

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

**LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA EM CRIANÇAS
INTERNADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO, BELÉM-PA:
OUTUBRO DE 2004 A MARÇO DE 2006**

Doutorandas:

Karina de Nazaré Ferreira de Araújo

Lorena Mota Wanderley

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita de Cassia Costa Monteiro

**BELÉM – PARÁ
2007**

**KARINA DE NAZARÉ FERREIRA DE ARAÚJO
LORENA MOTA WANDERLEY**

**LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA EM CRIANÇAS
INTERNADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO, BELÉM-PA:
OUTUBRO DE 2004 A MARÇO DE 2006**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para a obtenção do Grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita de
Cassia Costa Monteiro

BELÉM-PARÁ

2007

KARINA DE NAZARÉ FERREIRA DE ARAÚJO
LORENA MOTA WANDERLEY

**LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA EM CRIANÇAS
INTERNADAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO, BELÉM-PA:
OUTUBRO DE 2004 A MARÇO DE 2006**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para a obtenção do Grau em Medicina pela
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita de
Cassia Costa Monteiro

BANCA EXAMINADORA:

1. _____

Nome / Instituição

2. _____

Nome / Instituição

3. _____

Nome / Instituição

Julgado em: ___/___/_____

Conceito: _____

BELÉM-PARÁ

2007

DEDICATÓRIA

À Deus por me ter concedido a vida e a minha maior riqueza: minha família.

Aos meus pais e irmão por se constituírem diferentemente enquanto pessoas, igualmente belos e admiráveis em essência, características que me auxiliaram na concretização deste sonho.

Aos familiares e amigos pelo carinho e confiança.

Karina Araújo.

À Deus, aos meus pais, familiares e amigos pelo amor, incentivo e compreensão.

Lorena Mota Wanderley.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua orientação e providência, conduzindo-nos sempre pelo caminho correto e permitindo a realização dos nossos projetos.

Aos nossos pais, com amor, admiração e gratidão pelo incentivo, paciência e incansável apoio ao longo do período de realização deste estudo.

À Dra. Maria Rita de Cassia Costa Monteiro pelo apoio, atenção, paciência e orientação, elementos fundamentais para a realização deste estudo.

À Dra. Rosineide Duarte, por ter colaborado de forma prestativa com a realização deste estudo no setor de Pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto.

À Sra. Vilma Costa Barros que sempre gentilmente nos auxiliou e nos orientou na revisão bibliográfica.

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

As autoras.

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

Bertolt Brecht

RESUMO

A leishmaniose visceral americana (LVA), doença muito prevalente na faixa etária pediátrica, representa um risco para esta população, uma vez que pode evoluir para a forma potencialmente grave se não tratada de maneira apropriada. Considerando a importância sempre presente em conhecer o estado atual da doença, em crianças, optou-se em realizar esta investigação, cujo objetivo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico de crianças com LVA internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), Belém, Pará, no período de outubro de 2004 a março de 2006. Foi realizado um estudo descritivo do tipo transversal, em crianças com idade até 12 anos internadas na enfermaria de pediatria do HUJBB, com diagnóstico confirmado da doença e sem tratamento prévio. Os dados foram obtidos a partir da aplicação de um questionário padrão aos seus responsáveis, sendo algumas informações coletadas a partir da revisão de prontuários dos pacientes. A todos foi solicitado que assinassem um termo de consentimento livre e esclarecido. Este trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos. Constituíram a presente amostra 83 pacientes, sendo 53,0% (44/83) do sexo masculino e, quanto a faixa etária, o maior grupo foi de 1 a 3 anos, com 58,0% (48/83) participantes. Todos os pacientes procediam do estado do Pará e os municípios com maior número de casos foram Mocajuba e Moju, com 10,8% (9/83), cada. De janeiro a dezembro de 2005, a maior concentração de casos ocorreu no mês de agosto, com 13 internações. Detectou-se que 66,3% (55/83) dos participantes tiveram contato com algum animal envolvido na cadeia de transmissão da doença, antes do início dos sintomas. Dentre as manifestações clínicas predominaram, em mais de 90% dos casos, a febre, a hepatoesplenomegalia e o aumento do volume abdominal. A anemia esteve presente em 100% dos pacientes. O método de confirmação diagnóstica mais utilizado foi o mielograma, que mostrou a presença de *leishmania* em 84,0% (59/71), seguido pela reação de imunofluorescência indireta, com 61,2% (51/83) dos casos. Os resultados deste estudo mostram que a doença mantém sua história natural clássica. O conhecimento do quadro clínico mais freqüente da doença, assim como os locais de possível maior ocorrência da doença, são dados que sempre devem ser lembrados no diagnóstico diferencial das síndromes febris acompanhadas de hepatoesplenomegalia, especialmente em crianças procedentes de zona rural.

Palavras chaves: leishmaniose visceral, perfil clínico e epidemiológico, leishmania.

ABSTRACT

The American Visceral Leishmaniasis (AVL), a very prevalent disease among the pediatric age group, represents a risk to this population, since it can evolve to the potentially serious form if not treated appropriately. Considering the always present importance of the knowing the actual state of the disease in kids, this investigation was chosen to be made, whose objective was to describe the clinic-epidemiologic profile of children with AVL admitted to João de Barros Barreto University Hospital (HUIBB), between October 2004 and March 2006. A descriptive study of the transversal type was conducted in kids with ages up to 12 years old admitted to the pediatric infirmary of HUIBB, with confirmed diagnosis of the disease and no previous treatment. The data were gathered from a standard questionnaire applied to the children's caretakers, with some information also being gathered through reviews of the patients' records. A free and clear consent term was asked to be signed by all involved. This work was approved by a Human Research Ethics Board. The present sample consisted of 83 patients; of these 53,0% (44/83) were male. According to the age group, the predominance was among 1-3 years old, representing 58,0% (48/83) subjects. All patients came from the state of Pará, and the towns with more cases were Mocajuba and Moju, with 10,8% (9/83) cases each. From January to December 2005, most cases occurred in August, with 13 admittances to the Hospital. It was detected that 66,3% (55/83) of the subjects had contact with animals involved in the transmission chain of the disease before the appearance of the symptoms. Fever, hepatosplenomegaly and the increase of abdominal volume predominated among the clinical manifestations in more than 90% of the cases. Anemia was present in 100% of the cases. The most used diagnosis confirmation method was the mielograma, which diagnosed the presence of *leishmania* in 84% (59/71) of the cases, followed by the indirect immunofluorescence reaction, with 61,2% (51/83) of them. The results of this study show that the disease maintains its classic natural history. Knowledge of the most frequent clinical of the disease of the American Visceral Leishmaniasis, as well as of the possible locations of disease occurrence, is information that must always be remembered for the differential diagnosis of feverish syndromes accompanied by hepatosplenomegaly, especially in minors originated from rural zones.

Keywords: visceral leishmaniasis, clinical and epidemiological profile, leishmania.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	16
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	HISTÓRICO	19
3.2	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	20
3.3	AGENTE ETIOLÓGICO	23
3.4	VETOR	25
3.5	RESERVATÓRIO	27
3.6	TRANSMISSÃO	27
3.7	PATOGENIA E IMUNIDADE	28
3.8	PATOLOGIA	29
3.8.1	– Medula Óssea	29
3.8.2	– Fígado	29
3.8.3	– Baço	30
3.9	ASPECTOS CLÍNICOS	30
3.10	DIAGNÓSTICO	33
3.11	TRATAMENTO	36
3.12	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	37
3.13	RELAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL/VIH	39
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	40
5	RESULTADOS	50
6	DISCUSSÃO	58
7	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	64

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APÊNDICE A

APÊNDICE B

ANEXO A

ANEXO B

ANEXO C

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição anual de casos de LV no Brasil, 1987-2004 _____	21
Figura 2 - Distribuição anual de casos de LVA no Pará, 2001-2006 _____	23
Figura 3 - Formas promastigotas de <i>Leishmania</i> sp desenvolvidas em meio de cultura _____	24
Figura 4 - Formas amastigotas de <i>Leishmania</i> sp em medula óssea _____	25
Figura 5 - <i>Lutzomyia longipalpis</i> _____	26
Figura 6 - Distribuição por faixa etária dos pacientes atendidos com leishmaniose visceral americana no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará _____	51

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Distribuição por faixa etária dos pacientes atendidos com leishmaniose visceral americana no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará _____ 51
- Tabela 2** - Distribuição por sexo dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará _____ 52
- Tabela 3** – Distribuição da renda familiar dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006 Belém, Pará _____ 52
- Tabela 4** - Municípios de procedência de 83 crianças com LVA internadas no HUIBB em Belém – PA, outubro de 2004 a março de 2006 Belém, Pará _____ 53
- Tabela 5** - Distribuição por ano do número de internações por LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006 Belém, Pará _____ 54
- Tabela 6** - Distribuição das crianças internadas com LVA no HUIBB que tiveram contato com animais domésticos e silvestres antes das primeiras manifestações da doença _____ 54
- Tabela 7**- Distribuição das manifestações clínicas dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006 Belém, Pará _____ 55
- Tabela 8** - Demonstração de pancitopenia no hemograma dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março 2006 Belém, Pará _____ 56
- Tabela 9** - Distribuição dos métodos laboratoriais específicos utilizados para confirmação diagnóstica de LVA em crianças internadas no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006 Belém, Pará _____ 57

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS - Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT – Alanina aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
CPqRR – Centro de Pesquisa René Rachou
DP - Desvio padrão
Elisa - *Enzyme Lynke Immunosorbent Assay*
FUNASA - Fundação Nacional de Saúde
g – gramas
GM-CSF – Fator estimulador de colônia granulócito macrófago
HUIBB - Hospital Universitário João de Barros Barreto
IDRM - Intradermorreação de Montenegro
IEC - Instituto Evandro Chagas
IL - Interleucina
INF- γ - Interferon gama
LACEN – Laboratório de saúde pública
LVA - Leishmaniose visceral americana
mg - miligramas
ml - mililitros
NK - *Natural Killer*
NNN - *Novy-MacNeal-Nicolle*
OMS - Organização Mundial de Saúde
PA - Pará
PVCLV - Programa de vigilância e controle da leishmaniose visceral
RIFI – Reação de imunofluorescência indireta
SEB – Sistema de ensino brasileiro
SER - Sistema retículo endotelial
SFM - Sistema fagocítico mononuclear
SUCAM - Superintendência de Campanha de Saúde Pública
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
Th - *T helper*
UNAIDS – Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS
VIH – Vírus da imunodeficiência humana



1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral americana (LVA) está entre as seis endemias mundiais classificadas de prioridade absoluta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em decorrência de seu caráter endêmico em várias regiões do mundo (BADARÓ e DUARTE, 2006; BRASIL, 2006). O número de casos novos da doença é de aproximadamente 500.000/ano e estima-se que 12 milhões de pessoas estejam infectadas no mundo (WHO, 2006).

A LVA ou “calazar americano” é uma doença não contagiosa, de caráter infeccioso e de evolução crônica. Também é conhecida como “febre dum dum”, “doença do cachorro” ou “calazar americano” (BRASIL, 2006). Foi considerada, em princípio, uma zoonose restrita a áreas rurais e silvestres. No Brasil, recentemente vem se expandindo para áreas urbanas de médio e grande porte tornando-se um progressivo problema de saúde pública no país (GURGEL et al., 2005; BRASIL, 2005a).

O agente causal desta doença nas Américas é um protozoário do gênero *Leishmania*, da espécie *Leishmania (Leishmania) chagasi*. É transmitido pela picada de um inseto flebotomíneo, a *Lutzomyia longipalpis*, conhecido como mosquito palha (MENDES et al., 2000; GONTIJO e MELO, 2004; BADARÓ e DUARTE, 2006).

É uma doença debilitante, caracterizada pela infecção do sistema fagocítico mononuclear (SFM) pelo protozoário *L. (L.) chagasi*. A infecção é expressa por episódios febris associados a hepatoesplenomegalia grave, emagrecimento, anemia, micropoliadenia, podendo ocorrer manifestações intestinais e fenômenos hemorrágicos (BADARÓ e DUARTE, 2006).

A partir da década de 1980 o comportamento da LVA vem modificando seus padrões epidemiológicos, com nítida expansão geográfica, inclusive no contexto de um processo de urbanização, delineando uma tendência de crescimento resultante de processos externos ao setor de saúde (MENDES et al., 2000; BRASIL, 2006), tais como urbanização acelerada, sem adequada infra-estrutura urbana, alterações do meio ambiente (desmatamento), ampliação de fronteiras agrícolas, processos migratórios e grandes obras de infra-estrutura, como rodovias e hidroelétricas, e não disponibilidade de instrumentos de prevenção mais efetivos (BRASIL, 1999; BRASIL, 2002).

Na Amazônia, a disseminação da doença está relacionada a vários destes fatores, como a degradação ambiental, o que vem facilitando a proliferação do vetor. Desta forma, em áreas como Santarém, município considerado o foco mais importante no estado do Pará, a doença ocorre tanto em áreas rurais, quanto urbanas (SILVEIRA et al., 1997 e COELHO, 2003).

Tendo em vista o aumento do número de casos de LVA no Brasil, nas últimas duas décadas, o seu crescimento em áreas urbanas, a elevação da sua letalidade quando associada a outras doenças e o seu grande número de internações (MENDES et al., 2000; MUDANÇAS no controle..., 2001; BRASIL, 2002), é necessário que, com frequência, sejam atualizadas as características da população acometida.



2 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Descrever o perfil clínico e epidemiológico de crianças com diagnóstico de leishmaniose visceral americana internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), no período de outubro de 2004 a março de 2006.

Objetivos específicos:

- Investigar os aspectos sócio-demográficos da população de estudo;
- Descrever as manifestações clínicas presentes nessa população;
- Descrever os resultados dos exames laboratoriais inespecíficos realizados no grupo investigado.
- Descrever os resultados dos exames laboratoriais específicos realizados na população de estudo.



3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

A leishmaniose visceral foi descrita na Grécia, em 1835, quando então era denominada “ponos” ou “hapoplinaikon”. Na Índia, em 1869, recebeu o nome “kala-jwar” que quer dizer “febre negra” ou “kala-azar”, que significa “pele negra”, em virtude do aumento da pigmentação da pele ocorrido durante a evolução da doença (CABRERA, 1999).

Em 1900, William Leishman identificou um protozoário no baço de um soldado que faleceu na Índia, em decorrência de uma febre local conhecida como “febre dum dum” ou “kala-azar”. Suas anotações não foram publicadas até 1903, quando Donovan encontrou o mesmo parasita em outro paciente. Ainda no mesmo ano, Laveran e Mesnil descreveram o protozoário com o nome de *Piroplasma donovani*. Leonard Rogers, em 1904, foi o primeiro a conseguir cultivar o parasita e observou que nas culturas ele era visto sob a forma flagelada. Patton, em 1907, observou as formas leishmanias (amastigotas) em monócitos e as formas leptomonas (promastigotas) no intestino de insetos que alimentavam-se de sangue dos pacientes com LVA (CABRERA, 1999).

Na América do Sul, o primeiro registro de LVA data de 1913, no Paraguai, quando ainda só havia suspeita da existência da doença nesse país. O paciente era um imigrante italiano que vivera muitos anos em Santos (São Paulo) e, após viajar para Mato Grosso, adoeceu, vindo a falecer. Foi então levado ao Paraguai e submetido à necropsia (BRASIL, 2003). Naquela ocasião, foram achados por Mignome, corpúsculos semelhantes a leishmanias em peça anatômica desse paciente. Mas em 1926, Mazza e Cornejo confirmaram dois casos autóctones de LVA em crianças no norte da Argentina (BRASIL, 2006; CABRERA, 1999).

No Brasil, a LVA foi confirmada por Henrique Penna, um patologista do Instituto Oswaldo Cruz, em 1934, ao realizar exame histopatológico em 40.000 amostras de fígado de doentes que julgava serem portadores de febre amarela, surgindo então os primeiros registros da doença neste país, uma vez que 41 casos de LVA foram comprovados parasitologicamente, a maioria procedente do nordeste. Surpreendentemente, três desses casos eram do estado do Pará, procedentes dos municípios de Abaetetuba e Moju (PARAENSE, 2006).

Em 1936, o médico Evandro Chagas descreveu o primeiro caso de LVA *in vivo*. Naquele mesmo ano ele presidiu a primeira comissão nacional de investigação sobre leishmaniose visceral no Brasil (CHAGAS, 1937). No ano seguinte, o agente infeccioso da doença foi denominado de *L. (L.) chagasi* em sua homenagem (PARAENSE, 2006).

3.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Conforme a OMS, as leishmanioses ocupam o segundo lugar dentre as doenças tropicais, perdendo somente para malária. Está presente nos quatro continentes: América, Europa, África e Ásia, abrangendo 88 países, sendo 22 no continente americano e 16 na Europa. A cada ano, cerca de 12 milhões de pessoas são infectados por uma das formas da doença, cutânea ou visceral, causando 1 a 2 milhões de novos casos, sendo que 500 mil são a forma visceral da doença (WHO, 2006; OPAS, 1996).

É freqüente em países em desenvolvimento, sendo endêmica em muitos deles, como Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil, além de ser responsável por um expressivo número de óbitos. Em 2001, ocorreram em decorrência da doença 59.000 mortes no mundo (DAVIES et al., 2003; GUERIN, 2002; SUNDAR et al., 2004).

A LVA é altamente prevalente nas Américas e neste continente está distribuída em cerca de 12 países, desde o México até a Argentina, sendo o Brasil o responsável por mais de 90% dos casos (WHO, 2006). A região nordeste, na década de 1990, era responsável por mais de 90% destas ocorrências. Ao final desta década e início do século XXI, vem-se observando uma redução no nordeste, atualmente com 77% dos casos notificados no país. Com dois terços destes ocorrendo nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão, e Piauí (OPAS, 1996; BRASIL, 2006; PASTORINO et al., 2002).

Assim, vem sendo observado que a epidemiologia da leishmaniose visceral no Brasil assumiu um caráter endemoepidêmico, decorrente desta provável urbanização da doença, principalmente, nas periferias dos grandes centros urbanos (WALDMAN, SILVA e MONTEIRO 1999; BRASIL, 2006). As transformações no meio ambiente provocadas pelo intenso processo migratório, por pressões econômicas e sociais, a pauperização conseqüente de distorções na distribuição de renda, o processo de urbanização crescente, o esvaziamento rural e

as secas periódicas acarretaram a expansão das áreas endêmicas e o aparecimento de novos focos, proporcionando uma redução do espaço ecológico da doença, facilitando a ocorrência de epidemias, como a ocorrida em 2000, evidenciada na figura 1 (WALDMAN, SILVA e MONTEIRO, 1999; BRASIL, 2003; BRASIL, 2006).

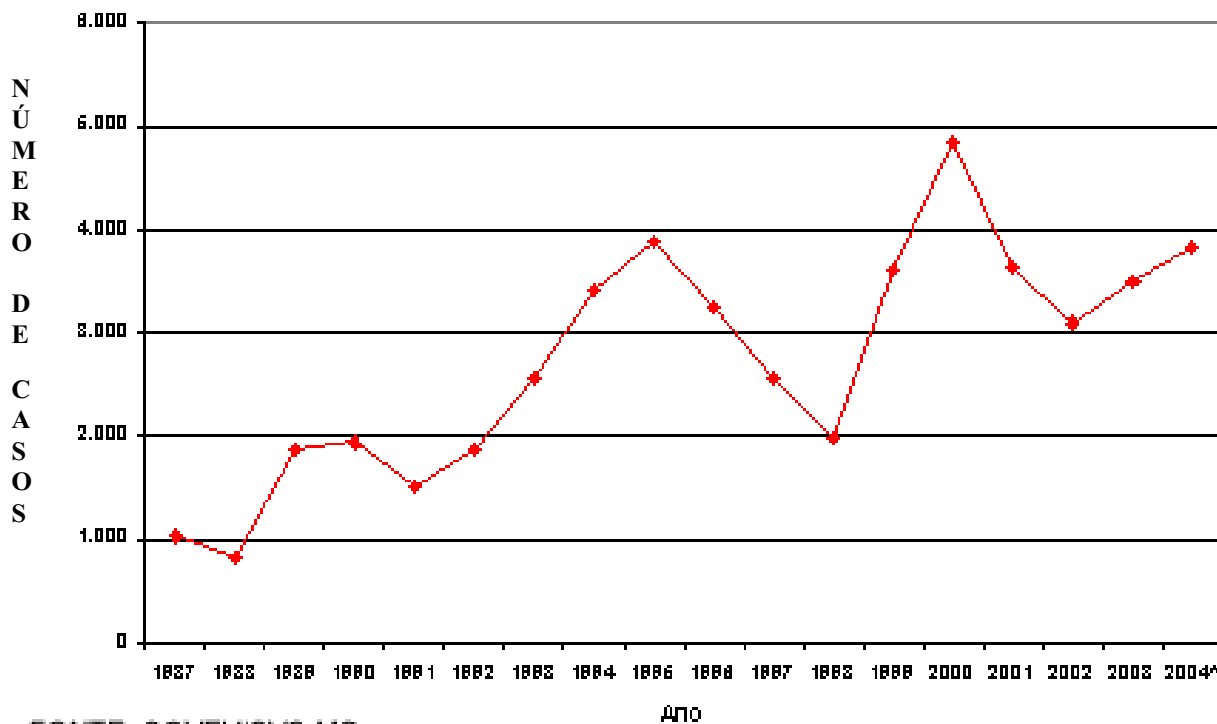


Figura 1 - Distribuição anual de casos de LV no Brasil, 1987- 2004.

Na região Amazônica do Brasil, a leishmaniose visceral é encontrada em três estados: Pará, Tocantins e Roraima (SILVEIRA et al., 1997).

A maioria dos estudos estão concentrados no estado do Pará, em decorrência dos principais autores serem desta região, neste estado, a situação epidemiológica da doença não apresentou muitas alterações desde os estudos iniciais, em 1934, com Henrique Penna, até a década de 1980. Nas três décadas seguintes após a identificação dos primeiros casos, somente 30 foram diagnosticados, posteriormente houve um período de 14 anos sem registro de casos humanos. Entretanto, a partir do final da década de 1980 pesquisadores do Instituto Evandro Chagas (IEC)¹, voltaram a identificar a ocorrência da doença (PARAENSE, 2006).

¹ Instituto Evandro Chagas (IEC), localizado na cidade de Belém, criado em 10 de novembro de 1936, antes denominado “Instituto de Patologia Experimental do Norte”.

Os registros mais consistentes da ocorrência de LVA, no Pará, datam do ano de 1980, quando se permitiu vislumbrar uma nova situação epidemiológica, a partir deste momento, até o ano de 1983, ocorreram 16 casos, distribuídos por 5 municípios: 3 em Santarém, 2 em Cachoeira do Arari, 2 em Pontas de Pedras, 1 em Soure e 8 em Salvaterra (BRAUN, 2000).

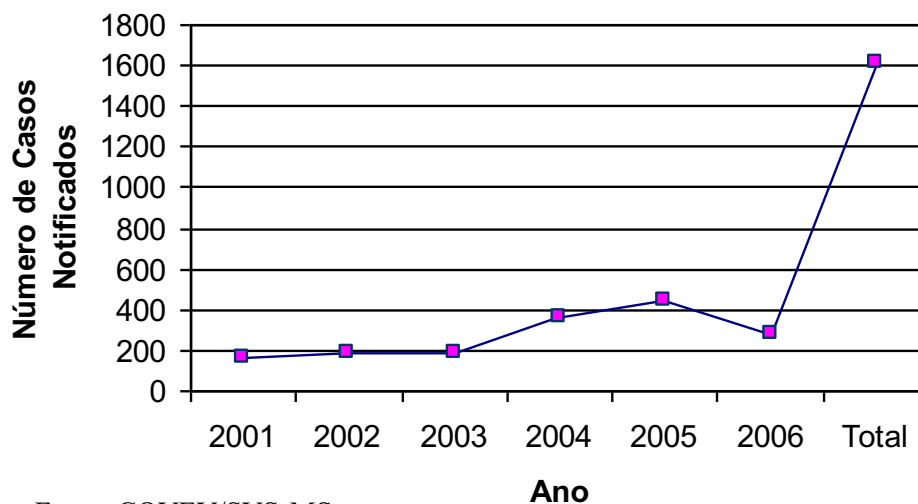
A partir de 1984, a situação alterou-se bastante, ocorrendo inclusive um surto da doença no município de Santarém, onde foram diagnosticados 94 casos humanos, sendo que destes, 85 (90,4%) foram registrados em área urbana da periferia da cidade. Além dos casos humanos, também foram identificados cães infectados e a presença de *Lutzomyia longipalpis* no município (BRAUN, 2000).

Em consequência da situação, em 1984, foi criado um Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), sob a coordenação da então Superintendência de Campanha de Saúde Pública (SUCAM), atual Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), e que teve a participação de várias instituições de saúde, inclusive do IEC (CABRERA, 1999). Com este programa foram implantadas medidas de controle na área do foco epidêmico de Santarém, provocando uma queda na sua incidência até 1987, mas que logo voltou a subir, ao mesmo tempo em que se registrou casos nos municípios vizinhos como Monte Alegre e Itaituba, e em outros como Igarapé Miri e Moju (BRAUN, 2000).

Em 1989 registraram-se mais 9 casos procedentes de Igarapé Miri, onde também foi instalado o programa de controle passando-se a verificar nos anos seguintes, a ocorrência cada vez maior de casos humanos neste município, assim como em Moju, Abaetetuba e posteriormente Cametá, configurando-se nessa região uma área endêmica de proporções crescentes com a intensificação de registros de casos nos anos mais recentes. Em 2003, dos 226 casos confirmados no Pará, 50% foram registrados nos municípios de Cametá, Tomé-Açu, Santarém e Moju (BRASIL, 2005b). Na Ilha do Marajó, especialmente no município de Salvaterra, a doença vem incidindo com relativa frequência, desde 1993 até os dias atuais (LEISHMANIOSE visceral, 2006).

No Pará, a LVA está presente em cerca de 20% de seus municípios, com ocorrência média, nos últimos 3 anos, de 266 casos autóctones/ano (PEREIRA, 2003). O que demonstra que a doença no estado, antes esporádica e restrita a áreas rurais nas proximidades de florestas, com características de um padrão epidemiológico da chamada leishmaniose visceral

silvestre vem apresentando mudanças significativas, num franco processo de expansão e tendência à urbanização tornando a situação preocupante pela grande relevância para a saúde do estado (PEREIRA, 2003) (Figura 2).



Fonte: COVEV/SVS-MS

Figura 2 - Distribuição anual de casos de LVA no Pará, 2001-2006.

3.3 AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico da leishmaniose visceral é um protozoário classificado taxonomicamente como da ordem Kinetoplastida, da família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, do subgênero *Leishmania*. Está incorporado ao complexo *donovani* que tem três espécies causadoras de doença no homem: *Leishmania (Leishmania) donovani*, *Leishmania (L.) infantum* e *L. (Leishmania) chagasi*. As três espécies ocorrem em regiões distintas e correspondem a diferentes tipos epidemiológico da doença (WHO, 2006).

A *Leishmania (L.) donovani* causa uma antroponose que ocorre na Índia e na China Oriental, responsável pela forma visceral em adultos jovens e leishmaniose dérmica pós-calazar em adultos. O homem é aparentemente o único reservatório e o parasito é isolado do sangue dos pacientes em 90% dos casos (DAVIES et al., 2003; SUNDAR et al., 2004).

A *Leishmania (L.) infantum* é o responsável por uma zoonose, cujos principais reservatórios são o cão, o chacal e roedores, que ocasionalmente é transmitida ao homem, causando a forma visceral em crianças, em países da bacia do Mar Mediterrâneo (Europa, norte da África e noroeste da China) (BRASIL, 2006).

A *Leishmania (Leishmania) chagasi*, protozoário responsável pela infecção no Novo Mundo, é um parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), que se apresenta de duas formas: uma flagelada ou promastigota e outra aflagelada ou amastigota (ARRUDA NETO, 1994).

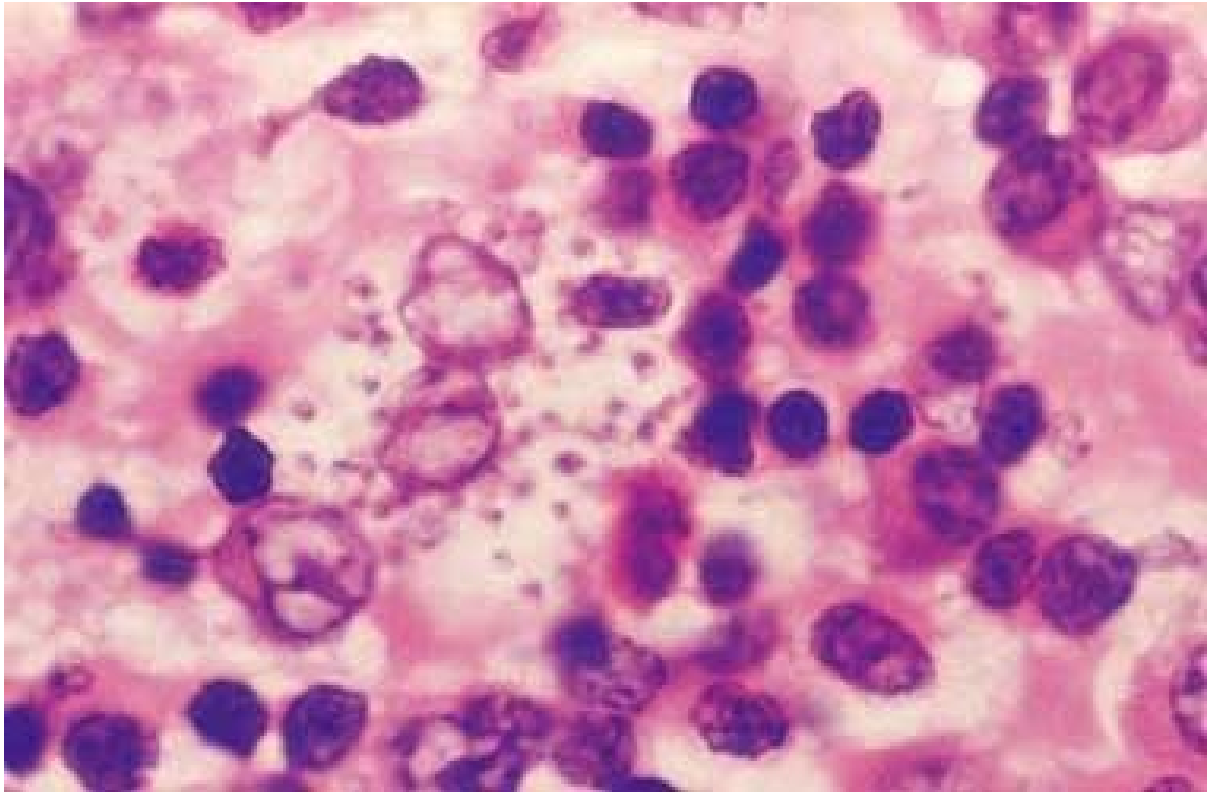
A forma promastigota (Figura 3) tem um formato fusiforme e apresenta duas extremidades afiladas, com um flagelo na porção anterior. Mede em torno de 10 micrometros (μm) de comprimento, por $2,5\mu\text{m}$ de largura; é encontrada no tubo digestivo dos vetores flebotomíneos e em meio artificial de cultura. Também é esta forma que é inoculada na pele do hospedeiro vertebrado e que chega aos macrófagos. As formas promastigotas internalizam-se nos macrófagos, mais especificamente no interior do vacúolo parasitóforo, transformando-se em amastigotas (BADARÓ e DUARTE, 2006).



Fonte: WHO/2006.

Figura 3 - Formas promastigotas de *Leishmania* sp desenvolvidas em meio de cultura.

As formas amastigotas (Figura 4) têm aspecto ovóide ou arredondado e são desprovidas de flagelo; podem ser encontradas no interior da células do SFM dos vertebrados e medem cerca de 3 a 5µm de comprimento por 2 a 3µm de largura (BADARÓ e DUARTE, 2006).



Fonte: WHO/2006.

Figura 4: Formas amastigotas de *Leishmania* sp em medula óssea

3.4 VETOR

O *Lutzomyia longipalpis* é o principal e mais importante vetor da LVA no continente americano (MARASSÁ et al., 2006); é um díptero da família Psychodidae, conhecido genericamente por flebotomídeo (REY, 2000). No Brasil encontra-se distribuído na maioria dos estados, sendo observado nas regiões nordeste, norte, sudeste e centro-oeste (BRASIL, 2006).

Este inseto mede cerca de 3 milímetros (mm) de comprimento (Figura 5), é sensível à luz solar direta e ao calor, sendo conhecido na região Amazônica como “tatuquira”. A fêmea alimenta-se de sangue e costuma entrar em atividade uma hora após o crepúsculo até por volta das 23:00horas. Em um período de cerca de oito dias, ocorre o desenvolvimento dos ovários até

a ovoposição, sendo a longevidade desses insetos em torno de 45 a 60 dias (ATHAYDE, 2003; REY, 2000).



Fonte: WHO/2006.

Figura 5 - *Lutzomyia longipalpis*

Na Amazônia, nos primeiros meses do ano é comum ocorrer um maior incremento na população de flebótomos, em decorrência da maior precipitação das chuvas. Esses insetos, segundo estudos de laboratório, levam em média 30 dias para evoluírem de ovo a inseto adulto, sendo que cada fêmea tem capacidade aproximada de quatro repastos (PEREIRA, 2005; LAINSON e RANGEL, 2005).

No Brasil, duas espécies de flebotomíneos estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. A primeira é considerada a principal transmissora da *L. (L.) chagasi* no Brasil (BARATA et al., 2005) e, atualmente, a *Lutzomyia cruzi* foi incriminada como vetor no estado de Mato Grosso do Sul (BRASIL, 2003).

3.5 RESERVATÓRIO

No Brasil, assim como em outros países do Novo Mundo, a leishmaniose visceral pode ser considerada uma zoonose de canídeos. Dependendo das características ecológicas da área e do tipo de hospedeiro canídeo, silvestre (raposa) ou doméstico (cachorro), a doença pode ser classificada do ponto de vista epidemiológico como: leishmaniose visceral silvestre e leishmaniose visceral doméstica ou peridoméstica (MONTEIRO et al., 2005; BRASIL, 2006; SILVEIRA et al., 1997).

No primeiro caso, o ciclo epidemiológico envolve o homem, um canídeo silvestre (raposa) e o vetor. Esse padrão epidemiológico ocorre comumente na região Amazônica, onde os principais focos da doença estão associados a uma enzootia de *Leishmania (L.) chagasi* na raposa do campo (*Cerdocyon thous*) (BRASIL, 2006; SILVEIRA et al., 1997).

No segundo caso, o ciclo envolve o homem, o cão doméstico (*Canis familiaris*) e o vetor. Este é o padrão mais típico do nordeste, onde o cão representa a principal fonte de infecção para o flebotomíneo (SILVA, A. R. et al., 1997). No entanto, esse padrão epidemiológico pode também ser evidenciado em algumas situações na região Amazônica, onde as mudanças no ecossistema causadas pelo homem favorecem a ocorrência desse padrão (BRAUN, 2000; SILVEIRA et al., 1997).

3.6 TRANSMISSÃO

No Brasil, a leishmaniose visceral é transmitida ao homem - hospedeiro vertebrado -, pela picada do flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, o qual, ao alimentar-se introduz saliva no hospedeiro, contendo um peptídeo que atua como vasodilatador e fator inibidor da atividade do macrófago contribuindo, desta forma, para a penetração da promastigota da *Leishmania (L.) chagasi* no hospedeiro (LOPES e TAVARES, 2000).

Além da picada do flebotomíneo, a infecção pode ser transmitida por através de transfusões sanguíneas, relações sexuais, transplantes de órgãos, excretas de cães e, inclusive, congenitamente (MEINECKE et al., 1997).

3.7 PATOGENIA E IMUNIDADE

As formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos com a ajuda de duas moléculas que estão presentes na superfície do parasita, que são: glicoproteína 63 e uma glicofosfoglicose. No interior dos macrófagos transformam-se em amastigotas, iniciando então sua multiplicação por sucessivas divisões binárias e quando estes estão densamente parasitados, rompem-se liberando estas formas na corrente sanguínea que serão fagocitadas novamente (BADARÓ e DUARTE, 2006).

A LVA caracteriza-se por um acometimento do SFM, onde as *leishmanias* se reproduzem e se disseminam. Ocorre hipertrofia e hiperplasia dos órgãos do SFM, devido uma reação do organismo aos parasitas. Existe também a participação do interstício de diversos órgãos no processo da doença, o qual é marcado com alterações dos seus componentes fibrilares, celulares, da matriz extracelular, além da presença de infiltrado inflamatório e reação vascular (BADARÓ e DUARTE, 2006).

A acentuada alteração na imunidade celular é uma característica marcante da leishmaniose visceral. A *leishmania* é um parasita obrigatoriamente intracelular de macrófagos, porém sabe-se que anticorpos presentes no soro são capazes de lisar formas promastigotas via ativação do complemento; portanto, deve existir uma maneira, ainda não confirmada, pela qual essas formas conseguem escapar desse poder lítico, conseguindo penetrar no macrófago, onde se multiplicam em formas amastigotas. Julga-se que o próprio parasita induza ao não reconhecimento da forma amastigota pelos linfócitos T, mesmo quando presente em quantidade normal (LOPES e TAVARES, 2000; BADARÓ e DUARTE, 2006).

A imunidade celular é caracterizada pela expansão de subtipos de linfócitos CD4+ que produzem dois padrões de resposta ao hospedeiro: a resposta T *helper*-1 (Th1), que está relacionada com a produção de interferon gama (INF- γ) e interleucina-2 (IL-2), os quais promovem resolução da infecção; e a resposta T *helper*-2 (Th2), que está relacionada com a produção de IL-4 e IL-10 e disseminação da infecção (LOPES e TAVARES, 2000; BADARÓ e DUARTE, 2006).

A LVA está relacionada à deficiência de produção de IL-2 e INF- γ , portanto apresentam apenas o padrão de resposta T *helper*-2. Inicialmente a falta de produção de INF- γ pelas células

mononucleares do sangue periférico prediz a progressão da infecção para a forma clássica da LVA. Contudo, se houver grande produção de INF- γ , o paciente geralmente se mantém assintomático (LOPES e TAVARES, 2000; OLIVEIRA, 1998.; BADARÓ e DUARTE, 2006).

Além disso, a imunossupressão presente em pacientes com LVA colabora para os mesmos desenvolverem o padrão de resposta tipo Th2, onde a IL-4 seria a citocina responsável pela diferenciação do tipo de resposta, enquanto a IL-10 seria a citocina responsável pelo bloqueio da via Th1. Contudo, após uma redução da carga parasitária (terapêutica efetiva) ou através do controle natural da patologia, há uma substituição da resposta Th2 para Th1, sendo a IL-12 a citocina mais importante nessa transformação, tendo o INF- γ o papel inibidor da resposta Th2 e de ativador da ação macrofágica, levando a destruição do parasito (BADARÓ e DUARTE, 2006).

3.8 PATOLOGIA

3.8.1 Medula Óssea

As alterações ocorridas nos tecidos hematopoéticos caracterizam-se inicialmente por eritropoiese e granulocitopoiese normais, porém, nas fases avançadas da doença ocorre desregulação da medula óssea, levando a diminuição da produção celular. Geralmente a alteração hematológica mais importante é a anemia, que usualmente é normocítica e normocrômica e ocorre devido ao bloqueio de produção da medula, seqüestro esplênico ou hemólise imune (BADARÓ e DUARTE, 2006). Ocorre ainda a evidencia de hipocelularidade ou bloqueio granulocítico, sobretudo da linhagem neutrofílica. A série megacariocítica mostra-se normo ou hipocelular, porém hipoplaquetopênica (FERRAZ e DELGADO, 1998).

3.8.2 Fígado

Segundo Genaro (1997 apud GUIMARÃES, PIRES, MELO, 2002), existe um padrão típico de envolvimento hepático geralmente observado em pacientes com o quadro clínico clássico da doença (pancitopenia, hepatoesplenomegalia febril e hipergamaglobulinemia), caracterizado por dilatação dos sinusóides, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer que,

em geral, encontram-se densamente parasitadas por formas amastigotas de leishmania. Ocorre ainda a presença de infiltrado inflamatório difuso intralobular de linfócitos T e B, plasmócitos e macrófagos. Os hepatócitos podem exibir algum grau de tumefação, esteatose, atividade regenerativa, e raramente, necrose (BADARÓ e DUARTE, 2006). Este padrão representa uma resposta tecidual eficaz no sentido de controlar a infecção e evoluir para cura (BADARÓ e DUARTE, 2006; BADARÓ et al., 1998).

O padrão fibrinogênio está presente em pacientes com doença de longa duração ou após tratamento; apresenta como característica principal o aumento do espaço de Disse com ampliação da trama reticulínica e proliferação de fibras de colágeno, levando a fibrose nos espaços de Disse e entre os hepatócitos, conhecida como “cirrose de Rogers”. As células de Kupffer apresentam no seu interior as formas amastigotas e, quanto aos hepatócitos, encontram-se geralmente preservados (BADARÓ e DUARTE, 2006; BADARÓ et al., 1998).

3.8.3 Baço

A esplenomegalia é o achado mais importante na LVA, determinada pela hiperplasia das células do SFM e congestão dos sinusóides e dos cordões de Bilioth. O tamanho do baço, geralmente é proporcional a duração da doença. Pode também ocorrer áreas de infarto esplênico, inclusive a ruptura do órgão (GUIMARÃES, PIRES e MELO, 2002).

3.9 ASPECTOS CLÍNICOS

A LVA é uma síndrome clínica que apresenta algumas variantes quando se manifesta no hospedeiro humano, e que vão desde suas formas mais discretamente identificáveis até a doença clássica, com quadro clínico bem significativo (BADARÓ e DUARTE, 2006).

É classicamente dividida em quatro períodos:

O primeiro corresponde ao período de incubação, o qual apresenta variações que em alguns casos podem dificultar sua delimitação e é dependente de condições de susceptibilidade e

resistência do hospedeiro, todavia, varia em média entre um a quatro meses (SILVEIRA et al., 1997).

O período inicial tem duração em torno de 30-60 dias e ser de aparecimento súbito ou insidioso, com febre, de duração inferior a quatro meses, do tipo irregular, podendo ser acompanhada de adinamia, anorexia e emagrecimento, havendo manutenção do estado geral do paciente (SILVEIRA et al., 1997; PEARSON e SOUZA, 2001).

No período de estado há um agravamento do quadro, com febre variando entre 38°C e 40°C, sendo sempre diurna, intermitente, com um a dois picos febris diários, acompanhada de sudorese; nota-se palidez cutâneo-mucosa, linfadenopatia sistêmica, pele seca e áspera, alongamento dos cílios, queda de cabelo, estomatite e edema de membros inferiores, o qual pode chegar a anasarca (PEARSON e SOUZA, 2001). Há um aumento do diâmetro do abdome, evidenciando-se circulação venosa superficial, hepatoesplenomegalia com maior aumento do baço quando comparado ao fígado. Quadros diarréicos podem estar presentes, inclusive disenteriformes (GUERIN et al., 2002). Pode haver ainda a ocorrência de infecções bacterianas secundárias, especialmente em nível respiratório. O comprometimento cardiocirculatório, com manifestações como taquicardia, hipotensão arterial e sopro sistólico devem-se, principalmente, à anemia. Presença de derrame pleural, ascite, fenômenos hemorrágicos (epistaxe, equimoses, gengivorragias e petéquias) levam ao agravamento do prognóstico (SILVEIRA et al., 1997).

No período final, o paciente cursa com ascite volumosa, derrame pleural, hepatoesplenomegalia importante, hemorragias sistêmicas e infecções bacterianas secundárias, como: pneumonias, tuberculose, otites e gastroenterites, que contribuem para o agravamento do prognóstico, o que leva o paciente a apresentar um estado de caquexia extrema (SILVEIRA et al., 1997).

ALVA pode apresentar-se de forma assintomática e sintomática, esta última, conforme a história natural da doença é classificada como:

- **Forma oligossintomática**, caracterizada por sintomatologia leve ou sintomas inespecíficos, como febre baixa ou ausente, presença de hepatomegalia, esplenomegalia discreta e adinamia (BRASIL, 2006);

- **Forma (fase) aguda**, geralmente instala-se em um período de até dois meses, com sintomas mais expressivos, guardando semelhança com os quadros sépticos de patologias de etiologia bacteriana, em que estão presentes: febre elevada, acompanhada de intensa sudorese, tosse diarreia abundante. Também podem ocorrer alterações hematológicas discretas como epistaxe. O fígado, geralmente, apresenta-se normal e o baço não costuma ultrapassar 5 centímetros (cm), no entanto, é a esplenomegalia a primeira a se manifestar (BADARÓ e DUARTE, 2006).

- **Forma (fase) crônica ou clássica** é caracterizada pela sintomatologia arrastada, de evolução crônica, que pode durar de semanas a anos, ao longo dos quais o doente apresenta comprometimento do estado geral de forma progressiva. À medida que o organismo infectado sofre adaptações à infecção, surgem sintomas e sinais de intensidade variável, como febre, em geral, diária, em um ou dois picos, intermitente – que tende a aumentar em graus, até chegar a ser elevada, quando costuma estar acompanhada de sudorese intensa. Também estão presentes sintomas como adinamia, anorexia, perda de peso podendo chegar à caquexia, graves fenômenos hemorrágicos (gingivorragias, epistaxes, equimoses e petéquias), que agravam o prognóstico, assim como tosse, diarreia, linfadenomegalia sistêmica, pele seca e áspera, queda de cabelos e cílios, estomatite, distensão abdominal conseqüente a uma acentuada hepatoesplenomegalia e sintomas secundários como: edema de membros inferiores e circulação colateral abdominal, além de icterícia eventual (ARRUDA NETO e FARHAT, 1994; SILVEIRA et al., 1997). No Brasil, é raro o acometimento cutâneo tal como ocorre, especialmente, nos países do Velho Mundo, nestes casos, ocorrem manchas hipocrômicas que podem ser confundidas com a hanseníase, assumindo um aspecto de “rash” macular ou máculo-papular, este último ocorrendo durante ou após o tratamento (WHO, 2006). Os exames laboratoriais revelam anemia acentuada, pancitopenia, hiperglobulinemia e hipoalbumemia (BRASIL, 2002);

- **Forma (fase) refratária** corresponde a uma forma evolutiva da LVA clássica, na qual há ausência de resposta ou uma resposta parcial ao tratamento com antimoniais. Do ponto de vista clínico é a forma mais grave, ao se levar em

consideração o prolongamento da doença (BRASIL, 2005a; BRASIL, 2006). As complicações mais graves decorrem de distúrbios hematológicos e requerem tratamento hospitalar. Nesta forma deve-se empregar o uso de drogas alternativas para o tratamento específico (BRASIL, 2005a; BADARÓ e DUARTE, 2006).

3.10 DIAGNÓSTICO

Habitualmente é importante que se considere, para o diagnóstico da LVA, os aspectos epidemiológico, clínico e laboratorial que envolvem a doença (BADARÓ e DUARTE, 2006).

Na epidemiologia devem-se investigar viagens recentes dos pacientes para áreas endêmicas e convivência com cães e outros animais suspeitos de servir como reservatório da *Leishmania spp.* (BADARÓ e DUARTE, 2006).

Na clínica devem-se considerar todos os sintomas apresentados pelo paciente que caracterizem o quadro clínico da leishmaniose (BADARÓ e DUARTE, 2006).

Laboratorialmente, a LVA deve ser investigada com a realização de exames inespecíficos e específicos:

Exames inespecíficos:

- **Hemograma** – verifica-se anemia acentuada, normocítica e normocrômica, leucopenia, podendo chegar a níveis inferiores a $2.000 \text{ células/mm}^3$, com neutropenia e ausência de eosinófilos; as plaquetas chegam a atingir valores inferiores a $100.000 \text{ céls/mm}^3$. Desse modo é freqüente a observação de uma pancitopenia (BRASIL, 2006).
- **Aminotransferases** – encontram-se habitualmente aumentadas, quase sempre duas vezes em relação aos valores de normalidade (BADARÓ e DUARTE, 2006).
- **Proteínas totais e frações** - alterações das proteínas plasmáticas são características, encontrando-se níveis de albumina abaixo de 3,5g% e de globulinas elevadas a

patamares superiores a 5g%. Além disso, a inversão da relação albumina/globulina é característica (BADARÓ e DUARTE, 2006).

OBS: é comum o achado de exames laboratoriais normais nos pacientes oligossintomáticos (BADARÓ e DUARTE, 2006).

Exames específicos:

- **Parasitológico** - é o diagnóstico considerado padrão ouro e consiste na identificação de formas amastigotas em material biológico obtido da medula óssea, do linfonodo ou do baço. Preferencialmente é obtido por punção da medula óssea por ser um procedimento mais seguro, possuindo sensibilidade de 60,0 a 85,0%. A punção aspirativa esplênica é o método que oferece maior sensibilidade (90,0% - 95,0%) para demonstração do parasito, porém, apresenta restrições quanto ao procedimento, pelo risco de ruptura do órgão e hemorragias, devendo ser realizado em ambiente hospitalar e em condições cirúrgicas. A biópsia hepática a aspiração de linfonodos possuem sensibilidade inferior em relação aos métodos citados anteriormente (BRASIL, 2006; GUERIN et al., 2002; DAVIES et al., 2003). O material aspirado poderá ser examinado pelos seguintes métodos:
 - ◆ Exame direto: consiste na visualização de formas amastigotas do parasito no esfregaço, fixado em álcool metílico e corado pelos métodos de Giemsa ou Wright, Leishman ou Panóptico (BRASIL, 2006).
 - ◆ Isolamento em meio de cultura: consiste na transformação das formas amastigotas de *Leishmania sp.* em formas promastigotas quando inoculadas em meios de culturas especiais contendo ágar e sangue de coelho, como o *Novy-MacNeal-Nicolle* (NNN) (BRASIL, 2006).
 - ◆ Isolamento em animais susceptíveis: faz-se a inoculação de amostras de tecidos de pacientes com suspeita de LVA em hamsters (*Mesocricetus spp*), no entanto, este método não possui valor prático no diagnóstico da doença devido ao tempo prolongado para a obtenção do resultado, cerca de um a três meses (BRASIL, 2006).

➤ **Provas Imunológicas**

- ◆ Reação de imunofluorescência indireta (RIFI): tem sensibilidade em torno de 90%, com elevada especificidade - superior a 90% -, de fácil execução tendo como reagente o conjugado anti-humano marcado com fluoresceína, conhecido como “conjugado de Manguinhos”; é empregada para detectar de forma específica as imunoglobulinas humanas. Considera-se como positivas as amostras reagentes a partir da diluição de 1:80, sendo que títulos iguais a 1:40, com clínica sugestiva de LVA, recomenda-se a solicitação de nova amostra em 30 dias (BRASIL, 2006).
- ◆ Elisa (*Enzyme Lynked Immuno Sorbent Assay*): possui alta sensibilidade e é o método mais específico, dependendo do antígeno utilizado. Estudos mais recentes demonstram uma simplificação do Elisa usando o antígeno rK 39, altamente específico para detecção de anticorpos no sangue de pacientes com LVA, porém, é negativo em pacientes assintomáticos (BRASIL, 2006; BADARÓ e DUARTE, 2006).
- ◆ Intradermorreação de Montenegro (IDRM)² ou Teste de Leishmanina: consiste na injeção intradérmica de 0,1 mililitros (ml) do antígeno preparado com promastigotas de cultura e serve para avaliar o grau de sensibilização do hospedeiro contra o parasita; na LVA apresenta-se geralmente negativo durante o período de estado da doença não servindo então para seu diagnóstico (BRASIL, 2006).

➤ **Novos Métodos em Estudo**

No Centro de Pesquisa René Rachou (CPqRR), unidade da Fiocruz em Minas Gerais, está sendo testada uma técnica mais simples, rápida e barata de diagnóstico sorológico da LVA. A nova técnica, que já vem apresentando resultados extremamente satisfatórios, dispensa o uso de equipamentos sofisticados, pois, baseia-se na aglutinação direta da amostra do sangue usando o antígeno de *Leishmania* produzido por um laboratório holandês (SANTOS, 2006).

² IDRM: considera-se positiva a reação em que houve, no prazo de 48 a 72 horas, o aparecimento de uma endureção perceptível à palpação com diâmetro igual ou superior a 5mm.

3.11 TRATAMENTO

No Brasil há um protocolo nacional produzido pelo Ministério da Saúde, com recomendações para o tratamento da LVA que aborda, como droga de escolha, o antimônio pentavalente (antimoniato N-metilglucamina). Há dois tipos de antimônios pentavalentes que podem ser utilizados: o antimônio N-metilglucamina e o Stibogluconato de sódio, este último não comercializado no país (BRASIL, 2006).

A dose recomendada do antimônio de N-metilglucamina pelo MS é de 20 mg/Sb⁺⁵/Kg/dia, com limite máximo de três ampolas/dia, durante 30 dias. A droga é distribuída no Brasil em frascos de 5 ml que contém 1,5 gramas (g) do antimônio bruto, correspondente a 405 miligramas (mg) de Sb⁺⁵, assim, cada mililitro (ml) contém 81mg do Sb⁺⁵ (BRASIL, 2006).

A via utilizada na administração é a parenteral - intramuscular ou endovenosa -, com repouso após a aplicação. A dor local é o inconveniente da via intramuscular sugerindo-se, então, a alternância dos locais de aplicação, de preferência na região glútea. Na via endovenosa não há necessidade de diluição e a aplicação, com agulha fina (calibre 25x8) ou “scalp”, deve ser lenta, com duração de 5 minutos; esta é a via de escolha pelo fato das doses serem mais adequadas e não ter o inconveniente da dor local (BRASIL, 2006).

No caso de resistência ao antimônio de N-metilglucamina, indica-se o uso de drogas de segunda escolha. Estão incluídos nesta categoria o desoxicolato sódico de anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina-B-lipossomal - Ambisome® - e anfotericina-B-dispersão coloidal); as pentamidinas (sulfato e mesilato) e os imunomoduladores (interferon gama - INF- γ - ou o fator estimulador de colônia granulócito macrófago - GM-CSF). Com exceção das duas primeiras drogas, as demais encontram-se ainda em fase de validação (GUERIN et al., 2002; BRASIL, 2002; BRASIL, 2005a; BRASIL, 2006).

O desoxicolato sódico de anfotericina B (Fungizon®) tem como mecanismo de ação a ligação preferencial com esteróis (ergosterol ou episterol) presentes na membrana plasmática da *Leishmania*. É uma droga que está disponível na rede de saúde pública do Brasil e só deve ser utilizada em hospitais de referência. É administrado por via intravenosa, na dose de 0,5 a 1

mg/Kg/dia, em um período de 20 a 30 dias, atingindo uma dose total de 20 a 30 mg/Kg, neste período (BRASIL, 2006).

A pentamidina, relativamente eficaz na terapia da leishmaniose, é comercializada com o nome de Lomidina®, sendo útil em casos que não responderam aos antimoniais. A alta toxicidade desta droga também é fator limitante para o uso: hipoglicemia, hipotensão, alterações cardiológicas, nefrotoxicidade e, até mesmo, morte repentina foram descritas (RATH et al., 2003).

Mais recentemente foram introduzidos outros medicamentos para o tratamento da leishmaniose visceral americana em pacientes resistentes aos antimoniais, embora ainda não sejam utilizados regularmente no Brasil, um exemplo é o miltefosine (Impavido®), droga desenvolvida como um agente antitumoral. Em estudo recente no calazar indiano mostrou 95% de cura efetiva. Esta droga apresenta a vantagem de ser de uso oral e bem tolerada, embora seja potencialmente teratogênica, o que limita a sua utilização por grávidas e nutrizas (SUNDAR et al., 2004).

Outras drogas estão em fase de estudo, como a paromomicina e o sitamaquine. A paromomicina (também chamada aminosidine), antibiótico aminoglicosídeo ativo contra espécies de *leishmania in vitro* e *in vivo*, tem se mostrado efetiva contra a leishmaniose visceral. Estudos clínicos para testar a eficácia da paromomicina injetável têm sido realizados na Índia, onde o tratamento antimonial padrão não é muito efetivo e as taxas de mortalidade são altas (RATH et al., 2003).

Outro medicamento ainda utilizado no arsenal terapêutico é o alopurinol, vantajoso especialmente por sua administração oral e baixa toxicidade, porém há diversos casos relatados em que esta droga não foi eficaz no controle da infecção (GUERIN et al., 2002; WHO, 2002; RATH et al., 2003).

3.12 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

No Brasil, a SVS, órgão do Ministério da Saúde, responsável pela normatização das ações do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, promove as ações de campo (BRASIL, 2006).

O PVCLV atua com o objetivo de reduzir as taxas de letalidade e o grau de morbidade da doença através do diagnóstico e tratamento precoces, assim como, no controle da população de reservatórios e do agente transmissor. Este programa é composto por três medidas de saúde pública: a distribuição gratuita do tratamento específico, o controle de reservatórios domésticos e o controle dos vetores (BRASIL, 2003; BRASIL, 2002; MUDANÇAS no controle ..., 2001).

Logo que detectado o paciente suspeito, seja por busca ativa ou demanda espontânea, este é encaminhado a uma unidade de saúde onde é coletado sangue para testes sorológicos. Estando o resultado sorológico positivo, o paciente é removido para uma unidade hospitalar de referência, onde há a confirmação do resultado sorológico através de pesquisa do parasita em material obtido por punção esplênica ou de medula óssea. Confirmada a infecção o paciente será tratado e após receber alta, deverá ser acompanhado pelo período de um ano (CABRERA, 1999).

O controle dos cães nas áreas endêmicas costuma ser realizado de forma permanente, todavia, sempre que ocorre um caso de doença é realizado um inquérito sorológico canino nos arredores do local onde o mesmo foi diagnosticado. O método mais utilizado nos inquéritos sorológicos canino é a RIFI. Animais com título pela RIFI igual ou superior a 1:40 são considerados reagentes, sendo então sacrificados (BRASIL, 2006).

O objetivo das investigações entomológicas no PVCLV é obter as informações de caráter quantitativo e qualitativo sobre os flebotomíneos transmissores da doença. O controle destes vetores se faz pelo uso de inseticidas por aspersão espacial ou por aplicação residual (BRASIL, 2002).

As medidas de controle da LVA preconizadas pela OMS resumem-se em (WHO, 2006):

- Busca ativa de doentes e encaminhamento para diagnóstico e tratamento;
- Inquérito sorológico canino;
- Apreensão e eliminação sumária dos cães soropositivos;
- Borrifação sistemática de inseticida residual nos domicílios e peridomicílios e programas de educação comunitária.

3.13 RELAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL/VIH

A associação das infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e pelo protozoário *Leishmania* spp. caracteriza a co-infecção *Leishmania*-HIV. Este é considerado um evento emergente de alta gravidade em várias regiões do mundo (BRASIL, 2004).

A partir de meados da década de 1980, esta co-infecção tornou-se a principal causa de aumento de incidência de LVA na região do mediterrâneo, embora tenha sido registrada em 33 países de vários continentes - Ásia, África, América do Sul (inclusive o Brasil) e Europa - com aproximadamente 2.000 casos notificados até o ano 2000, a maioria dos quais em países do sudoeste europeu (Espanha, Portugal, França e Itália). No Brasil, em alguns aspectos, a situação se distingue daquela encontrada na região do mediterrâneo europeu, em que há predomínio de casos de leishmaniose visceral acometendo principalmente usuários de drogas endovenosas (BRASIL, 2003; CABRERA, 1999).

A crescente importância da infecção VIH/LVA vem motivando o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) a fazer recomendações para que esta doença seja incluída como critério indicativo de diagnóstico da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) (BRASIL, 2004). A interiorização e pauperização da aids são fatores que possibilitam uma maior sobreposição geográfica desses eventos e associação de riscos para as duas infecções (BRASIL, 2003; BRASIL, 2004).

4.1 Tipo de estudo:

Empregou-se o modelo de estudo descritivo do tipo transversal.

4.2 Local do estudo:

Este estudo foi realizado no serviço de Pediatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), na cidade de Belém, PA.

O HUIBB, hospital-escola pertencente a Universidade Federal do Pará é classificado como de médio porte e apresenta-se como hospital de referência, no estado, para internação de pacientes portadores de LVA, razão pela qual é a instituição pública para onde drena a quase totalidade dos portadores da doença necessitando de internação hospitalar.

4.3 População de referência:

A população de referência foi constituída de todos os menores de 12 anos, portadores de leishmaniose visceral americana atendidos no HUIBB.

4.4 População de estudo:

Constituída por uma parcela da população de referência, atendida no HUIBB no período de outubro de 2004 a março de 2006.

4.5 Tamanho amostral:

O tamanho amostral foi constituído de todos os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e que consentiram sua participação nesta pesquisa, a qual foi realizada em um período de tempo pré-determinado (outubro de 2004 a março de 2006). Ao final participaram do estudo 83 menores.

4.6 Critérios de inclusão:

- Ter idade menor ou igual a 12 anos;
- Estar internado no HUIBB;
- Ter diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral americana, no período da

- pesquisa, apresentando obrigatoriamente um ou mais exames específicos positivos;
- Ser virgem de tratamento para LVA.

4.7 Critérios de exclusão:

Foram excluídos todos que não preencheram os critérios de inclusão propostos para o estudo.

4.8 Variáveis estudadas:

Foram estudadas variáveis referentes:

- as características sócio-demográficas da população de estudo;
- as manifestações clínicas apresentadas pela população acima referida;
- aos resultados dos exames utilizados para o diagnóstico da leishmaniose visceral.

4.9 Aspectos éticos:

A) *Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa:*

O projeto deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUIBB em 03/09/2004 (ANEXO A).

B) *Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido:*

Os responsáveis legais que concordaram na participação de seus menores neste estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). O referido documento, em conformidade com a Resolução nº. 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma em poder do participante/responsável e a outra com os autores da pesquisa.

C) *Riscos:*

Esta investigação somente aplicou um questionário aos participantes, fato que tornou inviável a presença de riscos de contaminação biológica ou química dos participantes. Quanto aos dados coletados foram analisados conjuntamente, situação que fortalece o caráter sigiloso das informações pessoais, minimizando a possibilidade que estas sejam conhecidas por outras pessoas.

D) *Benefícios:*

O presente estudo demonstra o perfil clínico e epidemiológico das crianças atendidas no Hospital Universitário João de Barros Barreto com leishmaniose visceral americana, no período de outubro de 2004 a março de 2006, conhecimento, que certamente, contribuirá para um melhor entendimento do perfil desta população e servirá como base para a elaboração de possíveis estratégias de controle da doença.

4.10 Procedimentos:

A) *Convite e transmissão das informações aos participantes do estudo:*

Todos os responsáveis pelos menores internados na enfermaria de pediatria do HUIBB, no período dessa investigação, foram abordados pelas autoras no sentido de permitirem a participação do menor sob sua custódia, no estudo. Todos foram informados verbalmente sobre a metodologia e os objetivos do estudo, inclusive o caráter voluntário e anônimo da pesquisa.

B) *Obtenção das informações:*

Para a obtenção das informações foi aplicado um questionário padrão (APÊNDICE B) abordando, particularmente, as seguintes variáveis:

- ❖ Data da entrevista;
- ❖ Data de Internação;
- ❖ Número de registro;
- ❖ Nome do entrevistado;
- ❖ Data de nascimento;
- ❖ Idade;
- ❖ Sexo.

As informações acima citadas foram obtidas diretamente do paciente ou de seu responsável no momento da entrevista, com posterior confirmação no prontuário.

- ❖ Distribuição por faixa etária

Para fins de estudo foram consideradas as seguintes faixas etárias:

- Menores de 1 ano: crianças com idade entre 0 - 11 meses e 29 dias;

- De 1 ano – 3 anos: crianças com idade entre 12 meses – 3 anos, 11 meses e 29 dias;
- De 4 anos – 7 anos: crianças com idade entre 4 anos completos – 7 anos, 11 meses e 29 dias;
- De 8 anos – 11 anos: crianças com idade entre 8 anos completos – 11 anos, 11 meses e 29 dias;
- 12 anos: crianças com idade até 12 anos, 11 meses e 29 dias.

❖ Cor:

Tonalidade da pele, obtida pela inspeção durante o exame físico do paciente; classificada de acordo com as variáveis abaixo:

- Branca: tonalidade branca da pele;
- Negra: tonalidade negra da pele;
- Parda: cor associada à miscigenação racial; tonalidade da pele entre branco e negro.

❖ Local de nascimento:

Nome do município ou da unidade federativa ou do país, no caso de estrangeiros.

❖ Local de residência:

Esta variável considerou o local fixo de residência referido pelo entrevistado, ou pelo seu responsável, sem necessidade de comprovação por documento, de acordo com os itens a seguir:

- a. Belém-PA: neste item foram considerados os indivíduos que residem no estado do Pará na cidade de Belém;
- b. Outros municípios do Pará: neste item foram incluídos os municípios do estado do Pará, exceto a sua capital;
- c. Outros estados ou países: neste item foram considerados os indivíduos que não residem no estado do Pará, assim como, os que não moram no Brasil.

❖ Renda familiar:

Esta variável fez referência à soma mensal dos salários de todos os familiares em prol das finanças da família, referida pelo entrevistado/responsável, sem necessidade de comprovação documental, classificada como segue:

- a. Sem renda: família que não recebe renda;

- b. ≤ um: até um salário mínimo;
- c. um —| 2: renda maior que um, porém menor ou igual a dois salários mínimos;
- d. dois —| 5: renda maior que 2, porém menor ou igual a 5 salários mínimos;
- e. cinco —| 10: renda maior que 5, porém menor ou igual a 10 salários mínimos;
- f. 10 —| 20: renda maior que 10, porém menor ou igual a 20 salários mínimos;
- g. >20: maior que 20 salários mínimos;
- h. Ignorado: informação negada ou desconhecida pelo responsável.

❖ Contato com animais envolvidos na cadeia de transmissão da doença:

Foi considerada qualquer convivência com animal doméstico (cachorro) ou silvestre (raposa ou gambá) envolvidos na cadeia de transmissão da doença, em qualquer período da vida antes do aparecimento dos sintomas da doença.

❖ Febre:

Elevação da temperatura corporal acima de 37,8 °C, aferida pelo responsável em algum momento da doença, e/ou através de revisão de prontuário ou durante o exame físico realizado no momento da entrevista.

❖ Sudorese:

Transpiração excessiva manifestada pelo paciente durante qualquer período da doença e/ou através de revisão de prontuário ou durante o exame físico realizado no momento da entrevista.

❖ Astenia:

Impossibilidade de exercer suas atividades habituais, devido sensação de falta de energia física (esgotamento), durante qualquer período da doença informação referida pelo paciente e/ou responsável, ou ainda, pela de revisão de prontuário.

❖ Icterícia:

Coloração amarelada de pele e/ou mucosas em qualquer período da doença observada pelo paciente ou seu responsável, pelo exame físico no momento da entrevista, ou pela revisão de prontuário.

❖ Hiperpigmentação da pele:

Mudança da coloração da pele, caracterizada pelo escurecimento da mesma durante a evolução da doença, relatada pelo paciente ou seu responsável.

❖ Presença de hemorragias:

Sangramento gengival ou nasal, assim como a presença de pontos avermelhados na pele do paciente, no decorrer da doença; informados pela criança /responsável no momento da entrevista, ou pelo exame físico, ou pela revisão de prontuário.

❖ Emagrecimento:

Perda ponderal do paciente percebida pelo mesmo ou seu responsável durante o período da doença.

❖ Caquexia:

Foi considerado para esse estudo caquexia como sendo redução da bola de Bichat, informação obtida de exame físico realizado no momento da entrevista.

❖ Edema de membros inferiores:

Aumento do volume dos membros inferiores do paciente, referido pelo responsável, ou pela realização de exame físico – sinal do cacifo positivo -, ou revisão de prontuário.

❖ Ascite:

Acúmulo de líquido na cavidade peritoneal detectado no exame físico, pelo sinal de Piparote positivo, realizado no momento da entrevista, ou observado na revisão de prontuário.

❖ Diarréia

Aumento do número de evacuações e/ou diminuição da consistência das fezes, durante o curso da doença, relatado na entrevista pelo paciente/responsável ou observado na revisão de prontuário.

- ❖ Adenomegalia:
Aumento de pelo menos um gânglio linfático em qualquer cadeia pesquisada durante o exame físico do paciente ou revisão de prontuário.

- ❖ Crescimento de cílios:
Aumento do comprimento dos cílios do paciente, detectado pelo mesmo ou seu responsável no decorrer da doença.

- ❖ Aumento de volume abdominal:
Aumento do tamanho (diâmetro ântero-posterior) do abdomen do paciente, referido pelo menor/responsável ou obtida na revisão do prontuário.

- ❖ Hepatomegalia:
Aumento do volume normal do fígado detectado pela palpação da parede abdominal do paciente, durante o exame físico ou revisão de prontuário.

- ❖ Esplenomegalia:
Aumento do volume normal do baço detectado pela palpação da parede abdominal do paciente, durante o exame físico ou revisão de prontuário.

- ❖ Palidez cutâneo mucosa:
Diminuição da coloração da pele ou mucosa ocular do paciente, detectado durante o exame físico ou revisão de prontuário.

- ❖ Queda de cabelos:
Diminuição do volume capilar ou visualização de fios de cabelo do paciente, sobre seu leito; detectado pelo menor/responsável no decorrer da doença.

- ❖ Tosse seca:
Produção sonora pela súbita saída de ar dos pulmões, não acompanhada de muco (catarro), relatada pelo paciente/responsável no momento da entrevista ou revisão do prontuário.

❖ Constipação:

Eliminação com esforço de fezes endurecidas, durante a evolução da doença, referido pelo paciente/responsável.

❖ Presença de infecções bacterianas secundárias:

Infecções respiratórias, urinárias ou dermatológicas apresentadas pelo paciente durante o decorrer da doença, e relatadas pela criança/responsável, ou em revisão de prontuários.

❖ Exames laboratoriais inespecíficos:

Os exames laboratoriais inespecíficos considerados para este estudo foram coletados na admissão do paciente e realizados pelo laboratório de patologia clínica do HUIBB.

Tais exames encontram-se listados a seguir:

- ✓ Hematócrito
- ✓ Hemoglobina
- ✓ Leucócitos
- ✓ Plaquetas
- ✓ Aminotransferases (aspartato aminotransferase e alanino aminotransferase)
- ✓ Dosagem de proteínas (albumina/globulina)

Para caracterização de anemia, leucopenia e plaquetopenia, foi utilizado os valores de referência do referido laboratório (ANEXO B).

Considerou-se:

Anemia: valores de hematócrito e/ou hemoglobina abaixo dos valores de referência utilizados no estudo.

Leucopenia: valores de leucócitos abaixo dos valores de referência utilizados no estudo.

Plaquetopenia: valores de plaquetas abaixo dos valores de referência utilizados no estudo.

❖ Exames laboratoriais específicos:

Neste estudo foram investigados três exames específicos para o diagnóstico de LVA, os quais foram realizados por laboratórios conveniados ao HUIBB, os quais estão listados a seguir:

- ✓ Mielograma – realizado pelo Hospital Beneficente Portuguesa.
- ✓ Sorologia para leishmania (método RIFI) – realizado pelo laboratório central do estado (LACEN).
- ✓ Cultura para leishmania (método NNN) - realizado pelo laboratório central do estado (LACEN).

4.11 Codificação, digitação e análise dos dados:

Os dados obtidos foram codificados e digitados em um banco de dados criados no programa Microsoft Excel; os cálculos das frequências foram feitos no EPI-INFO 2002.

4.12 Encaminhamento do trabalho para instituições:

Uma cópia do mesmo será enviada à:

- a) Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde, da UFPA;
- b) Biblioteca Alexandre Barros dos Santos, do HUIBB.



5 RESULTADOS

5.1 Dados epidemiológicos:

A amostra obtida para esta investigação constituiu-se de 83 participantes. Dos pacientes atendidos no HUIBB com LVA, de outubro de 2004 a março de 2006, 58,0% (48/83) encontravam-se na faixa etária de 1 a 3 anos, 17,0% (14/83) na faixa de 4 a 6 anos, 6,0% (5/83) entre 7 a 9 anos, 8,0% (7/83) na faixa de 10 a 12 anos, como observado na tabela 1 e figura 6.

Tabela 1 – Distribuição por faixa etária dos pacientes atendidos com leishmaniose visceral americana no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

Faixa etária (anos)	Nº de pacientes	%
< 1 ano	9	11,0
1 a 3	48	58,0
4 a 6	14	17,0
7 a 9	5	6,0
10 a 12	7	8,0
Total	83	100,0

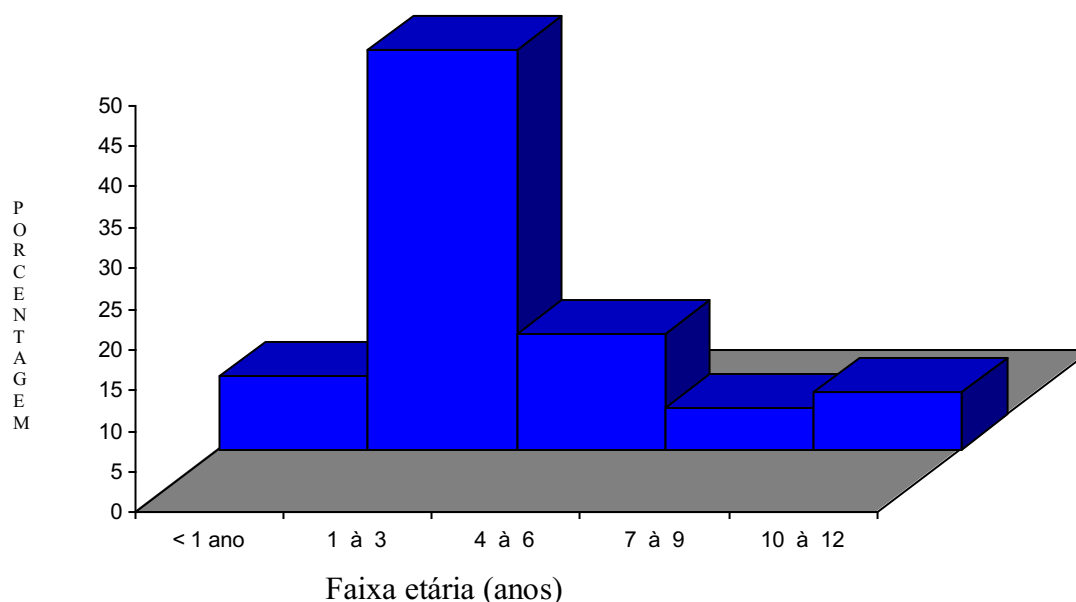


Figura 6 - Distribuição por faixa etária dos pacientes atendidos com leishmaniose visceral americana no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

Na tabela 2 está descrita a distribuição da população de acordo com o sexo, na qual demonstra que houve predominância do sexo masculino, com 53,0% (44/83) dos participantes.

Tabela 2 – Distribuição por sexo dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

SEXO	Nº de pacientes	%
Feminino	39	47,0
Masculino	44	53,0
Total	83	100,0

Com relação à renda da família dos pacientes, 43,5% (36/83) ganham até 3 salários mínimos, 40,9% (31/83) maior que 3 até 5 salários mínimos, 14,4% (12/83) maior que 5 até 10 salários mínimos, 1,2% maior que 10 até 20 salários mínimos, como demonstra a tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes de acordo com a renda familiar dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, outubro de 2004 à março de 2006, Belém, Pará.

Renda familiar	Nº de pacientes	%
Até 3 salários mínimos	36	43,5
> 3 a 5 salários mínimos	34	40,9
> 5 a 10 salários mínimos	12	14,4
> 10 a 20 salários mínimos	1	1,2
Total	83	100,0

Todos os pacientes pesquisados foram procedentes do estado do Pará; os municípios de maior procedência foram Mocajuba e Moju com 10,8% (9/83), cada, seguidos por Barcarena e Belém, com 7,2% (6/83) dos casos, cada, e Abaetetuba, Acará e Aurora do Pará, com 6,0% (5/83) dos casos cada, como se pode observar na tabela 4.

Tabela 4 - Municípios de procedência de 83 crianças com LVA internadas no HUJBB em Belém – PA, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

Cidade	Nº de pacientes	%
Abaetetuba	5	6,0
Acará	5	6,0
Anajás	1	1,2
Ananindeua	1	1,2
Aurora do Pará	5	6,0
Baião	3	3,6
Barcarena	6	7,2
Belém	6	7,2
Benevides	1	1,2
Bujaru	3	3,6
Cachoeira do Arari	1	1,2
Cametá	4	4,8
Capitão Poço	4	4,8
Concórdia do Pará	1	1,2
Eldorado dos Carajás	1	1,2
Igarapé-Mirim	1	1,2
Iritua	1	1,2
Mãe do Rio	2	2,4
Mocajuba	9	10,8
Moju	9	10,8
Oeiras do Pará	1	1,2
Ponta de Pedras	1	1,2
São Domingos do Capim	5	6,0
São Miguel do Guamá	1	1,2
Santa Maria do Pará	1	1,2
Tailândia	3	3,6
Tomé-Açú	1	1,2
Tucuruí	1	1,2
Total	83	100,0

No período referente a pesquisa (outubro de 2004 a março de 2006), o mês de agosto de 2005 destacou-se pelo maior número de registro de crianças internadas com LVA no HUIBB, conforme demonstra a tabela 5.

Tabela 5– Distribuição por ano do número de internações por LVA no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	4	8
2005	2	3	4	2	5	6	5	13	7	4	-	2
2006	3	2	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-

Com relação ao contato com animais envolvidos na cadeia de transmissão da doença, 50,6% (42/83) dos pacientes tiveram contato com cachorro; 7,2% (6/83) com raposa; 33,7% (28/83) não referiram nenhum tipo de contato; 3,7% (3/83) com cachorro e cutia, 4,8% (4/83) com cachorro e raposa, como demonstrado na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição das crianças internadas com LVA no HUIBB que tiveram contato com animais domésticos e silvestres antes das primeiras manifestações da doença.

Animais envolvidos na cadeia de transmissão da doença	Nº de pacientes	%
Cachorro	42	50,6
Raposa	6	7,2
Cachorro e cutia	3	3,7
Cachorro e raposa	4	4,8
Não	28	33,7
Total	83	100,0

5.2 Manifestações clínicas:

A tabela 7 mostra que, dentre as manifestações clínicas mais freqüentes encontradas nos pacientes deste estudo, destacaram-se a febre (100,0%), a esplenomegalia (100,0%), a hepatomegalia (98,7%), o aumento do volume abdominal (98,0%) e a palidez cutâneo-mucosa (91,0%). Outros sintomas relevantes foram emagrecimento (87,0%) e astenia (78,0%).

Tabela 7 – Distribuição das manifestações clínicas dos pacientes atendidos com LVA no HUJBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

Manifestações Clínicas	Sim	%	Não	%	Ignorado	%
Febre	83	100,0	-	-	-	-
Esplenomegalia	83	100,0	-	-	19	23,0
Hepatomegalia	82	98,7	2	2,0	18	22,0
Aumento do volume abdominal	81	98,0	1	1,0	1	1,0
Palidez cutânea mucosa	75	91,0	6	7,0	2	2,0
Emagrecimento	72	87,0	5	6,0	6	7,0
Astenia	65	78,0	18	22,0	-	-
Tosse seca	44	53,0	35	42,0	4	5,0
Infecção bacteriana secundária	43	52,0	37	44,0	3	4,0
Sudorese	30	36,0	51	62,0	2	2,0
Diarréia	27	32,0	49	59,0	7	8,0
Edema de membros inferiores	22	28,0	58	69,0	3	4,0
Constipação	14	17,0	65	78,0	4	5,0
Adenomegalia	12	14,0	48	58,0	23	28,0
Hiperpigmentação da pele	10	12,0	66	80,0	7	8,0
Ascite	7	8,0	63	76,0	13	16,0
Presença de hemorragias	6	7,0	77	93,0	-	-
Queda de cabelos	4	5,0	37	44,0	42	51,0
Caquexia	3	4,0	75	90,0	5	6,0
Crescimento de cílios	-	-	35	43,0	47	57,0

5.3 Resultados dos exames laboratoriais:

✓ Exames inespecíficos

Ao hemograma foi observado presença de anemia em 100,0% (83/83) dos pacientes, leucopenia em 88,0% (73/83) e plaquetopenia em 94,0% (78/83), como demonstrado na tabela 8.

Tabela 8 – Demonstração das alterações observados no hemograma dos pacientes atendidos com LVA no HUIBB, de outubro de 2004 a março 2006, Belém, Pará.

Resultados	Frequência	%
Anemia	83	100,0
Leucopenia	73	88,0
Plaquetopenia	78	94,0

As dosagens de AST e ALT dos casos mostraram-se elevadas em 70,0 % (58/83) e 34,0 % (28/83) respectivamente, e houve inversão dos valores de albumina/globulina em 90,3% (75/83) dos casos (dados não mostrados em tabela).

✓ Exames específicos

O método de exame mais utilizado para confirmação diagnóstica de LVA foi o mielograma, realizado em 86,0% (71/83) dos pacientes estudados; destes, em 84,0% (59/71) o resultado foi positivo. O RIFI foi realizado em 61,0% (51/83) dos participantes, tendo 97,0% (49/51) de positividade, conforme a tabela 9.

Tabela 9 – Distribuição dos métodos laboratoriais específicos utilizados para confirmação diagnóstica de LVA em crianças internadas no HUIBB, outubro de 2004 a março de 2006, Belém, Pará.

Exame laboratorial específico	Nº de exames realizados	Resultados					
		Positivo		Negativo		Total	
		(1) n	%	(1) n	%	(1) n	%
Mielograma	71	59	84,0	12	16,0	71	100,0
RIFI ⁽²⁾	51	49	97,0	2	3,0	51	100,0
Cultura	1	-	-	1	100,0	1	100,0

(1) n: número

(2) RIFI: reação de imunofluorescência indireta



6 DISCUSSÃO

A LVA é uma zoonose em expansão no Brasil. Segundo Rey et al. (2005), mais de 3000 novos casos são notificados todo ano em 19 dos 23 estados brasileiros. Nas últimas quatro décadas vem aumentando a transmissão urbana para os seres humanos, avaliada através de relatos clínicos ou inquéritos sorológicos.

Lindoso e Goto (2006) referem que a mudança que vem ocorrendo no perfil da transmissão da *Leishmania (L.) chagasi*, de áreas rurais para áreas urbanas e peri-urbanas, pode ser explicada por um conjunto de vários elementos, como, a maior migração populacional do campo para as cidades, as alterações do ecossistema desencadeadas pelo homem e a maior susceptibilidade do hospedeiro representada, entre outras, pela desnutrição, imunossupressão relacionada ao uso de drogas e co-infecção com HIV.

Considerando essas contínuas transformações que estão ocorrendo com a doença, necessário se faz que, com frequência, sejam atualizadas as características dos vários seus aspectos evidenciando-se, assim, a importância dos resultados apresentados no presente estudo.

Participaram do estudo 83 pacientes, e a faixa etária mais prevalente foi a de crianças menores de cinco anos, correspondendo a 65,0% da população total; o pico de incidência ocorreu na faixa etária de 1 a 3 anos, com mais da metade dos casos. Estes dados são semelhantes aos encontrados no Brasil por Guimarães, Pires e Melo (2002), Pastorino et al. (2002) e Almeida, Gomes e Tabosa (2006). Pastorino e Jacob (2005) explicam que a característica da LVA em acometer principalmente crianças decorre da menor proteção imunológica inerente a essa faixa. Peter (2002) afirma, ainda, que a possível deficiência do estado nutricional favorece o aparecimento de diversas doenças infecciosas, inclusive a LVA.

O sexo masculino foi ligeiramente mais prevalente neste estudo, com 53,0% do total de pacientes. Pedrosa e Rocha (2004) encontraram em Alagoas e Ceará, resultados semelhantes, sendo a prevalência nos homens, respectivamente, 58,0% e 53,0% dos casos. Entretanto, existem séries de casos que mostram não haver predominância de sexo, como demonstra o trabalho realizado por Queiroz, Alves e Correa (2004). Segundo Athayde (2003), a questão da maior prevalência entre homens ainda não está totalmente esclarecida, sendo que algumas hipóteses sugerem a existência de um fator hormonal ligado ao sexo, assim como, uma possível maior exposição dos indivíduos do sexo masculino aos fatores de risco.

O HUIBB, por ser um hospital de referência para a LVA no Pará, recebe pacientes dos mais diversos municípios do estado. Na casuística investigada observou-se pacientes

provenientes de 29 municípios do Pará; certamente, estes dados não podem ser generalizados, já que o estado possui 153 municípios, todavia, mesmo com estas limitações observa-se que a doença está distribuída em municípios distantes geograficamente o que, de algum modo, demonstra a extensão da doença no estado. Os municípios de Mocajuba e Moju foram os que concentraram o maior número de casos, seguidos por Belém e Barcarena. Tais achados reafirmam os dados oficiais referentes ao estado do Pará (PEREIRA, 1995). As cidades que neste estudo mostraram-se mais prevalentes para a doença, encontram-se entre os dez municípios com maior incidência da doença no estado (ANEXO C).

Destaca-se como dado importante a ocorrência de seis casos procedentes da área metropolitana de Belém, fato este que pode ser reflexo da expansão e da urbanização das áreas endêmicas da doença. Todavia, isto provavelmente não representa a ocorrência de casos autóctones de Belém. É bem possível que uma abordagem mais detalhada dessas famílias demonstre que estes doentes sejam procedentes de outras regiões, mas, por receio de que possam ter sua assistência interrompida, uma vez que não residem no município, acabam fornecendo o endereço de algum amigo ou familiar residente em Belém.

Surpreendentemente, não foram identificados casos procedentes de Santarém, região considerada endêmica para LVA, segundo Paraense (2006). Este fato pode ser explicado pela possível implementação de melhorias na assistência aos casos autóctones.

É complexa a investigação das condições sócio-econômicas das populações, uma vez que os grupos possuem características próprias, as quais podem não ser detectadas pelos instrumentos de avaliação de uso geral existentes. Três itens - renda familiar, ocupação e grau de instrução -, são universalmente utilizados nessa avaliação (PEREIRA, 1995). Na investigação da renda familiar dos participantes, quase a metade possuía renda até três salários mínimos, situação que, mesmo indiretamente, sugere que estes participantes vivem em condições econômicas pouco satisfatórias, fato que certamente contribui para uma maior ocorrência de agravos à saúde.

Na presente casuística observou-se que quase dois terços da população de estudo teve contato com animais, possíveis transmissores da doença, antes de apresentarem os primeiros sinais de LVA. A ocorrência de casos em humanos pressupõe a manutenção dos reservatórios,

portanto, é de supor que muitos desses cães estão contaminados, fazendo crer que os programas de controle da doença na população canina podem não estar sendo efetivos.

Na presente amostra observou-se que durante os meses investigados houve a maior concentração dos casos no mês de agosto de 2005, em um total de 13. É uma ocorrência que isolada tem pouco significado, todavia, estudos de séries históricas da doença seriam indicados, na tentativa de detectar possível relação de sua ocorrência com eventos de ordem ambiental ou climática, os quais podem, inclusive, estar relacionados a proliferação dos mosquitos envolvidos na transmissão da infecção.

Dentre as manifestações clínicas mais encontradas destacou-se a tríade clínica: febre, hepatoesplenomegalia e aumento de volume abdominal, concordando com os achados de outros autores como Pastorino et al. (2002), Pedrosa e Rocha (2004) e Rey et al. (2005). O aumento do volume abdominal é quase sempre conseqüência da hepatoesplenomegalia, especialmente, do aumento do baço, que pode atingir dimensões significativas, decorrente da proliferação do parasita no sistema fagocítico monocitário, no qual estes órgãos estão incluídos.

O emagrecimento também esteve presente na quase totalidade dos casos, proporção esta superior a observada por Pastorino et al. (2002), Pedrosa e Rocha (2004) e Rey et al. (2005). A desnutrição primária, freqüente nas zonas rurais do Pará, pode estar contribuindo para uma grande ocorrência de emagrecimento, entretanto, a carência de serviços de saúde no interior pode ser um fator de retardo no atendimento desses casos, e conseqüente agravamento destas manifestações clínicas.

Outros sinais e sintomas menos freqüentes foram detectados nesta investigação, tais como astenia, edema de membros inferiores, diarréia e adenomegalia, que foram observados com freqüência semelhante àquela encontrada por Pastorino et al. (2002), Pedrosa e Rocha (2004) e Almeida, Gomes e Tabosa (2006).

Dos dados analisados, os fenômenos hemorrágicos estiveram presentes somente em 7,0% dos pacientes, proporção similar ao encontrado por Rey et al. (2005) e Queiroz, Alves e Correa (2004), porém, bem inferior a encontrada por Pastorino et al. (2002). De acordo com Badaró e Duarte (2006), estas manifestações costumam ser causadas pela plaquetopenia

induzida pelo calazar e devem ser encaradas como importante sinal de alerta de gravidade da doença.

No presente estudo, as complicações de natureza infecciosa estiveram presentes na metade dos casos, proporção cerca de cinco vezes maior que a reportada por Queiroz, Alves e Correa (2004). Estas complicações infecciosas instalam-se em decorrência, principalmente, das alterações na imunidade humoral e celular e da anemia e leucopenia associadas à desnutrição causada pela doença ou já existente (KADIVAR, 2000).

Em relação aos exames laboratoriais, no calazar, a anemia é uma alteração hematológica muito prevalente, sendo freqüentemente citada (GUIMARÃES, PIRES E MELO, 2002; ALMEIDA, GOMES E TABOSA, 2006). A casuística do presente estudo revela em todos os pacientes baixos níveis de hemoglobina e hematócrito, o que se assemelha aos dados encontrados na literatura. Badaró e Duarte (2006) relatam diversos fatores que explicam esta anemia, tais como: hemólise imunomediada, hiperesplenismo, agressão direta ao sistema fagocítico mononuclear e fenômenos hemorrágicos. Outras co-morbidades muito encontradas nestas crianças procedentes de zona rural, como as parasitoses intestinais, privação de ferro e a desnutrição energético-protéica, são eventos que contribuem para o agravo desta anemia.

A leucopenia e a trombocitopenia são também achados comuns na LVA e costumam estar presentes na maioria dos doentes. Nesta casuística estes parâmetros foram observados em 88,0% e 94,0% dos casos, respectivamente, proporções superiores àquelas encontradas por Guimarães, Pires e Melo (2002), 81,0% e 36,0%, respectivamente e Almeida, Gomes e Tabosa (2006), que foram de 71,4% e 51,9%, respectivamente. Essa baixa contagem de leucócitos e plaquetas contribui, como já referido em parágrafos anteriores, para o desenvolvimento de infecções secundárias e hemorragias, eventos que favorecem a uma evolução com gravidade (BRASIL, 2005).

Conforme Badaró e Duarte (2006), as dosagens séricas de AST e ALT encontram-se geralmente aumentadas nos pacientes com LVA. Neste trabalho observou-se aumento destas enzimas. Essas alterações são possivelmente explicados pela dilatação dos sinusóides, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, que em geral encontram-se densamente parasitadas por formas amastigotas de leishmania, como afirmam Ferraz e Delgado (1998).

Outra alteração laboratorial relatada por Badaró e Duarte (2006) e verificada neste estudo é a presença de inversão dos valores de albumina/globulina, ocorrendo na quase totalidade dos pacientes estudados. Esta alteração no padrão eletroforético da fração de gama-globulina decorre da ativação policlonal dos linfócitos B.

Em relação aos métodos laboratoriais usados para a confirmação diagnóstica da LVA nas 83 crianças pesquisadas, o mielograma foi o mais utilizado, com 86,0% dos casos, concordando com resultados de Pastorino et al. (2002) e Rey et al. (2005), seguido pela sorologia com 61,2% dos casos. O fato de o mielograma ter sido o mais solicitado neste estudo deve-se, provavelmente, a sua alta sensibilidade, como é citado por Badaró e Duarte (2006) e, ainda, segundo Ferraz e Delgado (1998), por não apresentar o inconveniente das reações cruzadas com hanseníase, doença de Chagas, malária e esquistossomose, que podem estar presentes nas provas sorológicas.



7 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os objetivos propostos e os resultados encontrados, o presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

Quanto à epidemiologia:

- O sexo masculino foi o mais prevalente, correspondendo a 53% dos indivíduos;
- A faixa etária mais acometida foi o grupo de 1 a 3 anos de idade;
- Os municípios paraenses com maior procedência de casos foram Mocajuba e Moju;
- Observou-se que a maioria das crianças estudadas entraram em contato com cachorro antes do seu adoecimento;
- Agosto de 2005 foi o mês no qual observou-se o maior número de internações dentre os casos investigados.

Quanto as manifestações clínicas:

- Febre, aumento de volume abdominal e palidez cutâneo-mucosa foram as manifestações clínicas mais freqüentes;
- Infecções bacterianas secundárias estiveram presentes em cerca de metade dos casos investigados;
- Entre as alterações hematológicas, a anemia esteve presente em todos os casos, entretanto a plaquetopenia e a leucopenia também foram eventos muito freqüentes;
- A confirmação diagnóstica dos casos investigados fez-se basicamente utilizando o mielograma, a sorologia por imunofluorescência e a associação de ambos, sendo o mielograma o método mais sensível para o diagnóstico da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas, os avanços tecnológicos têm contribuído decisivamente para o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, assim como, de novas moléculas terapêuticas, entretanto, estes avanços não têm beneficiado de forma abrangente e contínua as populações menos favorecidas sócio-economicamente, nem, tampouco, têm sido aplicados de forma consistente na busca do controle de algumas das doenças que são prevalentes nas regiões ditas “em desenvolvimento”, as quais, inclusive, têm sido classificadas como doenças negligenciadas e, entre elas inclui-se a Leishmaniose Visceral Americana, objeto deste estudo, cujos resultados mostram que ela mantém sua história natural clássica.

O conhecimento do seu quadro clínico, assim como, dos locais em que a doença apresenta maior incidência, são informações que sempre devem ser lembradas no diagnóstico diferencial das síndromes febris acompanhadas de hepatoesplenomegalia, especialmente, em crianças procedentes de zona rural, onde a doença, certamente, ainda tem seu habitat preferencial.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.C.C.; GOMES, V.H.G.A.; TABOSA, Y.F. **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.** 2006. 62f. Dissertação (Graduação em Medicina) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2006.

ARRUDA NETO, E.; FARHAT, C. K. Leishmaniose visceral (calazar). In: Farhat, Calil Kaialla. **Infectologia Pediátrica.** São Paulo: Atheneu, 1994. p. 492-496.

ATHAYDE, A. S. C. **Forma oligossintomática da leishmaniose visceral americana:** aspectos clínicos e soro-epidemiológico. 2003. 94f. Dissertação (Mestrado em Clínica das Doenças Tropicais) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2003.

BADARÓ R., DUARTE, M. I. S., Leishmaniose Visceral (Calazar) In: VERONESI, R., FOCACCIA, R., **Tratado de Infectologia.** v 2. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p.1559-1588.

BADARÓ R.; DUARTE, M.S.L.; LUZ, K.G. Leishmaniose visceral. In: FARHAT, C.K. et al. **Infectologia pediátrica.** 2. ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 1998. p. 563-578.

BARATA, A. V. et al. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** v. 38, n. 5, p. 421-422, set-out. 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Vigilância. Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Superintendência de Controle de Endemias. Instituto Adolfo Lutz. Coordenação do Programa Estadual de Dst/Aids. Instituto Pasteur. **II Informe Técnico: Leishmaniose Visceral Americana.** São Paulo, 2003, p.1-48.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Boletim Eletrônico Epidemiológico.** Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. Brasília: MS, 1999, p. 1-17.

_____. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Leishmanioses. Brasília: MS, 2002, p. 1-17.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose Visceral Grave – Normas e Condutas**. Brasília: MS, 2005, p.1-51 (a).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: MS, 2006, p.1-112.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. **Manual de recomendações para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania*-HIV**. Brasília: MS, 2004.

_____. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância em Saúde. **Relatório de situação: Pará**. Brasília: MS, 2005, p. 11 (b).

BRAUN, R.F. **Estudo do comportamento da leishmaniose visceral no Estado do Pará, Brasil, nos últimos 20 anos, 1989-1990**. Monografia (Especialização em Medicina Tropical) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2000.

CABRERA, M. A. A. **Ciclo enzoótico de transmissão da *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* no ecótopo peridoméstico em Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro-RJ: estudo de possíveis variáveis preditoras**. 1999. 84f. Dissertação de Mestrado: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 1999.

CERQUEIRA, E. M.; OLIVEIRA, J. B. **Controle da leishmaniose visceral em Feira de Santana (BA)**. 3º Expoepi Mostra nacional de experiências bem-sucedidas em epidemiologia, prevenção e controle de doenças. 2003, Salvador. **Anais...** Brasília, 2004, p.30-33.

CHAGAS, E., *et al* . Leishmaniose visceral americana. **Memoirs of the Instituto Oswaldo Cruz**, v. 32, p. 321, 1937.

COELHO, L., I., A., C. Acompanhamento da resposta humoral de pacientes da Amazônia ocidental com leishmaniose, antes e após tratamento. **Revista de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 5, p. 264. set-out. 2003.

DAVIES, C., R. et al. Leishmaniasis: new approaches to disease control. **British Medical Journal**, v. 326, p. 377-381, fev. 2003.

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

GENARO, O. Leishmaniose visceral americana. In: NEVES, D.P. **Parasitologia humana**. 9.ed. Belo Horizonte: Atheneu, 1998. p. 64-81 apud GUIMARÃES, A. C.; PIRES, C. A. A.; MELO, K. V. **Leishmaniose visceral na infância**: estudo retrospectivo das crianças na faixa etária de 0 a 12 anos internados na fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), no período de janeiro de 1990 a junho de 2001. 2002. 64f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

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

GUERIN, P. J. et al. Visceral Leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet**, v. 2. p. 494-500. ago. 2002.

GUIMARÃES, A. C., PIRES, C. A. A., MELO, K. V. **Leishmaniose visceral na infância**: estudo retrospectivo das crianças na faixa etária de 0 a 12 anos internados na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de janeiro de 1990 a junho de 2001. 2002. 96f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

GURGEL, H. C., et al. **A contribuição do NDVI para o estudo epidemiológico da Leishmaniose Visceral Americana, no interior da Bahia**. In: XII Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, 2005, Goiânia. **Anais...Goiânia**: INPE. 2005. p. 2673-2680.

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

LAINSON, R.; RANGEL, E.F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil - A Review. **Memoirs of the Instituto Oswaldo Cruz** , v. 100, n. 8, p. 811-827, dec. 2005.

LEISHMANIOSE visceral. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br/portal/svs>. Acesso em: 30 novembro 2006.

LINDOSO, J. A. L.; GOTO, H. Leishmaniose visceral: situação atual e perspectivas futuras. **Boletim Epidemiológico Paulista.** Disponível em: www.cve.saude.sp.gov.br. Acesso em: 02 setembro 2006.

LOPES, C.C.A.; TAVARES, R.C. **Perfil clínico-epidemiológico da leishmaniose visceral americana na infância.** Estudo de 147 casos internados no HUIBB no período de 1989 a 1999. Belém, Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Curso de Medicina, Universidade Federal do Pará. 2000. 36p.

MARASSÁ, A.M. et al. Identificação do sangue ingerido por *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) e *Lutzomyia* (*Lutzomyia*) *almerioi* (Galati & Nunes, 1999) pela técnica imunoenzimática do ELISA de captura, no sistema avidina-biotina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.39, n.2, p.183-186, 2006.

MEINECKE, C., K. et al. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (Kala Azar) from an asymptomatic mother to her child. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 1-5, nov. 1999.

MENDES, A., C., G. et al. Sistema de informações hospitalares. Fonte complementar na vigilância e monitoramento das doenças de transmissão vetorial. **Informe Epidemiológico do SUS (IESUS)**, v. 9, n. 2, p. 125-136, 2000.

MONTEIRO, E.M. et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, n.2, p.147-152, 2005.

MUDANÇAS no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, p.223-226, mar-abr. 2001.

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

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Organização Mundial da Saúde. Orveseas Development Administration. **Manual de controle de leishmaniose visceral**. Original em inglês. Geneve,1996.89p.

PARAENSE, W., L. Relação entre o hospital Manguinhos e o serviço de estudos de grandes endemias. **Vida e Obra de Evandro Chagas**. Disponível em: <http://www.historia.uff.br/cantareira/edic_passadas/v5/Artigo05.pdf>. Acesso em: 03 dezembro 2006.b

PASTORINO, A. C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.

_____, A. C.; JACOB, C.M.A. Leishmaniose visceral. In: MARCONDES, Eduardo. **Pediatria básica**. 8.ed. São Paulo: Sarvier, 2005. v.2, p.283-287.

PEARSON, R. D.; SOUZA, A. Q. Leishmaniose. In: GOLDMAN, L., BENNETT, J., C. **Tratado de Medicina Interna**. 21 ed. v. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001. p. 2184-218.

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

PEREIRA, E. A. **Leishmaniose Visceral no município de Baracarena, Pará: Importância do comportamento da enzootia canina por *Leishmania (Leishmania) chagasi* e de outros fatores para a infecção humana**. 2005. 116f. Dissertação (Mestrado em Clínica das Doenças tropicais) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2005.

_____. Avaliação da Situação Epidemiológica da Leishmaniose Visceral no Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.36 (suplemento I), p.332 Pará, 2003.

_____ et al. Leishmaniose. **Endemias**. Disponível em: <<http://www.portal.sespa.pa.gov.br/portal/>>. Acesso em: 03 novembro 2006.

PEREIRA, M.G. Epidemiologia: Teoria e Prática. Editora: Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1995.

PETER, C. M. Leishmaniasis. In: Behrman, R. E.; Kliegman, R. M.; Jenson H. B. Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

PETERSON, A. T., PEREIRA, R. S., NEVES, V. F. C. Using epidemiological survey data to infer geographic distributions of leishmaniasis vector species. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.37, p.10-14, 2004.

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

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Revista Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550-555, 2003.

REY, L. C. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: TONELLI, Edward; FREIRE, Lincoln M.S. **Doenças infecciosas na infância e adolescência**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000, p.1239-50.

_____ et al. Leishmaniose visceral americana (Calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 73-78, 2005.

SANTOS, A. **Pesquisas do CPqRR subsediam combate à endemia de leishmaniose**. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br>>. Acesso em: 02 dezembro 2006.

SILVA, A. R. et al. Leishmaniose visceral (Calazar) na ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.30, n. 5, p.359-368, 1997.

SILVEIRA, F. T. et al. Leishmaniose visceral **americana**. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças Infecciosa e Parasitárias: Enfoque Amazônico**. Belém: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997. p. 631-644.

SUNDAR, S. et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 22, p. 1739-1745, nov. 2004.

WALDMAN, E., A., SILVA, L., J., MONTEIRO, C., A. Trajetória das doenças infecciosas: da eliminação da poliomielite à reintrodução da cólera. **Informe Epidemiológico do SUS (IESUS)**, v. 8, n. 3, p. 32-34, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: < <http://www.who.int/zoonoses/diseases/leishmaniasis/en/> >. Acesso em: 03 setembro 2006.

_____. NEW therapy for visceral leishmaniasis. **Weekly epidemiological record**, v. 77, n. 25, p. 210-212, jun. 2002.



APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. **Título da Pesquisa:** “Leishmaniose Visceral Americana em crianças internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto, Belém-PA: outubro de 2004 a março de 2006”.
2. **Justificativa:** A leishmaniose visceral americana é uma doença freqüente em países em desenvolvimento, sendo endêmica em muitos deles, como Índia, Bangladesh e Brasil, além de ter uma expressiva taxa de mortalidade, com 59.000 mortes no mundo, em 2001. O número de casos no Brasil vem aumentando nas últimas duas décadas, especialmente, nos Estados da Bahia, Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte e Maranhão chegando à áreas urbanas e encontrando-se com doenças como a aids, tornando o quadro clínico desses pacientes ainda mais grave. Considerando a devastação nestes Estados e a tendência da urbanização da doença é importante que se busque fazer um estudo no intuito de colaborar com informações cientificamente tratadas, criando condições para o melhor entendimento do perfil clínico e soro-epidemiológico da patologia, e conseqüentemente, na implementação de estratégias para um controle mais incisivo e eficaz da doença em questão.
3. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo descrever o perfil clínico e soroepidemiológico da população de estudo.
4. **Procedimentos:** Os participantes da pesquisa responderão a um questionário padrão.
5. **Riscos envolvidos:** A pesquisa não apresenta riscos.
6. **Benefícios da pesquisa:** O HUIBB receberá os resultados da pesquisa os quais serão úteis para o melhor conhecimento do perfil e do controle dos pacientes atendidos por esta instituição.
7. **Liberdade de escolha:** O indivíduo investigado tem a liberdade de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa
8. **Garantia de sigilo:** Será assegurado sigilo quanto aos dados confidenciais fornecido pelo participante.
9. **Consentimento:**

Eu, _____,
responsável pelo menor _____,
declaro ter sido esclarecido sobre as informações citadas acima a respeito desta pesquisa,
assim como autorizo a utilização e divulgação das questões respondidas pelo menor às
autores do projeto, embora exija sigilo quanto a identidade do mesmo.

Belém, ____/____/____

Responsável

Profa. Dra. Maria Rita de C. C. Monteiro
Endereço: Rua São Miguel 560/901. Belém-PA.
Fone: (091) 3272-6054.

16) Hiperpigmentação da pele ():

1. sim 2. não 3. ignorado

17) Emagrecimento ():

1. sim 2. não 3. ignorado

18) Caquexia ():

1. sim 2. não 3. ignorado

19) Presença de hemorragias ():

1. sim Qual? gengivorragia epistaxe equimose petéquias outros: _____

2. não 3. ignorado

20) Edema de membros inferiores ()

1. sim 2. não 3. ignorado

21) Ascite ()

1. sim 2. não 3. ignorado

22) Diarréia ()

1. sim 2. não 3. ignorado

23) Adenomegalia ()

1. sim 2. não 3. ignorado

24) Crescimento de cílios ()

1. sim 2. não 3. ignorado

25) Aumento do volume abdominal ()

1. sim 2. não 3. ignorado

26) Palidez cutâneo mucosa ()

1. sim 2. não 3. ignorado

27) Queda de cabelos ()

1. sim 2. não 3. ignorado

28) Tosse seca ()

1. sim 2. não 3. ignorado

29) Constipação ()

1. sim 2. não 3. ignorado

30) Presença de infecção bacteriana secundária ()

1. sim 2. não 3. ignorado

EXAMES

31) Laboratoriais:

- Inespecíficos:

Exame	Data	Resultado
Hematócrito	___/___/___	%
Hemoglobina	___/___/___	g/dl
Leucócitos	___/___/___	K/uL
Plaquetas	___/___/___	K/uL
AST	___/___/___	U/ml
ALT	___/___/___	U/ml
Albumina	___/___/___	g/dL
Globulina	___/___/___	g/dL

- Específicos:

a) Pesquisa de leishmania:

Material: _____

Resultado: _____

c) Sorologia para leishmania:

Método: RIFI (); Elisa ();

Resultado: _____

b) Cultura para leishmania:

Material: _____

Método: NNN ();

Resultado: _____



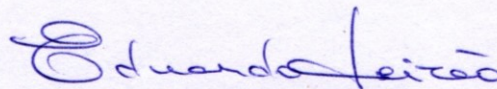
ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE APROVAÇÃO

A Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto analisou no dia 03.09.2004, o projeto de pesquisa *"Leishmaniose Visceral americana: Perfil epidemiológico e clínico - evolutivo de crianças internadas no Hospital universitário João de Barros Barreto, Belém/ Pará"*, desenvolvido por Karina de Nazaré Ferreira de Araújo e Lorena Mota Wanderley, sob da Orientação da Prof^a. Dra. Maria Rita de Cassia Costa Monteiro, obtendo **APROVAÇÃO** para desenvolvê-lo nesta instituição.

Belém, 03 de setembro de 2004



DR. EDUARDO LEITÃO MAIA DA SILVA

CRM 1997

Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa/ HUIBB

ANEXO B

HEMOGRAMA (VALORES DE REFERÊNCIA EM DIFERENTES IDADE)

	Ao Nascer	24 horas	1 semana	2 meses	6 meses	2 anos	5 anos	14 anos
Hematócrito (%)	55	56	54	30	34	40	42	Homem - 45 Mulher - 42
Hemoglobina (g/dL)	17,6	18,0	17,0	12,4	11,5	12,9	14,1	15,0
Plaquetas (K/uL)	350	400	300	260	250	250	250	250
Leucócito (K/uL)	9,0-30,0 média 18,0	9,4 -34,0 média 19,0	5,0-21,0 média 12,2	5,5-18,0 média 11,0	6,0-17,5 média 11,9	6,0-17,0 média 10,6	5,0-14,5 média 8,5	4,5-13,0 média 7,9

BIOQUÍMICA (VALORES DE REFERÊNCIA)

Exames Bioquímicos	
ALT ⁽¹⁾	4-40 UI/ mL
AST ⁽²⁾	4-40 UI/ mL
Albumina	3,5 – 5,5g/dL
Globulina	3,5 – 5,5g/dL

(1) ALT: Alanina aminotransferase

(2) AST: Aspartato aminotransferase

ANEXO C

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 Xingú	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 Executiva de Saúde do Estado do Pará (SESPA)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Araújo, Karina de Nazaré Ferreira de
Wanderley, Lorena Mota

Leishmaniose visceral americana em crianças internadas no Hospital João de Barros Barreto, Belém – PA / Karina de Nazaré Ferreira de Araújo, Lorena Mota Wanderley; orientadora: Maria Rita de Cassia Costa Monteiro. – Belém, Estado do Pará, Brasil, 2007.

84f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal do Pará.

1. Leishmaniose visceral – Hospital Universitário João de Barros Barreto (Pa).

CDD:
