

**UNIVERSIDADE VALE DO RIO DOCE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Daniel Gomes de Alvarenga

**ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM
ADULTOS EM CAMPO GRANDE-MS, 2002 - 2005.**

**Governador Valadares
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIEL GOMES DE ALVARENGA

**ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM
ADULTOS EM CAMPO GRANDE-MS, 2002 - 2005.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências da Saúde da Univale, para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas. Área de Concentração: Imunopatologia das doenças infecto-contagiosas.

Orientador: Prof.^a Dr^a. Patrícia Maria Fonseca Escalda

**Governador Valadares
2008**

Alvarenga, Daniel Gomes de

Estudo farmacoepidemiológico da leishmaniose visceral em adultos em Campo Grande-MS, 2002-2005 / Daniel Gomes de Alvarenga. -- 2008.

70 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Vale do Rio Doce, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Biológicas, Governador Valadares, MG, 2008.

Orientador: Patrícia Maria Fonseca Escalda

1. Farmacoepidemiologia. 2. Leishmaniose Visceral - Tratamento. I. Escalda, Patrícia Maria Fonseca. II. Universidade Vale do Rio Doce. III. Título.

CDD 614.534

DANIEL GOMES DE ALVARENGA

ESTUDO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM
ADULTOS EM CAMPO GRANDE-MS, 2002 - 2005.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências da Saúde da Univale, para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas. Área de Concentração: Imunopatologia das doenças infecto-contagiosas.

Governador Valadares, _____ de _____ de _____

Banca examinadora:

(Prof.^a Dr.^a Patrícia Maria Fonseca Escalda)

(Prof. Dr. George Luiz Lins Machado Coelho)

(Profa. Dra. Celina Maria Módena)

*Dedico esta obra aos meus queridos pais,
Roberto e Cor Maria Dulce, com todo o meu
amor.*

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Patrícia Maria Fonseca Escalda pela orientação desta dissertação.

Ao aluno Danilo Lopes Silveira (UNIVALE) pela ajuda e amizade.

Aos colegas do mestrado pela amizade construída durante esses anos.

À Profa. Dra. Alda Maria Soares Silveira pela confiança, amizade e exemplo.

Ao Prof. Dr. Alexandre Sylvio Viera da Costa pela ajuda nos dados estatísticos, idéias, sugestões e amizade.

Aos amigos do Laboratório Alvarenga de Governador Valadares e do Laboratório Morphos de Carangola pela paciência.

À classe médica de Governador Valadares e de Carangola pelo apoio e confiança, sem os quais este trabalho não seria possível.

À amiga Irene Almeida Martins pelo apoio, amizade, paciência e competência.

À minha irmã Ângela e meu cunhado Márcio pelo apoio e carinho sempre presentes.

À UNIVALE por tornar possível um sonho.

Aos professores da UFOP e UNIVALE pela dedicação, competência e exemplo.

Aos amigos Marta Coelho, Bernardo Coelho Rocha e Luis Chang pela amizade!

Às pesquisadoras associadas, Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal (UFMS), Gracy Leite Pereira (Hospital Dia/ UFMS), Patrícia Uehara (NHU/UFMS), Tânia Mara de Medeiros (SESAU) e Elza Aparecida Machado Domingues (NHU).

"O pior analfabeto é o analfabeto político. Ele não ouve, não fala, nem participa dos acontecimentos políticos. Ele não sabe que o custo de vida, o preço do feijão, do peixe, da farinha, do aluguel, do sapato e do remédio dependem das decisões políticas. O analfabeto político é tão burro que se orgulha e estufa o peito dizendo que odeia a política. Não sabe o imbecil que da sua ignorância política nasce a prostituta, o menor abandonado, e o pior de todos os bandidos que é o político vigarista, pilantra, o corrupto e lacaio dos exploradores do povo."

(Berthold Brecht)

十年树木，百年树人

"Dez anos são necessários para uma árvore crescer, e cem anos para instruir o povo."

(Provérbio Chinês)

RESUMO

Com mortalidade global em 59.000 óbitos por ano, as leishmanioses constituem um grupo de doenças que permanecem como um importante problema de saúde pública em pelo menos 88 países, sendo 16 países desenvolvidos e 72 países em desenvolvimento. Dentre as várias formas clínicas de leishmaniose, destaca-se a Leishmaniose Visceral (LV) que geralmente é fatal quando não tratada. Sua letalidade pode alcançar 10% quando não se institui o tratamento adequado. Para o tratamento medicamentoso da LV, no Brasil, a droga de eleição continua sendo o antimoniato de metilglucamina (Glucantime®). O presente estudo tem como objetivo principal avaliar o uso de medicamentos em casos tratados de leishmaniose visceral em adultos atendidos no serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário (NHU)-UFMS em Campo Grande (MS). Setenta e seis pacientes participaram do estudo, destes 74,7% (n= 56) eram do sexo masculino e 25,3% (n= 20) do sexo feminino, 69,7% (n=53) residiam em Campo Grande e 30,3% (n = 23) em outras localidades. A presença de co-morbidades foi observada em 28,9% (n=22) dos pacientes. Quanto ao tipo de droga, 88,2% (n=67) dos pacientes utilizaram o antimoniato-N-metil glucamina (Glucantime®) como droga de primeira escolha, 7,9% (n=6) utilizou a anfotericina B comum e 3,9% (n=3) Anfotericina B lipossomal. Dos 76 pacientes analisados 18,4% (n=14) evoluíram para óbito. A análise de sobrevida mostrou diferença estatisticamente significativa em pacientes com co-morbidades ($p < 0,0001$) e em pacientes com co-morbidade que fizeram uso Glucantime® ($p < 0,0009$). Em pacientes sem co-morbidade não se observou diferença. A alta letalidade encontrada neste estudo (18%) sinaliza a ineficiência das medidas preventivas, medidas de controle e do tratamento. Os resultados do presente estudo sugerem que o prognóstico da doença torna-se ruim quando a mesma é associada à presença de co-morbidades. O uso, a indicação e a contra-indicação criteriosa do tipo de droga a ser administradas aos pacientes devem seguir as normas vigentes, no intuito de se minimizar a letalidade.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Adultos. Tratamento. Farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

With global mortality in 59.000 deaths a year, the leishmaniasis constitute a group of diseases that represents an important problem of public health in at least 88 countries, being 16 developed countries and 72 developing countries. Among the several forms of clinical leishmaniasis, stands out visceral leishmaniasis (VL) that is usually fatal when no treated. Death rate can reach 10% when the appropriate treatment is not instituted. For the drug treatment of VL, in Brazil, the election drug continues being the “Glucantime®”. The present study has as main objective to evaluate the use of drugs in treated cases of visceral leishmaniasis in adults assisted at “serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário (NHU)-UFMS in Campo Grande (MS). Of the 90 patients with suspicion of LV, only 76 participated in the study, of these 74,7% (n = 56) they were male and 25,3% (n = 20) female, 69,7% (n=53) they lived in Campo Grande and 30,3% (n = 23) in other places. The presence of morbidity it was observed in 28,9% (n=22) of the patients. As for the drug type, 88,2% (n=67) of the patients they used meglumine antimoniate “Glucantime®” as drug of first choice, 7,9% (n=6) it used the amphotericin B and 3,9% (n=3) liposomal amphotericin B. Of the 76 analyzed patients 18,4% (n=14) died. The survival analysis showed significant difference among in patients with and without morbidity ($p < 0,0001$) and in patients with morbidity that did take meglumine antimoniate “Glucantime®” ($p = 0,0009$) The high fatality rate found in this study (18%), demonstrates the inefficiency of the preventive measures, control measures and of the treatment of these patient. The results of the present study suggest that the prognostic of the disease becomes bad when the same is associated to the presence of morbidities The use, indication and the discerning contraindication of the drug type to be administered to the patients should follow the effective norms, in the intention of minimizing the fatality rate.

Key words: Visceral leishmaniasis. Adults. Treatment. Pharmacoepidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Willian Boog Leishman (1865-1926).....	15
Figura 2- Charles Donovan (1863-1915).....	15
Figura 3- Principais áreas endêmicas de Leishmaniose Visceral no mundo.....	16
Figura 4- Distribuição dos casos de Leishmaniose Visceral Humana no Brasil.....	17
Figura 5- Forma flagelada ou Promastigota.....	18
Figura 6- Forma aflagelada ou Amastigota.....	18
Figura 7- <i>Lutzomia Longipalpis</i>	19
Figura 8- Ciclo de vida da <i>Leishmania</i>	20
Figura 9- Letalidade da Leishmaniose Visceral no Brasil, de 1994 a 2004.....	22
Figura 10- Quadro comparativo da evolução clínica da leishmaniose visceral, quanto aos exames laboratoriais complementares.....	25
Figura 11- Tratamento da leishmaniose visceral preconizado pelo Ministério da Saúde (2004).....	30
Figura 12- Procedimento a ser adotado quando houver interrupção no tratamento de leishmaniose visceral.....	33
Figura 13- Região de Campo Grande destacada no mapa de Mato Grosso do Sul.....	37
Figura 14- Distribuição dos casos de leishmaniose visceral por idade, NHU/UFMS-Campo Grande 2002 – 2005.....	41
Figura 15- Distribuição dos casos de leishmaniose visceral por faixa etária e sexo, NHU/UFMS-Campo Grande 2002 – 2005.....	41
Figura 16- Análise de sobrevida entre pacientes com e sem co-morbidade, HU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005.....	49
Figura 17- Análise de sobrevida entre pacientes com e sem co-morbidade que fizeram uso de Glucantime® como droga de primeira escolha, HU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Local de moradia dos pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral, NHU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005.....	40
Tabela 2 - Manifestações clínicas iniciais dos 76 pacientes com leishmaniose visceral	42
Tabela 3- Frequência das co-morbidades apresentadas pelos pacientes com leishmaniose visceral	43
Tabela 4- Distribuição de valores de hemograma, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, albumina e globulina, e pacientes com leishmaniose visceral	44
Tabela 5- Utilização das drogas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª escolha no tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral atendidos no NHU/UFMS.....	44
Tabela 6- Frequência dos efeitos colaterais em pacientes que fizeram uso de drogas no tratamento para leishmaniose visceral, NHU/UFMS.....	45
Tabela 7- Avaliação da letalidade na presença ou ausência de co-morbidades nos pacientes portadores de leishmaniose visceral atendidos no NHU/UFMS.....	46
Tabela 8- Acompanhamento ambulatorial dos pacientes após o tratamento da leishmaniose visceral.....	47
Tabela 9- Análise de sobrevida em relação ao sexo, início de sintomas, co-morbidades e droga de primeira escolha, HU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

WHO- World Health Organization

SFM- Sistema Fagocítico Mononuclear

LV- Leishmaniose Visceral

MA- Maranhão

MS- Ministério da Saúde

VHS- Velocidade de Hemossedimentação

IFI- Imunofluorescência Indireta

EI- Enfermaria de Infectologia

ELISA- Ensaio Imunoenzimático

IDRM- Intradermorreação de Montenegro

SES- Secretaria do Estado de São Paulo

HD- Hospital-dia

AIDS- Acquired Immunodeficiency Syndrome

OMS- Organização Mundial de Saúde

FDA- Food and Drug Administration

UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais

EV- Endovenosa

IM- Intra muscular

QT- Uma característica do ECG que reflete o período desde a despolarização ventricular até a repolarização.

Onda T- Uma característica do ECG que reflete a repolarização dos ventrículos

ECG- Eletrocardiograma

NHU- Núcleo do Hospital Universitário

SINAN- Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SESAU- Secretaria de Saúde

DS- Distrito Sanitário

RA- Regiões Administrativas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 HISTÓRICO.....	14
1.1.1 No mundo.....	14
1.1.2 No Brasil.....	15
1.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	16
1.3 ETIOLOGIA.....	18
1.4 TRANSMISSÃO.....	19
1.5 ASPECTOS CLÍNICOS.....	20
1.6 SINAIS E SINTOMAS.....	21
1.7 FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE E LETALIDADE DA LV.....	21
1.8 DIAGNÓSTICO.....	23
1.9 TRATAMENTO SEGUNDO MANUAL DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004.....	25
1.10 MEDICAMENTOS.....	26
1.10.1 Farmacoepidemiologia.....	27
1.10.2 Histórico dos medicamentos para o tratamento da leishmaniose visceral.....	28
1.10.3 Medicamentos e esquemas do tratamento da leishmaniose visceral (MS, 2004).....	29
1.10.4 Contra indicações.....	31
1.10.5 Situações específicas que devem ser observadas no tratamento de leishmaniose visceral.....	31
1.10.6 Critérios de cura da leishmaniose visceral.....	32
1.10.7 Tipos de tratamento.....	33
2 OBJETIVOS.....	34
2.1 OBJETIVO GERAL.....	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3.1 POPULAÇÃO DA PESQUISA.....	35
3.2 DEFINIÇÃO DE CASO.....	35
3.3 LOCAL DO ESTUDO.....	35

3.4 FONTE DE DADOS.....	37
3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	37
3.6 COLETA DE DADOS.....	37
3.7 DESENHO DO ESTUDO.....	38
3.8 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	38
3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	39
3.10 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	39
4 RESULTADOS.....	40
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL SÓCIO DEMOGRÁFICO E CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL.....	40
4.2 O USO DE MEDICAMENTOS EM CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL.....	44
4.3 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL APRESENTANDO CO-MORBIDADES E SUA EVOLUÇÃO.....	46
4.4 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL QUE FORAM A ÓBITO.....	47
4.5 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL TRATADOS.....	48
4.6 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL ATENDIDOS PELO NHU/UFMS.....	48
5 DISCUSSÃO.....	50
6 CONCLUSÃO.....	56
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
8 APÊNDICE.....	67
8.1 APÊNDICE 01- INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	67

1 INTRODUÇÃO

Com mortalidade global em 59.000 óbitos por ano (WHO, 2002), as leishmanioses constituem um grupo de doenças que permanecem como um importante problema de saúde pública em pelo menos 88 países, sendo 16 países desenvolvidos e 72 países em desenvolvimento. Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (DESJEUX, 2004). As regiões Norte e o Nordeste do Brasil detêm a maioria dos casos de leishmaniose. No entanto, a doença tem se manifestado em outras regiões do país, causando preocupação por se tratar de uma zoonose, doença que pode ser transmitida do animal para o ser humano (PARISI, 2008).

Segundo Torres (2006), dentre as várias formas clínicas de leishmaniose, destaca-se a leishmaniose visceral que geralmente é fatal quando não tratada. Sua letalidade pode alcançar 10% quando não se institui o tratamento adequado.

A leishmaniose visceral é uma doença infecciosa sistêmica, em que as manifestações refletem o desequilíbrio entre a multiplicação dos parasitas nas células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), a resposta imunitária do indivíduo e as alterações degenerativas resultantes desse processo (MS, 2004).

1.1 HISTÓRICO

1.1.1 No mundo

A doença foi descrita pela primeira vez por LEISHMAN (**FIGURA 1**) e DONOVAN (**FIGURA 2**) em 1903 que identificaram o agente etiológico do kala-azar indiano – que em hindi, quer dizer, “febre negra”, devido à febre e ao escurecimento da pele, bastante comuns nos pacientes indianos (MURRAY, 2002; DORLAND, 1949). O agente foi primeiramente denominado de *Piroplasma donovani* (LAVERAN & MESNIL, 1903), e logo em seguida corrigido para *Leishmania donovani* (ROSS, 1903). Em 1908 a espécie *Leishmania infantum* foi descrita como sendo responsável pela leishmaniose visceral na região Mediterrânea (NICOLLE, 1908). Em todo o mundo, estima-se que mais de 350.000 novos casos de

leishmaniose visceral surjam a cada ano, sendo esta considerada endêmica em mais de 72 países. Cerca de 90% de todos os casos de leishmaniose visceral ocorrem em Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil (DESJEUX, 2004).

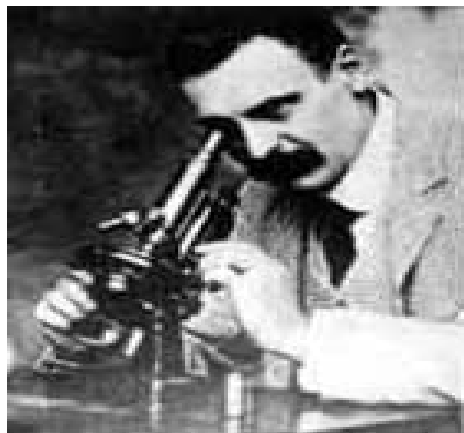


Figura 1- William Boog Leishman (1865-1926)



Figura 2- Charles Donovan (1863-1915)

1.1.2 No Brasil

A primeira descrição de um caso humano, supostamente autóctone, do continente americano, comprovado parasitologicamente, ocorreu em 1911, em um emigrante italiano que, após viver treze anos em Santos - SP, viajou para a região de Porto Esperança, Mato Grosso do Sul, onde ficou doente (MIGONE, 1913).

Em outras regiões do país, destacam-se pesquisas sobre leishmaniose visceral realizadas em 1942 em Pernambuco, Ceará e Bahia (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O Brasil é responsável por 90% dos casos documentados de leishmaniose visceral na América, sendo que 94% destes ocorrem no Nordeste brasileiro, principalmente nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí (MS, 2003). O estado do Piauí, onde a doença é conhecida desde 1934 (ALENCAR, 1956; PENNA, 1934), observou-se a partir de 1980 uma epidemia que atingiu vasta extensão de seu território, concentrando-se especialmente na área urbana da capital, Teresina (WERNECK *et al.*, 2003).

Para Nascimento *et al.* (1992), no Maranhão, as evidências de expansão desta

antropozoonose surgiram desde setembro de 1982, sendo a Ilha de São Luís (MA) a principal área endemo-epidêmica no estado. Assim como em outros estados da região Nordeste (COSTA, 1990; COSTA, 1995), a leishmaniose visceral é historicamente endêmica em Pernambuco (PEREIRA *et al.*, 1985).

No Brasil, ao longo da década de 90, houve grande expansão da distribuição geográfica da doença decorrente do processo de urbanização, levando a ocorrência de importantes epidemias em várias cidades da região Nordeste - São Luís, Natal e Aracaju, Norte - Boa Vista e Santarém, Sudeste - Belo Horizonte e Montes Claros e Centro Oeste - Cuiabá e Campo Grande (CESSE *et al.*, 2001; MS, 2004).

Na América do Sul, a Venezuela é o segundo país com maior número de casos com registro de cerca de 150 casos em 14 das 23 unidades federativas onde se considera a existência de três grandes focos (PESSÔA & MARTINS, 1988; VARGAS-DIAZ & YÉPEZ, 2004; MEDEIROS *et al.*, 2005).

1.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A leishmaniose visceral apresenta-se difusamente distribuída no globo (**FIGURA 3**), estimando-se uma incidência global de 500 mil casos novos anualmente, concentrando-se em regiões rurais de países pobres do sul asiático, África e Brasil (YAMEY & TORREELE, 2002; SEAMAN e cols., 1996; BERN e cols., 2000).



Figura 3- Principais áreas endêmicas de Leishmaniose visceral no mundo. Fonte:

http://www.who.int/tdr/dw/leish_map.htm

Nas últimas décadas tem-se observado o aparecimento de epidemias em centros urbanos nos países acometidos pela doença. No Brasil a leishmaniose visceral inicialmente tinha um caráter eminentemente rural e, mais recentemente, vem se expandindo para as áreas urbanas de médio e grande porte (**FIGURA 4**), sendo também conhecida por Calazar, barriga d'água, entre outras denominações menos conhecidas (MS, 2004).

Sugere-se que tais mudanças de características da leishmaniose visceral, sejam atribuídas a fatores inter-relacionados como: transformações ocorridas no ambiente devido ao processo migratório provocados por pressões sócio-econômicas; pauperização em função da má distribuição de renda levando ao êxodo rural, principalmente nas áreas do Nordeste, que sofrem de secas periódicas, agravando a situação nessas áreas, e o aparecimento de novos focos da doença devido ao processo de urbanização crescente nas cidades (CALDAS, 1999).

De acordo com Gontijo e Melo (2004), o Brasil enfrenta atualmente a expansão e urbanização da leishmaniose visceral com casos humanos e grande número de cães positivos em várias cidades. Fatores sócio-econômicos fazem com que parte da população rural migre para a periferia dos grandes centros, onde as condições sanitárias e de habitação são precárias. Em países como Brasil, Índia, Bangladesh, Nepal e Sudão os desmatamentos, os deslocamentos populacionais e o incremento industrial são as principais causas adicionais do surgimento urbano da doença (MARZOCHI & MARZOCHI, 1997). Tal situação denota dificuldades enfrentadas no controle dessa doença e reflete a necessidade de novos estudos para avaliar a eficácia e efetividade das atuais medidas de controle, sobretudo, nas áreas prioritárias (DESJEUX, 2004). No Brasil, a abordagem atual do programa de controle da leishmaniose visceral permite melhor definição das áreas de transmissão ou de risco e propõe ações de vigilância para os municípios considerados silenciosos (MS, 2004).

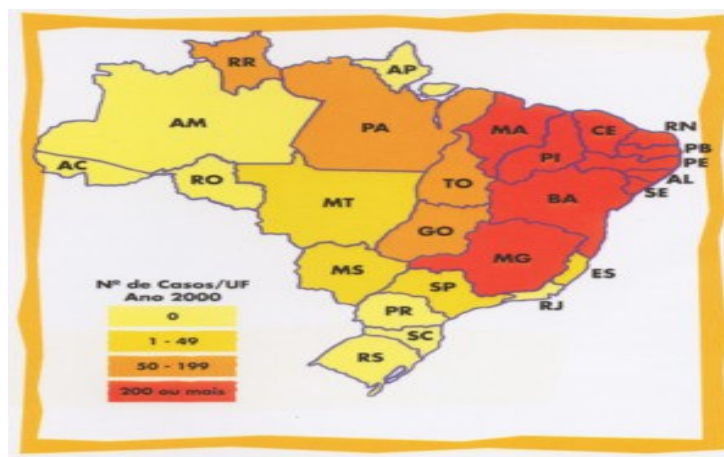


Figura 4 - Distribuição dos casos de leishmaniose visceral humana no Brasil

Fonte: FUNASA (2001)

Por tratar-se de doença que afeta tipicamente populações pobres e até pouco tempo quase exclusiva do meio rural, a leishmaniose visceral não tem chamado à atenção das políticas governamentais de saúde, assim como dos programas de controle, prevenção e de tratamento (BOELAERT e cols., 2000).

1.3 ETIOLOGIA

A leishmaniose visceral ou Calazar é primariamente uma zoonose que afeta outros animais além do homem. É causada por um protozoário heteroxênico, intracelular obrigatório, que infecta as células do sistema fagocítico mononuclear (SFM) de diversas espécies animais (TORRES, 2006).

Os agentes etiológicos da leishmaniose visceral são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, que apresentam forma flagelada - Promastigota (**FIGURA 5**) encontrada no tubo digestivo do inseto vetor, e forma aflagelada - Amastigota (**FIGURA 6**), presente nos tecidos dos vertebrados. Das espécies encontradas no Brasil a *Leishmania chagasi* é a mais comum.



Figura 5- Forma flagelada ou Promastigota

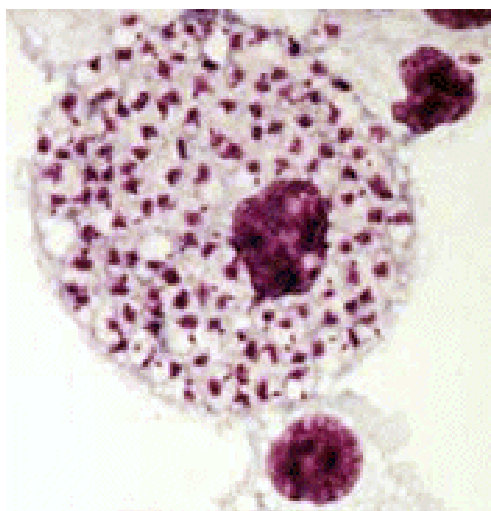


Figura 6 - Forma aflagelada ou Amastigota

Para Costa *et al.* (1995), é importante lembrar que embora a presença do agente causal seja uma condição para o desenvolvimento da leishmaniose visceral, a simples presença do parasito não é suficiente para causar a doença, visto que uma grande proporção de indivíduos

pode infectar-se sem desenvolvê-la.

1.4 TRANSMISSÃO

A leishmaniose visceral é transmitida através de um vetor, inseto hematófago flebótomo da espécie *Lutzomia longipalpis* (**FIGURA 7**), mosquito de pequeno porte, cor de palha e grandes asas pilosas. Seu habitat é o domicílio e peri-domicílio, onde se alimenta de sangue humano, do cão, além de outros mamíferos e aves (PESSÔA & MARTINS, 1988).



Figura 7- *Lutzomia longipalpis*

O hospedeiro vertebrado é infectado com promastigotas, quando picado pelo vetor. As promastigotas penetram nos macrófagos circulantes e multiplicam-se como amastigotas antes de iniciarem a resposta inflamatória. Há a migração de células dendríticas dérmicas para o linfonodo e a apresentação de antígenos derivados da *leishmania* para linfócitos CD4 e CD8. Estas células se acumularão no local da inflamação e promoverão a destruição dos macrófagos, com a liberação das amastigotas que irão infectar outros macrófagos. O vetor ingere macrófagos infectados durante o repasto sanguíneo. As amastigotas são liberadas no intestino do mosquito e multiplica-se como promastigotas, fechando, assim, o ciclo. (**FIGURA 8**)

Não ocorre transmissão direta da leishmaniose visceral de pessoa para pessoa. A transmissão ocorre enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro (MS, 2004).

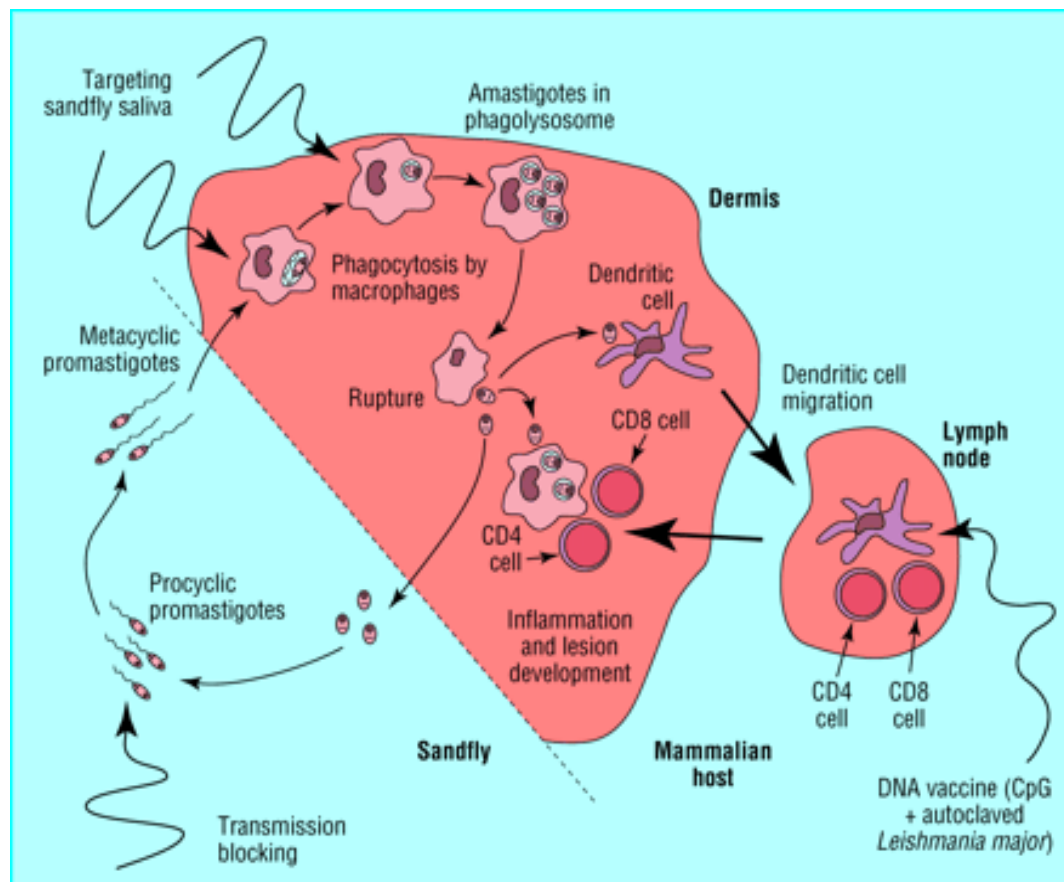


Figura 8 - Ciclo de vida da Leishmania. Fonte: CLIVE e cols. (2003)

1.5 ASPECTOS CLÍNICOS

Clinicamente, a leishmaniose visceral apresenta-se como uma enfermidade generalizada, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo, levando à caquexia e, até mesmo, ao óbito (BADARÓ & DUARTE, 1996). A imunossupressão é a principal responsável pelo aparecimento de infecções intercorrentes e, juntamente com fenômenos hemorrágicos, respondem pelas altas taxas de mortalidade na fase tardia da doença

(SILVEIRA e cols., 1993). A evolução das formas clínicas é diversa, podendo o indivíduo apresentar desde cura espontânea, formas oligossintomáticas e assintomáticas, até manifestações graves (HERWALDT, 1999).

A forma assintomática é mais comum em pacientes oriundos de áreas endêmicas onde há evidência epidemiológica e imunológica da infecção. Não apresentam nenhuma manifestação clínica, entretanto tem sorologia positiva para leishmaniose. Estes indivíduos não são notificados nem tratados (MS, 2003).

Os pacientes que apresentam a forma oligossintomática, as manifestações clínicas são discretas, como hepato ou esplenomegalia e febre, que podem permanecer durante 3 a 6 meses, evoluindo para uma cura espontânea ou para a forma clássica (BADARÓ & DUARTE, 1996).

1.6 SINAIS E SINTOMAS

Sinais e sintomas exacerbados são observados na forma clássica, onde temos sempre hepatoesplenomegalia volumosa e febre, frequentemente associadas a infecções bacterianas. Ainda como alteração importante, pode-se observar pancitopenia e hipergamaglobulinemia, com inversão da relação albumina/globulina. Se não tratados, estes pacientes evoluem para o óbito (HERWALDT, 1999).

1.7 FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE E LETALIDADE DA LEISHMANIOSE VISCERAL

A gravidade das manifestações clínicas da leishmaniose visceral pode estar relacionada com a idade, o estado nutricional e as características imunogenéticas dos indivíduos acometidos pela doença. A leishmaniose visceral pode alcançar letalidade entre 10% a 98% dos casos tratados inadequadamente e não tratados, respectivamente (MS, 1999; GONTIJO & MELO, 2004; DESJEUX, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde (2006), nas duas últimas décadas, a leishmaniose visceral reapareceu no mundo de forma preocupante. No Brasil, epidemias urbanas foram

observadas em várias cidades e a doença tem sido verificada como infecção oportunista em pacientes com AIDS, isto é, infecção que surge por diminuição das defesas orgânicas, à semelhança do que se observa no sul da Europa. Além disso, a expansão da epidemia acometendo grupos de indivíduos jovens (população infantil) ou com co-morbidades tem ocasionado número elevado de óbitos.

Observa-se que, nos últimos anos, a letalidade da leishmaniose visceral vem aumentando gradativamente, passando de 3,6% no ano de 1994 para 6,7% em 2003, o que representa um incremento de 85%. Em novembro de 2004 houve um aumento de 26% na letalidade desta doença no Brasil (MS, 2006) (**FIGURA 9**).

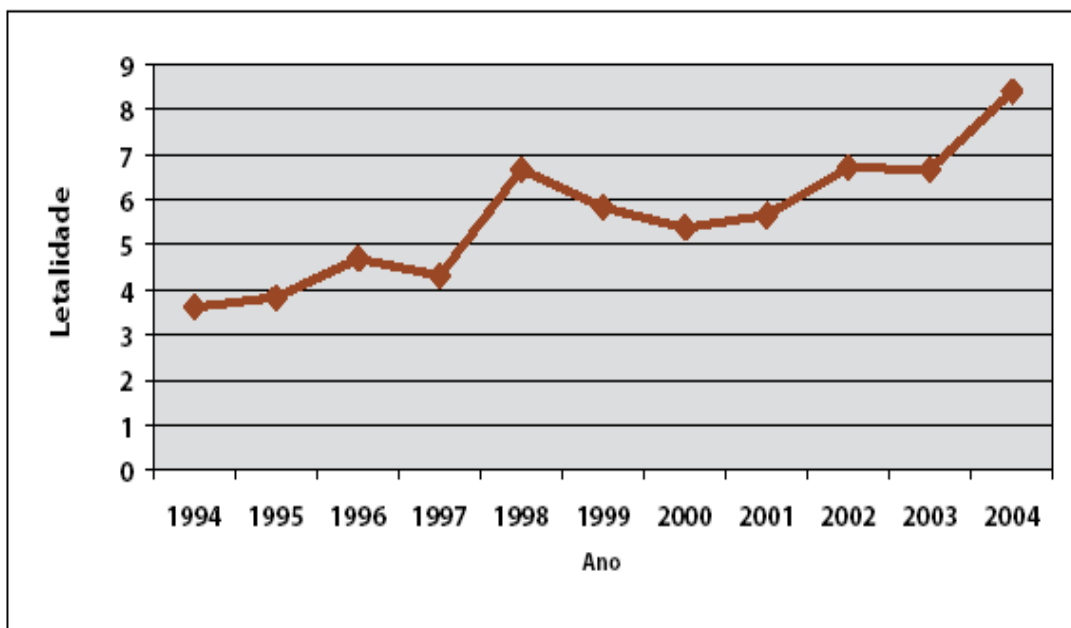


Figura 9- Letalidade da leishmaniose visceral no Brasil, de 1994 a 2004.

As complicações infecciosas e as hemorragias são os principais fatores de risco para a morte na leishmaniose visceral. Apesar da importância desses fatores, poucos trabalhos estudaram sinais e sintomas associados à evolução clínica desfavorável de pacientes com leishmaniose visceral. Werneck e cols. (2003), relataram anemia grave, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia, como marcadores de mau prognóstico da doença. Santos e cols. (2002), acrescentaram que crianças com menos de um ano de idade, pacientes com co-morbidades ou infecções bacterianas apresentavam maior risco de resposta insatisfatória ao tratamento com antimoniatos de N-metil Glucamina e necessitavam tratamento alternativo.

Seaman e cols. (1996) e Collin e cols. (2004), observaram que no Sudão pacientes

com idade inferior a dois anos ou maior que 45 anos, com duração da doença de cinco meses ou mais, associado a desnutrição, anemia, diarreia, vômitos, sangramento ou grande esplenomegalia, apresentavam maiores riscos de morrer em decorrência da leishmaniose visceral.

Abdelmoula e cols. (2003) identificaram sete fatores associados ao mau prognóstico em 232 crianças com leishmaniose visceral: febre por mais de 21 dias, temperatura corporal baixa ou normal, fenômenos hemorrágicos, hemoglobina < 5,5 g/dL, albumina < 3g/dL, velocidade de hemossedimentação (VHS) < 25mm/h, e tempo entre início dos sintomas e primeira consulta médica > 56 dias.

A identificação desses fatores no primeiro atendimento ao paciente com diagnóstico suspeito ou confirmado de leishmaniose visceral é de fundamental importância, uma vez que poderão ser iniciadas ações de profilaxia ou o tratamento das possíveis complicações e, consequentemente diminuir a mortalidade.

Nessa situação o médico deverá definir os exames a serem solicitados e decidir se o acompanhamento e o tratamento poderão ser realizados no ambulatório, ou se o paciente deverá ser encaminhado a um hospital de referência (MS, 2005).

1.8 DIAGNÓSTICO

Nos últimos dez anos, apesar dos recursos de tratamento intensivo e da rotina estabelecida para o tratamento específico da leishmaniose visceral constatou-se aumento na letalidade da doença em diversas regiões do Brasil. Um dos principais fatores que contribuíram para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio (MS, 2006).

O diagnóstico e tratamento dos pacientes devem ser realizados precocemente e sempre que possível à confirmação parasitológica da doença deve preceder o tratamento. Em situações onde o diagnóstico sorológico e/ou parasitológico não estiver disponível ou na demora da liberação dos mesmos, o início do tratamento não deve ser postergado (MS, 2004).

Considerando que o diagnóstico de leishmaniose visceral é baseado em dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, o Ministério da Saúde (2003) preconiza que o a leishmaniose visceral é diagnóstico diferencial em pacientes apresentarem: febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia.

Para Singh e Sivakumar (2003), a demonstração do parasito ou vestígios desse, é

necessária principalmente porque os sinais clínicos na leishmaniose visceral são iguais ou bastante semelhantes àqueles encontrados em outras enfermidades ou condições de saúde como a malária, a esquistossomose, a tripanossomíase africana, a febre tifóide e a má nutrição.

Por isso, os exames laboratoriais assumem importante papel no auxílio do diagnóstico clínico da leishmaniose visceral.

No diagnóstico parasitológico, a demonstração do parasito pode ser feita em material de biópsia ou punção aspirativa do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos. Esse material é utilizado para a confecção de esfregaço ou impressão em lâminas, histologia, isolamento em meios de cultura ou inoculação em animais de laboratório.

A especificidade destes métodos é de 100%, mas a sensibilidade é muito variável, pois a distribuição dos parasitas não é homogênea no mesmo tecido. A sensibilidade mais alta (98%) é alcançada quando se utiliza aspirado do baço.

As punções hepáticas, esplênicas e de medula óssea são consideradas procedimentos invasivos e exigem ambientes apropriados para a coleta, não sendo procedimentos adequados para estudos epidemiológicos em larga escala, e muitas vezes são também inadequados para diagnósticos individuais (SUNDAR & RAI, 2002).

O diagnóstico imunológico, parasitológico, e os exames sorológicos, de Imunofluorescência Indireta (IFI) e Ensaio Imunoenzimático (ELISA) são invariavelmente reativos e a Intradermorreação de Montenegro (IDRM) negativa. O aspirado de medula óssea e do baço geralmente mostram presença de formas amastigotas do parasita. Na forma oligossintomática, a punção aspirativa de medula óssea pode ou não mostrar a presença da *Leishmania*, não sendo, a princípio, indicada a sua realização; a IDRM pode estar positiva e a sorologia é, invariavelmente, reagente.

No diagnóstico laboratorial complementar, o hemograma revela anemia, geralmente pouco expressiva, com hemoglobina acima de 9g/dl. A contagem de leucócitos apresenta-se sem alterações significativas, com predominância de células linfomonocitárias, contagem de plaquetas ainda pode estar normal, velocidade de hemossedimentação encontra-se elevada (>50mm) e as proteínas totais e frações podem estar discretamente alteradas (**FIGURA 10**).

Esta última deve substituir a reação de formolgel (teste de Napier) que está em desuso como critério para diagnóstico da leishmaniose visceral.

Na forma oligossintomática, os exames laboratoriais não se alteram a exceção da velocidade de hemossedimentação, que está elevada e a presença de hiperglobulinemia.

O diagnóstico diferencial deve considerar a febre tifóide, tuberculose, malária,

esquistossomose, AIDS, mononucleose infecciosa, hepatite crônica, cirrose, leucemia, linfoma e endocardite bacteriana.

Laboratório Complementar	Evolução Clínica		
	Período Inicial	Período de Estado	Período Final
Anemia	Discreta	Moderada	Acentuada
Leucopenia ou neutropenia	Ausente	Presente	Acentuada
Plaquetopenia	Ausente	Presente	Acentuada
Hiperglobulinemia	Discreta	Elevada	Elevada

Forma Oligossintomática – sem alterações laboratoriais (exceto VHS alto e hiperglobulinemia) (MS, 2003).

Figura 10- Quadro comparativo da evolução clínica da leishmaniose visceral, quanto aos exames laboratoriais complementares

1.9 TRATAMENTO SEGUNDO MANUAL DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004.

Antes de se iniciar o tratamento do paciente com leishmaniose visceral, alguns cuidados devem ser observados, entre eles: avaliação e estabilização das condições clínicas e co-morbidades presentes no diagnóstico da leishmaniose visceral.

Em situações onde existam condições de seguimento, o tratamento pode e deve ser realizado em nível ambulatorial.

Para o Ministério da Saúde (MS, 2003), no momento do diagnóstico, é indicada a realização do eletrocardiograma (ECG) em todos os casos de leishmaniose visceral, sendo obrigatório nos pacientes acima de 50 anos de idade, no início, durante e após o tratamento.

Em caso de tratamento hospitalar, devem ser observados criteriosamente os seguintes sinais e sintomas: anemia acentuada (hemoglobina inferior a 5g%); diarreia grave ou prolongada; edema generalizado; desnutrição grave; presença de sangramento; infecções concomitantes; doenças associadas (cardiopatias, nefropatia, hepatopatia, hipertensão arterial); ausência de resposta ao tratamento (refratariedade primária); casos de recidiva; presença de icterícia; pacientes com menos de seis meses de vida ou mais de 65 anos.

Para o tratamento da leishmaniose visceral, por mais de sessenta anos, vem sendo utilizado os antimoniais pentavalentes e, no Brasil, o único disponibilizado é o antimoniato N-metil glucamina, Glucantime® como droga de primeira escolha, e a Anfotericina B e derivados como drogas de segunda escolha (MS, 2003).

1.10 MEDICAMENTOS

O Ministério da Saúde (1999) define medicamento como um produto farmacêutico tecnicamente obtido e elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (ROZENFELD, 1998). Para Ivama *et al.* (2002), ele representa um dos principais itens da atenção à saúde, quando utilizado adequadamente, podendo assim aumentar a expectativa de vida da população, erradicar certas doenças, como também trazer benefícios sociais e econômicos para a sociedade.

A utilização de medicamentos é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1977) como: “a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes” (GOMES & REIS, 2001). Os medicamentos constituem um elemento com características especiais no contexto global da medicina. E isso por duas razões: em primeiro lugar, pelo papel dos fármacos como parte da assistência médica e, em segundo, pelo valor que existe em conhecer o modo como os medicamentos são utilizados na prática médica (LAPORTE, TOGNONI & ROZENFELD, 1989). Laporte *et al.* (1993), ressalta que a pouca atenção dada aos riscos do uso de medicamentos, teve como consequência a trágica experiência dos efeitos da talidomida na população de vários países. A partir desse fato, lentamente estudos sobre os riscos relacionados aos medicamentos começaram a ser desenvolvidos. A consciência dos riscos inerentes ao uso de fármacos cada vez mais potentes está ligada, de forma mais visível, à morte de mais de 100 pessoas, em 1937, nos EUA, por falência renal em consequência do uso de um elixir de sulfanilamida, contendo como veículo, o dietilenoglicol, e a epidemia de focomelia que, nos primeiros anos da década de 1960 atingiu vários países onde a talidomida foi comercializada (STROM, 1994). A partir de então, a farmacoepidemiologia torna-se cada vez mais importante ampliando seu campo de atuação, com aplicação nos estudos de utilização e efeitos dos medicamentos na população (CASTRO *et al.*, 1997).

No caso da leishmaniose visceral devemos salientar que por apresentar ação sobre o aparelho cardiovascular, o Glucantime® é contra indicado em pacientes que fazem uso de Beta-Bloqueadores e drogas anti-arrítmicas. Pacientes com insuficiência renal ou hepática e gestantes (dois primeiros trimestres de gestação), também não devem fazer o uso desta medicação.

1.10.1 Farmacoepidemiologia

A farmacoepidemiologia, ou epidemiologia da droga, é o estudo dos efeitos da droga em populações humanas. É uma contribuição valiosa para as ciências farmacêuticas, pois cobre um espectro desde relatos de casos clínicos, que são sentinelas de problemas até ensaios clínicos aleatórios caros e intensivos em mão-de-obra, considerados o padrão ideal de terapia (GENNARO, 2004).

Abordar epidemiologicamente o uso de medicamentos impõe reconhecer que tal prática não se limita a fatores farmacoterapêuticos. Estudos demonstram que esse consumo resulta não apenas de um preciso diagnóstico de necessidades objetivas, avaliadas sob a ótica da clínica, mas também de padrões socioculturais do indivíduo, de um grupo social ou da sociedade como um todo. Demonstram, portanto, que para prevalecer o rigor científico no uso dos medicamentos, impõem-se a necessária competência para sobrepujar outras racionalidades que atuam, com suas próprias lógicas, no processo de determinação do consumo dessa tecnologia. A análise epidemiológica dessa prática deve buscar demonstrar como os padrões de condutas individuais são construídos e, por sua vez, constroem os padrões coletivos de seu consumo (SOARES & REIS, 2000).

Em farmacoepidemiologia, estudos descritivos têm sido utilizados para conhecer aspectos importantes na utilização de medicamentos por determinados grupos ou populações. Estes estudos buscam conhecer a interação do uso de medicamentos com o processo global da assistência sanitária, em que ocorre o diagnóstico e tratamento das doenças, uma vez que os medicamentos estão inseridos no modo como a cultura de uma sociedade assume a saúde. Dessa forma, os medicamentos se constituem em indicadores da prevalência de problemas médicos e da maneira como a comunidade científica e médica interage com os usuários dos serviços de saúde na seleção de soluções que envolvam a intervenção farmacológica (TOGNONI & LAPORTE, 1989).

Cobert e Biron (2002) conceituam farmacoepidemiologia como a aplicação dos métodos clássicos e clínicos de epidemiologia, bem como as tecnologias da moderna comunicação da farmacologia clínica e farmacoterapia. Ela representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento e é absolutamente essencial para completar o conhecimento de um novo produto para garantir a efetividade, segurança, racionalidade e o uso custo-efetivo.

A farmacoepidemiologia é uma área de grande importância social, dado o seu potencial de contribuição para a redução dos gastos com a saúde, diretamente, através da racionalização do uso de medicamentos e, indiretamente, pela redução dos agravos

iatrogênicos (COELHO & ARRAIS, 1999).

A farmacoepidemiologia pode ser útil na provisão de informações sobre os efeitos benéficos e perigosos de qualquer fármaco; permitindo, assim, melhor compreensão da relação risco-benefício para o uso de qualquer fármaco em qualquer paciente (STROM, 1994).

1.10.2 Histórico dos medicamentos para o tratamento de Leishmaniose Visceral

1912- Descoberta do antimonial trivalente (tártaro emético) por Gaspar Vianna. Devido aos efeitos colaterais, esse medicamento foi substituído por outros antimoniais trivalentes como estibofeno e solustibosan (PESSÔA, 1960; DEANE & VERONESI, 1962; RIBEIRO in CAMPOS, 2003);

1913- Utilização pela primeira vez no Brasil de antimoniais trivalentes para o tratamento da leishmaniose tegumentar (MS, 2004);

1915- Na Itália começa o uso de antimoniais trivalentes no tratamento da leishmaniose visceral (MS, 2004);

1921- Sintetização do primeiro antinomial pentavalente (urea stibamine) por Brachamari (Índia), sendo essa droga mais eficaz e menos tóxica (RIBEIRO in CAMPOS, 2003);

1940- Produção em larga escala dos antimoniais pentavalentes (n-metilglucamina - Glucantime® e estibogluconato de sódio – Pentostan®), pelos laboratórios Rhodia da França e Wellcome da Inglaterra (RIBEIRO in CAMPOS, 2003);

1955- Gold e alguns colaboradores nos EUA, isolaram a Anfotericina B, que passou a ser um antibiótico com bons efeitos terapêuticos no tratamento da Leishmaniose Tegumentar (DEANE & VERONESI, 1962);

1984- Estudos sobre o uso de antimoniato de meglumina encapsulada em lipossomas no tratamento de cães, por Alving e colaboradores. Nesse estudo concluíram que a droga

encapsula é 700 vezes mais eficiente que a forma livre para tratamento da leishmaniose visceral canina (VAL, 2004);

1997- Aprovação do uso de Anfotericina B em preparação lipídica pelo FDA - Food and Drug Administration (CAMARGO-NEVES & SANTUCCI, 2000-2001);

1999- Pesquisadores da UFMG e da Fundação Centro Tecnológico de Minas Gerais criaram o Grupo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos Leishmanicidas, para sintetizar e testar novas drogas contra as Leishmanioses em modelos animais (VAL, 2004);

2005- Aprovação do uso de Miltefosina no tratamento de leishmaniose visceral em humanos pela OMS (GONTIJO & MELO, 2004).

1.10.3 Medicamentos e esquemas de tratamento da leishmaniose visceral (MS, 2004).

- *Glucantime® (antimoniato-N-metil glucamina)*: Ampola 5ml, contendo 405 mg Sb5+ . Ele atua sobre as formas amastigotas do parasita, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa dos ácidos graxos. É usado como droga de 1ª escolha no tratamento da leishmaniose visceral na dose de 20 mg de Sb5+ com aplicação EV (preferência em pacientes desnutridos, com pouca massa muscular ou com trombocitopenia infusão lenta ao longo de 5 a 7 minutos) ou IM (região glútea) no mínimo de 20 e no máximo 40 dias utilizando como limite máximo de 2 a 3 ampolas. Nos casos mais avançados onde a resposta clínica nos primeiros dias não é evidente, o tempo mínimo de tratamento deverá ser de 30 dias; nos casos de recidiva da doença, deve ser instituído um segundo tratamento, com a mesma dose, porém, com um tempo mais prolongado de no máximo 40 dias. O principal efeito colateral é decorrente de sua ação sobre o aparelho cardiovascular. Deve ser realizado eletrocardiograma semanal e uma cuidadosa ausculta cardíaca diariamente. Em casos de arritmia, o medicamento deve ser suspenso e o paciente tratado com droga alternativa. Os outros efeitos incluem artralgias, adnamia, dor local da aplicação.
- *Anfotericina B Comum*: É a droga mais potente no tratamento da leishmaniose visceral. Atua nas formas promastigotas e amastigotas. Ela faz ligações com os ésteres presentes

em sua membrana plasmática. Apresenta-se em frasco de 50 mg e deve ser usado na dose de 1mg/kg/dia EV durante 14 a 20 dias, dose máxima diária de 50mg e 3g de dose total. Apresenta os seguintes efeitos colaterais: febre, cefaléia, náuseas, vômito, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia e comprometimento da função renal. Deve-se monitorar função renal, potássio sérico, na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes maior do que o valor de referência. O tratamento deve ser suspenso por 2 a 5 dias e reiniciar em dias alternados. São utilizados em casos de leishmaniose visceral grave com resposta insatisfatória a outras drogas. Nos casos de resposta insatisfatória aos antimoniais, a anfotericina B comum deve ser utilizada na dose de 1mg/kg/dia, em dias alternados (máximo de 3g de dose total). Doses acima das recomendadas podem ser usadas em casos especiais. Em crianças, a anfotericina B deve ser utilizada na dose total de 15 a 25 mg/kg de peso, administrada em dias alternados.

- *Anfotericina B Lipossomal*: Ampola 50mg; a dose deve ser 3mg/kg/dia durante 7 dias ou 4mg/kg/dia durante 5 dias por infusão venosa. Os efeitos colaterais são: febre, cefaléia, náuseas, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar. Com níveis de creatinina acima de duas vezes maior do que o valor de referência, o tratamento deve ser suspenso por 2 a 5 dias e reiniciar em dias alternados. A anfotericina B Lipossomal apresenta custo elevado, impossibilitando o seu uso na rotina do serviço. Essa droga tem como indicação, de acordo com o Manual de Normas e Condutas para leishmaniose visceral Grave (MS, 2005), o tratamento dos pacientes considerados graves (idade superior a 65 anos, desnutrição grave, co-morbidades, icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema generalizado e sinais de toxemia) que desenvolveram insuficiência renal ou toxicidade cardíaca durante o uso do Antimoniato de N-metil glucamina e de outras drogas de escolha não obtendo melhora ou cura clínica (**FIGURA 11**).

Esquema	Droga	Dose	Via	Tempo
1ª escolha	Glucantime®	20 mg de SB+5	EV ou IM	20 a 40 dias
2ª escolha	Anfotericina B	1 mg/kg/dia	EV	14 a 20 dias
	Anfotericina B coloidal/ lipossomal	3 mg/kg/dia ou 4 mg/kg/dia	EV	7 dias 5 dias

Figura 11- Tratamento da leishmaniose visceral preconizado pelo Ministério da Saúde (2004).

Para o Ministério da Saúde (2003), no momento do diagnóstico, é indicada a realização do eletrocardiograma (ECG) em todos os casos de leishmaniose visceral, e

obrigatório nos pacientes acima de 50 anos de idade, no início, durante e após o tratamento.

1.10.4 Contra-indicações

O Glucantime® é contra indicado em pacientes que fazem uso de Beta-Bloqueadores e drogas anti-arrítmicas, em pacientes com insuficiência renal ou hepática, em mulheres grávidas nos dois primeiros trimestres de gestação e em casos que apresentam intervalos QTC no eletrocardiograma superior a 400ms em homens e 450 ms em mulheres (MS, 2004).

Não há contra-indicações absolutas ao uso da Anfotericina B, entretanto, complicações renais são as complicações mais importantes. Graus variados de comprometimento renal ocorrem em praticamente todos os pacientes ao longo do tratamento.

Podem ainda ocorrer hipopotassemia devido à perda aumentada deste eletrólito no túbulo contornado distal, perda essa que pode ser agravada pela presença de acidose tubular renal em alguns pacientes. Entretanto, as alterações renais são totalmente reversíveis, quando a droga é usada nas doses recomendadas (MS, 2003).

1.10.5 Situações específicas que devem ser observadas no tratamento de leishmaniose visceral (MS, 2003):

- Leishmaniose visceral em gestantes:

Os antimoniais pentavalentes atravessam a barreira placentária e podem impregnar tecidos nervosos no feto, levando às síndromes severas de retardo mental. Portanto, está contra indicada a utilização do antimonial pentavalente durante os dois primeiros trimestres da gravidez. Não há contra-indicação de seu uso durante a amamentação.

A anfotericina B é a droga de escolha para o tratamento da leishmaniose visceral em gestantes. Recomenda-se a dose de 1mg/kg/dia durante 14 dias consecutivos (MS, 2003).

- Leishmaniose visceral e HIV/AIDS:

O critério de escolha das drogas utilizadas para a terapêutica das leishmanioses em pacientes portadores de HIV não difere do preconizado para os pacientes imunocompetentes.

Os sais de antimônio na dose de 20 mg/kg de peso por dia (de antimônio pentavalente - Sb+5), durante um período de 30 dias é a recomendação atual de tratamento e a droga de segunda escolha é a anfotericina B, no mesmo esquema posológico recomendado para pacientes imunocompetentes.

A resposta terapêutica de pacientes co-infectados também é semelhante à observada em pacientes imunocompetentes.

Estima-se que 83% dos pacientes apresentam melhora do quadro clínico após o tratamento. Cura parasitológica foi observada em 75% de 12 pacientes recebendo 20 mg/kg/dia ou 850 mg de Sb+5 por dia, durante 28 dias ou mais (MS, 2003).

1.10.6 Critérios de cura da leishmaniose visceral (MS, 2003)

Os critérios de cura da leishmaniose visceral baseiam-se essencialmente em dados clínicos e exames laboratoriais, estabelecidos pelo Ministério da Saúde da seguinte maneira:

1 - Clinicamente observa-se o desaparecimento da febre por volta do 5º dia de medicação; redução da hepatoesplenomegalia nas primeiras semanas (o baço geralmente apresenta redução de 40% do tamanho em relação à medida inicial); ganho ponderal com retorno do apetite e melhora do estado geral.

2 - Laboratorialmente tem-se a normalização das alterações das proteínas, o que pode levar meses.

O paciente tratado deve ser acompanhado durante doze meses (1ª consulta aos 3 meses, 2ª consulta no 6º mês e 3ª consulta no 12º mês), ao final desse período, se permanecer estável, será considerado clinicamente curado.

Quando houver a interrupção no tratamento, deve ser considerado o número de doses, o estado clínico atual e o tempo decorrido da última dose.

Caso o paciente retorne antes de sete dias de interrupção da droga, é necessário completar as 20 doses.

Após sete dias, considerar o que se segue na **FIGURA 12**, logo abaixo.

Número de Doses	Clinicamente Curado	Clinicamente Doente
Menos de 10 doses	Reiniciar tratamento	Reiniciar tratamento
10 doses ou mais	Observar	Reiniciar tratamento

Figura 12- Procedimento a ser adotado quando houver interrupção no tratamento de leishmaniose visceral.

1.10.7 Tipos de tratamento

- Tratamento regular: caso que utilizou 20 doses de 20mg/Sb+5/kg/dia de antimonial pentavalente, em no máximo 30 dias, não ocorrendo intervalos superiores a 72 horas entre as doses;
- Tratamento irregular: caso que ultrapassou o tempo previsto para o tratamento regular ou que tenha ocorrido intervalos superiores a 72 horas entre as doses;
- Falha terapêutica: caso em que não ocorreu cura clínica após a segunda série regular de tratamento com antimonial pentavalente;
- Abandono de tratamento: casos que não completaram 20 doses de tratamento com antimonial pentavalente no tempo pré-estabelecido, ou os pacientes que não tendo recebido alta, não compareceram até 30 dias após o agendamento, para avaliação clínica;
- Recidiva: quando há recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses após cura clínica. Após 12 meses de cura clínica, o reaparecimento de sintomatologia é considerado caso novo, desde que não haja evidência de imunodeficiência.

Nos casos de recidiva da doença, deve ser instituído um segundo tratamento com a mesma dose, porém por tempo mais prolongado (no máximo 40 dias), antes de se rotular o caso como refratário ao tratamento com os antimoniais pentavalentes. Somente a partir de então, esquemas alternativos, com drogas ditas de segunda linha, deverão ser tentados. Com o arsenal de drogas atualmente disponível, não existe mais indicação para a esplenectomia como medida terapêutica na leishmaniose visceral (MS, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o uso de medicamentos em casos tratados de leishmaniose visceral em adultos atendidos no serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário (NHU)-UFMS.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterização do perfil sócio demográfico e clínico epidemiológico dos pacientes portadores de leishmaniose visceral atendidos no NHU/UFMS.
2. Avaliar o uso de medicamentos em casos de leishmaniose visceral dos pacientes atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS.
3. Caracterizar clínico-epidemiologicamente pacientes com leishmaniose visceral apresentando co-morbidades e sua evolução, atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS
4. Caracterizar clínico-epidemiologicamente pacientes com leishmaniose que foram a óbito, atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS.
5. Avaliar o acompanhamento ambulatorial dos pacientes com leishmaniose visceral tratados.
6. Análise de sobrevida dos pacientes com leishmaniose visceral atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DA PESQUISA

Foram selecionados 90 pacientes com suspeita clínica de leishmaniose visceral e que foram notificados pelo Sistema Nacional de Agravos e Notificação (SINAN), processados pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande (SESAU), e atendidos no Núcleo do Hospital Universitário (NHU) de Campo Grande - MS.

Destes, sete apresentaram posteriormente outros diagnósticos (três com Tuberculose, um com hepatite auto-imune e três com outros diagnósticos), um oligossintomático, e seis prontuários não localizados, restando, portanto 76 casos com diagnóstico clínico, epidemiológico e/ou laboratorial de leishmaniose visceral.

3.2 DEFINIÇÃO DE CASO

A definição de caso em epidemiologia constitui-se em uma dessas estratégias, possibilitando a identificação de indivíduos que apresentam um agravo ou doença de interesse de forma a padronizar critérios para o monitoramento das condições de saúde e para a descrição da ocorrência desse evento (WALDMAN, 1998).

Foram incluídos neste estudo, pacientes adultos que apresentaram positividade para o parasita nos exames parasitológicos direto e/ou cultura; pacientes com imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos diferenciais, além dos pacientes com critérios clínico-epidemiológicos.

3.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em Campo Grande, capital do estado de Mato Grosso do Sul,

onde se localiza o Serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário/UFMS (NHU), que constitui uma referência para o diagnóstico e tratamento de leishmaniose visceral. Tem em sua estrutura, 10 leitos de internação hospitalar na enfermaria de Infectologia (EI) reservada a internações convencionais e 12 leitos em regime de Hospital-Dia (HD).

Atualmente, o Estado de Mato Grosso do Sul vem apresentando altos índices de infecções causadas pelos protozoários do gênero *Leishmania*, tanto na espécie canina quanto em humanos. O município de Campo Grande apresentava uma população estimada para o ano de 2005 de 749.770 habitantes (MS, 2005). O clima é tropical úmido, com estação chuvosa no verão e seca no inverno. A área total do município é de 8.096 Km² e a área urbana tem 334 Km² (**FIGURA 13**). A cidade se caracteriza pela expansão horizontal e vegetação abundante, tendo a maioria de suas vias pavimentadas. A área urbana do município é constituída por quatro Distritos sanitários (DS) e sete Regiões Administrativas (RA): DS Norte (Segredo e Prosa), DS Sul (Anhanduizinho e Centro), DS Leste (Bandeira), DS Oeste (Imbirussu e Lagoa). Vale a pena ressaltar que o vetor *Lutzomia longipalpis* foi identificado pela primeira vez no ano de 2001 (OLIVEIRA *et al.*, 2003), que primeiro caso de leishmaniose visceral canina autóctone de Campo Grande foi registrado no ano de 1998, comprovado pelo isolamento da *Leishmania chagasi* (SILVA *et al.*, 2000), e que o primeiro caso humano de LV autóctone foi diagnosticado em 2002 (FURLAN, 2008).



Figura 13 – Região de Campo Grande destacada no mapa de Mato Grosso do Sul

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Mato_Grosso_do_Sul

3.4 FONTE DE DADOS

A principal fonte de dados para a pesquisa foram os prontuários dos pacientes com diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial de leishmaniose visceral, do Serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário/UFMS (NHU), registrados entre 2002 a 2005. Todos os prontuários foram pesquisados e as prescrições foram revisadas. Como fontes de dados complementares, foram pesquisadas as fichas de notificação do SINAN, processadas pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande (SESAU), dos respectivos pacientes, no período estudado.

3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Neste estudo analisamos aspectos diversos da leishmaniose visceral, divididos em sócio-demográficos, clínico-laboratoriais e epidemiológicos. Dentro dos aspectos sócio-demográficos observamos a frequência dos sexos, a idade e o local de residência. Nos aspectos clínico-laboratoriais foram verificadas as queixas e os dados clínicos dos pacientes quando da internação e do exame físico, resultados de exames parasitológicos, sorológicos, e hematológicos (hemograma), além do acompanhamento clínico do pacientes no 3º, 6º e 12º mês após o final do tratamento. Os aspectos epidemiológicos estudados constam da presença ou ausência de co-morbidades (doenças renais, cardíacas, hepáticas), tempo de início de sintomas (tempo entre o início dos sintomas até a data do exame físico) maior ou menor/igual a 56 dias (critérios prognósticos segundo Abdelmoula e cols, 2003), procura prévia ou não por serviços especializados, tipo de droga utilizada, efeitos colaterais apresentados pelo pacientes após uso da medicação, concordância da prescrição com as normas estabelecidas pelo MS, acompanhamento clínico do paciente tratado após alta e evolução do caso (alta ou óbito).

3.6 COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados, foi construído um instrumento estruturado com as variáveis do

estudo no período entre dezembro de 2005 a fevereiro de 2006 (**APÊNDICE 1**).

3.7 DESENHO DO ESTUDO

A presente pesquisa caracteriza-se por um estudo de caso epidemiológico, retrospectivo.

3.8 ANÁLISE DE SOBREVIDA

A técnica estatística conhecida como análise de sobrevida é utilizada quando se pretende analisar um fenômeno em relação a um período de tempo, isto é, ao tempo transcorrido entre um evento inicial, no qual um sujeito ou um objeto entra em um estado particular e um evento final, que modifica este estado (TEIXEIRA *et al.*, 2002).

Em estudos de sobrevida, as pessoas são acompanhadas por meio da ocorrência de um evento que pode ser, por exemplo, o diagnóstico da doença, ou a realização de cirurgia, ou o nascimento.

Geralmente, as pessoas são incluídas no estudo em diferentes tempos do ano calendário; porém, na análise, todos os indivíduos têm seu tempo de sobrevivência contado a partir da entrada no estudo (que é considerado como tempo zero) (COX & OAKES, 1984). Na análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier (KAPLAN & MEIER, 1958; LEE, 1992; KLEINBAUM, 1995) os intervalos de tempo não são fixos, mas determinados pelo aparecimento de uma falha (por exemplo, o óbito).

Para a análise de sobrevida do presente estudo, a definição da variável tempo-dependente foi o período entre a data do início do tratamento e a data da última reavaliação ou morte.

Na confecção da curva de sobrevida, o óbito foi considerado critério de segmento completo para o estudo dos casos que apresentaram o evento de interesse. Como critério de censura foi considerado os casos de alta.

Os resultados obtidos foram analisados entre pacientes com e sem co-morbidades e entre pacientes com e sem co-morbidade que fizeram uso de Glucantime®. Na primeira

análise (pacientes com e sem co-morbidades), pacientes com co-morbidade tinham um seguimento de até 58 dias. Na segunda análise (pacientes com e sem co-morbidade que fizeram uso de Glucantime), pacientes com co-morbidade tiveram um seguimento de no máximo 47 dias.

3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

O processamento e a análise dos dados coletados foram realizados por meio eletrônico, utilizando o “software” EPI2002/OMS, e GraphPad Prism 5.0. Inicialmente foi realizada uma análise uni-variada, com descrição da distribuição das variáveis na população estudada. Em seguida realizou-se análise bi-variada avaliando sexo, início de sintomas, co-morbidade e o tipo de droga utilizada dos pacientes.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS NA PESQUISA

Previamente ao seu desenvolvimento, esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS).

A pesquisa observou as recomendações da Resolução 196 de 10/10/1996 – Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL SÓCIO DEMOGRÁFICO E CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL.

O perfil sócio demográfico e clínico epidemiológico de 76 pacientes adultos portadores de leishmaniose visceral atendidos no serviço de infectologia do Núcleo de Hospital Universitário (NHU/UFMS), referência no tratamento de leishmaniose visceral, foi realizado por meio das variáveis: sexo, idade, local de moradia, procura pelo serviço de saúde, início de sintomas, presença de co-morbidades e evolução da doença.

Com relação ao perfil sócio demográfico, podemos observar que 74,7% (n= 56) dos pacientes são do sexo masculino e 25,3% (n= 20) do sexo feminino. Desse total, 69,7% (n=53) residiam em Campo Grande e 30,3% (n = 23) em outras localidades (**TABELA 1**).

A idade dos pacientes com leishmaniose visceral variou de 13 a 75 anos, com média de $37,2 \pm 14,8$ anos (**FIGURA 14**). A distribuição dos pacientes por faixa etária mostra que a maioria dos casos ocorreu em pacientes entre 30 a 39 anos de idade 28% (n=21), seguida pelas faixas etárias de 20 a 29 anos 20% (n=15) e 40 a 49 anos 18%(n=14).

Em relação ao sexo, os homens entre 30 a 49 anos representam 46% dos casos, enquanto as mulheres com até 29 anos representam 50% dos casos com leishmaniose visceral (**FIGURA 15**).

Tabela 1- Local de moradia dos pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral, NHU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005.

Local de moradia	N	%
Campo Grande	53	69,7
Outros	23	30,3
Total	76	100,0

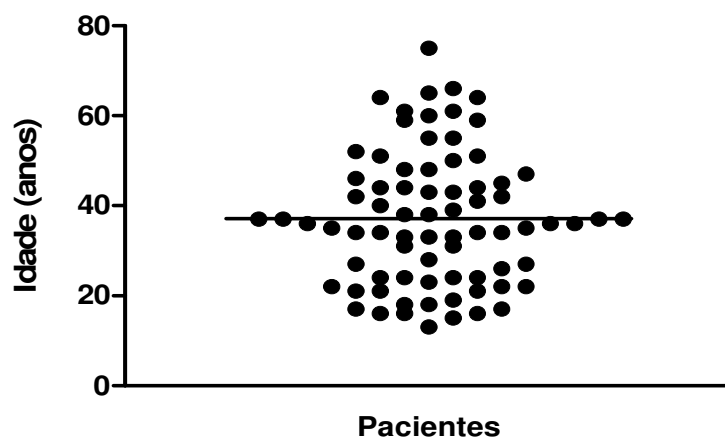


Figura 14- Distribuição dos casos de leishmaniose visceral por idade, NHU/UFMS-Campo Grande 2002 - 2005

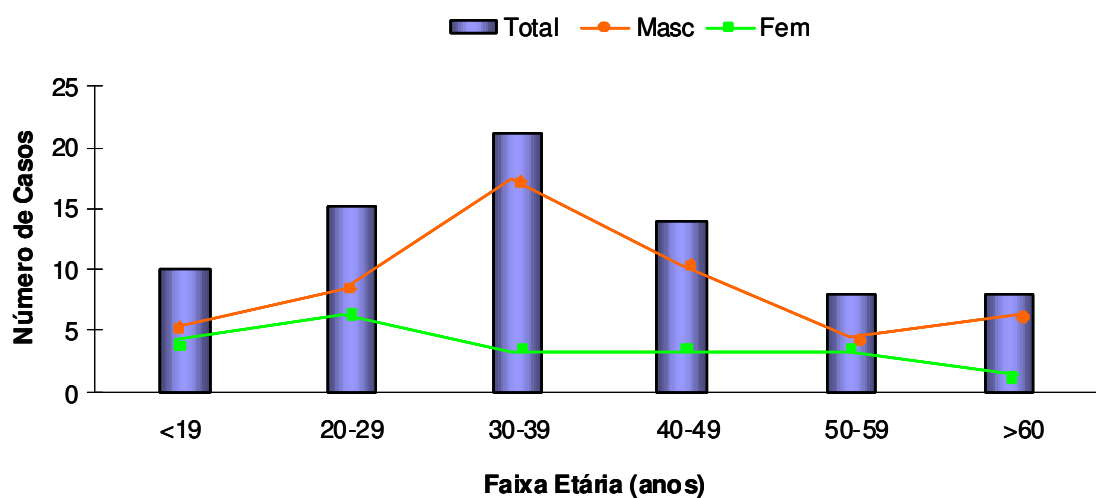


Figura 15- Distribuição dos casos de leishmaniose visceral por faixa etária e sexo, NHU/UFMS-Campo Grande 2002 – 2005

Em relação ao perfil clínico epidemiológico, podemos observar que a maior parte dos pacientes 75% (n=57) procurou o serviço de saúde antes da internação, 15,8% (n=12) não procuraram e não foi preenchida essa informação nos prontuários de 9,2% (n=7) dos pacientes.

Ao analisar o início de sintomas, observa-se que 54% (n= 41) dos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de leishmaniose visceral, relataram o início de sintomas em

até 56 dias, enquanto que em 46% (n=35) esse início de sintomas ocorreu após esse tempo.

As queixas iniciais referidas pelos pacientes, e as manifestações clínicas, no momento do diagnóstico encontram-se na **TABELA 2**, sendo a febre, esplenomegalia, palidez e hepatomegalia as mais comuns.

Tabela 2- Manifestações clínicas iniciais dos 76 pacientes com leishmaniose visceral

Manifestações	N	%
Febre	70	92,1%
Esplenomegalia	58	76,3%
Palidez	56	73,7%
Hepatomegalia	54	71,1%
Emagrecimento	50	65,8%
Hiporexia	34	44,7%
Tosse	28	36,8%
Febre	27	35,5%
Fraqueza	24	31,6%
Diarréia	18	23,7%
Vômito	18	23,7%
↑ volume abdominal	17	22,4%
Mal estar	15	19,7%
Dor abdominal	14	18,4%
Cefaléia	11	14,5%
Sudorese	11	14,5%
Astenia	8	10,5%
Náuseas	8	10,5%
Tontura	8	10,5%
Edema de MMII	7	9,2%
Calafrios	7	9,2%
Cansaço	6	7,9%
Dispnéia	6	7,9%
Anorexia	5	6,6%
Dor epigástrica	5	6,6%
Mialgia	5	6,6%
Taquicardia	4	5,3%

A presença de co-morbidade foi observada em 28,9% (n=22) dos pacientes, 69,7% (n=53) não apresentavam co-morbidades, e em 1,3% (n=1) dos prontuários essa informação foi ignorada. Agrupadas em co-morbidades simples e associadas, observamos que as co-morbidades mais freqüentemente foram: doença hepática e HIV+/ AIDS com 20% (n=5) (cada uma) e doença renal com 16% (n=4).

Outras co-morbidades menos freqüentes também foram observadas, tais como: doença cardíaca, doença de Chagas, pneumonia, sepsi/pneumonia, diabetes/doença renal, doença renal/doença cardíaca, doença hepática/doença renal e pneumonia/HIV, cuja freqüência

variou entre 4,0% e 8,0% (**TABELA 3**). Ao se analisar a letalidade no grupo de 76 pacientes, encontramos alta proporção de óbito 18,4% (n=14) entre os pacientes avaliados entre 2002 a 2005.

Tabela 3- Frequência das co-morbidades apresentadas pelos pacientes com leishmaniose visceral (n=22).

Co-morbidades	N	%
HIV+/ AIDS	5	20%
Doença hepática	5	20%
Doença renal	4	16%
Sepsi/pneumonia	2	8%
Pneumonia	2	8%
Doença hepática/doença renal	2	8%
Doença cardíaca	1	4%
Doença de Chagas	1	4%
Diabetes Mellitus/doença renal	1	4%
Doença renal/doença cardíaca	1	4%
Pneumonia/ HIV+	1	4%

Do total de 76 pacientes, 89,5% (n=68) tiveram seus diagnósticos obtidos por exames laboratoriais, sendo o exame parasitológico de aspirado de medula óssea positivo em 73,5% dos casos (n=50), seguido do exame parasitológico por cultura com 36,8% (n=25) e exame sorológico (MIF) com 35,3% (n=24).

Foram realizados exames de aspirado de medula óssea e parasitológico de cultura em 23,7% (n=18), aspirado de medula óssea e exame sorológico em 15,8% (n=12), e parasitológico de cultura e exame sorológico em 2,6% (n=2) dos pacientes.

Em oito pacientes (10,5%) não foi possível a confirmação parasitológica. Nesses casos a análise dos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foi suficiente para a instituição da terapêutica de prova, seguindo as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde (2003).

Os valores médios, desvio padrão e valores de referência de hemoglobina, hemograma, hematócrito, leucócitos, plaquetas, albumina e globulina encontram-se na **TABELA 4**. Podemos observar uma pancitopenia com anemia, leucocitose, trombocitopenia, albuminemia e aumento das globulinas.

Tabela 4- Distribuição de valores de hemograma, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, plaquetas, albumina e globulina, e pacientes com leishmaniose visceral

Exame	N	Média	Desvio padrão	Valores de referência
hemograma (Hm) ul / 10 x 6	76	3.1	0,7107	4.5 – 5.9 (mas) 4.5 – 5.1 (fem)
hemoglobina (Hb) (g/dl)	76	8,2	1,922	14.0 – 17.5 (mas) 12.3 – 15.3 (fem)
hematócrito (Ht) (g/dl)	76	25,5	5,601	41,5 – 50,4 (mas) 35.9 – 44,6 (fem)
leucócitos (n/ mm3)	76	2.5	1.334	4.4 – 11.0
plaquetas (n/ mm3)	76	78.000	74.81	150.000 – 450.000
albumina (g/dl)	71	2.4	0,7	3,2 - 4,5
globulina (g/dl)	67	5,1	1,76	2,3 – 3,5

4.2 O USO DE MEDICAMENTOS EM CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL.

Estas análises foram direcionadas para investigar o uso de medicamentos para o tratamento da leishmaniose visceral dos pacientes atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS, levando em consideração o tipo de droga, efeitos colaterais, e a presença de co-morbidades associadas. Quanto ao tipo de droga, 88,2% (n=67) dos pacientes utilizaram o antimoniató-N-metil glucamina (Glucantime®) como droga de primeira escolha, 7,9% (n=6) utilizou a anfotericina B comum e 3,9% (n=3) Anfotericina B lipossomal. Em função dos efeitos colaterais graves, 13 pacientes passaram a fazer utilização da Anfotericina B, apenas um paciente repetiu o uso do Glucantime® por tratar-se de recidiva. Cinco pacientes necessitaram de utilizar os derivados da Anfotericina B como drogas de terceira e quarta escolhas (**TABELA 5**).

Tabela 5- Utilização das drogas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª escolha no tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral atendidos no NHU/UFMS.

Tipo de droga	1ª escolha		2ª escolha		3ª escolha		4ª escolha	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Glucantime®	67	88,2%	1	7,2%	-	-	-	-
Anf. B Comum	6	7,9%	8	57,2%	2	50,0%	-	-
Anf. B Lipossomal	3	3,9%	4	28,4%	2	50,0%	1	1
Anf. B Coloidal	-	-	1	7,2%	-	-	-	-
Total	76	100,0%	14	100,0%	4	100,0%	1	100,0%

Relataram a presença de algum efeito colateral com o uso da droga de primeira escolha 73,7% (n=56) dos pacientes, 15,8% (n=12) não relataram nenhum efeito colateral e em 10,5% (n=8) dos prontuários faltava informação, sendo que em cinco dos prontuários que faltavam informação os pacientes fizeram uso de anfotericina B.

Entre as manifestações clínicas relatadas com a utilização das drogas, a pancreatite e a epigastria foram as mais frequentes 20,9% (n=14), seguida pela febre 13,4% (n=9) quando da utilização do Glucantime®.

Em relação à utilização da anfotericina B, ocorreram menos efeitos colaterais, com uma frequência semelhante para as manifestações clínicas já relatadas (**TABELA 6**).

Tabela 6- Frequência dos efeitos colaterais em pacientes que fizeram uso de drogas no tratamento para leishmaniose visceral, NHU/UFMS, Campo Grande – 2002 2005

Efeitos Colaterais	Drogas			
	Glucantime		Anfotericina B	
	N	%	N	%
Pancreatite	14	20,9		
Epigastria	14	20,9		
Febre	9	13,4	1	11,1
Prurido	8	11,9	1	11,1
Arritmia cardíaca	7	10,4		
Inapetência	7	10,4		
Sudorese	7	10,4		
Edema membros inferiores	6	9	1	11,1
Hepatotoxicidade	6	9	1	11,1
Náuseas	5	7,5	1	11,1
Artralgia	4	6		
Hiporexia	4	6		

Dos pacientes tratados, 81,6% (n=62) evoluíram para a alta hospitalar, e 18,4% (n=14) foram a óbito.

Dentre os 14 (quatorze) óbitos ocorridos no período, 78,6% (n=11) apresentavam comorbidades associadas (**TABELA 7**).

Tabela 7- Frequência da letalidade na presença ou ausência de co-morbidades nos pacientes portadores de leishmaniose visceral atendidos no NHU/UFMS, Campo Grande 2002 - 2005

	Evolução			
	Óbito		Alta Hospitalar	
	N	%	N	%
Co-morbidade				
Sim	11	78,6%	11	17,7%
Não	2	14,6%	45	72,6%
Ignorado	1	7,1%	6	9,7%
Total	14	100,0%	62	100,0%

4.3 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL APRESENTANDO CO-MORBIDADES E SUA EVOLUÇÃO.

Vinte e dois pacientes apresentavam algum tipo de co-morbidade, sendo 81,8% (n=18) do sexo masculino e 18,2% (n=4) do sexo feminino, com idade variando entre 21 a 75 anos, com média de 43,5.

Como local de residência, 68,2% (n=15) eram de Campo Grande e 31,8% (n=7). O Glucantime® foi a droga de primeira escolha no tratamento de 63,6% (n=14) dos casos e a Anfotericina B em 36,4% (n=8) dos pacientes. A letalidade neste grupo (n=22) alcançou 50% (n=11).

Selecionando apenas os pacientes portadores de doenças renais, hepáticas ou cardíacas (n=14) e avaliando o tratamento, o Glucantime® mesmo que contra indicado, foi a droga de escolha no tratamento de oito entre os quatorze acometidos nesse grupo, sendo que seis deles evoluíram para o óbito, o que elevou o índice de mortalidade nesse grupo (n=8) para 75% (n=6).

Seis pacientes fizeram uso de Anfotericina B comum e lipossomal e a letalidade foi de 16,6% (n=1). Deve-se lembrar que até 2004, não havia ainda uma padronização no uso da medicação e praticamente a única droga disponível para o tratamento da leishmaniose visceral era o Glucantime®.

4.4 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL QUE FORAM A ÓBITO.

A caracterização dos pacientes com leishmaniose visceral que foram a óbito, atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS, tem por objetivo traçar um perfil destes pacientes, levando em consideração o sexo, início de sintomas, tipo de droga de primeira escolha e a presença de co-morbidades associadas. Dos quatorze pacientes com leishmaniose visceral que evoluíram para o óbito, 85,7% (n=12) eram do sexo masculino e 14,3% (n=2) eram do sexo feminino. O início de sintomas menor ou igual a 56 dias foi observado em seis pacientes (42,9%), em 50% (n=7) este início se deu após 56 dias, e em um paciente (7,1%) não temos esta informação. A droga de primeira escolha mais utilizada foi o Glucantime®, 78,6% (n=11) e em três pacientes (21,4%) foi administrada a Anfotericina B comum. Observou-se a presença de co-morbidades em 11 dos 14 pacientes que foram a óbito (78,6%), ao passo que 21,4% (n=3) não apresentavam nenhuma co-morbidade.

4.5 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL TRATADOS.

Em relação ao acompanhamento ambulatorial, observa-se a participação de 56,6% (n=43) dos pacientes na primeira consulta após o tratamento, sendo 72,1% (n=31) do sexo masculino e 27,9% (n=12) do sexo feminino, e 16,3% (n=7) apresentavam algum tipo de co-morbidade. Na segunda consulta a porcentagem foi de 46,1% (n=35), sendo 68,6% (n=24) masculino e 31,4% (n=11) feminino, 14,3% (n=5) apresentavam algum tipo de co-morbidade. Na terceira consulta temos 31,6% (n=24) de participação sendo 66,7% masculino (n=16) e 33,3% (n=8) feminino, com 16,7% (n=4) de co-morbidade associada (**TABELA 8**).

Tabela 8- Acompanhamento ambulatorial dos pacientes após o tratamento da leishmaniose visceral, HU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005.

Consulta	%	N	masc	fem	Co-morbi
1ª consulta	56,6%	43	72,1% (n=31)	27,9% (n=12)	16,3% (n=7)
2ª consulta	46,1%	35	68,6% (n=24)	31,4% (n=11)	14,3% (n=5)
3ª consulta	31,6%	24	66,7% (n=16)	33,3% (n=8)	16,7% (n=4)

4.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL ATENDIDOS PELO NHU/UFMS.

A avaliação dos resultados em longo prazo do tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral assim como das possíveis toxicidades das drogas utilizadas e a importância de fatores clínicos epidemiológicos, podem ser obtidos através da análise de sobrevida.

A **TABELA 9** apresenta os resultados da análise de sobrevida das variáveis estudadas. A análise de sobrevida dos pacientes com leishmaniose visceral atendidos pelo Núcleo de Hospital Universitário/UFMS entre 2002 e 2005 mostrou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem co-morbidades ($p < 0,0001$) e pacientes com co-morbidades que fizeram uso Glucantime® ($p=0,0009$) (**FIGURAS 16 e 17**).

Tabela 9- Análise de sobrevida em relação ao sexo, início de sintomas, co-morbidades e droga de primeira escolha, HU/UFMS – Campo Grande 2002 - 2005

Variável	Categoria	Sobrevida de 58 dias (%)	p*
Sexo	Masculino (n=56)	70,7	0,2086
	Feminino (n=20)	90	
Início de sintomas	< ou = 56 dias (n=41)	81,8	0,4217
	> 56 dias (n=35)	71,6	
Co-morbidades	Sim (n=22)	41,2	<0.0001
	Não (n=53)	91,5	
Droga de primeira escolha	Glucantime® (n=67)	78,8	0,0906
	Anfotericina B comum/lipossomal (n=9)	66,6	
Droga 1ª escolha pacientes com co-morbidade	Glucantime® (n=14)	38	0,8526
	Anfotericina B comum/lipossomal (n=8)	62,5	
Glucantime®	Pacientes com co-morbidade (n=14)	38#	0,0009
	Pacientes sem co-morbidade (n=52)	78,8#	
Anfotericina B comum e lipossomal	Pacientes com co-morbidade (n=8)	62,5	0,8627
	Pacientes sem co-morbidade (n=1)	66,6	

*p = probabilidade descritiva do valor do qui-quadrado calculado. #Sobrevida de 47 dias.

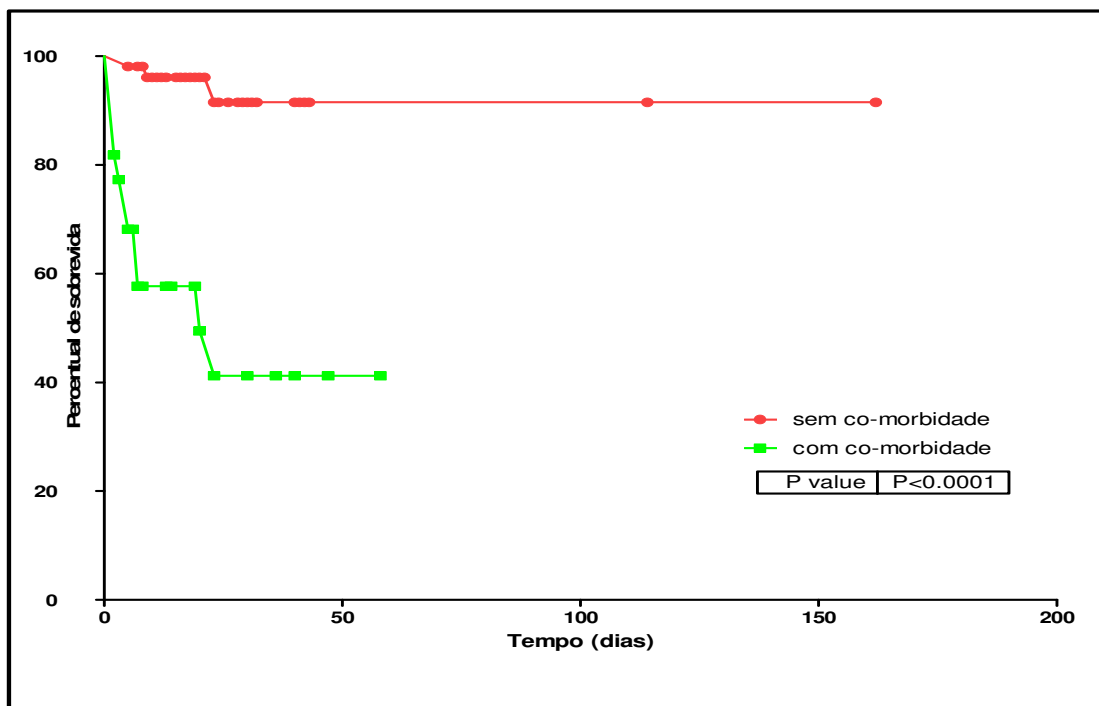


Figura 16- Análise de sobrevida entre pacientes com e sem co-morbidade, HU/UFMS – Campo Grande 2002 – 2005

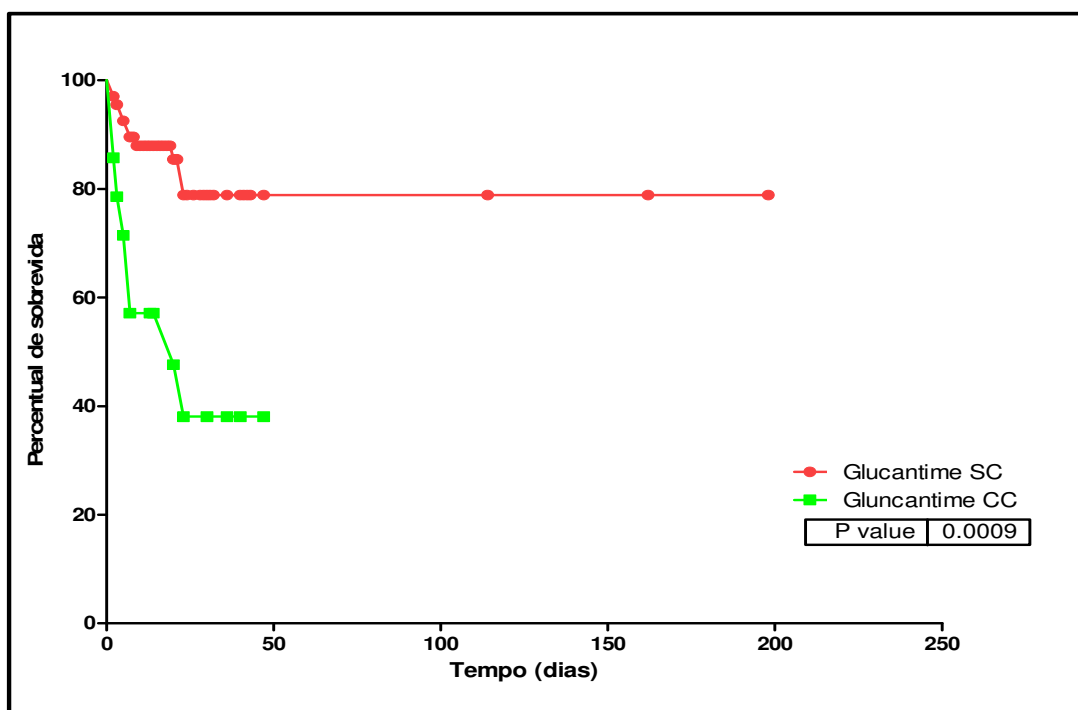


Figura 17- Análise de sobrevida entre pacientes com e sem co-morbidade que fizeram uso de Glucantime® como droga de primeira escolha, HU/UFMS – Campo Grande 2002 - 2005

5 DISCUSSÃO

As leishmanioses são consideradas doenças tropicais ou subtropicais. Porém observa-se sua ocorrência também em países do Mediterrâneo ou em países que recebem viajantes provenientes de área endêmicas (MINODIER & GARNIER, 2000; MALTEZOU *et al.*, 2000).

A leishmaniose visceral é uma protozoonose sistêmica grave, que pode acarretar a morte nos pacientes não tratados. No passado, a leishmaniose visceral era uma doença praticamente silvestre com características de ambientes rurais, que tem apresentado mudança no comportamento epidemiológico, com uma tendência crescente no Brasil, considerando o período de 1980 a 2005 (DESJEUX, 2001; MS, 2005).

As formas graves da leishmaniose visceral, que acometem os extremos de idade (idade avançada ou muito precoce), pacientes imunodeprimidos ou mesmo refratários ao tratamento, têm levantado preocupações quanto ao prognóstico, aos fatores associados a complicações como as co-morbidades, a alta letalidade que no presente estudo está em torno de 18,0% , e ao uso adequado e criterioso das drogas nas indicações e contra-indicações (DESJEUX, 2001; MURRAY, 2004; WERNECK e cols., 2003; QUEIROZ e cols., 2004; SES/SP, 2004; HOLANDA e cols., 2006).

Os resultados apresentados no presente estudo com relação ao sexo dos pacientes, demonstram uma maior predominância do sexo masculino. A literatura aponta o sexo masculino como mais susceptível ao adoecimento (MS, 1999; CORREIA, 1998; PASTORINO *et al.*, 2002). Essa também é uma característica comum encontrada em diversos estudos já publicados, que pode ser atribuída a fatores genéticos e de exposição ao agente etiológico (COSTA e cols., 1990; GONTIJO & MELO, 2004; QUEIROZ e cols., 2004; MS, 2005). O fato de essa diferença aumentar com a idade a partir dos dois anos e acentuar-se abruptamente na adolescência, sugere que uma possível razão seja a maior área corporal exposta à picada dos vetores nos homens que nas mulheres. No nordeste do Brasil, em virtude das temperaturas elevadas, trabalhadores e crianças do sexo masculino não costumam usar camisa no dia a dia, ao passo que as mulheres permanecem com o tronco protegido (COSTA, PEREIRA & ARAÚJO, 1990).

Dos casos de leishmaniose visceral estudados, 69,7% residem em Campo Grande e 30,3% em outras localidades. Sabendo-se que a economia de Mato Grosso do Sul baseia-se na agropecuária, pode-se correlacionar a ocorrência de casos de leishmaniose com a implantação

de projetos agropecuários, abertura de estradas e o assentamento de trabalhadores rurais sem-terra, sem preocupação com infra-estrutura sanitária, como observado em outras regiões do Brasil (AZEVEDO *et al.*, 1996; MAYRINK *et al.*, 1979). Campo Grande representa 31,9% da população total do Estado de Mato Grosso do Sul, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2007). Sua situação geográfica, que se posiciona como estrada obrigatória de migrantes para o norte do país e a atração exercida pela capital que se encontra em expansão administrativa e econômica, faz com que seja preocupante a introdução da doença na cidade (OLIVEIRA *et al.*, 2003). O município dispõe de ações de controle do vetor como o controle químico pela burrifação nas paredes do interior dos domicílios e no peridomicílios, uso de coleiras e mosquiteiros impregnados com inseticidas. As medidas de controle da doença até agora implementadas foram incapazes de eliminar a transmissão e impedir a ocorrência de novas epidemias (FURLAN, 2008).

Analisando-se a frequência de leishmaniose visceral relacionada à idade dos pacientes, verificou-se que no grupo estudado, o maior número de casos da doença foi encontrado na população com idade entre 20 a 24 anos (n=11) e 35 a 39 anos (n=12). Como os casos estudados foram atendidos pelo Serviço de infectologia do Núcleo de Hospital Universitário/UFMS e, que constitui uma referência para o diagnóstico e tratamento de leishmaniose visceral, mas que se trata de uma clínica que atende pacientes adultos, não foi possível comparar com outros grupos etários mais acometidos como as crianças (MS, 1999; CORREIA, 1998, ALVES *et al.*, 1996; CAMPOS, 1995). Para Gontijo e Mello (2004), no Brasil, a leishmaniose visceral clássica acomete pessoas de todas as idades, mas na maior parte das áreas endêmicas, 80% dos casos registrados, ocorrem em crianças com menos de 10 anos. Em alguns focos urbanos estudados existe uma tendência de modificação na distribuição dos casos por grupo etário, com ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens (SILVA, 2001).

Com relação ao início de sintomas relatados pelos pacientes, 54,0% disseram ter iniciado até 56 dias e 46,0% depois de 56 dias. Esses achados foram comparáveis aos de outros autores (KAGER *et al.*, 1983). Abdelmoula e cols. (2003), identificaram como um dos sete fatores associados ao mau prognóstico da doença, o tempo entre início dos sintomas e primeira consulta médica > 56 dias. É possível que a procura por serviços médicos especializados e o encaminhamento dos mesmos ocorra frequentemente nesse período, pelo aparecimento de sinais e sintomas sugestivos da doença (PEDROSA & ROCHA, 2004).

A presença de co-morbidade, independente do sexo, demonstra que do total dos pacientes, 28,9% possuíam algum tipo de co-morbidade. Em estudo realizado por Oliveira *et*

al. (2006), quanto à mortalidade, 50% dos pacientes apresentavam patologia de base, o que pode ter contribuído para o êxito letal dos casos de leishmaniose visceral.

As alterações laboratoriais encontradas (pancitopenia com anemia, leucopenia, trombocitopenia e albuminemia, com aumento de globulinas), não diferem das observadas em pacientes com leishmaniose visceral de outros trabalhos (PASTORINO *et al.*, 2002).

No presente estudo, observou-se uma alta frequência do uso de Glucantime® como droga de primeira escolha para o tratamento de pacientes com leishmaniose visceral (88,2%). Dos nove pacientes que fizeram uso de Anfotericina B comum e derivados, oito (88,8%) tinham algum tipo de co-morbidade. O antimoniatto de metilglucamina é especialmente eficaz no tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral. O medicamento provoca regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como provoca a esterilização do parasita (RATH e cols., 2003). Silva e cols. (1997), revelam em sua pesquisa que o tratamento de 96% dos pacientes foi a base do antimoniatto-N-metil-glucamina (Glucantime®), droga bem tolerada e de excelentes resultados. A outra droga utilizada no mesmo estudo, foi Anfotericina B Lipossomal em cinco pacientes dos quais dois não responderam, sendo retratados com Glucantime® com ótimos resultados. Segundo os autores, estes casos não comportam discussão, pois fizeram parte de um protocolo de pesquisa em andamento. Revelam ainda que em nosso meio a Anfotericina B e a Pentamidina são drogas de segunda escolha para o tratamento da leishmaniose visceral. Segundo Sá (2006), a droga de escolha para o tratamento da leishmaniose visceral são os antimoniais pentavalentes. No Brasil o laboratório distribui o Glucantime® exclusivamente para o Ministério da Saúde, especificando no frasco “Venda proibida – Uso gratuito”, conforme o processo licitatório (MS/SVS, 2004). Como tratamentos de segunda escolha no Brasil, são utilizados a anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina B - lipossomal e anfotericina B - dispersão coloidal). As pentamidinas (sulfato e mesilato) e os imunomoduladores (interferon gama e GM-CSF) se encontram ainda em fase de investigação (GONTIJO & MELLO, 2004). As novas drogas, principalmente Ambisome® e Miltefosine, têm mudado o perfil do tratamento da leishmaniose visceral, mas o custo das novas terapias leva a diferentes práticas de tratamento, de acordo com a condição socioeconômica e cultural de cada região (MARTY & ROSENTHAL, 2002). Cascio e cols. (2004), demonstraram em seu trabalho, de maneira objetiva, a necessidade de se avaliar o custo-benefício da escolha da droga não somente em relação a sua eficácia, mas também em relação ao custo total do tratamento (principalmente em países do terceiro mundo) e o tempo de internação.

Dos pacientes estudados 73,7% tiveram algum efeito colateral após o uso do

medicamento. O antimonial pentavalente (Glucantime®), droga utilizada para o tratamento da doença, tem a hepatotoxicidade como um dos principais efeitos colaterais (ALVES, 1996; ANDRADE, CARVALHO & ROCHA, 1990; JERÔNIMO *et al.*, 1994) e pode contribuir para a falência hepática. Dos efeitos colaterais descritos, a pancreatite aparece em 7,9% (n=14) dos pacientes. Estudos revelam que as principais complicações da doença corroboram com aquelas já descritas na literatura: pneumonia, infecções cutâneas e otites, sangramentos e sepse (SEAMAN e cols., 1996; DESJEUX, 2001; SANTOS e cols., 2002; ABDELMOULA e cols., 2003; WERNECK e cols., 2003; COLLIN e cols., 2004; QUEIROZ, 2004; COSTA e cols., 2006; HOLANDA e cols., 2006; MS, 2006).

Segundo o Manual de Normas e Condutas do Ministério da Saúde (2004), existem algumas co-morbidades que contra-indicam o uso de Glucantime®, a saber: cardiopatas, doença renal ou hepática. Nesses casos, a droga de 1ª escolha para o tratamento deverá ser outra. Em nosso estudo oito pacientes fizeram o uso de Glucantime® apesar de contra-indicados, e tiveram uma letalidade de 85%. Este achado demonstra de maneira clara a associação letal entre o uso de Glucantime® em pacientes cardiopatas, doentes renais e hepatopatas. Torna-se necessário ressaltar que essas co-morbidades acima citadas e que são tão importantes na evolução e tratamento da doença, estão sub-valorizadas no Manual, diluídas sob o termo genérico de “Presença de qualquer co-morbidade”, o que pode prejudicar o bom prognóstico do tratamento do paciente.

Os resultados do presente estudo sugerem que o prognóstico da doença torna-se ruim quando a mesma é associada à presença de co-morbidades, e torna-se pior ainda quando o Glucantime® é administrado nestes pacientes. Com a releitura do uso e indicações das drogas, a partir de 2004 pelo Ministério da Saúde, em que pacientes com co-morbidade estão contra-indicados para fazer uso de Glucantime® espera-se que tenha havido um decréscimo da letalidade.

Dos 76 pacientes analisados 18,4% (n=14) evoluíram para óbito, demonstrando alta de letalidade, principalmente, se comparado com outros estudos realizados em hospitais de referência e de maior complexidade como em Belo Horizonte, Palmas e Cuiabá (COSTA, 1990; GLORIA, 2006; MESTRE 2007). Estes serviços de saúde poderiam atrair casos de maior gravidade potencial, selecionando uma clientela de maior risco de óbito (QUEIROZ, ALVES & CORREIA, 2004). Apesar do conhecimento prévio das principais causas imediatas de óbito, estas persistem ao longo dos anos, embora haja evidência de descenso geral da letalidade (VIEIRA, 2002). Os achados de maior letalidade observados em pacientes do sexo masculino, estão em concordância com a maior incidência e maior

exposição desse sexo (MS, 1999; CORREIA, 1998; PASTORINO *et al.*, 2002; COSTA, PEREIRA & ARAÚJO, 1990).

Dos pacientes que evoluíram para óbito, 21,4% eram do sexo masculino e 10,0% eram do sexo feminino. As faixas etárias com maior incidência de óbitos são entre 35 a 49 e 60 a 64 anos, evidenciando uma mudança de perfil da doença, que passa a acometer adultos jovens residentes nos centros urbanos (SILVA, 2001).

Analisando a evolução dos pacientes para o óbito, levando-se em consideração o início de sintomas ≤ 56 dias, não há diferença significativa em relação ao total dos pacientes, nem quando estratificado por sexo. Esta diferença será significativa quando o início de sintomas for associado ou não à presença de co-morbidades. Segundo Camargo-Neves e Filomonio (2005), a média de 56 dias para o diagnóstico da leishmaniose visceral e a alta letalidade observada em Campo Grande pode ser consequência do despreparo dos serviços básicos de saúde para o diagnóstico e tratamento da doença, principalmente levando-se em consideração que o primeiro ano de epidemia se deu em 2002 (FURLAN, 2008). Taxas semelhantes de letalidade foram descritas no Estado de São Paulo e na Região Metropolitana de Belo Horizonte e sugere que a falta de informação da população e principalmente dos profissionais de saúde sobre a leishmaniose visceral têm, provavelmente, retardado o diagnóstico dos casos, contribuindo para a sua maior gravidade.

Segundo Teixeira *et al.* (2002), as técnicas estatísticas conhecidas como análise de sobrevida são utilizadas quando se pretende analisar um fenômeno em relação a um período de tempo, isto é, ao tempo transcorrido entre um evento inicial, no qual um sujeito entra em estado particular e um evento final, que modifica esse estado.

Na análise de sobrevida dos pacientes com diagnóstico clínico-epidemiológico e laboratorial de leishmaniose visceral, observa-se diferença estatisticamente significativa em pacientes com co-morbidades ($p < 0,0001$), e em relação ao tipo de droga de primeira escolha em pacientes com co-morbidade ($p = 0,0009$). Em relação ao sexo observamos uma tendência de maior sobrevida para pacientes do sexo feminino. A diferença de sobrevida é razoável (19,3%), entretanto temos uma pequena amostra de pacientes femininos, acrescentam-se fatores genéticos e culturais e de maior exposição dos homens, já discutidos anteriormente. Em relação ao início de sintomas ≤ 56 dias, a análise de sobrevida não foi significativa, apesar da boa amostragem dos dois grupos, o que difere de Abdelmoula e cols. (2003) que identificaram como mau prognóstico da doença, o tempo entre início dos sintomas e primeira consulta médica > 56 dias. Deve-se ressaltar que o trabalho de Abdelmoula e cols. (2003) foi realizado predominantemente com pacientes pediátricos, enquanto que este constava quase

totalmente de pacientes adultos. A análise de sobrevida comparando-se o tipo de droga de primeira escolha em pacientes com leishmaniose visceral mostrou-se rozoável ($p= 0,0906$), mostrando uma tendência de melhor evolução para pacientes que fizeram uso de Anfotericina B comum e lipossomal em relação ao Glucantime®, entretanto a amostra de pacientes que fizeram uso de Anfotericina B comum e lipossomal era pequena. Fica portanto evidente neste estudo que a co-morbidade mostrou-se como único fator significante na análise de sobrevida.

Torna-se necessária a realização de mais pesquisas na área fármaco-epidemiológica para que se tenha real conhecimento dos efeitos do tratamento medicamentoso em paciente com leishmaniose visceral, principalmente nos que apresentam algum tipo de co-morbidade.

6 CONCLUSÃO

O perfil sócio demográfico e clínico epidemiológico dos pacientes portadores de leishmaniose visceral atendidos no NHU/UFMS e os pacientes que foram a óbito, não difere dos encontrados na literatura.

O Glucantime® foi a droga de primeira escolha em 88,2% dos pacientes, 7,9% utilizaram a anfotericina B comum e 3,9% anfotericina B lipossomal, estando as porcentagens dentro dos padrões esperados, entretanto observou-se uma alta letalidade 18%, muito acima dos dados nacionais que constam no Manual do Ministério da Saúde em que foram observadas letalidade de 6,7% em 2003 e 8,4% de 2004.

O uso de Glucantime® em pacientes com doenças renais, hepáticas ou cardíacas demonstrou uma letalidade de 75%.

A análise de sobrevida dos pacientes com leishmaniose visceral mostrou-se estatisticamente significativa quando comparados os pacientes com e sem co-morbidade ($p < 0,0001$) e entre os que usaram Glucantime® com e sem co-morbidade ($p < 0,0009$).

O uso, a indicação e a contra-indicação criteriosa dos tipos de drogas a serem administradas aos pacientes devem seguir as normas vigentes do Ministério da Saúde, no intuito de minimizar a letalidade.

Espera-se que este estudo sirva como base para a realização de novas pesquisas sobre o tratamento da leishmaniose visceral no Brasil.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELMOULA, M.S. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. **Tunisie Medicale.**, v. 81, n. 8, 2003, p. 535-9.

ALENCAR, J.E.; *et al.* **Alguns focos de calazar no Piauí.** In: 13º Congresso Brasileiro de Higiene, Fortaleza, 1956.

ALVES, J.G.B. Calazar. In: FIGUEIRA, F; FERREIRA, O.S.; ALVES, J.G.B. **Pediatria - Instituto Materno infantil de Pernambuco.** 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p. 320-27.

ANDRADE, T.M.; CARVALHO, E.M.; ROCHA, H. Bacterial infectious in patients with visceral leishmaniasis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 162, 1990, p. 1354-9.

AZEVEDO, A.C.R.; *et al.*, 1996. The sand fly fauna (Diptera, Psychodidae: Phlebotominae) of a focus of cutaneous leishmaniasis in Ilhéus, State of Bahia, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.**, v. 91, p. 75-79.

BADARÓ, R.; DUARTE, M.I.S. **Leishmaniose visceral (Calazar).** In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed.) Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, v. 2, cap. 97, 1996, p. 1234-1259.

BERN, C.; *et al.* Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepal: bed-net use is strongly protective. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 63, 2000, p. 184-188.

BOELAERT, M.; *et al.* Visceral leishmaniasis control: a public health perspective. In: **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 5, 2000, p. 465-471.

CALDAS, A.J.M. Infecção por *Leishmania (Leishmania chagasi)* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luís-MA, Brasil. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, set./out. 1999, p. 587-588.

CAMPOS, Jr.D. Características do calazar na criança. Estudo de 75 casos. **Jornal de Pediatria.** Rio de Janeiro, v. 71, 1995, p. 261-5.

CAMARGO-NEVES, V.L.F.; SANTUCCI, S.G. **Leishmaniose Visceral Americana. Superintendência de Controle de Endemias – SUCEN**, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, 2000-2001. Disponível em: <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish_visc/texto_leish_visc_pro.htm> Acesso em 11 de fevereiro de 2008.

CAMARGO-NEVES, V.L.F. **Leishmaniose visceral americana: Doença emergente no Estado de São Paulo**. Comciência – Revista Eletrônica de Jornalismo Científico. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/2005/06/17.shtml>>, 2005. Acesso em: 11 de fevereiro de 2008.

CASCIO, A.; *et al.* A 6 day course of liposomal amphotericin B in the treatment of infantile visceral leishmaniasis: the Italian experience. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, n. 1, 2004, p. 217-220.

CASTRO, L.L.C.; *et al.* **Serviço de informação em medicamentos: estratégias para o desenvolvimento da farmacoepidemiologia no país**. In: BONFIM, J.R.A.; MERCUCI, V.L. A construção da política de medicamentos. São Paulo: HUCITEC, 1997.

CESSE, E.A.P.; *et al.* Organização do espaço urbano e expansão do calazar. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 1, n. 2, 2001, p. 167-6.

COBERT, B.L.; BIRON, P. Pharmacovigilance from A to Z: adverse drug event surveillance. **International Journal of Pharmaceutical Medicine**, v. 16, n. 1, 2002, p. 59.

COELHO, H.L.L.; ARRAIS, P.S.D. Desenvolvimento da farmacoepidemiologia no Brasil: I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia. **Caderno de Saúde Pública**, v. 15, n. 1, Rio de Janeiro, jan./mar. 1999.

COLLIN, S.; *et al.* Conflict and kala-Azar: Determinants of adverse outcomes of Kala-Azar among patients in southern Sudan. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 5, 2004, p. 612-619.

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

COSTA, C H N; PEREIRA, H F; ARAÚJO, M V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil. **Revista Saúde Pública**. São Paulo, v. 24, n. 5, 1990, p. 361-72.

COSTA, J.M.L.; *et al.* Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil: a evolução de

uma epidemia. **Caderno de Saúde Pública**, v. 11, n. 2, 1995, p. 321-4.

COX, D.R.; OAKES, D. **Statistical Analysis of Survival Data**. Chapman and Hall, London, 1984.

DEANE, L.M.; VERONESI, R. **Leishmaniose Visceral**. In: Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1962, p. 519-36.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**. Oxford, v. 27, n. 5, sept. 2004, p. 305-318.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, 2001, p. 239-43.

DORLAND, W. A. N. **Dorland's Illustrated Medical Dictionary**. 21. ed. Philadelphia: Saunders, 1949, 1660 p.

FILOGONIO, L.S.B.; RABELLO, A.; LUZ, Z.M.P. **Fatores associados à evolução clínica e letalidade da leishmaniose visceral em pacientes atendidos em Belo Horizonte**. In: Resumos da XXI Reunião de Pesquisa Aplicada em doença de Chagas e Leishmanioses, Uberaba, MG, 2005.

FURLAN, M.B.G. **Epidemia de Leishmaniose Visceral no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, 2002 a 2008**. 2008. 53 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2008.

FUNASA. **Boletim eletrônico epidemiológico**. Ano 01, n. 1, março de 2001, p. 3

GENNARO, A.R. **Regmington: a ciência e a prática de farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GLÓRIA, M.R.B., **Leishmaniose visceral: situação epidemiológica e distribuição espacial, município de Palmas, Tocantins**. Mestrado Vigilância em Saúde Doenças Infecciosas e Parasitárias. Escola Nacional de Saúde Pública Rio de Janeiro. 2006.

GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001, cap. 5, p. 85-108.

GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil, quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, 2004.

HARTLEY, J. F. **Case studies in organizational research**. In: CASSELL, C.; SYMON, G. (Ed.). *Qualitative methods in organizational research: a practical guide*. London: Sage, 1994, 253p., p. 208-229.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. **Lancet**. London, v. 354, n. 9185, oct. 1999, p. 1191-1199.

HOLANDA, T.A.; *et al.* Morte por Leishmaniose Visceral: análise de 99 casos. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39 (Supl. 1), 2006, p. 494.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **População do Estado de Mato Grosso do Sul. 2007**. Disponível em: <www.ibge.gov.br> Acesso em: 31 de maio de 2008.

IVAMA, M.A.; *et al.* **Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001-2002**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002, 46 p.

JERÔNIMO, S.M.B.; *et al.* An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, v. 88, 1994, p. 386-8.

KAGER, P.A.; *et al.* Clinical presentation of visceral leishmaniasis in Kenya: a prospective study of 64 patients. **Tropical and Geographical Medicine**, v. 35, 1983, p. 323-331.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Non parametric estimation from incomplete observation. **Journal of the American Statistics Association**, v. 53, 1958, p. 457-481.

KLEINBAUM, D.G. **Survival Analysis: A Self-Learning Text**. New York: Springer, 1995.

LAVERAN, A.; MESNIL, F. Sur em Protozoaire nouveau (Piroplasma donovani Lav. Et Mesn.), parasite d'une fièvre de l'Inde. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences** - Paris, n. 137, p. 957-961, 1903.

LAPORTE, J.R.; BAKSAAS, I.; LUNDE, P.K.M. **General background**. In: **Drug utilization studies: methods and uses**. WHO regional publications, European series 45. Copenhagen: WHO, 1993.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo-Rio de Janeiro: Hucitec-Abrasco, 1989, p. 264.

LEE, E.T. **Statistical Methods for Survival Data Analysis**. 2. ed., New York: John Wiley & Sons, 1992.

MAYRINK, W.; *et al.* Epidemiology of dermal leishmaniasis in the Rio Doce Valley, State of Minas Gerais, Brazil. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 73, 1979, p. 123-137.

MALTEZOU, H.C; *et al.* Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece. **Clinical Infectology Diseases**, v. 31, 2000, p. 1139-43.

MARTY, P.; ROSENTHAL, E. Treatment of visceral leishmaniasis: a review of current treatment practices. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 3, 2002, p. 1101-8.

MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. Leishmanioses em áreas urbanas. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, 1997, p. 162-164.

MEDRONHO, R.A.; *et al.* **Epidemiologia**. Editora Atheneu. 1. ed. São Paulo – 2006.

MEDEIROS, I.M.; NASCIMENTO, E.L.T.; HINRICHSEN, S.L. **Leishmanioses (Visceral e Tegumentar)**. In: DIP - Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 398-409.

MESTRE, G.L. and Fontes, C.J., The spread of the visceral leishmaniasis epidemic in the State of Mato Grosso, 1998-2005. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p.42-8, 2007.

MIGONE, L.E. Um caso de Kala-zar à Assuncion (Paraguay). **Bulletin de la Société Pathologie Exotique**, v. 6, 1913, p. 118-120.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias**. Brasília – DF, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília – DF. 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral**.

Brasília – DF, 2004.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose visceral grave: Normas e condutas**. Brasília - 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Série A. Normas e manuais técnicos**. 1. ed. Brasília – 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de Recomendação para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania/HIV**. Programa Nacional de DST e Aids. Brasília. DF. 2004.

MINODIER, P; GARNIER, J.M. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. **Archives of Pediatrics**, v. 7 (Supl. 3), 2000, p. 572-7.

MURRAY, H.W. Kala-zar – Progress against a neglected disease. Editorial. **New England Journal Medicine**, v. 347, n. 22, 2002, p. 1793-4.

NASCIMENTO, M.D.S.B.; *et al.* Observações preliminares sobre leishmaniose visceral canina (LVC) na Ilha de São Luís – MA: Aspectos sobre epidemiologia clínica e histopatológicos. Proceedings of the XXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina 94 NewsLab – Edição 79 – 2006. Tropical; 1992 Resumos, p. 85. Belém: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1992. **Anais**.

NICOLLE, C. J. ‘Sur trois cas d’ infection splénique infantile à corps de Leishman observés em Tunisia’. **Archives de L’Institut Pasteur de Tunis, Tunis**, n. 3, 1908, p. 1-26.

NISBET, J.; WATT, J. **Case Study. Readguide 26: Guides in Educational Research**. University of Nottingham School of Education, 1978.

OLIVEIRA, A.L.L.; *et al.* Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 5, set-out. 2006, p. 446-450.

OLIVEIRA, A.G.; *et al.* Estudo de flebotomíneos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) na zona urbana da Cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, 1999-2000. Rio de Janeiro. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, 2003, p. 933-944.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **La selección de medicamentos esenciales**. Ginebra, OMS (Série Informe Técnicos, n. 615), 1977.

PARISI, S.C. **Leishmaniose ou Calazar**. Disponível em:<
www.vidadecao.com.br/cao/index> Acesso em: 15 de janeiro de 2008.

PASTORINO, A.C.; *et al.* Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, vl. 78, 2002, p.120-7.

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 Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 4, jul-ago 2004, p. 300-304.

PENNA, H.A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Medicina**, v. 48, 1934, p. 949-50.

PEREIRA, G.; *et al.* Leishmaniose visceral em Pernambuco: dados epidemiológicos. **Boletim Trimestral Clínica Doenças Infecciosas Parasitológicas**, v. 5, n. 1, 1985, p. 53-70.

PESSÔA, S.B. **Histórico da Geografia Médica; Educação Sanitária; Universidade Ensino e Pesquisa**. In: Ensaios Médico-Sociais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1960, p.9-64; 121-9; 155-71.

PESSÔA, S. B.; MARTINS, A. V. **Leishmania donovani: leishmaniose visceral ou calazar**. In: PESSÔA, S. B.; MARTINS, A. V. (Ed.) Parasitologia Médica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 104-124.

QUEIROZ, M.J.A.; ALVES, J.G.B.; CORREIA, J.B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, Porto Alegre, Mar./Apr. 2004.

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

RIBEIRO, T.A. **Leishmaniose Visceral (Calazar)**. In: CAMPOS, S., 2003. Disponível em:
<<http://www.drashirleydecampos.com.br>> Acesso em: 11 de fevereiro de 2008.

ROSS, R. Note on the bodies recently described by Leishman and Donovan. **British Medical Journal**, London, v. 2, Nov. 1903, p. 1261-1262.

ROUQUAYROL, M. Z.; FILHO, N. A. **Epidemiologia & Saúde**. Editora Guanabara Koogan. 6. ed. Rio de Janeiro – 2003.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, abr./jun. De 1998, p. 237-263.

SÁ, L.E.M. **Profilaxia da Leishmaniose visceral. Campo Grande – MS, 2006**. Disponível em: <www.focinhosgelados.com.br/arquivos/monografia_LV_2006.pdf> Acesso em: 07 de fevereiro de 2008.

SANTOS, M.A.; *et al.* Indicadores de resposta insatisfatória ao antimônio pentavalente no tratamento da leishmaniose visceral americana. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 6, 2002, p. 629-639.

SEAMAN, J.; MERCER, A.J.; SONDORP, E. The epidemic of visceral leishmaniasis in western Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to 1994. **International Journal Epidemiology**, v. 25, 1996, p. 862–871.

SEAMAN, J; *et al.* Epidemic Visceral Leishmaniasis in Southern Sudan: Treatment of Severely Debilitated Patients under Wartime Conditions and with Limited Resources. **Annals of Internal Medicine**, v. 124, n. 7, 1996, p. 664-672.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Dados de ocorrência de infecção hospitalar, da mortalidade por causas externas e da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 1, 2004, p. 141-144.

SILVA, E.S.; *et al.* Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, n. 3, 2001, p. 285-91.

SILVA, E.S., *et al.*, **Primeiro relato de leishmaniose visceral canina em área urbana do município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul**. In: resumos do XXXVI Congresso Brasileiro de Medicina Tropical, São Luís, MA. 2000. p. 318.

SILVA, A.R.S.; *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, set.-out. 1997, p. 359-368.

SILVEIRA, F.T; *et al.* Avaliação de três esquemas terapêuticos com o antimônio de N-metil-glucamina no tratamento de leishmaniose visceral no estado do Pará, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, n. 2, 1993, p. 177-181.

SINGH, S.; SIVAKUMAR, R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 49, jun. 2003, p. 55-60.

SOARES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.

STROM, B.L. **What is pharmacoepidemiology?** In: *Pharmacoepidemiology*. 2. ed. Chichester, John Wilwy & Sons, 1994, p. 3-13.

SUNDAR, S.; RAI, M. Laboratory diagnosis of visceral Leishmaniasis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, v. 9, 2002, p. 951-8.

TEIXEIRA, M.T.B.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas de análise de sobrevivência. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, mai-jun 2002, p. 579-594.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J.R. **Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância**. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo/Rio de Janeiro, Hucitec/Abrasco, 1989, p. 43-56.

TORRES, F.D. **Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Paulista, Estado de Pernambuco, nordeste do Brasil**. Mestrado em Saúde Pública. FIOCRUZ – Recife, 2006.

VAL, A.P.C. **Tratamento da Leishmaniose Visceral Canina com Antimonial Pentavalente Encapsulado em Lipossomas**. 2004. 125 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

VIEIRA, J.B.F.; SIMPLICIO, A.C.R.; MONTEIRO, O.S. A letalidade por leishmaniose visceral no Brasil. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002, p. 35:322.

VARGAS-DIAZ, E.; YÉPEZ, J. **Aspectos Epidemiológicos de la Leishmaniasis Visceral en Venezuela, con Especial Referencia al Estado Falcón**, v. 44, n. 1, ene-jul. 2004, p. 9-19. Disponível em: <Bol. malariol. salud ambient>.

WALDMAN, E.A. *Vigilância em Saúde Pública*. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade Federal de São Paulo; Instituto para o Desenvolvimento de Saúde; Núcleo de Assistência Médico-Hospitalar. **Série Saúde e Cidadania**, v. 7, 1998.

WERNECK, G.L.; *et al.* Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brasil. **Infection**, v. 31, n. 3, 2003, p. 174-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life.** Geneva, 2002.

YAMEY, G; TORREELE, E. The world's most neglected disease. **British Medical Journal**, v. 325, 2002, p. 176-177.

8 APÊNDICE

8.1 APÊNDICE 01- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS:

USO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES TRATADOS COM LEISHMANIOSE VISCERAL: UMA ABORDAGEM FARMACOEPIDEMIOLÓGICA – HU/UFMS – CAMPO GRANDE, 2002 – 2005.

Data da coleta: / /

1- Identificação do paciente.

Nome: _____

Nome da mãe: _____

Nº do prontuário (RG): _____

Data de nascimento: / /

Sexo: () M () F

Se feminino, estava grávida () sim () não

Idade: _____ () meses () anos

Peso: _____ kg

Ocupação: _____

Escolaridade: _____

Endereço de residência: _____

Município de residência: _____

Local de infecção: _____

2- Queixas do paciente: / /

() febre	() aumento do volume abdominal	() palidez
() diarreia	() sangramento	() cansaço
() fraqueza	() emagrecimento	() dor abdominal
() vômitos	() hiporexia	
() edema	() outros	

3- Dados clínicos

Início de sintomas: Tempo: _____

Procurou outros serviços de saúde: () sim () não () ignorado

- | | |
|------------------------|----------------------------|
| () febre | () esplenomegalia |
| () diarreia | () arritmia cardíaca |
| () palidez | () fenômenos hemorrágicos |
| () vômitos | () hepatomegalia |
| () edema generalizado | () desnutrição |
| () emagrecimento | () outros |

4- Exame parasitológico: Data: / /

Aspirado de medula: () positivo () negativo

Cultura: () positivo () negativo

5- Exame sorológico:

RIFI (diluição): Data: / / Elisa: Data: / /

Outros: _____

6- Comorbidades: () sim -----passe para a questão 7

() não -----passe para a questão 8

7- Qual (is) comorbidade (s):

- | | |
|---------------------|---|
| () Doença cardíaca | () Doença hepática |
| () HIV/AIDS | () Diabetes mellitus |
| () Doença renal | () Infecção bacteriana: Especificar: _____ |

Outra: _____

8- Exames complementares no início do tratamento:

Hm: _____

Ht: _____

Hb: _____

Plaquetas: _____

Leucócitos: _____

AST/TGO: () Normal () Alterada

ALT/TGP: () Normal () Alterada

Albumina: _____

Globulinas: _____

Bilirrubina: _____

Atividade de protrombina: _____

Uréia: _____

Creatinina: _____

VHS: _____

Outros: _____

9- Virgem de tratamento: () sim () não

10- Esquema e drogas utilizadas no tratamento:

Início do tratamento: / /

Final do tratamento: / /

() Glucantime Dose: N° de doses: Tempo de infusão:

() Anfotericina B Dose: N° de doses: Tempo de infusão: Justificativa:

() Anfotericina B Lipossomal Dose: N° de doses: Tempo de infusão: Justificativa:

Avaliação da adequação às normas do Ministério da Saúde:

() Sim () Não

Se não quiser especificar: () dose () n° de doses () duração () tempo de infusão

() OUTROS: _____

11- Efeito colateral: () sim () não

() Glucantime

() artralgias () mialgias () inapetência () náuseas () vômitos () plenitude gástrica

() epigastralgia () pirose () dor abdominal () dor no local da aplicação () febre

() arritmia cardíaca () hepatotoxicidade () nefrotoxicidade () pancreatite () poliúria

() OUTRO: _____

() Anfotericina B

() febre () cefaléia () náuseas () vômitos () hiporexia () tremores () calafrios

() flebite () cianose () hipotensão () hipopotassemia () hipomagnesemia

() comprometimento da função renal () distúrbio de comportamento

() OUTRO: _____

() Anfotericina B Lipossomal

() febre () cefaléia () náuseas () vômitos () calafrios () dor abdominal

() OUTRO: _____

12- Segundo esquema utilizado:

Motivo que levou a suspensão do 2º esquema de medicação: _____

Data de início: / / Final do tratamento: / /

☐ Glucantime

☐ Anfotericina B

☐ Anfotericina B Lipossomal

13- Terceiro esquema utilizado:

Motivo que levou a suspensão do 2º esquema de medicação: _____

Data de início: / / Final do tratamento: / /

☐ Glucantime

☐ Anfotericina B

☐ Anfotericina B Lipossomal

14- Acompanhamento: Número consultas/ano: _____

1ª consulta: tempo: _____

☐ anemia ☐ leucopenia ☐ plaquetopenia ☐ ganho de peso ☐ hepatomegalia

☐ esplenomegalia ☐ normalização das enzimas hepáticas

2ª consulta: tempo: _____

☐ anemia ☐ leucopenia ☐ plaquetopenia ☐ ganho de peso ☐ hepatomegalia

☐ esplenomegalia ☐ normalização das enzimas hepáticas

3ª consulta: tempo: _____

☐ anemia ☐ leucopenia ☐ plaquetopenia ☐ ganho de peso ☐ hepatomegalia

☐ esplenomegalia ☐ normalização das enzimas hepáticas

15- Evolução:

Recidiva: ☐ sim ☐ não

☐ Cura

☐ Óbito

☐ Ignorado

16- Data do final do acompanhamento: / /

Nome do pesquisador responsável pelo preenchimento: _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)