção à infecção (ALVES et al., 1993; ARAÚJO; COSTA; PEREIRA, 1990).

Nossa casuística apontou que a faixa etária mais prevalente foi a de crianças menores de quatro anos, correspondendo a 76% da população total, com idade média em torno de três anos. O pico de incidência ocorreu no primeiro ano de vida, com 65 casos (25%) do total de 252 pacientes. Este estudo vem corroborar uma importante característica da LV de acometer preferencialmente a população infantil, fato já documentado no Brasil e que se mantém há algum tempo (ALVES, 1996). Tal achado é semelhante aos 64% encontrados no Maranhão, os 58,5% em Brasília e os 49% observados em Natal (CAMPOS JÚNIOR, 1995; JERÔNIMO et al., 1994; SILVA et al., 1997). Estudo realizado em Belo Horizonte mostra resultados confrontantes com os nossos, demonstrando que apenas 28% dos pacientes com LV correspondiam a crianças abaixo de quatro anos (SILVA et al., 2001).

Esta importante característica do calazar em acometer principalmente crianças é explicada provavelmente pela menor proteção imunológica inerente a esta faixa etária (BADARÓ; JONES; LOURENÇO, 1988; NASCIMENTO et al., 1996). Além da idade, outro fator de importância equivalente é o estado nutricional. É sabido que pacientes desnutridos tem um maior risco de desenvolver LV quando comparados a crianças bem nutridas, já que as defesas imunológicas ficam comprometidas durante o curso da desnutrição energético-protéica, favorecendo o aparecimento de diversas doenças infecciosas, inclusive a LV

(HERWALDT, 1999; PETER, 2000). Um fato que ratifica tal afirmação é que raramente indivíduos de classe média desenvolvem a forma clássica da doença, mesmo em áreas endêmicas (BRASIL, 1999b).

Quanto à procedência da população de estudo, o município de Mocajuba concentrou o maior número de casos da patologia, seguido por Igarapé Miri, Salvaterra, Moju e Abaeté. Tais achados se assemelham à casuística da doença no Estado do Pará, já que as cinco cidades que apresentaram mais casos de LV neste estudo encontram-se entre os dez municípios com maior incidência da doença no estado (APÊNDICE B).

Em alguns estados brasileiros o processo de urbanização da LV já está bem estabelecido (GONTIJO; MELO, 2004). Trabalhos realizados em Belo Horizonte, Teresina e em São Luis mostram que um considerável percentual de casos vêm ocorrendo nas proximidades de grandes capitais (BEVILCQUA, 2001; COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990; MENDES et al., 2002). No Pará, diversos casos já foram notificados em regiões periurbanas de cidades como Cametá, Santarém e Barcarena. Este último município oferece particular risco devido sua proximidade com a região metropolitana de Belém e pelo, cada vez maior, fluxo de pessoas entre essas localidades (CONCEIÇÃO, 2001).

Considerando-se a distribuição anual dos casos, percebemos que houve um importante aumento na incidência da doença, demonstrado pelo incremento superior a três vezes no número de pacientes internados entre o início e o fim da pesquisa, com picos sendo registrados nos anos de 1999 e 2000. Nossos resultados concordam com a casuística da patologia no Pará e no Brasil que sofreu, a partir do ano de 1999, um importante aumento na sua incidência (APÊNDICE B; BRASIL, 2003). O crescimento do número de casos pode ser reflexo da expansão das áreas endêmicas ou da sub-notificação da leishmaniose visceral em anos anteriores (BRASIL, 1999a).

O desenvolvimento da infecção pelo *L. chagasi* no homem possui grande variabilidade em relação ao tempo de evolução da doença, o que depende do equilíbrio entre a multiplicação dos parasitas no SMF e fatores relacionados ao hospedeiro, tais como idade, patologias associadas e resposta imunológica (BADARÓ; DUARTE, 1996). Em nosso estudo, o tempo de doença antes da internação foi, em média, de 3 meses. Esta duração foi de 6 meses, em média, na experiência de Pastorino (2002) e de 5 meses, em média, na experiência de Dioclécio Júnior (1995).

O Calazar é uma doença habitualmente insidiosa e a grande variação apresentada nesse indicador revela o diferente nível de percepção da doença pelos familiares (viés de memória ou baixo nível de escolaridade de populações de áreas endêmicas), bem como pelo aparecimento de formas crônicas e oligossintomáticas, cuja evolução lenta indica um equilíbrio estabelecido entre o paciente e o parasita (BEZERRA et al., 2002; REY et al., 2005). É importante ressaltar os casos em que os pacientes logo procuram auxílio médico, provavelmente por apresentarem sintomatologia mais exuberante, indicando evolução mais rápida e por vezes fatal, sendo esta a forma aguda da LV (BADARÓ; DUARTE, 2002). Em nosso estudo observamos que a maioria dos pacientes que internaram com menos de um mês de doença eram crianças menores de dois anos, o que pode demonstrar a maior fragilidade imunológica desses indivíduos, propiciando o aparecimento da forma de calazar com evolução mais rápida.

Dentre as manifestações clínicas encontradas na população em estudo, a distensão abdominal foi a mais prevalente, sendo observada em 96,03% dos casos, estatística maior do que a encontrada por diversos autores, cujos achados variam de 47,14 a 76% dos casos (REY et al., 2005; TANOLI; RAI; GANDAPUR, 2005). Logo em seguida, observamos que 95,63% das crianças possuíam esplenomegalia, proporção semelhante à encontrada em diversos estudos, sinal que inclusive alcança a totalidade dos casos em outros trabalhos, revelando a importância deste achado para o diagnóstico da leishmaniose visceral (CASCIO et al., 2002; PEDROSA; ROCHA, 2004; QUEIROZ; ALVEZ; CORREIA, 2004; TOTAN et al., 2002).

A febre, a palidez e a hepatomegalia também foram observadas na maioria dos pacientes de nossa amostra, assim como em diversos trabalhos na literatura (ALTAF et al., 2005; SALGADO; PANQUEBA; RODRÍGUEZ, 1998; TANIR; ÖZKAN; DA Ğ LAR, 2006).

Em 60,31% dos pacientes observou-se perda de peso, não quantificada nos prontuários, estatística semelhante à encontrada por outros autores, porém maior do que os 27% obtidos por Grech et al. (2000), talvez porque a maioria das crianças de nossa casuística encontravam-se doentes há mais de 2 meses, tempo suficiente para o desenvolvimento das alterações nutricionais crônicas decorrentes do calazar. Não podemos esquecer também a considerável prevalência da desnutrição primária em nossa região, principalmente em zonas rurais, fato que representa importante fator risco para a aquisição da doença (NASCIMENTO; OLIVEIRA, 1994; PASTORINO et al., 2002; PEDROSA; ROCHA, 2004).

Sinais e sintomas gerais que contribuem para o exuberante quadro clínico da leishmaniose visceral tais como astenia, anorexia, adenopatias, diarreia, vômitos, tosse e cabelos secos foram notados com frequência semelhante àquela encontrada em outros trabalhos na literatura (MALTEZOU et al., 2000; MINODIER et al., 1998).

O envolvimento hepático, manifestado através de icterícia, tem sido relatado entre 2 a 28% dos casos, normalmente surgindo quando o diagnóstico da doença é tardio (HARRAT et al., 1992; KHALDI et al., 1990). Em nossa casuística, a icterícia foi observada em 11,11% dos pacientes no momento da admissão. Sabendo que as formas moderadas de hepatite são as mais frequentes e que, na maioria das vezes, causam apenas discreta elevação das enzimas hepáticas, existe a possibilidade de que o comprometimento deste órgão tenha sido subestimado, uma vez que tais enzimas não foram mensuradas de forma rotineira (JERÔNIMO et al., 1994; KHALDI et al., 1990).

Em nossa pesquisa, os fenômenos hemorrágicos estiveram presentes em somente 13 (5,15%) pacientes, número similar aos 9% encontrados por Pastorino et al. (2002), porém inferior aos 30% observados por Totan et al. (2002). Costumam ser causados pela plaquetopenia induzida pelo calazar e devem ser encarados como importante sinal de alerta de gravidade da doença (PETER, 2000).

Edema de membros inferiores, anasarca e circulação colateral no abdome, manifestações que costumam surgir na doença avançada, foram observados em 19,84, 5,15 e 3,96% dos casos respectivamente, concordando com diversos estudos (CAMPOS JÚNIOR, 1995; KAFETZIS, 2003; MINODIER; GARNIER, 2000).

Alguns autores concordam que o grau de visceromegalia está diretamente relacionado à duração da doença, fato constatado em nosso estudo, que observou também um predomínio do fígado em relação ao baço, quanto ao tamanho, característica igualmente notada por Altaf et al. (2005), porém divergente daquela obtida por outros autores (MARWAHA et al., 1991; PEDROSA; ROCHA, 2004).

Em nossa casuística, complicações de natureza infecciosa estiveram presentes em 41,66% dos pacientes, proporção inferior aos 60% reportados por Andrade, Carvalho e Rocha (1990) e os 63% observados por Campos Jr. (1995). Kadivar et al. (2000) relatou uma incidência de infecções bacterianas semelhante à encontrada neste trabalho (41%), porém apenas considerou aquelas presentes no primeiro dia de admissão.

Diversos trabalhos na literatura mostram que a pneumonia é a infecção mais freqüentemente observada em pacientes com leishmaniose visceral, podendo ser encontrada em até 66% dos casos (GUERREIRO et al., 1985; PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ; ALVEZ; CORREIA, 2004). Esta infecção também foi a mais prevalente em nossa amostra, seguida pela infecção do trato urinário, infecções de pele e subcutâneo, otite média e sepse, complicações que igualmente costumam ser observadas por outros autores em incidências variadas (GARCES et al., 1990; NICODEMO, 1991).

Vários fatores foram implicados na maior incidência de infecções secundárias em indivíduos com calazar, tais como a anemia, a leucopenia, possíveis alterações na imunidade humoral e celular, assim como a desnutrição prévia ou causada pela doença (ALBORZI; TORAB, 1993; KADIVAR et al., 2000; CARVALHO; TEIXEIRA; JOHNSON JÚNIOR, 1981). Em nossos pacientes, vários destes fatores, isolados ou associados, poderiam estar presentes, contribuindo para a importante freqüência de infecções observadas.

No calazar, a anemia é alteração hematológica muito freqüente, sendo inclusive encontrada em quase totalidade dos casos em alguns estudos (ALTAF et al., 2005; TANIR; ÖZKAN; DAĞLAR, 2006; TANOLI; RAI; GANDAPUR, 2005). Nossos achados concordam com o que existe relatado na literatura, revelando baixos níveis de hemoglobina em 92,06% dos pacientes. Existem diversos fatores que explicam a anemia presente na leishmaniose visceral, tais como a hemólise imunomediada, hiperesplenismo, agressão direta ao sistema fagocítico mononuclear e fenômenos hemorrágicos. Questões sócio-econômicas

como a alta prevalência de parasitoses intestinais, privação de ferro e a desnutrição energético-proteica também contribuem para esta alteração (DASH; AWASTHI; MARWAHA, 2005; NASIR et al., 1995).

A leucopenia também é achado comum no calazar e costuma estar presente na maioria dos pacientes. Em nossa casuística foi observada em 71,42% dos casos, proporção semelhante a encontrada por Berman (1996) e Nasir et al. (1995). A trombocitopenia tendo sido relatada em 60 a 90% dos casos em diversos trabalhos na literatura (PASTORINO et al., 1988; TOTAN; HOKELEK, 2003). Em nossa casuística, foi observada em proporção ligeiramente menor (51,98% dos pacientes). A baixa contagem de leucócitos e plaquetas contribuem para o desenvolvimento de infecções secundárias e hemorragias, respectivamente, eventos associados ao óbito, por isso, merecendo atenção especial.

A pancitopenia apesar de representar achado típico da leishmaniose visceral, costuma estar presente em menor frequência que as citopenias isoladas. Neste estudo, foi notada em 49,60% dos pacientes, achado semelhante aos 60% encontrados por Totan e Hokelek (2003).

A taxa de letalidade observada em nosso estudo foi de 3,17%, estatística semelhante a letalidade nacional, que variou de 3,6% em 1997 a 6,3% em 1990 (BRASIL, 1999a). Entretanto, tais resultados são inferiores aos encontrados por outros autores, que obtiveram índices em torno de 9% (JERÔNIMO et al., 1994; REY et al., 2005). Os dados nacionais baseados em sistemas de notificação possivelmente subestimam o real número de óbitos decorrentes do calazar no país, em virtude do seguimento incompleto dos casos (CORREIA, 1998).

Segundo Queiroz, Alves e Correia (2004), 72,7% dos pacientes de sua casuística que evoluíram a óbito apresentavam algum tipo de infecção, enquanto que 59% manifestaram hemorragias e 22,7% apresentavam a associação de infecções e hemorragias. Em nosso estudo, tais características foram notadas em proporção semelhante, exceto pela associação das complicações, que estiveram presentes em 50% dos casos. Outros autores também citam as infecções e hemorragias como principais condições associadas ao óbito, revelando que tais afecções merecem ser encaradas como importante sinal de gravidade da doença. (GUERREIRO et al., 1985; KHALDI et al., 1990; VIEIRA; SIMPLÍCIO; MONTEIRO, 2002).

6 – CONCLUSÃO

O sexo masculino foi o mais prevalente, correspondendo a 58,7% dos indivíduos.

A faixa etária de maior concentração de pacientes foi a de 1 a 4 anos de idade.

O município paraense com maior procedência de casos foi Mocajuba, com 25 indivíduos (9,92%).

No ano 1999 foi registrado o maior número de casos da doença e os anos subsequentes mantiveram número de casos mais elevados do que antes de 1999.

Observamos que a maioria dos pacientes (69%) estava doente há mais de 2 meses no momento da internação.

Entre as manifestações clínicas, predominaram, em mais de 90% dos casos, a distensão abdominal, as visceromegalias, a febre e a palidez cutâneo-mucosa.

Complicações infecciosas estiveram presentes em 105 pacientes (41,66%), merecendo destaque a pneumonia, observada em 29,36% dos casos.

A alteração hematológica mais freqüente foi a anemia; a pancitopenia foi observada em apenas metade dos casos.

A taxa de letalidade observada foi 3,17%, sendo as infecções e os fenômenos hemorrágicos os eventos mais associados ao óbito.

Os autores destacam que, apesar do conhecimento prévio das principais causas imediatas de óbito, estas persistem ao longo dos anos, talvez por causa da demora no diagnóstico e tratamento desses pacientes, já que grande parte dos municípios ainda encontra dificuldades operacionais devido à deficiência da rede básica de saúde.

Desta forma, ainda há indicação e espaço para uma vigorosa atuação objetivando uma redução significativa da letalidade, sendo importante que o agente de saúde, o profissional de enfermagem e o médico sejam capacitados para o reconhecimento e tratamento precoce da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBORZI, A., TORAB, J. F. Auto-antibodies and complement levels of kala azar patients in the south of Iran. **Iran. J. Med. Scienc.** v. 18, p. 94-98, 1993.
- ALENCAR, J.E. Profilaxia do calazar no Ceará, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 3, p. 175-180, 1961.
- ALENCAR, J.E., NEVES, J. Leishmaniose Visceral (calazar). In: VERONESI, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p. 724-738.
- ALTAF, C. et al. Clinicopathological features of childhood visceral leishmaniasis in azad jammu e Kashmir. **Pakistan J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad**. v. 17, 2005.
- Alvar, J. et al. Leishmania and Human Immunodeficiency Vírus coinfection: the first 10 years. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 10, p. 298-318, 1997.
- ALVES, J.G.B. et al. Calazar em crianças hospitalizadas na cidade de Recife. **Rev. Inst. Mat. Infan. Pernambuco**. v. 7, n. 1, p. 22-24, 1993.
- ALVES, J.G.B., Calazar. In: FIGUEIRA, F., FERREIRA, O.S., ALVES, J.G.B., **Rev. Inst. Mat. Infan. Pernambuco**.. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p. 320-27.
- ANDRADE, T.M., CARVALHO, E.M., ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.** v. 162, p. 1354-1359, 1990.
- ARIAS, J.R., MONTEIRO, P.S., ZICKER, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerg. Infect. Dis.** v. 2, p. 145-146, 1996.
- ARRUDA NETO, E., FARHAT, C.K. Leishmaniose Visceral (calazar). In: FARHAT, C.K. et al. **Infectologia Pediátrica**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1993. p. 492-496.
- BADARÓ, R. et al. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.** v. 154, p. 1003-1011, 1986.
- BADARÓ, R., DUARTE, M.I., 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.
- BADARÓ, R., DUARTE, M.I.S. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. v. 2, p. 1254-1279.
- BADARÓ, R., JONES, T.C., LOURENÇO, B. A Prospective study of visceral leishmaniasis in a endemic area of Brazil. **J. Infect. Dis.** v. 154, n. 5, p. 636-649, oct. 1986.
- BERMAN, J.D., Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin. Infect. Dis.** v. 24, p. 684-703, 1996.

BEVILCQUA, P.D. et al. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v. 53, 2001.

BEZERRA, G.F.B. et al. Estudo dos fatores de risco por anticorpos anti-leishmania em área endêmica de leishmaniose visceral na Ilha de São Luís - MA. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 35 Supl:310, 2002.

BOELAERT, M. et al. Multicenter evaluation of repeatability and reproducibility of the direct agglutination test for visceral leishmaniasis. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 4, p. 31-37, 1999.

BORGES, A.S. et al. Concomitância de leishmanioses e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32, n. 6, p. 713-719, nov./dez., 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Boletim epidemiológico. Evolução Temporal das Doenças de Notificação Compulsória no Brasil de 1980 a 1998.** Brasília: CENEPI/ FUNASA; 1999a.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Controle, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral (calazar): Normas Técnicas.** Brasília: MS, 1999b.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Controle da Leishmaniose Visceral Americana.** Brasília: MS, 1999c.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Leishmaniose Visceral no Brasil: situação atual, principais aspectos epidemiológicos, clínicos e medidas de controle.** Boletim Epidemiológico. Brasília: MS, 2001. v. 6, p. 1-11.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: MS, 2003.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota técnica sobre vacina antileishmaniose visceral canina.** Brasília: MS, 2004a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania-HIV.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: MS, 2004b.

CABRERA, G.P.B. et al. Long lasting protection against canine kala-azar using the FML-Quil-A saponin vaccine in an endemic area of Brazil (São Gonçalo do Amarante, RN). **Vaccine.** v. 20, p. 3277-3284, 2002.

CABRERA, M.A.A. et al. Canine visceral leishmaniasis in Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro, Brazil: assessment of risk factors. **Rev. Inst. Trop. S. Paulo,** v. 45, p. 79-83, 2003.

CALDAS, A.J. et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case report. **Acta Trop.**, v. 88, p. 39-43, 2003.

CAMPOS JUNIOR, D. Características clínico-epidemiológicas do Calazar na criança. Estudo de 75 casos. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 71, n. 5, p. 261-265, 1995.

CARVALHO, C.M.C.N. Leishmaniose visceral. In: CARVALHO, E.S., CARVALHO, W.B. **Terapêutica e Aspectos Práticos em Pediatria**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1995 (no prelo).

CARVALHO, E.M., TEIXEIRA, R.S., JOHNSON JUNIOR, W.D. Cell-mediated immunity in American visceral leishmaniasis: reversible immunosuppression during acute infection. **Infect. Immun.** v. 33, p. 498-500, 1981.

CÁSSIO, A. et al. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. **Eur. J. Clin. Microbiol.** v. 21, p. 277-282, 2002.

CHAGAS, E. et al. Leishmaniose visceral americana. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. v. 32, p. 321, 1937.

CONCEIÇÃO, V.C.P. Presente situação da leishmaniose visceral humana no município de Barcarena, Pará, Brasil. In CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 37., 2001. Bahia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 34, supl. 1, p. 237, 2001.

CORREIA, J.B. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Pernambuco, north-east of Brazil and the use of a latex agglutination test in urine for its diagnosis [dissertation]. **Liverpool: Liverpool School of Tropical Medicine**. 1998.

COSTA, C.H.N., VIEIRA, J.B.F. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, n. 2, p. 223-228, mar./abr. 2001.

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

COSTA, J.M.L. et al. Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cad. Saúde Pública**, v. 11, n. 2, p. 321-324, abr./jun. 1995.

COSTA, N.S.S., CERRI, G.G. Alterações pulmonares intersticiais na leishmaniose visceral: avaliação pela tomografia computadorizada de alta resolução. **Radiol. Bras.**, v. 32, n. 4, p. 159-167, jul./ago. 1999.

CROFT, S.L., YARDLEY, V., KENDRICK, H. Drug sensitive of *Leishmania* species: some unresolved problems. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 1, p. 127-129, 2002.

CRUZ, I. et al. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. **Lancet**, n. 359, p. 1124-1125, 2002.

CUNHA, A. M., CHAGAS, E. Nova espécie de protozoários do gênero *Leishmania* patogênico para o homem: *Leishmania chagasi*. (Nota prévia). **O Hospital (Rio J)**. v. 11, p. 3-9, 1937.

D'OLIVEIRA JUNIOR, A. et al. Asymptomatic *Leishmania chagasi* infection in relatives and neighbors of patients with visceral leishmaniasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 92, p. 15-20, 1997.

DASH, S., AWASTHI, A., MARWAHA, R.K. Haematological profile of childhood visceral leishmaniasis. **Indian J. Pathol. Microbiol.** v. 48, p. 4-6, 2005.

DEANE, L.M. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Serviço Nacional de Educação Sanitária.** Rio de Janeiro, 1956.

DEANE, L.M., DEANE, M.P. Leishmaniose visceral urbana (no cão e no homem) em Sobral, Ceará. **Hospital,** v. 47, p. 75-87, 1955.

DESJEUX, P. et al. *Leishmania*/HIV co-infection in south-western Europe, 1990-1998: Retrospective analysis of 695 cases. World Health Organization WHO/LEISH/2000.42. Disponível em: <<http://www.who.int/emc>>.

DIAS, F.O.P., LOROSA, E.S., REBÊLO, J.M.M. Fonte alimentar sangüínea e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) (Psychodidae, Phlebotominae). **Cad. Saúde Pública,** v. 19, n. 5, p. 1373-1380, set./out. 2003.

DIETZE, R. et al. Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. **Clin. Infect. Dis.,** v. 25, p. 1240-1242, 1997.

DUTRA, M. et al. Renal involvement in visceral leishmaniasis. **Am. J. Kidney Dis.** v. 6, p. 22-27, 1985.

EL AMIN, E.R. et al. Serodiagnosis of Sudanese visceral and mucosal leishmaniasis: comparison of ELISA-immunofluorescence and indirect haemagglutination. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.,** v. 80, p. 271-274, 1986.

FERRAZ, M.H.C., DELGADO, R.B. Valores de referência para exames laboratoriais. In: LEÃO, E. et al. **Pediatria ambulatorial.** 3. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 1998. p. 837-848.

FERREIRA, M.S. A síndrome da imunodeficiência humana e as doenças endêmicas no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.,** v. 29, p. 531-535, 1996.

FIGUEIRÓ FILHO, E.A. et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in pregnancy. **Infect. Dis. Obstet. Gynecol.,** v. 12, p. 31-40, 2004.

GALLARDO, J.A. et al. Specificity of a commercial indirect immunofluorescence technique in the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with HIV-1. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.,** v. 90, p. 383, 1996.

GAMA, M.E.A. et al. Subclinical Form of the American Visceral Leishmaniasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, v. 99, n.8, p. 889-893, dec. 2004.

GARCES, J.M., TOMAS, S., RUBIES-PRAT, J. Bacterial infection as a presenting manifestation of visceral leishmaniasis. **Rev. Infect. Dis.** v. 12, p. 518-519, 1990.

GENARO, O. et al. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D.P. et al. **Parasitologia Humana**. 10. ed. Belo Horizonte: Atheneu, 2001. p. 56-72.

GILBERT, B. et al. Activities of the Pharmaceutical Technology Institute of the Oswaldo Cruz Foundation with medicinal, insecticidal and insect repellent plants. **An. Acad. Bras. Cienc.** v. 71, p. 265-271, 1999.

GONTIJO, C.M.F., MELO, M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

GRADONI, L. et al. Mediterranean visceral leishmaniasis in pregnancy. **Scand. J. Infect. Dis.** v. 26, p. 627-629, 1994.

GRECH, V. et al. Visceral leishmaniasis in Malta—an 18 year paediatric, population based study. **Arch. Dis. Child.** v. 82, p. 381-385, 2000.

GUERIN, P.J. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment and a proposed research and development agenda. **Lancet Infect. Dis.** v. 2, p. 494-501, 2002.

GUERRA, J.A.O. et al. Leishmaniose visceral entre índios no Estado de Roraima, Brasil. Aspectos clínico-epidemiológicos de casos observados no período de 1989 a 1993. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 37, n. 4, p. 305-311, jul./ago. 2004.

GUERREIRO, J. et al. Infecção bacteriana em pacientes portadores de leishmaniose visceral. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 80, p. 447-452, 1985.

HARRAT, Z. et al. La leishmaniose viscerale em Algerie evolution de la leishmaniose viscerale dans le Foyer de Grande Kabyle. **Arch. Inst. Pasteur Algérie.** v. 58, p. 255-272, 1992.

HERWALDT, B.L. Leishmaniasis. **Lancet.** v. 354, p. 1191-1199, 1999.

IZRI, M.A. et al. Leishmaniasis in AIDS patients: results of leukotoconcentration, a fast biological method of diagnosis. **WHO**, v. 74, p. 91-93, 1996.

JERÔNIMO, S.M. et al. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.** v. 88, p. 386-388, 1994.

JONES, D.L. et al. Host susceptibility factors to cutaneous leishmaniasis. **Nat. Inst. Health**, Philadelphia, Pennsylvania, 13f., 1998.

KADIVAR, M.R. et al. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. **East Mediterr. Health J.** v. 6, p. 879-883, i. 5/6, sep/nov. 2000.

KAFETZIS, D.A. An overview of paediatric leishmaniasis. **J. Postgrad Med.** v. 49, p. 31-38, 2003.26-30, 2005.

KAFETZIS, D.A. et al. Treatment of paediatric visceral leishmaniasis: amphotericin B or pentavalent antimony compounds? **Inst. J. Antimicrob. Agents**, v. 25, p.

KENDRICK, R.K. et al. Protection of dogs from bites of phlebotomines sandflies by deltamethrin collars for control of canine. **Med. Vet. Entomol.** v. 11, p. 105-111, 1997.

KHALDI, F. et al. Les formes sévères d'atteinte hépatique au cours de la leishmaniose viscérale. **Arch. Fr. Pediatr.** v. 47, p. 257-260, 1990

LAGUNA, F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. **Ann. Trop. Med. Parasitol.** v. 97, n. 1, p. 135-142, 2003.

LAINSON, R. et al. Amazonian visceral leishmaniasis – Distribution of the vector *Lutzomyia longipalpis* (Lutz and Neiva) in relation to the fox *Cerdocyon thous* (Linn.) and the efficiency of this reservoir host as a source of infection. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 85, p. 135-137, 1990.

_____. American visceral leishmaniasis: on the origin of *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.** v. 81, p. 517, 1987.

_____. Leishmaniasis in Brazil. XXI: Visceral leishmaniasis in the Amazon Region and further observations on the role of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) as the vector. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.** v. 79, n. 2, p. 223-226, 1985.

_____. Presente situação da leishmaniose visceral na Amazônia, com especial referência a um novo surto da doença, ocorrido em Santarém, Estado do Pará, Brasil. **Boletim Epidemiológico.** Fundação SESP, Rio de Janeiro, v. 1, p. 1-8, jul. 1984.

LAINSON, R., SHAW, J.J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W., KENDRICK, R.K. **The Leishmaniasis in Biology and Medicine**, v. 1, London: Academic Press, 1987. p. 1-120.

LAMBERTUCCI, J.R., FRANÇA, B.M., QUEIROZ, E.M. Pancreatite aguda causada pelo antimoniatto de meglumina durante o tratamento da leishmaniose visceral. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 37, p. 74-75, jan./fev. 2004.

LUTZ, A., NEIVA, A. Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** Rio de Janeiro, v. 4, p. 84-95, 1912.

MALTEZOU, H.C. et al. Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece. **Clin. Infect. Dis.** v. 31, p. 1139-1143, 2000.

MARTY, P., ROSENTHAL, E. Treatment of visceral leishmaniasis: a review of current treatment practices. **Expert Opin Pharmacother.** v. 3, p. 1101-1108, 2002.

MARWAHA, M. et al. Clinico-hematological characteristics in patients with kala azar. **Trop. Geogr. Med.** v. 43, p. 357-362, 1991

MENDES, W.S. et al. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 35, p. 227-231, 2002.

MENDES, W.S., SILVA, A.A., TROVÃO J.R., SILVA, A.R., COSTA, J.M. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 35, p. 227-231, 2002.

MINODIER, P. et al. Paediatric visceral leishmaniasis in southern France. **Pediatr. Infect. Dis. J.** v. 17, p. 701-704, 1998.

MINODIER, P., GARNIER, J.M. La leishmaniose viscerale infantile en Provence. **Arch. Pediatr.** v. 7, p. 572-577, 2000.

MISHRA, M. et al. Amphotericin B for second-line treatment of Indian kala-azar. **Lancet**, v. 337, p. 926, 1991.

NASCIMENTO, M.D.S.B.. et al. Aspectos epidemiológicos determinantes na manutenção da leishmaniose visceral no estado do Maranhão-Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 29, n. 3, p. 233-240, 1996.

NASIR, A.M. et al. The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. **J. Trop. Pediatr.** v. 41, p. 143-148, 1995.

NICODEMO, E.L. Infecção secundária no curso da leishmaniose visceral [dissertação]. São Paulo: **Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**. 1991.

OLIVEIRA, J.R.A. **Leishmanioses: aspectos clínico-epidemiológicos, imunológicos e terapêuticos**. Salvador, 1998. 81f. Tese (Doutorado em Medicina). Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia.

OMS. World Health Organization (WHO). **Control of Leishmaniasis**. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland. Technical Report Series. p. 793, 1990.

_____. World Health Organization (WHO). Division of Control of Tropical Diseases. **Epidemiological analyses of retrospective cases of Leishmania/HIV co-infection**. World Health Organization /LEISH/ 96.39. 1996.

_____. World Health Organization (WHO). Scientific Working Group. **Report on Leishmaniasis**. Geneva, February 2004.

_____. World Health Organization (WHO). **The World Health Report 2001**. Geneva, 2001. PALATNICK DE SOUZA, C.B. et al. Impact of canine control on the epidemiology of canine and human visceral leishmaniasis in Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 65, p. 510-517, 2001.

PASTORINO, A.C. et al. Leishmaniose Visceral na Infância – Apresentação de 27 Casos. **Pediatria (São Paulo)**, v. 10, n.8, p. 181-185, 1988.

_____. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

PEDROSA, C.M.S., 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.

PERSON, D.R., SOUZA, Q.A. **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4 ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 2428-2434.

PETER, C.M. Leishmaniasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. **Nelson Textbook of Pediatrics**. 16th edn. Philadelphia: WB Saunders; 2000.

PRASAD, R. et al. Miltefosine: An oral drug for Visceral Leishmaniasis. **Indian J. Pediatr.**, v. 71, p. 143-144, 2004.

QUEIROZ, M.J.A, ALVES, J.G.B., CORREIA, J.B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 80, n.2, p. 141-146, 2004.

REY, L.C. O Complexo *leishmania donovani* e a Leishmaniose Visceral. In: REY, L. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 215-226.

_____. Calazar: Diagnóstico e tratamento. In: **Curso Nestlé de Atualização em Pediatria**, 54, 1997, Fortaleza. Resumos. Fortaleza: Nestlé, 1997. p. 238-287.

_____. Leishmaniose visceral (calazar). In: TONELLI, E., FREIRE, L.M.S. **Doenças Infeciosas na Infância e Adolescência**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 1239-1250.

REY, L.C. et al. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 81, n. 1, p. 73-78, 2005.

RIBERA, E. et al. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. **Am. J. Med.** v. 100, p. 496-501, 1996.

ROCHA FILHO, F.D. et al. Fibrose da medula óssea (pseudomielifibrose) no calazar humano. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 34, n. 4, p. 363-366, jul./ago. 2000.

SACKS, L.D. et al. Perspectives for new vaccines against leishmaniasis. In: **Proceedings of the Second International Canine Leishmaniasis Forum**, 2002, Sevilla, Spain. p. 31-37.

SALGADO, D., PANQUEBA, C.A., RODRÍGUEZ, J.A. Leishmaniasis visceral en niños: afecta principalmente a menores de dos años. Revisión de 20 años de experiencia. **Pediatría**. v. 33, n. 3, 1998.

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, mar./abr. 2003.

SANTOS, S.O. et al. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis. **Med. Vet. Entomol.**, v. 12, p. 315-317, 1998.

SCHALLING, H.D.F.H., OSKAN, L. Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis as parasite identification. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 7, p. 641-651, 2002.

SCHOONE, G.J. et al. A fast agglutination screening test (FAST) for detection of anti-Leishmania antibodies. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 95, p. 400-401, 2001.

SCOTT, J. et al. A rapid and simple diagnostic test for active visceral leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** v. 44, n. 3, p. 272-277, 1991.

SHERLOCK, I.A. et al. Natural infection of the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia: Didelphidae) with *Leishmania donovani* in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 79, p. 511, 1984.

SILVA, A.R. et. al. Leishmaniose visceral (calazar) na ilha de São Luiz, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 30, p. 359-368, 1997.

SILVA, E.S., GONTIJO, C.M., PACHECO, R.S., FIUZA, V.O., BRAZIL, R.P. Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** v. 96, p. 285-291, 2001.

SILVEIRA, F.T. et al. Leishmaniasis in Brazil: XVIII further evidence incriminating the fox *Cerdocyon thous* (L) as a reservoir of amazonian visceral leishmaniasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 76, n. 6, 1982.

_____. Leishmaniose visceral americana. In: LEÃO, R.N.Q. de. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico.** Belém: CEJUP, 1997. p. 631-644.

SUNDAR, S., RAI, M. Laboratory diagnosis of visceral Leishmaniasis. **Clin. Diagn. Lab. Immunol.** v. 9, p. 951-958, 2002.

TIMERMAN, A., HUTZLER, R.U., VERONESI, R. Fibrose hepática no calazar. **Rev. Bras. Med.** v. 43, n. 5, p. 135-139, 1986.

TANIR, G., ÖZKAN, A.T., DAĞLAR, E. Pediatric visceral leishmaniasis in turkey. **Pediatr. Int.** v. 48, p. 66-69, 2006.

TANOLI, Z.M., RAI, M.E., GANDAPUR, A.S.K. Clinical presentation and management of visceral leishmaniasis. **J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.** v. 17, 2005.

TOTAN, M. et al. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. **Acta Paediatr.** v. 91, p. 62-64, 2002.

TOTAN, M., HOKELEK, M. Pneumonia associated with visceral leishmaniasis in childhood. **J. Trop. Pediatr.** v. 49, 2003.

VIEIRA, J.B.F., SIMPLÍCIO, A.C.R., MONTEIRO, P.S. A letalidade por leishmaniose visceral no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 35, p. 322, 2002.

WEISS, J.B. DNA probes and PCR for diagnosis of parasitic infections. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 8, p. 113-130, 1995.

WITTNER, M. **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.

APÊNDICES

APÊNDICE A

PROTOCOLO DE PESQUISA

01. Data: ____/____/____ 02. Nº de registro: _____ 03. Data da Internação: ____/____/____

04. Idade: _____ 05. Sexo: () Masculino () Feminino

06. Município de residência: _____

07. Tempo entre o início dos sintomas e a internação: _____

08. Manifestações Clínicas:

() Febre () Palidez () Anorexia () Perda de peso () Astenia () Cabelos secos

() Vômitos () Tosse () Diarréia () Aumento de linfonodos () Icterícia

() Edema de MMII () Anasarca () Distensão abdominal () Circulação Colateral

() Hepatomegalia. Quantos cm? _____

() Esplenomegalia. Quantos cm? _____

() Eventos hemorrágicos. Qual? _____

() Outros sintomas e infecções secundárias:

09. Perfil hematológico:

ÍTEM DO HEMOGRAMA	VALOR ENCONTRADO
Hemoglobina	
Hematócrito	
Leucócitos (totais)	
Plaquetas	

10. () ÓBITO. Quais as causas associadas?

APÊNDICE B
OCORRÊNCIAS DE CASOS AUTÓCTONES DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO
ESTADO DO PARÁ

Municípios	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total
Cametá	1	7	2	1	3	8	51	24	42	53	37	229
Santarém	18	8	3	22	6	13	38	17	16	6	14	161
Igarapé Miri	17	17	5	8	9	6	20	11	18	13	5	129
Moju	10	14	4	6	4	6	22	24	5	12	16	123
Barcarena	1	0	0	0	0	0	3	21	27	13	12	77
Salvaterra	9	7	1	0	10	3	4	8	6	7	10	65
Abaetetuba	1	1	4	1	2	0	10	15	8	4	9	55
Tomé Açu	1	0	0	0	0	0	0	4	4	4	28	41
Mocajuba	0	0	0	0	2	0	2	4	4	13	11	36
Tailândia	0	2	0	0	1	1	6	5	4	4	8	31
Aurora do Pará	0	0	0	0	0	0	1	4	8	8	7	28
Garrafão do Norte	0	0	0	0	0	0	7	0	8	10	3	28
Concórdia do Pará	0	0	0	0	0	0	0	2	10	6	6	24
Acará	0	0	0	0	0	0	0	5	2	4	12	23
Baião	0	1	0	0	0	0	2	2	5	2	8	20
Monte Alegre	0	0	0	1	1	6	4	2	3	1	2	20
Mãe do Rio	0	0	0	0	0	1	1	5	3	4	4	18
Cachoeira do Arari	1	1	0	0	0	0	0	0	6	5	4	17
Juruti	0	0	0	3	0	0	0	1	1	5	5	15
Ponta de Pedras	0	4	0	0	0	0	0	1	0	2	6	13
Tucuruí	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7	3	11
Soure	0	0	0	0	0	0	7	0	0	2	2	11
Ipixuna do Pará	0	0	0	0	0	0	2	3	4	1	1	11
Oeiras do Pará	0	2	0	0	0	0	4	2	0	0	2	10
Belterra	0	0	0	0	0	0	1	2	3	1	0	7
Itaituba	1	0	0	1	2	0	0	1	0	1	0	6
Paragominas	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	5
Marabá	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
São Félix do Xingu	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0	5
São Domingos do Capim	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	4
Belém	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Outros	1	0	0	0	2	1	2	4	7	8	8	33
Total	61	64	19	43	42	46	188	171	200	205	224	1263

Fonte: Secretaria de Saúde do Estado do Pará (SESPA).

ANEXOS

ANEXO A

HEMOGRAMA – VALORES DE REFERÊNCIA EM DIFERENTES IDADES

Série Vermelha (média, valor mínimo e máximo).

Idade	Hemoglobina (g/dl)	Hematócrito (%)	V.C.M (pg)	H.C.M. (pg)	C.H.C.M (g/dl)
RN	16,5 (13,5–19,5)	51 (42 – 60)	108 (98-118)	34 (31-37)	33 (30-36)
1 - 3 dias	18,5 (14,5–22,5)	56 (45 – 67)	108 (95-121)	34 (31-37)	33 (29-37)
1 sem	17,5 (13,5–21,5)	54 (42 – 66)	107 (88-126)	34 (28-40)	33 (28-38)
2 sem	16,5 (12,5–20,5)	51 (39 – 62)	105 (86-124)	34 (28-40)	33 (28-38)
1 mês	14 (10–18)	43 (31 – 55)	104 (85-123)	34 (28-40)	33 (29-37)
2 m	11,5 (9–14)	35 (28 – 42)	96 (77-115)	30 (26-34)	33 (29-37)
3 - 6 m	12 (10,5–13,5)	35 (29 – 41)	91 (74-108)	30 (25-35)	33 (30-36)
6 m - 2 a	12 (10,5–13,5)	36 (33 – 39)	78 (70-86)	27 (23-21)	33 (30-36)
2 - 6 a	12,5 (11,5–15,5)	37 (34 – 40)	81 (75-87)	27 (24-30)	34 (31-37)
6 - 12 a	13,5 (11,5–15,5)	40 (35 – 45)	86 (75-95)	29 (25-33)	34 (31-37)

Fonte: FERRAZ, M.H.C. Pediatria Ambulatorial. 1998. p. 837.

Série Branca – Contagem diferenciada (contagem absoluta x $10^9/L$ e contagens relativas em %).

Idade	Neut. Seg.		Neut. Bastão		Linfócitos		Monócitos		Eosinófilos	
	Média	%	Média	%	Média	%	Média	%	Média	%
RN	9,8	52	1,75	9,2	5,5 (2,0-11,5)	31	1,1 (0,02-3,1)	5,8	0,45 (0,05-1)	2,4
1 a	3,2 (1,0-8,5)	28	0,35	3,1	7 (4,0-10,5)	61	0,55 (0,06-1)	4,8	0,3 (0,05-0,7)	2,6
4 a	3,5 (1,5-7,5)	30	0,27 (0-1,0)	3,0	4,5 (2,0-8,0)	50	0,45 (0-0,8)	5,0	0,25 (0,02-0,065)	2,8
6 a	4,0 (1,5-7,0)	40	0,25 (0-1,0)	3,0	3,5 (1,5-7,0)	42	0,4 (0-0,8)	4,7	0,23 (0-0,65)	2,7
10 a	4,2 (1,8-7,0)	50	0,24 (0-1,0)	3,0	3,2 (1,5-6,5)	31	0,35 (0-0,8)	4,3	0,2 (0-0,6)	2,4
14 a	4,2 (1,8-7,0)	53	0,24 (0-1,0)	3,0	2,9 (1,2-5,8)	37	0,38 (0-0,8)	4,7	0,23 (0-0,5)	2,5

Fonte: FERRAZ, M.H.C. Pediatria Ambulatorial. 1998. p. 837.

Série Branca – Contagem global x $10^9/L$ (média abrangendo 95% dos valores encontrados na população mundial).

Idade	Contagem Global (média)	Varição
RN (a termo – 0 dia)	18	10,0 – 26,6
1 ano	12	6,0 – 18,6
4 a 7 anos	10	5,0 – 15,0
8 a 12 anos	9	4,5 – 13,5

Fonte: FERRAZ, M.H.C. Pediatria Ambulatorial. 1998. p. 837.

PLAQUETAS: 150.000 – 450.000

Fonte: FERRAZ, M.H.C. Pediatria Ambulatorial. 1998. p. 837.

ANEXO B

TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COORDENADORIA DE ATIVIDADES ACADÊMICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 17/12/2004, o projeto de pesquisa **"Perfil clínico e epidemiológico dos casos Autóctones de Leishmaniose Visceral na Infância, internados no Hospital Universitário João de Barros, no período de janeiro de 1993 à dezembro de 2003, Belém -Pá"**, desenvolvido por Augusto Cesar da Costa de Almeida, Victor Hugo Guerreiro Américo Gomes e Yuri Ferreira Tabosa, sob a Orientação do Prof. José Barletta Crescente, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo nesta instituição.

Belém, 17 de dezembro de 2004


DR. EDUARDO LEITÃO MAIA DA SILVA

CRM 1997

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/ HUIBB