



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

**MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA**

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FATORES DE RISCO**  
**RELACIONADOS À LESÃO RENAL AGUDA NA *LEISHMANIOSE***  
***VISCERAL* E APLICAÇÃO DO CRITÉRIO RIFLE**

**Fortaleza**

**2010**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**

**MICHELLE JACINTHA CAVALCANTE OLIVEIRA**

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FATORES DE RISCO**  
**RELACIONADOS À LESÃO RENAL AGUDA NA *LEISHMANIOSE***  
***VISCERAL* E APLICAÇÃO DO CRITÉRIO RIFLE**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Medicina

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher

**Fortaleza**

**2010**

O48m Oliveira, Michelle Jacintha Cavalcante  
Manifestações clínicas e fatores de risco relacionados à lesão renal aguda na leishmaniose visceral e aplicação do critério RIFLE/ Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira. – Fortaleza, 2010.  
103 f. : il.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Mestrado em Clínica Médica.

1. Leishmaniose Visceral. 2. Falência Renal Aguda. 3. Mortalidade. 4. Fatores de Risco. I. Daher, Elizabeth De Francesco (orient.). II. Título.

CDD: 616.9364

**Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira**

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E FATORES DE RISCO  
RELACIONADOS À LESÃO RENAL AGUDA NA LEISHMANIOSE  
VISCERAL E APLICAÇÃO DO CRITÉRIO RIFLE**

Dissertação apresentada a Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

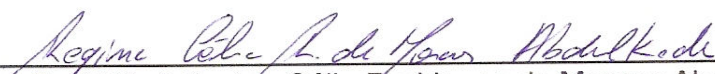
Aprovada em: **10/05/2010**

**BANCA EXAMINADORA**



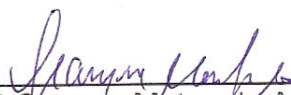
---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elizabeth De Francesco Daher (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará - UFC



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Célia Rodrigues de Moraes Abdulkader  
Universidade de São Paulo - USP



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Geanne Matos de Andrade  
Universidade Federal do Ceará - UFC



---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto  
Universidade Federal do Ceará - UFC

*Ao meu amado esposo, Eduardo, por todo o amor e carinho dedicados a mim e pela sua presença incentivadora constante em nossa vida.*

*À nossa filha Mariana, um verdadeiro presente em nossas vidas.*

*À minha querida mãe, Mirtes, pelo exemplo de vida e determinação, acompanhado de amor incondicional sempre presente nas minhas conquistas.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus inteligência suprema, causa primária de todas as coisas.

À professora doutora Elizabeth De Francesco Daher, pela sua orientação nesse projeto, confiando e acreditando em mim com carinho e determinação, sempre disposta a oferecer estímulo e percorrer novos caminhos na pesquisa clínica. Por sua amizade, principalmente, e a alegria de trabalharmos juntas.

À professora doutora Alice Maria Costa Martins do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da UFC, pelo incentivo e participação no início desse projeto, proporcionando a continuidade de nossa pesquisa clínica.

À professora Rosa Salani Mota (MSC), pela atenção e competência dedicada à busca de resultados e análise estatística de nosso projeto, com o intuito de chegar à excelência.

Ao residente da Nefrologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Geraldo Bezerra da Silva Júnior, pelo apoio e envolvimento fundamental em nosso projeto.

Aos acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) Krasnalhia Livia Abreu, Natália Rocha, Luiz Franco, Marcos Silva e Ana Valeska, pela dedicação na coleta de dados.

À professora doutora Geanne Matos de Andrade (Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas) e às secretárias do Mestrado em Ciências Médicas, Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pela ajuda, carinho e atenção no cumprimento dos créditos e assuntos burocráticos relacionados ao curso de Mestrado.

À direção geral do Hospital São José de Doenças Infecciosas e ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP), que autorizaram a realização de nosso projeto neste importante centro de diagnóstico e terapêutica do nosso Estado.

Aos funcionários do Hospital São José de Doenças Infecciosas, especialmente àqueles que fazem parte do Centro de Estudos e do Setor de Arquivos Médicos (SAME), pela cooperação indispensável para realização deste projeto nessa instituição hospitalar.

Aos meus componentes familiares Ana Karla, Eduardo (cunhado e sobrinho), Hugo, Dilma, Iukimi e Paulo, pelo apoio e carinho incondicionais comigo.



## RESUMO

**Introdução.** Há poucos dados na literatura que relacionam a *Leishmaniose visceral* (LV) à lesão renal aguda (LRA). O objetivo deste estudo é avaliar as manifestações clínicas e fatores de risco associados à LRA em pacientes com LV e aplicar o critério RIFLE. **Método.** Estudo retrospectivo, incluindo pacientes acima de 14 anos, sem doença renal prévia, com diagnóstico de LV, internados no HSJ entre 2002 e 2008. Foram avaliadas manifestações clínicas e os fatores de risco relacionados à LRA (avaliada através do critério RIFLE) nesses pacientes, aplicando regressão logística multivariada. **Resultados.** Foram incluídos 224 pacientes com idade média de  $36\pm 15$  anos sendo 76,8% do gênero masculino. LRA foi observada em 76 pacientes (33,9%) sendo que 52,6% (40) estavam na classe F do critério RIFLE. Dispneia, edema e icterícia foram os principais sinais e sintomas associados à LRA ( $p < 0,05$ ). Oligúria foi observada em 6,5% dos pacientes com LRA. Os fatores de risco associados à LRA foram gênero masculino (OR=2,2, 95% IC=1,0-4,7,  $p=0,03$ ), idade acima de 40 anos (OR = 1,05, 95% IC = 1,02-1,08,  $p < 0,001$ ) e icterícia (OR=2,9, 95% IC=1,5-5,8,  $p=0,002$ ). Foi verificada considerável associação entre o emprego de anfotericina B e LRA (OR=18,4, 95% IC=7,9-42,8,  $p < 0,0001$ ), contudo o uso de glucantime® foi associado a menor ocorrência de LRA (OR=0,05, 95% IC=0,02-0,12,  $p < 0,0001$ ). A mortalidade geral foi 13,3% e foi mais alta nos pacientes que desenvolveram LRA (30,2% vs. 4,7%,  $p < 0,0001$ ). Os percentuais de mortalidade nas classes R, I e F foram respectivamente 40%, 20,8% e 35%. **Conclusões.** Os fatores de risco preditores de LRA em pacientes com LV foram sexo masculino, anfotericina B, idade acima de 40 anos e icterícia. Anfotericina B foi o fator mais importante de LRA na LV.

**Palavras-chave:** *Leishmaniose Visceral*. Calazar. Lesão Renal Aguda. Mortalidade. Fatores de Risco. RIFLE.

## ABSTRACT

**Background.** There are few studies of renal function evaluation in visceral leishmaniasis (Kala-azar). The aim of this study was to investigate the clinical manifest and the risk factors associated with acute kidney injury (AKI) based on RIFLE criteria in patients with visceral leishmaniasis (VL). **Methods.** A retrospective study of medical records from patients over 14 years old, without previous kidney disease, with VL, treated at São José Infectious Diseases Hospital, from 2002 to 2008. Clinical manifestations and risk factors for AKI (defined by using RIFLE criteria) were studied. A multivariate analysis was performed to analyze the risk factors for AKI. **Results.** A total of 224 patients were included. The mean age was  $36 \pm 15$  years and 76.8% were males. AKI was observed in 76 patients (33.9% of cases) and 52.6 (40) were class F on RIFLE criteria. The main clinical symptoms were dyspnea, edema and jaundice in patients with VL and AKI ( $p < 0.05$ ). Oliguria was observed in 6.5% of patients with AKI. Risk factors associated with AKI were male gender (OR=2.2, 95% CI= 1.0-4.7,  $p=0.03$ ), age > 40 years (OR = 1.05, 95% CI= 1.02-1.08,  $p < 0.001$ ) and jaundice (OR=2.9, 95% CI= 1.5-5.8  $p=0.002$ ). There was an strong association between amphotericin B use and AKI (OR=18.4, 95% CI=7.9-42.8,  $p < 0.0001$ ), whereas glucantime® use was associated with a lower incidence of AKI when compared to amphotericin B users (OR=0.05, 95% CI=0.02-0.12,  $p < 0.0001$ ). Mortality was 13.3% and it was higher in AKI patients (30.2% vs. 4.7%,  $p < 0.0001$ ). RIFLE criteria presented mortality 40%, 20.8% e 35% in R, I and F respective class. **Conclusions.** The risk factors associated with AKI in patients with VL were male gender, advanced age, jaundice and amphotericin B. The last one was the most important factor of AKI in VL.

**Keywords:** *Visceral leishmaniasis*. Kala-azar. Acute kidney injury. Mortality. Risk factors. RIFLE.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKI	<i>Acute kidney injury</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CE	Ceará
CI	Confidence interval
Cr	Creatinina
DHL	Desidrogenase láctica
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FA	Fosfatase alcalina
FE	Fração de excreção
g	Grama
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IC	Intervalo de confiança
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IFN	<i>Interferon</i>
IDMR	Intradermorreação de Montenegro
K <sup>+</sup>	Potássio

Kg	Quilograma
LV	<i>Leishmaniose visceral</i>
LRA	Lesão renal aguda
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MS	Mato Grosso do Sul
Na <sup>+</sup>	Sódio
OR	<i>Odds ratio</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub>
P <sub>Cr</sub>	Creatinina sérica
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RMF	Região Metropolitana de Fortaleza
Sb	Antimônio
SC	Superfície corpórea
SP	São Paulo
TAP	Tempo de ativação de protrombina
TGF	Taxa de filtração glomerular
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UFC	Universidade Federal do Ceará
Ur	Ureia
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VL	<i>Visceral leishmaniasis</i>

## LISTA DE FIGURAS

<b>1</b>	Casos de <i>Leishmaniose visceral</i> notificados no Estado do Ceará e Município de Fortaleza, no período de 2000 a 2009.....	25
<b>2</b>	Distribuição dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> , com e sem lesão renal aguda.....	59
<b>3</b>	Mortalidade dos pacientes que fizeram ou não uso de anfotericina B para tratamento específico da <i>Leishmaniose visceral</i> internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008	63

## LISTA DE TABELAS

1	Taxa de incidência de <i>Leishmaniose visceral</i> (por 100 mil habitantes), por ano, segundo região no Brasil entre 1990 a 2005.....	24
2	Classificação RIFLE para lesão renal aguda.....	36
3	Características gerais dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> .....	49
4	Distribuição dos métodos diagnósticos de <i>Leishmaniose visceral</i> entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> .....	50
5	Distribuição dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> e LRA, de acordo com o critério RIFLE na internação.....	51
6	Características epidemiológicas e clínicas entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> , de acordo com o desenvolvimento ou não de LRA.....	52
7	Parâmetros clínicos entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> , de acordo com o critério RIFLE.....	54

<b>8</b>	Parâmetros laboratoriais entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> entre os grupos que desenvolveram ou não LRA.....	57
<b>9</b>	Parâmetros laboratoriais entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> , de acordo com o critério de RIFLE...	58
<b>10</b>	Fatores de risco preditivos de LRA em pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> .....	60
<b>11</b>	Associação entre tratamento específico (anfotericina B e glucantime®) e desenvolvimento de LRA em pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> .....	60
<b>12</b>	Distribuição dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> que desenvolveram LRA, de acordo com o critério RIFLE e a sobrevida.....	62
<b>13</b>	Fatores de risco para óbito em pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de <i>Leishmaniose visceral</i> .....	62

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1	Histórico.....	21
2.2	Etiologia.....	23
2.3	Epidemiologia.....	24
2.4	Patogenia.....	26
2.5	Quadro Clínico.....	27
2.6	Diagnóstico.....	28
2.7	Tratamento.....	29
2.8	Nefropatia na <i>Leishmaniose visceral</i> .....	32
2.9	Conceitos de Lesão Renal Aguda e RIFLE.....	35
3	OBJETIVOS.....	38
3.1	Geral.....	38
3.2	Específicos.....	38
4	METODOLOGIA.....	40
4.1	Tipo de Estudo.....	40
4.2	Local e Período do Estudo.....	40
4.3	Critérios de Inclusão.....	40
4.4	Critérios de Exclusão.....	40
4.5	População Estudada.....	41
4.6	Diagnóstico da <i>Leishmaniose visceral</i> .....	42
4.7	Tratamento Específico da <i>Leishmaniose visceral</i> .....	42



<b>4.8</b>	<b>Parâmetros Estudados</b> .....	42
4.8.1	Dados epidemiológicos e clínicos.....	42
4.8.2	Definição de lesão renal aguda.....	43
4.8.3	Dados laboratoriais.....	43
<b>5</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	46
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	48
<b>6.1</b>	<b>Características Gerais da População Estudada</b> .....	48
<b>6.2</b>	<b>Dados Clínicos e Laboratoriais</b> .....	50
<b>6.3</b>	<b>Fatores de Risco para Lesão Renal Aguda</b> .....	59
<b>6.4</b>	<b>Mortalidade e Fatores de Risco para Óbito</b> .....	61
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	65
<b>7.1</b>	<b>Dados Epidemiológicos</b> .....	65
<b>7.2</b>	<b>Dados Clínicos</b> .....	68
<b>7.3</b>	<b>Dados Laboratoriais</b> .....	69
<b>7.4</b>	<b>Avaliação da Função Renal</b> .....	72
<b>7.5</b>	<b>Tratamento Medicamentoso da LV</b> .....	76
<b>7.6</b>	<b>Mortalidade</b> .....	78
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	80
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	82
	<b>ANEXOS</b> .....	95
	<b>Anexo 1</b> .....	96
	<b>Anexo 2</b> .....	101

# ***INTRODUÇÃO***

---

# 1 INTRODUÇÃO

Diversos países latino-americanos em desenvolvimento deparam a reemergência de doenças infecciosas, em razão de um complexo número de fatores, tais como péssimas condições socio sanitárias e de moradia em locais com franca expansão populacional. Entre essas doenças, destaca-se a *Leishmaniose visceral* (LV), que inicialmente apresentava caráter rural e atualmente se encontra presente em áreas urbanas e periurbanas. Sua distribuição abrange 19 estados da Federação Brasileira e é considerada doença endêmica cujo agente etiológico é a *Leishmania (L.) chagasi*; entretanto, a *Leishmania (L.) cruzi* também é relacionada à infecção no Mato Grosso do Sul.

A doença é endêmica em países tropicais, subtropicais e sudeste europeu, afetando de um a dois milhões de indivíduos e é causa de cerca de 500 mil novos casos e cinco mil mortes ao ano (HERWALDT, 1999; EFSTRADIADIS *et al.*, 2006; GUERIN *et al.*, 2002; CAMARGO *et al.*, 2006).

Apenas uma pequena parcela dos indivíduos infectados desenvolve os sinais e sintomas da doença, sendo as crianças e os idosos os grupos mais suscetíveis. O quadro clínico pode apresentar amplo espectro, sendo as principais manifestações clínicas febre, astenia, hepatoesplenomegalia e alterações laboratoriais, evidenciando anemia, leucopenia e plaquetopenia.

A doença apresenta caráter consutivo, que leva a um quadro de emagrecimento progressivo, edema, alterações em pele e fâneros (incluindo queda dos cabelos) e outras manifestações associadas (MARZOCHI *et al.*, 1981).

A *Leishmania* é um parasito intracelular obrigatório que infecta as células do sistema fagocitário mononuclear. Sua presença determina uma supressão reversível e específica da imunidade mediada por células, fazendo desse modo que o parasito se multiplique e ocorra disseminação descontrolada.

Por tratar-se de um órgão vascularizado, o rim é comumente envolvido em uma variedade de doenças infecciosas (SITPRIJA, 1984; CHUGH *et al.*, 1990). A ação da *Leishmania* no rim induz a reação inflamatória intersticial crônica, que raramente progride para fibrose (DUARTE *et al.*, 1983).

As alterações glomerulares são caracterizadas por depósitos mesangiais, hiperplasia de células mesangiais e tumefação de células endoteliais (ANDRADE *et al.*, 1996; BRITO *et al.*, 1975).

Quando não tratados adequadamente, alguns pacientes podem desenvolver lesão renal aguda e alterações do sedimento urinário, incluindo alterações de acidificação e concentração urinária (LIMA VERDE *et al.*, 2007).

As alterações renais causadas pela *Leishmania* estão bem documentadas em estudos experimentais com animais e compreendem anormalidades intersticiais e glomerulares. O principal mecanismo pelo qual a *Leishmania* acomete o rim provavelmente é através de imunocomplexos, assim como ocorre em outras doenças infectoparasitárias, como malária e esquistossomose. A maioria das glomerulopatias é representada pela glomerulonefrite membranoproliferativa e pode ocorrer também acometimento intersticial (SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

Não há muitos estudos na literatura que relacionem a LV à lesão renal aguda (LRA). Possíveis causas de LRA em pacientes com LV incluem nefrotoxicidade por drogas, infecções associadas, alterações hemodinâmicas e a presença da *Leishmania* no tecido renal (OLIVEIRA *et al.*, 2008; DAHER *et al.*, 2008; BELTRAME *et al.*, 2008; NAVARRO *et al.*, 2006; ROLLINO *et al.*, 2003).

São escassos os trabalhos descritos na literatura, abordando especificamente a lesão renal aguda em pacientes com *Leishmaniose visceral*. Sendo essa uma patologia endêmica no Nordeste do Brasil, especialmente no Estado do Ceará, torna-se importante avaliar os fatores envolvidos no desenvolvimento de LRA em pacientes portadores de LV, o que pode proporcionar melhor manejo clínico desses pacientes.

Este trabalho propõe ampliar o estudo das alterações renais em pacientes com LV, com especial atenção à LRA, em pacientes internados para tratamento clínico no Município de Fortaleza, no período de dezembro de 2002 a dezembro de 2008.

# ***REVISÃO DE LITERATURA***

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A *Leishmaniose visceral* ainda persiste nos dias atuais como um problema de saúde pública no Brasil e em diversos países, especialmente pelo caráter reemergente que assume (ARIAS *et al.*, 1996). A doença é transmitida por um vetor e causada por diversas espécies de *Leishmania* (DANTAS-TORRES, 2006; BOAKYE, 2005).

Trata-se de uma zoonose típica de áreas tropicais, primariamente caracterizada por sua predominância em zonas rurais, com expansão atual para áreas urbanas e periurbanas. As cidades de médio e grande porte são as mais acometidas (BRASIL, 2006).

A doença também é conhecida como calazar, esplenomegalia tropical, febre dundun, entre outras denominações menos frequentes.

### 2.1 Histórico

Inicialmente a doença foi descrita na Grécia, em 1835, quando então era denominada "*ponos*" ou "*hapoplinaikon*". Foi na Índia, em 1869, que recebeu o nome "*kala-jwar*", que quer dizer febre negra, ou "*kala-azar*", que significa pele negra em virtude do discreto aumento da pigmentação da pele ocorrido durante a doença (MARZOCHI *et al.*, 1981). O caráter endêmico a confundia com formas malignas da malária (MANSON-BAHR *et al.*, 1973).

Em 1900, William Leishman identificou um protozoário no baço de um soldado que havia falecido na Índia, em decorrência de uma febre local conhecida como "febre "Dum Dum" ou "Kala-azar". Suas anotações não foram publicadas até 1903, quando Donovan encontrou o mesmo parasito em outro paciente. Ainda no

mesmo ano, Laveran e Mesnil descreveram o protozoário com o nome de *Piroplasma donovani*.

Leonard Rogers, em 1904, foi o primeiro a conseguir cultivar o parasito e observou que nas culturas ele era visto sob a forma flagelada. Patton, em 1907, observou as formas *leishmanias* (amastigotas) em monócitos e as formas *leptomonas* (promastigotas) no intestino de insetos que eram alimentados sobre pacientes com calazar (FAUST *et al.*, 1974). Charles Nicolle, em 1908, demonstrou o papel do cão como hospedeiro intermediário da *L. donovani*.

No período de 1905 a 1950, a LV foi descrita em várias regiões do mundo, com endemia no norte e leste da África, em quase toda a Ásia, China, sul da Mongólia e Índia. Na Europa, diversas áreas foram identificadas na costa do Mediterrâneo, Romênia, Bulgária e Rússia (DESJEUX, 1991).

O primeiro caso no Brasil foi descrito por Migone em 1913. O paciente era um imigrante italiano que vivera muitos anos em Santos (SP) e, após viajar para a cidade de Boa Esperança no Mato Grosso, apresentou os sintomas da doença. O paciente, entretanto, foi diagnosticado no Paraguai (ALENCAR, 1977).

Em 1953, surgiram numerosos casos da doença, principalmente no Ceará, o que levou à criação da "Campanha contra a *Leishmaniose Visceral*". Foram Deane e Mangabeira que em 1954 indicaram a *Lutzomyia longipalpis* como responsável pela transmissão da *L. (L.) chagasi*

Foi realmente entre os anos de 1953 e 1965 que a LV foi plenamente reconhecida como endêmica no Brasil, destacando sua expressividade na América Latina. Surgiram na ocasião os focos da cidade de Sobral, no Ceará, 174 casos (ARAGÃO, 1953), Jacobina, na Bahia, 31 casos (PESSOA *et al.*, 1955) e no Piauí, 45 casos (ALENCAR, 1959).



## 2.2 Etiologia

O agente etiológico é um protozoário da família *Trypanossomatidae*, gênero *Leishmania* e espécie *donovani*. Identificam-se três subespécies mais importantes causadoras de doença no homem: *L. (L) donovani*, *L. (L) infantum* e *L. (L) chagasi*.

As *leishmanias* são parasitos intracelulares obrigatórios que se reproduzem no interior do sistema fagocítico mononuclear dos mamíferos suscetíveis.

A transmissão da doença depende de fatores diversos, incluindo clima, condições de moradia e oportunidade de contato com o agente vetor, nesse caso os flebotomíneos *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*. No Brasil, observa-se um número crescente de casos de LV decorrente de fatores diversos, principalmente o avanço do desflorestamento, que proporciona maior contato dos seres humanos com os agentes vetores e reservatórios da doença (DAVIDSON, 2006).

São considerados como reservatórios principais o cão (*Canis familiaris*) em áreas urbanas e as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e marsupiais (*Didelphis albiventris*) nos ambientes silvestres.

No Brasil a transmissão ocorre através da picada dos vetores infectados pela *Leishmania chagasi* e persiste enquanto houver o parasitismo na pele ou no sangue periférico do hospedeiro (homem). Não há transmissão de LV entre pessoas. A transmissão congênita é rara (ELTOUM *et al.*, 1992; MEINECKE *et al.*, 1999). A doença também pode ser adquirida na transfusão de sangue contaminado (GROGL *et al.*, 1993; SHULMAN, 1994).

O período de incubação da doença é muito variável, sendo no homem em torno de dois a seis meses, podendo variar de dez dias a vinte e quatro meses. No cão é de aproximadamente três a sete meses, com variação entre três meses a vários anos.

## 2.3 Epidemiologia

A *leishmaniose visceral* é doença de notificação compulsória no Território Nacional conforme Lei nº 6.259, de 30 de outubro de 1975 e Portaria 1100/96, regulamentada pelo Ministério da Saúde.

No Brasil, a LV é uma doença endêmica com registro de surtos frequentes. Encontra-se distribuída em 19 estados da Federação, atingindo quatro das cinco regiões brasileiras. No período de 1990 a 2005, a taxa de incidência de LV variou entre um a seis e meio casos por 100 mil habitantes (**tabela 1**). Os valores são mais elevados para as regiões Norte e Nordeste, mas a doença encontra-se em expansão nas regiões Centro-Oeste e Sudeste. Com relação ao número absoluto de casos, a região Nordeste contribuiu com quase 90% dos casos registrados até o ano 2000. Essa participação foi reduzida na década atual, chegando a 56% em 2005.

**Tabela 1.** Taxa de incidência de *Leishmaniose visceral* (por 100 mil habitantes), por ano, segundo região no Brasil entre 1990 a 2005.

	1990	1993	1996	1999	2002	2005
<b>BRASIL</b>	1,3	1,7	2,1	2,2	1,4	1,9
<b>Norte</b>	0,4	0,8	1,2	3,1	2,4	4,2
<b>Nordeste</b>	4,0	5,5	6,5	6,4	2,9	3,8
<b>Sudeste</b>	0,4	0,1	0,2	0,3	0,6	0,8
<b>Sul</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Centro-Oeste</b>	0,2	0,2	0,1	0,8	1,7	1,9

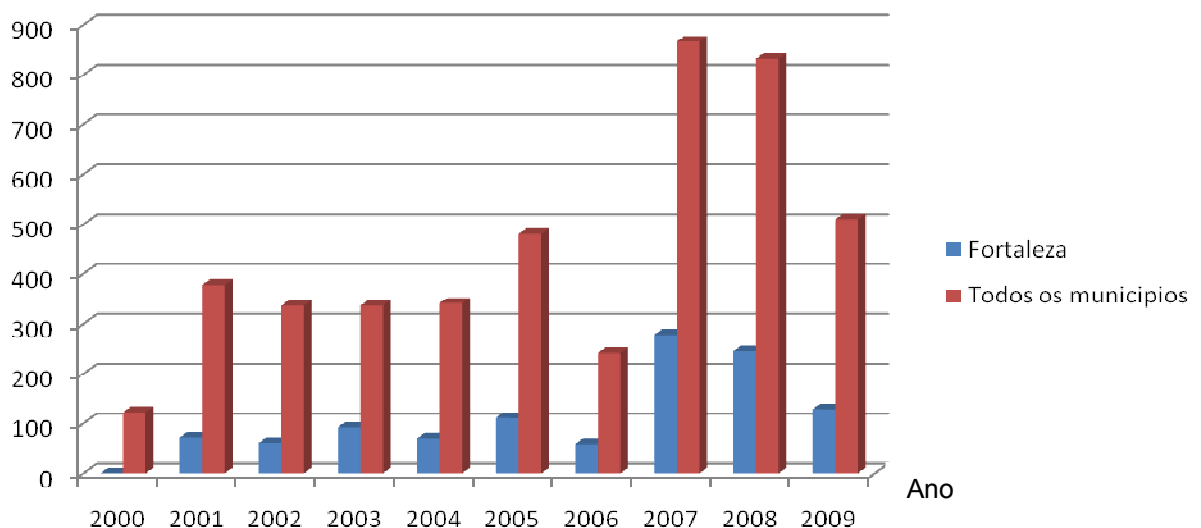
Fonte: Ministério da Saúde – SVS – Sistema de Agravos de Notificação (Sinan) e base populacional do IBGE.

Os dados epidemiológicos dos últimos dez anos revelam a periurbanização e urbanização da LV, destacando-se os surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e, mais recentemente, as epidemias ocorridas em Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO).

Segundo dados do Ministério da Saúde (DATASUS) o número de casos notificados de *Leishmaniose visceral* na cidade de Fortaleza, no ano de 2008, foi de 245 dos 832 notificados no Estado do Ceará. No ano de 2009, até a data da última atualização, em 16 de novembro, o número de casos na cidade de Fortaleza alcançava 129, sendo 510 no Estado do Ceará, conforme mostra a **figura 1**.

A doença é mais grave em crianças menores de dez anos e idosos. O sexo masculino é o mais afetado. A razão da maior suscetibilidade em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição, tão comum nas áreas endêmicas, além de maior exposição ao vetor no peridomicílio.

Nº de casos



**Figura 1.** Casos de *Leishmaniose visceral* notificados no Estado do Ceará e Município de Fortaleza, no período de 2000 a 2009.

Fonte: Ministério da Saúde – DATASUS – última atualização em 16/11/2009.

## 2.4 Patogenia

A disfunção imunológica com acentuada alteração na imunidade celular e humoral é marca peculiar da *Leishmaniose visceral*. A reversibilidade dessas alterações após a cura clínica dos pacientes tratados ou com resolução espontânea permitiu o entendimento dos mecanismos imunológicos envolvidos durante a infecção aguda nesta doença.

O parasito *Leishmania* encontra-se obrigatoriamente dentro dos macrófagos, sendo estas células incapazes de responder, quando infectadas, aos diversos mecanismos de ativação da imunidade celular, entre eles a apresentação de antígenos, diferenciação dos linfócitos T, produção de interleucinas e ativação dos macrófagos (JERONIMO *et al.*, 1992). O modo pelo qual a *Leishmania* influencia o padrão de resposta da célula T, deprimindo a ativação macrofágica era antes pouco conhecido (CARVALHO *et al.*, 1981; SACKS *et al.*, 1987).

Atualmente, sabe-se que as *Leishmanias* multiplicam-se dentro dos macrófagos, podendo ser mortas no interior dessas células quando estas são ativadas pelo INF- $\gamma$  ou diretamente pelo contato com células T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> específicas. A morte do parasito ocorre por mecanismos monoxidativos, intermediados pelo óxido nítrico e seus metabólitos (PERSON *et al.*, 1996).

O INF- $\gamma$  é produzido pelas células CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, Th<sub>1</sub>, e ativa os macrófagos que destroem as formas amastigotas intracelulares. A IL-12 tem participação importante na resposta Th<sub>1</sub> protetora. A resposta Th<sub>2</sub>, secreta IL-4 e IL-2 que suprimem a resposta Th<sub>1</sub> e a respectiva ativação macrofágica. A presença de células humanas CD<sub>8</sub><sup>+</sup> é responsável pelo estímulo na produção de IL-10, pelas células mononucleares do sangue periférico, que também é responsável pelo potencial protetor Th<sub>1</sub> (PERSON *et al.*, 1996).

Estudos demonstram que os linfócitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> em pacientes com LV são incapazes de produzir interleucinas de padrão Th<sub>1</sub> (IFN e IL-12) e aumentam a produção daquelas de padrão Th<sub>2</sub> (IL-4 e IL-10), sendo reversível após a cura do paciente (CARVALHO, 1989; CARVALHO, 1985; CARVALHO, 1992).

## 2.5 Quadro Clínico

A *Leishmaniose visceral* pode apresentar-se clinicamente com amplo espectro de sinais e sintomas. O paciente pode evoluir com forma oligossintomática, moderada ou grave da doença, que se não tratadas podem levar o paciente ao óbito. A maioria dos indivíduos permanece assintomática e entre os fatores que podem determinar a gravidade do quadro clínico estão idade, estado nutricional e características imunogenéticas (GAMA *et al.*, 2004).

A principal suspeita clínica da doença ocorre quando o paciente apresenta as manifestações clássicas: febre, hepatoesplenomegalia, palidez cutâneo-mucosa e emagrecimento progressivo (BRASIL, 2004).

A doença pode ser dividida em três estádios: períodos inicial, de estado e final. O período inicial é também denominado de fase aguda por diversos autores e na maioria dos pacientes inclui febre com duração menor do que um mês, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Em áreas endêmicas os pacientes, principalmente crianças, podem apresentar quadro clínico discreto, de curta duração, que pode evoluir para cura espontânea. No período de estado geralmente ocorre febre irregular, associada à síndrome consutiva, palidez cutâneo-mucosa e piora da hepatoesplenomegalia. O quadro clínico prolonga-se até 60 dias, comprometendo o estado geral do paciente. Caso o diagnóstico de LV não se estabeleça, o quadro clínico evolui progressivamente para o período final, com febre contínua e comprometimento mais importante do estado geral. Nesses casos, o paciente pode evoluir para desnutrição, anasarca, hemorragia, icterícia e ascite. O óbito pode ocorrer por outras comorbidades, como infecções secundárias ou síndromes hemorrágicas (BRASIL, 2006).

Lesão renal aguda também pode ocorrer nos pacientes com LV, que também pode estar associada à nefrotoxicidade, infecções concomitantes, instabilidade hemodinâmica ou pela ação direta do parasito (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

## 2.6 Diagnóstico

A suspeita do diagnóstico de LV leva em consideração os dados epidemiológicos e os aspectos clínicos e laboratoriais apresentados pelo paciente. O diagnóstico clínico torna-se complexo, pois a doença apresenta uma variedade muito grande de sinais e sintomas comuns a outras patologias. Dessa forma, o diagnóstico deve ser feito mediante exames laboratoriais, sejam imunológicos e/ou parasitológicos (RIGO *et al.*, 2009).

O diagnóstico parasitológico compreende a demonstração do parasito em material de biopsia ou punção aspirativa do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos, por meio de esfregaço, histologia, isolamento em meios de cultura ou inoculação em animais de laboratório. A especificidade é de 100%, mas a sensibilidade é variável, pois a distribuição dos parasitos não é homogênea no mesmo tecido (SUNDAR *et al.*, 2002).

O encontro das formas amastigotas do parasito em material biológico obtido preferencialmente da medula óssea é o diagnóstico de certeza da doença.

O diagnóstico imunológico compreende a pesquisa de anticorpos contra *Leishmania* e pode ser realizado com testes de aglutinação direta (DAT), imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), que utilizam antígenos brutos e são limitados em termos de especificidade e reprodutibilidade (SUNDAR *et al.*, 2002).

É importante ressaltar que títulos de anticorpos variáveis podem persistir por longos períodos, mesmo após o tratamento. Desse modo, um teste sorológico positivo na ausência de manifestações clínicas não autoriza o tratamento específico da doença.

Recentemente a ênfase maior é dada à pesquisa de componentes antigênicos purificados que possam ser utilizados como ferramenta para obtenção de um diagnóstico específico, visto que os antígenos utilizados na prática apresentam reações cruzadas com outras espécies da família *Trypanosomatidae*.

Um antígeno recombinante bem estudado e já testado no Brasil é o rK39, específico para espécies do complexo *L. donovani*. Quando empregado no ELISA mostrou 100% de especificidade e 98% de sensibilidade (BURNS *et al.*, 1993).

Desde a década de 1980, diversas técnicas de Biologia Molecular foram desenvolvidas para detecção e identificação precisa dos parasitos do gênero *Leishmania*, entre elas métodos de hibridização com sondas específicas e técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, incluindo a reação em cadeia de polimerase – PCR (TAVARES *et al.*, 2003).

No meio local, na prática da clínica são utilizados os diagnósticos clínico-epidemiológico, parasitológico (aspirado de medula óssea) e sorológico (RIFI e antígeno rK-39).

## 2.7 Tratamento

Desde 1940, é corrente o uso de antimonial pentavalente (stibogluconato de sódio e antimoniato de N-metilglucamina - glucantime®) como terapia de primeira escolha para tratamento da LV (HERWALDT, 1999; CAMARGO *et al.*, 2006; OLLIARO *et al.*, 2005).

A Organização Mundial de Saúde recomenda que a dose de antimonial pentavalente seja calculada em mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia (Sb<sup>+5</sup> significando antimônio pentavalente).

No meio local, é empregado o antimoniato de N-metilglucamina (glucantime®), que se apresenta comercialmente em frascos de 5 mL, que contêm 1,5g de antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de Sb<sup>+5</sup>, com cada ml contendo 81mg de Sb<sup>+5</sup>. A dose recomendada para tratamento, conforme manual do Ministério da Saúde, é de 20mg/kg/dia de Sb<sup>+5</sup> durante 20 dias, podendo chegar a 30 dias e no máximo 40 dias, utilizando o limite máximo de três ampolas/dia.

O antimoniato de N-metilglucamina deve ser administrado com cautela em pacientes com cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e Doença de Chagas. Durante o tratamento, independentemente das comorbidades, a monitorização deve ser feita com eletrocardiograma (mínimo duas vezes por semana) e dosagem sérica semanal de creatinina, ureia, transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina, além de leucograma.

Os efeitos colaterais da droga são diversos e incluem, por ordem de frequência, artralgia, mialgia, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, choque pirogênico, edema e disfunção renal aguda. Raramente, há necessidade de interromper o tratamento. Doses acima das recomendadas podem levar à toxicidade cardíaca e renal, com necessidade de suspensão do tratamento.

Os antimoniais pentavalentes, embora tenham rápida excreção renal (REES *et al.*, 1980), quando utilizados em doses convencionais ou mais elevadas e por tempo mais prolongado, podem provocar alterações na função renal. Há relato de proteinúria (SAMPAIO *et al.*, 1980) e até casos de disfunção renal aguda (BALSAN *et al.*, 1992).

Há descrições na literatura que relacionam o uso de antimonial pentavalente com alteração da função renal (VEIGA *et al.*, 1983; JOLLIFFE, 1985). Acredita-se, contudo, que a disfunção pode ser ocasionada por múltiplos fatores, sendo os principais aqueles com o componente pré-renal (vômito, diarreia e febre) ou toxicidade tubular direta ocasionada pela droga (KHER *et al.*, 1991).

Esteban *et al.* (1996) sugerem que em pacientes com comorbidades (no relato de caso descrito foi uma paciente com enxerto renal) seja realizada a dosagem sérica e urinária do antimonial pentavalente para melhor ajuste de dose no tratamento.

Sampaio *et al.* (1997) avaliaram prospectivamente 11 pacientes com diagnóstico de *Leishmaniose* cutânea internados para tratamento e observaram que



houve necessidade de suspensão do uso de antimoniais pentavalentes em três deles (um por disfunção renal e dois por hepatotoxicidade). A dose utilizada era de 40mg  $Sb^{+5}$ /kg/dia aplicada a cada 12 horas. Dos oito pacientes restantes, foram observados efeitos nefrotóxicos, tais como diminuição da TFG (considerando valor normal acima de 80ml/min/1,73m<sup>2</sup> de SC), diminuição da capacidade de concentração urinária e aumento da fração de excreção de sódio.

As drogas de segunda escolha para o tratamento específico incluem o desoxicolato de anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina B lipossomal e anfotericina B dispersão coloidal), pentamidinas (sulfato e mesilato) e os imunomoduladores em fase de investigação (interferongama e GM-CSF).

No âmbito local, a droga de segunda escolha utilizada é a anfotericina B, naqueles casos em que há contra-indicação ao uso de antimoniais pentavalentes ou mesmo falha terapêutica com o seu uso.

A anfotericina B está indicada como primeira escolha para tratamento de *Leishmaniose visceral* apenas naqueles pacientes com sinais de gravidade. Deve ser considerado grave todo paciente de LV com idade inferior a seis meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, comorbidades ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica), conforme Manual do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006).

Trata-se da droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, com eficácia de tratamento próxima a 100%. Seu uso é associado a inúmeros e frequentes efeitos colaterais, todos dependentes da dose utilizada. Na Índia, é considerada droga de primeira escolha no tratamento da LV (SUNDAR *et al.*, 2008).

São menos graves os efeitos adversos relacionados à infusão entre os quais febre, calafrios, náuseas, cefaleia, artralgia e mialgia. As complicações renais, entretanto, são as mais importantes e podem ser observados graus variáveis de disfunção em quase todos os pacientes que utilizam a droga. É possível a

ocorrência de alterações glomerulares ou túbulo-intersticiais, cursando com disfunção renal aguda, hipocalcemia e hipomagnesemia (ECHEVARRIA *et al.*, 2006). Geralmente a lesão renal é reversível com uso em dose recomendada ou com a suspensão do tratamento. Outra opção é o emprego de suas formulações lipossomal e dispersão coloidal, especialmente naqueles pacientes com diagnóstico de LV grave, com disfunção renal ou cardíaca, em uso de N-metilglucamina.

## **2.8 Nefropatia na *Leishhmaniose visceral***

Vários autores descreveram alterações anatomopatológicas renais em pacientes com LV (ANDRADE *et al.*, 1972; BRITO *et al.*, 1975; CARAVACA *et al.*, 1991), entretanto, são escassos estudos de avaliação da função renal nesses pacientes.

As anormalidades renais causadas pela *Leishmania* são bem documentadas em estudos experimentais com animais (SALGADO FILHO *et al.*, 2003). No homem, o envolvimento renal na LV, ordinariamente, é subclínico e decorrente de infiltrado inflamatório no interstício, induzido pelo parasito, podendo ocorrer também discretas alterações na membrana basal glomerular. Raramente essa inflamação evolui para fibrose e, na maioria dos casos, os sintomas regredem após o tratamento antiparasitário (DUARTE *et al.*, 1983; DUTRA *et al.*, 1985).

O principal mecanismo fisiopatológico responsável pelo acometimento renal, provavelmente, inclui a presença de imunocomplexos, semelhante ao que ocorre em outras infecções parasitárias que acometem o rim, como malária e esquistossomose, sendo a glomerulonefrite proliferativa e a nefrite intersticial as patologias mais frequentes (SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

Alterações no sedimento urinário podem ocorrer nos pacientes com LV (WEISINGER *et al.*, 1978). Na maioria dos casos em que há alteração renal, pode-se observar proteinúria e hematúria (DUARTE *et al.*, 1983; PRASAD *et al.*, 1992). Em um estudo realizado em dez pacientes com LV, observou-se a presença

de síndrome nefrítica em 20% dos casos e hipocomplementemia em 60% (SALGADO FILHO, 1987).

Uma avaliação prospectiva de 11 pacientes com LV demonstrou que 45,5% deles apresentavam hematúria macroscópica e 63,6% microscópica, 90% tinham proteinúria e 54,5% deles apresentavam leucocitúria. Dos 11 pacientes, apenas um apresentou elevação dos valores de ureia e creatinina (SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

Em outro estudo prospectivo, com 50 pacientes com diagnóstico de LV, foram encontrados 51 e 57% de hematúria e leucocitúria, respectivamente, além de aumento na excreção urinária de proteínas. Naqueles pacientes que evoluíram para óbito, foram verificados infiltrado intersticial mononuclear, edema e focos de degeneração tubular (PRASAD *et al.*, 1992).

Alterações túbulo-intersticiais também foram verificadas em pacientes com LV, tais como acidose tubular renal distal e redução da capacidade de concentração urinária (LIMA VERDE *et al.*, 2007).

Estudo de corte seccional do mesmo grupo, realizado com 55 pacientes com LV, evidenciou disfunção tubular com aumento da excreção urinária de albumina em 44% dos casos. A proteinúria mostrou-se ser mais importante entre as proteínas de baixo peso molecular ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta$ , especialmente  $\gamma$  globulinas). Todos os pacientes apresentaram aumento de excreção urinária de  $\beta 2$ -microglobulina e também excreção aumentada de cadeias leves,  $\kappa$  em 27% dos casos e  $\lambda$  em 42% (LIMA VERDE *et al.*, 2009).

Em relação aos distúrbios eletrolíticos, o estudo ora citado também demonstrou alterações tais como hiponatremia (94,6%), hipocalcemia (26%), hipocloremia (27,2%), hipocalcemia (32%), hipomagnesemia (41,8%) e hipouricemia (14,3%). Todos os pacientes apresentavam aumento da FE dos eletrólitos, sendo magnésio em todos eles, sódio (15%), potássio (26%), cloro (33,3%), cálcio (32%) e fósforo (27,2%). Além disso, glicosúria foi encontrada em 1/3 dos pacientes.

Distúrbios acidobásicos também podem ocorrer em pacientes com LV. Estudo de corte transversal com 59 pacientes, divididos em dois grupos, evidenciou acidose metabólica em 24,5% dos pacientes e alcalose respiratória crônica associada a alcalose metabólica em 75,5%, este último distúrbio relacionado a pneumonite intersticial, anemia, febre e disfunção hepática, segundo os autores. Todos os pacientes apresentavam hipoalbuminemia, hipergaglobulinemia e hiponatremia. A excreção urinária de H<sup>+</sup>, a acidez titulável e a amônia foram iguais nos dois grupos (LIMA VERDE *et al.*, 2008).

Alguns relatos de caso são descritos na literatura, nos quais a alteração da função renal está relacionada à *Leishmaniose visceral*, especialmente nos casos de pacientes com comorbidades, como, por exemplo, *Diabetes mellitus*, HIV ou mesmo em pacientes com enxertos renais (EFSTRATIADIS *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2008; ROLLINO *et al.*, 2003).

Análise retrospectiva de 57 pacientes portadores de LV, na cidade de Fortaleza, demonstrou que 15 deles (26,3%) apresentaram lesão renal aguda (creatinina acima de 1,3mg/dL), sendo antes do uso de anfotericina B em oito pacientes (DAHER *et al.*, 2008).

Estudo retrospectivo desenvolvido em Campo Grande (MS) com 163 pacientes com LV evidenciou que o risco de persistência de creatinina sérica > 1,3 mg/dL após o tratamento foi 3,8 vezes maior nos pacientes que já exibiam níveis mais altos à admissão e maior ainda (7,4 vezes) naqueles que apresentavam proteinúria (RIGO *et al.*, 2009).

Em estudo de corte transversal com 55 pacientes, foi encontrada diminuição da TFG (<80ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea) em 14 pacientes com LV, o que corresponde a 28% (LIMA VERDE *et al.*, 2007). Nesse mesmo estudo, outros 14 pacientes apresentavam TFG elevada (>140ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corpórea) o que foi atribuído pelos autores à severa hipoalbuminemia e febre diária.

O envolvimento renal na LV, na maioria dos casos, é leve e transitório e a recuperação da função renal ocorre após o tratamento adequado da doença (MARTINELLI *et al.*, 1986).

## 2.9 Conceitos de Lesão Renal Aguda e RIFLE

As definições de LRA na literatura variam em diversos graus, podendo ser alterações discretas até severas da função renal, inclusive com necessidade de terapia hemodialítica (LAMEIRE *et al.*, 2005).

A creatinina sérica é provavelmente a medida indireta da TFG mais largamente utilizada, em razão do seu baixo custo, bem como da conveniência. Apesar de não haver uma definição universal de LRA, pode-se considerar como um aumento agudo e sustentado da creatinina sérica de 0,5mg/dL ou superior a 25% em pacientes com função renal normal (SCHRIER *et al.*, 2004).

Recentemente, foi editada outra classificação de IRA, renomeada como lesão renal aguda - LRA (AKI, do inglês “acute kidney injury”), baseada no chamado escore RIFLE (**tabela 2**), acrônimo que significa “Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease”, sendo três categorias de gravidade - risco, injúria e falência - e duas de prognóstico - perda e estágio terminal (KELLUM *et al.*, 2007; BELLOMO *et al.*, 2007). Esse sistema de classificação inclui critérios separados para creatinina sérica e volume urinário, podendo o paciente preencher os critérios de acordo com um parâmetro, ou pelos dois, nesse último caso, levando em conta a classificação de maior gravidade (LOPES *et al.*, 2008), conforme mostrado na **tabela 2**.

Revisão sistemática utilizando o critério de RIFLE e mortalidade foi relatada na literatura (RICCI *et al.*, 2008).

**Tabela 2.** Classificação RIFLE para lesão renal aguda

<b>CLASSIFICAÇÃO “RIFLE” PARA LESÃO RENAL AGUDA</b>		
	<b>Taxa de filtração glomerular (TFG)/Creatinina sérica</b>	<b>Volume Urinário</b>
<b>“Risk” (Risco)</b>	Aumento da Cr > 1,5x ou queda da TFG > 25%	< 0,5mL/Kg/h em 6h
<b>“Injury” (Lesão)</b>	Aumento da Cr > 2x ou queda da TFG > 50%	< 0,5mL/Kg/h em 12h
<b>“Failure” (Falência)</b>	Aumento da Cr > 3x ou queda da TFG > 75% e aumento agudo da Cr $\geq$ 0,5mg/dL ou > 4mg/dL	< 0,3mL/Kg/h em 24h ou anúria > 12h
<b>“Loss” (Perda)</b>	IRA persistente (perda completa da função renal > 4 semanas)	
<b>“ESRD” (Doença Renal Terminal)</b>	Doença renal terminal (> 3 meses)	

Fonte: Adaptada de Kellum *et al.* (2007) e Bellomo *et al.* (2007).

## ***OBJETIVOS***

---

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Avaliar as manifestações clínicas e fatores de risco relacionados à lesão renal aguda na *Leishmaniose visceral* e aplicação do critério RIFLE

#### 3.2 Específicos

- Definir perfil epidemiológico, manifestações clínicas e dados laboratoriais de pacientes com *Leishmaniose visceral* internados para tratamento;
- verificar a prevalência e os fatores de risco para LRA em pacientes com leishmaniose visceral à admissão e na evolução durante internamento hospitalar;
- identificar se o tratamento com antimonial pentavalente ou anfotericina B contribuem para o desenvolvimento de disfunção renal nos pacientes;
- observar se o uso do critério RIFLE tem associação com a mortalidade;
- avaliar mortalidade e fatores de risco para óbito.



## ***METODOLOGIA***

---

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de Estudo**

Estudo retrospectivo, coorte histórica, de casos de pacientes com *Leishmaniose visceral* internados para tratamento.

### **4.2 Local e Período do Estudo**

Foram estudados os casos de pacientes com *Leishmaniose visceral* internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, na cidade de Fortaleza-CE, no período de dezembro de 2002 a dezembro de 2008.

### **4.3 Critérios de Inclusão**

- Pacientes de ambos os sexos;
- idade igual ou superior a 14 anos;
- portadores de *Leishmaniose visceral* internados para tratamento;
- ausência de doença renal prévia.

### **4.4 Critérios de Exclusão**

- Paciente com nefropatia diabética conhecida, hipertensão arterial sistêmica ( $\geq 180 \times 110$  mmHg), litíase renal, glomerulopatias, insuficiência renal

crônica, insuficiência cardíaca congestiva ou condições clínicas outras que possam acarretar disfunção renal;

- uso crônico de drogas nefrotóxicas, exceto aquelas utilizadas para o tratamento específico da *Leishmaniose visceral* (antimonial pentavalente e anfotericina B);

- pacientes com sorologia positiva para hepatites B, C e HIV, que estejam em descompensação clínica da doença; e

- gestantes.

#### **4.5 População Estudada**

Foram avaliados retrospectivamente os dados obtidos de prontuários de 224 pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de dezembro de 2002 a dezembro de 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*, de ambos os sexos, com idade a partir de 14 anos, preenchendo dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais em fichas específicas (**anexos 1 e 2**).

Destes 224 pacientes, 54 apresentavam comorbidades como hipertensão e diabetes, contudo não havia critérios de hipertensão grave nem de nefropatia diabética.

O protocolo do estudo foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital São José de Doenças Infecciosas, sendo devidamente aprovado, conforme protocolo nº 013/2006, de acordo com os preceitos éticos.

#### **4.6 Diagnóstico da *Leishmaniose Visceral***

O diagnóstico da *Leishmaniose visceral* foi realizado mediante a presença de *Leishmania* no aspirado da medula óssea, dosagem do antígeno K-39, imunofluorescência, dados clínicos e epidemiológicos ou uma combinação de dois ou mais destes.

#### **4.7 Tratamento Específico da *Leishmaniose visceral***

Os pacientes do estudo foram submetidos a tratamento medicamentoso para LV, segundo orientação do Manual de Tratamento para *Leishmaniose Visceral* do Ministério da Saúde do Brasil (2006), com antimonial pentavalente (glucantime®), na dose de 20mg/Kg/dia, por um período de 20 a 40 dias consecutivos. Os casos graves ou com contraindicações ao uso de antimonial pentavalente foram tratados com anfotericina B, na dose total acumulada de sete a 20mg/kg, por um período de 20 dias. A formulação lipossomal da anfotericina B apresenta custo elevado, e foi utilizada apenas naqueles pacientes com critérios de gravidade com disfunção renal ou toxicidade cardíaca após o uso de antimonial pentavalente, como recomenda o Manual do Ministério da Saúde (2006).

#### **4.8 Parâmetros Estudados**

##### **4.8.1 Dados epidemiológicos e clínicos**

**a) Identificação:** nome, idade, sexo, raça, profissão, naturalidade e procedência.

**b) Cronologia da doença:** tempo decorrido entre o início dos sintomas e a internação hospitalar para diagnóstico e tratamento.

**c) Tempo de tratamento específico.**

**d) Tipo de diagnóstico:** mielograma, antígeno K-39, imunofluorescência, dados clínicos e epidemiológicos ou associação de dois ou mais acima.

**e) Doenças associadas:** hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus*, sorologias positivas para HIV, hepatites B e C, disfunção renal prévia, cardiopatias ou outras condições que possam levar à disfunção renal.

**f) História clínica e exame físico:** sinais e sintomas à admissão e após tratamento, assim como parâmetros do exame físico (pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória e temperatura axilar). Foram analisados os valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na admissão e os valores mínimos durante a internação. Oligúria foi definida como volume urinário igual ou inferior a 400mL em 24h após reposição volêmica apropriada. Hipotensão foi definida como pressão arterial média (PAM) inferior a 60mmHg.

**g) Mortalidade:** foi considerada a mortalidade hospitalar, independente da duração do período de internação.

#### 4.8.2 Definição de lesão renal aguda

Neste ensaio, a função renal foi avaliada pela dosagem de creatinina sérica em mg/dL (sendo considerada disfunção renal quando o valor à admissão se encontrava acima de 1,4mg/dL) e com aplicação do critério RIFLE, utilizando creatinina admissional, para lesão renal aguda durante evolução do tratamento (KELLUM *et al.*, 2007; BELLOMO *et al.*, 2007). Não foi possível utilizar o valor de volume urinário nem o cálculo da taxa de filtração glomerular por ausência parcial dos dados, sendo a creatinina o dado disponível nos prontuários para estabelecer o RIFLE.

#### 4.8.3 Dados laboratoriais

Foram avaliados os seguintes dados laboratoriais: hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), coagulograma (tempo de atividade de protrombina – TAP e tempo de tromboplastina parcial ativada – TTPa), gasometria arterial, dosagens séricas de glicose, ureia (Ur), creatinina (Cr), sódio (Na<sup>+</sup>), potássio

(K<sup>+</sup>), Aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubinas totais e frações, albumina, amilase e desidrogenase láctica (DHL).

Anemia foi definida como hemoglobina inferior a 12g/dL. Plaquetopenia foi considerada como uma contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm<sup>3</sup>, leucopenia como leucócitos abaixo de 3.500/mm<sup>3</sup> e leucocitose como leucócitos acima de 12.000/mm<sup>3</sup>. Elevação de enzimas hepáticas foi considerada como aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT) maior do que duas vezes o limite superior de referência, hipoalbuminemia abaixo de 3,5g/dL e TAP com valor abaixo de 65%. Acidose metabólica foi considerada com pH abaixo de 7,35 e bicarbonato sérico inferior a 20mmol/L.

# ***ANÁLISE ESTATÍSTICA***

---

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos após coleta nos prontuários foram digitados em planilha no programa Microsoft Excel 2003. Os resultados foram expressos em tabelas e médias (média±DP) no caso de variáveis quantitativas.

Foram realizadas análises univariada e multivariada dos dados clínicos e laboratoriais por meio dos programas SPSS for Windows versão 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL), para a investigação dos possíveis fatores de risco associados à lesão renal aguda e mortalidade.

Os testes de Qui-quadrado de Pearson, razão de verossimilhança e o teste exato de Fischer foram aplicados para testes de associação e homogeneidade na distribuição dos dados categorizados. O *odds ratio* foi estimado quando a associação foi significativa. Intervalo de confiança de 95% foi calculado.

Os fatores incluídos no modelo multivariado foram aqueles que apresentaram nível de significância estatística < 20% na análise univariada (teste de Mann-Whitney e teste do Qui-quadrado). A significância estatística foi estabelecida em 5% ( $p < 0,05$ ).

Para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Na condição de normalidade dos dados, a comparação entre duas médias foi feita pelo teste t-Student. No caso de não-normalidade dos dados, foi aplicado o teste de Mann-Whitney.

Para comparação de médias entre três ou mais grupos independentes, foi aplicado o teste ANOVA.



## ***RESULTADOS***

---

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características Gerais da População Estudada

A população do estudo compreendeu 224 pacientes com *Leishmaniose visceral* internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas para tratamento, no período de dezembro de 2002 a dezembro de 2008. Destes, 135 (60,2%) eram procedentes de Fortaleza e 17 (7,6%) de Maracanaú e 11 (4,9%) de Caucaia, ambos municípios da Região Metropolitana de Fortaleza (RMF). Dessa forma, 163 (72,7%) pacientes estavam na RMF. Os demais eram procedentes das demais regiões do Estado do Ceará.

A média de idade dos pacientes foi de  $36\pm 15$  anos (variando entre 15 e 84 anos), sendo o grupo constituído de 172 pacientes (76,8%) do gênero masculino e 52 pacientes (23,2%) do gênero feminino (**tabela 3**).

O maior percentual de pacientes tinha cor não-branca (95,5%), compreendendo em sua maioria pacientes de cor parda. No concernente a profissão, 36 pacientes (16%) eram agricultores, 27 (12%) estudantes, 25 (11,1%) trabalhadores da construção civil, entre pedreiros e auxiliares, e 22 (9,8%) eram donas de casa (**tabela 3**).

O tempo médio de internação hospitalar foi de  $18\pm 11$  dias (variando de 1 a 69 dias). O período decorrido entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi de  $89,5\pm 106$  dias (variando de 1 a 730 dias), conforme mostrado na **tabela 3**.

O diagnóstico de *Leishmaniose visceral* foi realizado em 148 pacientes (66%) por meio de mielograma, seguido da positividade do antígeno rK-39 em 40 pacientes (17,9%), clínico-epidemiológico em 13 casos (5,8%) e imunofluorescência indireta em dez pacientes (4,5%), como demonstrado na **tabela 4**.

**Tabela 3.** Características gerais dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*.

	<b>N=224 (100%)</b>
<b>Idade média (anos)*</b>	36±15 (15-84)
<b>Sexo</b>	
<i>Masculino</i>	172 (76,8%)
<i>Feminino</i>	52 (23,2%)
<b>Cor</b>	
<i>Não-branca</i>	214 (95,5%)
<i>Branca</i>	10 (4,5%)
<b>Procedência</b>	
<i>Fortaleza</i>	135 (60,2%)
<i>Maracanaú</i>	17 (7,6%)
<i>Caucaia</i>	11 (4,9%)
<i>Outros</i>	61 (27,3%)
<b>Profissão</b>	
<i>Agricultor</i>	36 (16%)
<i>Estudante</i>	27 (12%)
<i>Trabalhador da construção civil</i>	25 (11,1%)
<i>Dona de casa</i>	22 (9,8%)
<i>Outras</i>	114 (51,1%)
<b>Tempo entre início dos sintomas até a admissão (dias)*</b>	89,5±106 (1-730)
<b>Tempo de internação (dias)*</b>	18±11 (1-69)

\*Valores expressos como M±DP (valor mínimo e valor máximo).

Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 4.** Distribuição dos métodos diagnósticos de *Leishmaniose visceral* entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*.

	<b>N=224 (100%)</b>
<b>Mielograma</b>	148 (66%)
<b>Antígeno K-39</b>	40 (17,9%)
<b>Clínico-epidemiológico</b>	13 (5,8%)
<b>Imunofluorescência indireta</b>	10 (4,5%)
<b>Combinação de 2 ou mais testes</b>	13 (5,8%)

(%) porcentagem

Fonte: dados da pesquisa.

## 6.2 Dados Clínicos e Laboratoriais

Os principais sinais e sintomas vistos à admissão foram febre (90,6%), esplenomegalia (87,1%), hepatomegalia (77,2%), astenia (61,6%), anorexia (58,5%), tosse (41,5%), cefaleia (34,8%), dor abdominal (34,8%), diarreia (28,6%), dispneia (21,4%), icterícia (19,6%) e edema (18,8%).

Lesão renal aguda (LRA) foi evidenciada em 76 pacientes (33,9%) como visto na **tabela 5**, ocorrendo oligúria em cinco deles (6,5%). Aplicando o critério RIFLE nesses pacientes, observou-se que a maioria se encontrava na classe F (failure / falência), correspondendo a 40 pacientes (52,6%), seguido da classe I (injury / lesão), com 26 casos (34,2%), e dez pacientes (13,2%) na classe R (risk / risco).

Dos 76 pacientes com LRA 65 eram do gênero masculino (85,5%) ( $p=0,03$ ), com média de idade de  $41\pm 15$  anos ( $p<0,001$ ) e período de internação de  $22\pm 15$  dias (variando de 15 a 84 dias), conforme **tabela 6**, onde se pode encontrar um comparativo dos dados epidemiológicos e clínicos entre o grupo que desenvolveu LRA e aquele que não desenvolveu.

**Tabela 5.** Distribuição dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral* com LRA, de acordo com o critério RIFLE na internação.

	<b>N=76 (100%)</b>
<b>R (risk)</b>	10 (13,2%)
<b>I (Injury)</b>	26(34,2%)
<b>F (failure)</b>	40 (52,6%)

(%) porcentagem

Fonte: dados da pesquisa.

Quando os pacientes foram separados em dois grupos (com e sem desenvolvimento de LRA), notou-se que alguns sinais e sintomas ocorreram com maior frequência no grupo com LRA, entre os quais estavam: dispneia ( $p=0,01$ ), edema ( $p=0,01$ ), icterícia ( $p=0,002$ ) e oligúria ( $p=0,004$ ). Apenas cefaleia foi mais frequente no grupo não-LRA ( $p=0,03$ ). Os demais sinais e sintomas não apresentaram significância estatística como demonstrado na **tabela 6**, entretanto foram observados nos pacientes com LRA, desidratação, diarreia, fenômenos hemorrágicos (epistaxe, hematêmese e hematúria), hipotensão e vômito.

Não houve diferença estatística quando avaliados os níveis pressóricos entre os dois grupos, sendo o grupo LRA com valores mais baixos, conforme mostrado na **tabela 6**.

**Tabela 6.** Características epidemiológicas e clínicas entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*, de acordo com o desenvolvimento ou não de LRA.

	<b>LRA N=76</b>	<b>Não LRA N=148</b>	<b>P</b>
<b>Idade média (anos)</b>	41±15	33±14	<0,001
<b>Gênero</b>			0,03
<i>Masculino</i>	65 (85,5%)	107 (72,3%)	-
<i>Feminino</i>	11 (14,5%)	41 (27,7%)	-
<b>Tempo de internação (dias)</b>	22±15	13±11,8	0,19
<b>Início dos sintomas (dias)</b>	81,9±99,8	93,4±109,1	0,003
<b>PAS (mmHg)</b>	118±21	109±17	0,05
<b>PAD (mmHg)</b>	72±16	67±11	0,33
<b>Sinais e sintomas à admissão</b>			
<i>Anorexia</i>	42 (55,3%)	89 (60,1%)	0,56
<i>Artralgia</i>	5 (6,6%)	4 (2,7%)	0,17
<i>Astenia</i>	49 (64,5%)	89 (60,1%)	0,56
<i>Calafrios</i>	36 (47,4%)	62 (41,9%)	0,47
<i>Cefaleia</i>	19 (25%)	59 (40%)	0,03
<i>Desidratação</i>	12 (15,8%)	15 (10,1%)	0,27
<i>Diarreia</i>	27 (35,5%)	37 (25%)	0,11
<i>Dispneia</i>	24 (31,6%)	24 (16,2%)	0,01
<i>Dor abdominal</i>	32 (42,1%)	46 (31,1%)	0,10
<i>Edema</i>	21 (27,6%)	21 (14,2%)	0,01
<i>Epistaxe</i>	5 (6,6%)	7 (4,7%)	0,54
<i>Esplenomegalia</i>	62 (81,6%)	133 (89,9%)	0,09
<i>Estertores crepitantes</i>	5 (6,6%)	3 (2%)	0,12
<i>Febre</i>	65 (85,5%)	138 (93,2%)	0,08
<i>Hematêmese</i>	3 (3,9%)	1 (0,7%)	1,0
<i>Hematúria</i>	4 (5,3%)	6 (4,1%)	0,73
<i>Hepatomegalia</i>	60 (78,9%)	113 (76,4%)	0,73
<i>Hipotensão</i>	1 (1,3%)	1 (0,7%)	1,0
<i>Icterícia</i>	24 (31,6%)	20 (13,5%)	0,002
<i>Linfadenopatia</i>	4 (5,3%)	10 (6,8%)	0,77
<i>Melena</i>	1 (1,3%)	3 (2%)	1,0
<i>Mialgia</i>	10 (13,2%)	24 (16,2%)	0,69
<i>Oligúria</i>	5 (6,6%)	0 (0%)	0,004
<i>Palidez</i>	53 (69,7%)	101 (68,2%)	0,88
<i>Perda ponderal</i>	54 (71,1%)	117 (79,6%)	0,18
<i>Tosse</i>	35 (46,1%)	58 (39,2%)	0,39
<i>Vômito</i>	21 (27,6%)	35 (23,6%)	0,51
<b>Óbito</b>	23 (30,2%)	7 (4,7%)	<0,0001

LRA-lesão renal aguda, PAS-pressão arterial sistólica, PAD-pressão arterial diastólica, média±desvio padrão, porcentagem (%). Teste t-Student e Fischer. Significativo<0,05.

Fonte: dados da pesquisa.

Quando avaliadas as classes do critério RIFLE comparando com aqueles pacientes que não desenvolveram LRA, observou-se que os pacientes menos graves (classe R) apresentavam média de idade mais elevada, de  $45,8 \pm 14,2$  anos ( $p < 0,0001$ ), e período de internação mais prolongado, com média  $23,9 \pm 6,3$  dias ( $p < 0,0001$ ). Os pacientes que se encontravam na classe F, considerada mais grave, também apresentavam período de internação prolongado ( $23,8 \pm 16,2$  dias), conforme **tabela 7**.

Alguns sinais e sintomas foram vistos com maior frequência nos pacientes com LRA, como dispneia, que foi mais frequente naqueles da classe F,  $p = 0,01$  e perda ponderal mais encontrada na classe I,  $p = 0,006$ . Alguns outros sinais e sintomas importantes no contexto do desenvolvimento de LRA, como desidratação, diarreia, hipotensão, oligúria e vômitos, nos pacientes das classes I e F não apresentaram significância estatística, de acordo com dados da **tabela 7**.

**Tabela 7.** Parâmetros clínicos entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*, de acordo com o critério RIFLE.

	<b>Não-LRA N=148</b>	<b>R (Risk) N=10</b>	<b>I (Injury) N=26</b>	<b>F (Failure) N=40</b>	<b>P</b>
<b>Idade média (anos)</b>	33,2±14	45,8±14,2	43,1±18	40±13,7	<0,0001
<b>Gênero</b>					0,26
<i>Masculino</i>	107 (72,3%)	8 (80%)	23 (88,5%)	34 (85%)	-
<i>Feminino</i>	41 (27,7%)	2 (20%)	3 (11,5%)	6 (15%)	-
<b>Tempo de internação (dias)</b>	13,5±11,8	23,9±6,3	19±15,9	23,8±16,2	<0,0001
<b>Início dos sintomas (dias)</b>	93,2±109,5	50±56,4	81,8±46,2	90,8±127,6	0,216
<b>Sinais e sintomas à admissão</b>					-
<i>Anorexia</i>	89 (60,1%)	6 (60%)	13 (50%)	23 (57,5%)	0,81
<i>Artralgia</i>	4 (2,7%)	2 (20%)	2 (7,7%)	1 (2,5%)	*
<i>Astenia</i>	89 (60,1%)	6 (60%)	17 (65,4%)	26 (65%)	0,89
<i>Calafrios</i>	62 (41,9%)	6 (60%)	12 (46,2%)	18 (45%)	0,73
<i>Cefaleia</i>	59 (40%)	2 (20%)	7 (26,9%)	10 (25%)	0,26
<i>Estertores crepitantes</i>	3 (2%)	-	3 (11,5%)	2 (5%)	*
<i>Desidratação</i>	15 (10,1%)	1 (10%)	6 (23,1%)	5 (12,5%)	*
<i>Diarreia</i>	37 (25%)	3 (30%)	7 (26,9%)	17 (42,5%)	0,24
<i>Dispneia</i>	24 (16,2%)	3 (30%)	7 (26,9%)	14 (35%)	0,01
<i>Dor abdominal</i>	46 (31,1%)	4 (40%)	9 (34,6%)	19 (47,5%)	0,33
<i>Edema</i>	21 (14,2%)	2 (20%)	5 (19,2%)	14 (35%)	*
<i>Epistaxe</i>	7 (4,7%)	1 (10%)	3 (11,5%)	1 (2,5%)	*
<i>Esplenomegalia</i>	133 (89,9%)	8 (80%)	20 (76,9%)	34 (85%)	*
<i>Febre</i>	138 (93,2%)	9 (90%)	21 (80,8%)	35 (87,5%)	*
<i>Hematêmese</i>	1 (0,7%)	1 (10%)	-	2 (5%)	*
<i>Hematúria</i>	6 (4,1%)	-	2 (7,7%)	2 (5%)	*
<i>Hepatomegalia</i>	113 (76,4%)	10(100%)	19 (73,1%)	31 (77,5%)	0,35
<i>Hipotensão</i>	1 (0,7%)	-	-	1 (2,5%)	*
<i>Icterícia</i>	20 (13,5%)	3 (30%)	7 (26,9%)	14 (35%)	*
<i>Linfadenopatia</i>	10 (6,8%)	1 (10%)	1 (3,8%)	2 (5%)	*
<i>Melena</i>	3 (2%)	-	1 (3,8%)	-	*
<i>Mialgia</i>	24 (16,2%)	2 (20%)	2 (7,7%)	6 (15%)	*
<i>Oligúria</i>	-	-	-	5 (12,5%)	*
<i>Palidez</i>	101 (68,2%)	7 (70%)	19 (73,1%)	27 (67,5%)	0,98
<i>Perda ponderal</i>	117 (79,6%)	5 (50%)	24 (92,3%)	25 (62,5%)	0,006
<i>Tosse</i>	58 (39,2%)	4 (40%)	11 (42,3%)	20 (50%)	0,75
<i>Vômito</i>	35 (23,8%)	3 (30%)	3 (11,5%)	15 (37,5%)	0,11

LRA-lesão renal aguda, PAS-pressão arterial sistólica, PAD-pressão arterial diastólica, média±desvio padrão, porcentagem (%). ANOVA. *p* significativo<0,05. \* Não foi possível ser calculado.

Fonte: dados da pesquisa.



Com relação aos parâmetros laboratoriais, os pacientes também foram avaliados conforme o desenvolvimento ou não de LRA, sendo este último grupo também dividido em classes do critério RIFLE para avaliação.

Foram observados valores médios de ureia e creatinina mais elevados, como esperado, no grupo com LRA ( $p < 0,0001$ ), e, destes, os pacientes da classe F chegaram a apresentar valor médio de creatinina sérica de  $3,9 \pm 2,5$  mg/dL e ureia de  $110 \pm 54,3$  mg/dL, de acordo com a **tabela 9**.

Quando avaliados os eletrólitos, foi visto que em média os pacientes dos dois grupos apresentavam hiponatremia, considerando sódio sérico abaixo de  $135$  mEq/L, sendo a média mais baixa nos pacientes considerados mais graves, aqueles da classe F, com valor de  $129,6 \pm 5,6$  mEq/L ( $p = 0,005$ ), de acordo com dados nas tabelas 8 e 9. Os valores médios de potássio sérico à admissão encontram-se na faixa da normalidade (considerando entre  $3,5$ - $5,5$  mEq/L). Quando, porém, considerados os valores de potássio mínimos encontrados durante o período de internação, observa-se que há uma tendência a hipocalcemia, especialmente entre os pacientes do grupo LRA ( $p < 0,0001$ ). Os pacientes das classes I e F apresentam ambos valor médio de potássio de  $3,2 \pm 0,6$  mEq/L, de acordo com dados da **tabela 9**.

Com relação ao equilíbrio acidobásico, foi evidenciado que os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram valores significativamente mais baixos de bicarbonato ( $15 \pm 5,8$  mEq/L,  $p = 0,04$ ) do que os do grupo não-LRA. Além disso, na bioquímica sérica avaliada nos pacientes do grupo LRA, foram evidenciadas hipoalbuminemia ( $2,5 \pm 0,8$  g/dL,  $p = 0,01$ ) e hiperbilirrubinemia direta e indireta ( $4,5 \pm 6,1$  g/dL e  $1,5 \pm 2,0$  g/dL respectivamente,  $p = 0,01$ ). Aqueles que não desenvolveram LRA apresentaram albumina sérica média  $2,8 \pm 0,7$  g/dL e bilirrubinas direta e indireta, respectivamente,  $0,8 \pm 1,6$  e  $0,4 \pm 0,2$  g/dL, conforme visto na **tabela 8**.

A avaliação do hemograma desses pacientes demonstrou leucopenia mais discreta ( $3258 \pm 2944$  mm<sup>3</sup>,  $p = 0,04$ ) nos pacientes com LRA e níveis mais baixos de plaquetas mais importante nos pacientes da classe F, onde o valor médio foi de  $45600 \pm 37900$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0,0001$ ), assim como TAP mínimo encontrado nessa classe

( $47\pm 18\%$ ,  $p=0,02$ ), de acordo com as tabelas 8 e 9. Não houve diferença estatística entre os valores de hemoglobina quando comparados os grupos LRA e não-LRA. Quando, no entanto, os pacientes com LRA foram divididos nas classes do critério RIFLE, observou-se que o valor mínimo de hemoglobina encontrado foi de  $6,7\pm 1,4\text{g/dL}$  na classe F com  $p=0,008$ , de acordo com a **tabela 9**.

**Tabela 8.** Parâmetros laboratoriais entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*, entre os grupos que desenvolveram ou não LRA.

<b>Exames laboratoriais à admissão (sangue)</b>	<b>LRA N=76</b>	<b>Não LRA N=148</b>	<b>P</b>
Ureia (mg/dL)	58±46	30±10	0,0001
Creatinina (mg/dL)	1,8±1,8	0,8±0,2	0,0001
Sódio (mEq/L)	132±4,7	133±4,2	0,04
Potássio (mEq/L)	4,2±0,7	4,0±5,0	0,02
HCO <sup>3</sup> (mEq/L)	15±5,8	21±8,8	0,04
pH arterial	7,35±0,12	7,44±0,10	0,10
pO <sup>2</sup> (mmHg)	104±29	101±29	0,81
pCO <sup>2</sup> (mmHg)	25±8,1	32±7,1	0,04
Sat O <sup>2</sup> (%)	95±4,7	97±0,9	0,30
Glicose (mg/dL)	109±50	106±26	0,66
Amilase (UI/L)	85±64	92±53	0,80
DHL (UI/L)	1626±1348	1056±1031	0,23
Bilirrubina total (g/dL)	6,1±7,9	1,2±1,6	0,07
Bilirrubina direta (g/dL)	4,5±6,1	0,8±1,6	0,03
Bilirrubina indireta (g/dL)	1,5±2,0	0,4±0,2	0,009
Albumina (g/dL)	2,5±0,8	2,8±0,7	0,01
AST (UI/L)	199±399	101±122	0,11
ALT (UI/L)	225±342	143±215	0,57
FA (UI/L)	439±312	455±368	0,89
Ht (%)	25±5,2	25±5,1	0,40
Hb (g/dL)	8,3±1,7	8,3±1,8	0,34
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	3258±2944	2279±1173	0,04
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	83813±71801	90856±67545	0,26
VHS (mm)	107±41	79±35	0,07
TAP (%)	56±21	62±19	0,01

HCO<sup>3</sup>-bicarbonato, SatO<sup>2</sup>-saturação de oxigênio, AST-aspartato aminotransferase, ALT-alanina aminotransferase, FA-fosfatase alcalina, Ht-hematócrito, Hb-hemoglobina, VHS-velocidade de hemossedimentação, TAP-tempo de ativação de protrombina. Média±desvio padrão (variação). Testes t-Student e Fischer. Significativo<0,05.

Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 9.** Parâmetros laboratoriais entre os pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*, de acordo com o critério de RIFLE\*.

Exames laboratoriais à admissão (sangue)	Não-LRA N=148	R (Risk) N=10	I (Injury) N=26	F (Failure) N=40	P
Ur admissão (mg/dL)	30,4±10,7	28,4±4,0	41,4±22,8	76,6±54,6	<0,0001
Ur máxima (mg/dL)	34,8±12,9	54,4±24,3	67,5±34,3	110±54,3	<0,0001
Cr admissão (mg/dL)	0,8±0,2	0,7±0,09	1,0±0,4	2,7±2,3	<0,0001
Cr máxima (mg/dL)	0,9±0,2	1,2±0,07	1,6±0,1	3,9±2,5	<0,0001
Na <sup>+</sup> admissão (mEq/L)	133,1±4,2	132±3,0	132,3±5,2	131,8±4,7	0,51
Na <sup>+</sup> mínimo (mEq/L)	132,8±4,5	131,7±4,0	131,6±5,6	129,6±5,6	0,005
Na <sup>+</sup> máximo (mEq/L)	137,4±4,0	141±5,8	140,6±3,9	138,6±4,4	<0,0001
K <sup>+</sup> admissão (mEq/L)	4,0±0,5	4,1±0,3	4,2±0,7	4,3±0,8	0,26
K <sup>+</sup> mínimo (mEq/L)	3,6±0,7	2,9±0,8	3,2±0,6	3,2±0,6	<0,0001
K <sup>+</sup> máximo (mEq/L)	4,3±0,5	4,4±0,5	5,0±1,9	4,9±0,7	<0,0001
Glicose (mg/dL)	106±26,5	90±19,7	124,3±67,2	104,9±39,2	0,09
Bilirrubina indireta (g/dL)	0,3±0,2	1,0±0,7	0,7±0,7	1,6±3,7	0,002
Albumina admissão (g/dL)	4,7±0,1	2,5±0,3	2,3±0,7	2,6±0,8	0,05
Albumina mínima (g/dL)	2,9±2,7	2,3±0,6	2,4±0,7	2,3±0,8	0,08
AST admissão (UI/L)	101±123,1	169±128	249±488	165,7±225	0,24
AST máxima (UI/L)	143,9±216	263±239	287,9±512	174,1±220,3	0,29
ALT admissão (UI/L)	76,1±90,1	121,6±122	132,3±246	119,7±180	0,54
ALT máxima (UI/L)	112±148	159±132	160,8±252	132,1±179	0,43
Ht admissão (%)	25,8±5,1	26,8±5,2	25,4±3,4	25,1±5,9	0,78
Hb admissão (g/dL)	8,3±1,8	8,7±1,6	8,2±1,2	8,2±2,0	0,85
Hb mínima (g/dL)	7,7±1,6	7,2±1,6	7,3±1,2	6,7±1,4	0,008
Leucócitos admissão (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	2,2±1,1	2,5±1,4	2,8±3,0	3,6±3,1	0,15
Leucócitos mínimos (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	2,0±1,1	1,9±1,0	2,3±2,8	2,1±1,7	0,86
Plaquetas admissão (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	90,4±67,6	65,9±27,9	93±61,6	83,8±84,4	0,47
Plaquetas mínimas (10 <sup>3</sup> mm <sup>3</sup> )	84,1±70,8	42,6±28,4	57,3±33,3	45,6±37,9	<0,0001
TAP admissão (%)	62,4±19,4	54,8±24,6	59,8±26,7	54,8±17,5	0,27
TAP mínimo (%)	58±20,6	48,5±20,9	48,4±22,2	47±18	0,02

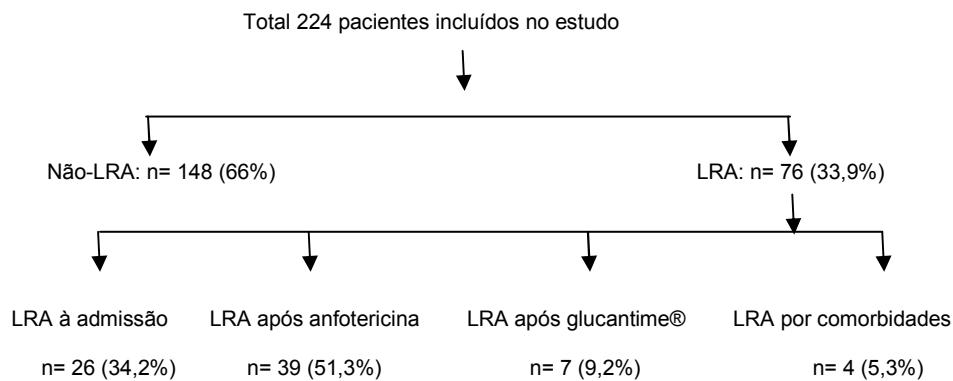
LRA=lesão renal aguda, ur=ureia; Cr=creatinina; Na<sup>+</sup>=sódio; K<sup>+</sup>=potássio; AST= aspartato aminotransferase; ALT=alanina aminotransferase; Htc= hematócrito; Hb=hemoglobina; TAP=tempo de ativação da protrombina, média±desvio padrão, porcentagem (%). ANOVA. *p* significativo<0,05.

Fonte: dados da pesquisa.

### 6.3 Fatores de Risco para Lesão Renal Aguda

Entre os 76 pacientes que desenvolveram LRA, 26 (34,2%) apresentavam creatinina sérica ( $P_{Cr}$ ) > 1,4 mg/dL no momento da admissão, 39 (51,3%) desenvolveram LRA dentro do período de dez dias após início do tratamento com anfotericina B e sete (9,2%) desenvolveram LRA após início do tratamento com antimonial pentavalente (glucantime®), restando quatro (5,3%) pacientes que desenvolveram LRA relacionada a outras comorbidades, como evidenciado na **figura 2**.

Dos 76 pacientes com LRA, 11 (14,5%) deles necessitaram de terapia renal substitutiva, sendo submetidos a hemodiálise intermitente. Com relação à sintomatologia sete queixavam-se de dispneia, três apresentavam estertores crepitantes à ausculta pulmonar, dois exibiam melena e/ou hematêmese e dois tinham vômitos. Há relato de cinco pacientes com oligúria ou anúria. Destes 11 pacientes, dois foram a óbito.



**Figura 2.** Distribuição dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*, com e sem lesão renal aguda.

Fonte: dados da pesquisa.

Os principais fatores de risco preditivos para desenvolvimento de LRA nesta pesquisa foram sexo masculino, idade acima de 40 anos, icterícia e o uso da anfotericina B, como visto na **tabela 10**.

**Tabela 10.** Fatores de risco preditivos de LRA em pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*.

	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Anfotericina B</b>	18,4	7,9-42,8	<0,0001
<b>Icterícia</b>	2,9	1,5-5,8	0,002
<b>Sexo masculino</b>	2,2	1,0-4,7	0,03
<b>Idade acima de 40 anos</b>	1,05	1,02-1,08	<0,001

OR – odds ratio, IC – intervalo de confiança 95%. Significativo  $p < 0,05$ .

Fonte: dados da pesquisa.

**Tabela 11.** Associação entre tratamento específico (anfotericina B e glucantime®) e desenvolvimento de LRA em pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*.

	<b>LRA (N=76)</b>	<b>Não LRA (N=148)</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Anfotericina B</b>	39	8	18,4	7,9-42,8	<0,0001
<b>Glucantime®</b>	37	140	0,05	0,02-0,12	<0,0001

LRA- lesão renal aguda, OR – odds ratio, IC – intervalo de confiança 95%. Significativo  $<0,05$ .

Fonte: dados da pesquisa.

Neste ensaio foi observada uma associação significativa entre o uso de anfotericina B e o desenvolvimento de LRA ( $p < 0,0001$ ) em pacientes com formas graves da doença e que não haviam respondido ao tratamento com o uso de antimonial pentavalente (glucantime®), conforme visto na **tabela 11**.

Lesão renal aguda foi evidenciada em 39 dos 47 pacientes que fizeram uso de anfotericina B, o que corresponde a 82,9% de todos aqueles que utilizaram a droga e 17,4% do total de pacientes do estudo (**figura 3**).

A porcentagem de pacientes com LRA que estavam fazendo uso de antimonial pentavalente (glucantime®) foi de 20,9%, ou seja, 37 dos 177 pacientes que fizeram uso da droga. Todos os pacientes do grupo que desenvolveu LRA tratados com anfotericina B apresentavam creatinina sérica normal à admissão. Os pacientes em uso de glucantime® mostraram menor incidência de LRA ( $p < 0,0001$ ), como visto na **tabela 11**.

#### **6.4 Mortalidade e Fatores de Risco para Óbito**

A mortalidade geral verificada neste estudo foi de 13,3%, sendo mais elevada nos pacientes que desenvolveram LRA, com 23 que foram a óbito (30,2%), em comparação aos sete pacientes no grupo que não desenvolveu LRA (4,7%),  $p < 0,0001$ , de acordo com a **tabela 6**. Com relação às classes do critério RIFLE, houve quatro óbitos na classe R (40%), cinco na classe I (20,8%) e 14 na classe F (35%), sem significância estatística, de acordo com a **tabela 12**.

As causas dos óbitos foram insuficiência respiratória em 13 casos (43,4%), choque séptico em dez (33,3%), insuficiência hepática em quatro pacientes (13,3%) e insuficiência renal em três deles (10%).

**Tabela 12.** Distribuição dos pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral* que desenvolveram LRA, de acordo com o critério RIFLE e a sobrevida.

	<b>Óbito</b>	<b>Não-óbito</b>
<b>Classe R</b>	04 (40%)	06 (60%)
<b>Classe I</b>	05 (20,8%)	21 (79,2%)
<b>Classe F</b>	14 (35%)	26 (65%)

$P= 0,31$ ; (%) porcentagem; Teste exato de Fisher - $p$  significativo $<0,05$ .

Fonte: dados da pesquisa.

Os fatores de riscos para óbito foram o uso de anfotericina B (OR=3,1, 95% CI=1,36-7,0,  $p=0,01$ ), oligúria (OR=9,94, 95% CI=1,59-62,3,  $p=0,02$ ), icterícia (OR=5,7, 95% CI=2,5-13,0,  $p=0,001$ ) e dispneia (OR=17,9, 95% CI=3,3-97,2,  $p=0,001$ ), conforme visto na **tabela 13**.

**Tabela 13.** Fatores de risco para óbito em pacientes internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008, com diagnóstico de *Leishmaniose visceral*.

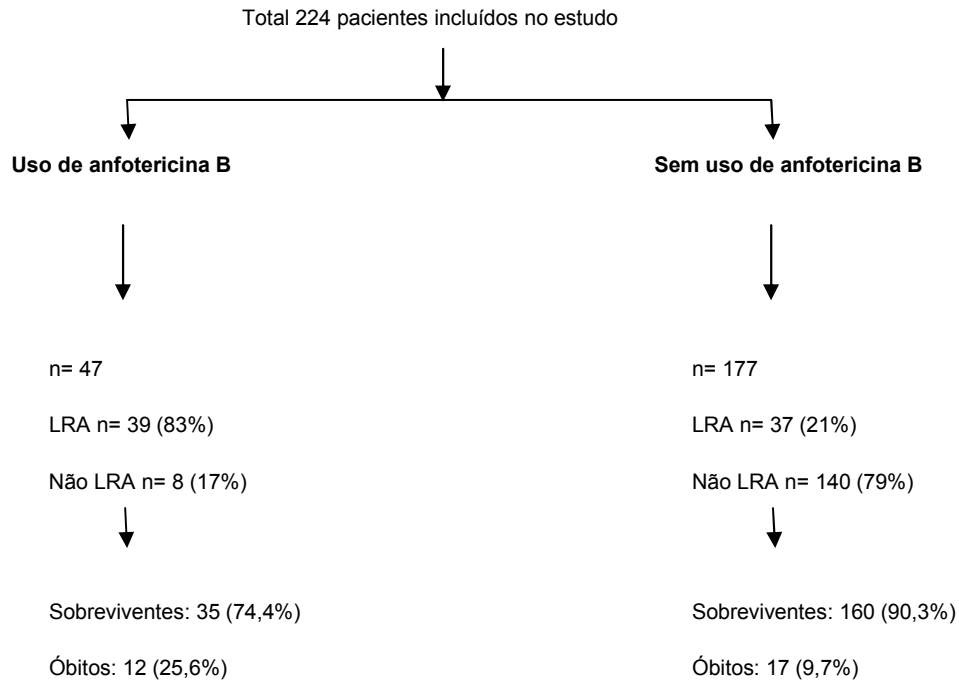
	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Dispneia</b>	17,9	3,3-97,2	0,001
<b>Oligúria</b>	9,9	1,59-62,3	0,02
<b>Icterícia</b>	5,7	2,5-13	0,001
<b>Anfotericina B</b>	3,1	1,36-7,0	0,01

OR – odds ratio, IC – intervalo de confiança 95%. Significativo $<0,05$ .

Fonte: dados da pesquisa.



A mortalidade foi mais alta no grupo de pacientes que fez uso de anfotericina B (25,6% vs. 9,7%,  $p = 0.003$ ), como demonstrado na **figura 3**.



**Figura 3.** Mortalidade dos pacientes que fizeram ou não uso de anfotericina B para tratamento específico da *Leishmaniose visceral* internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas, no período de 2002 a 2008.

Fonte: dados da pesquisa.

## ***DISCUSSÃO***

---

## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 Dados Epidemiológicos

A *Leishmaniose visceral* é uma doença endêmica reemergente no Brasil, especialmente no Ceará, com alta incidência e ampla distribuição.

A doença tem a possibilidade de tornar-se grave e letal, principalmente quando acompanhada de desnutrição e outras comorbidades, inclusive infecções. É fundamental salientar que a LV no meio local encontra condições propícias à expansão, daí a necessidade de estudos que busquem encontrar ferramentas para um melhor manejo desses pacientes por parte do profissional de saúde.

A crescente urbanização da doença nos últimos anos é um fato relevante demonstrado na literatura. Neste estudo, a maioria dos pacientes era procedente da região metropolitana de Fortaleza (72,7%) e tal ocorrência confirma esse fenômeno.

Diversos estudos demonstraram que a *Leishmaniose visceral* avança rapidamente e cada vez mais em direção às áreas urbanas e periurbanas (RIGO *et al.*, 2009). Estudo recente desenvolvido em Fortaleza, direcionado ao problema da urbanização, avaliou 990 casos confirmados de LV entre 2001 e 2006. Destes, 576 pacientes (58,2%) eram da cidade de Fortaleza. Quando avaliada a região metropolitana, esse número chegou a 73,1% (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009). Em estudo realizado no Maranhão, com 11 pacientes, foi verificado que todos residiam em área periurbana de São Luís (SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

No ensaio ora relatado, os 224 pacientes analisados, a média de idade foi de  $36 \pm 15$  anos (variando entre 15 e 84 anos), um pouco acima da registrada na literatura. Os dados encontrados no âmbito local, 172 (76,8%) dos pacientes do gênero masculino, confirmam achados de outros autores da predominância masculina (PEDROSA *et al.*, 2004; PASTORINO *et al.*, 2002; DAHER *et al.*, 2008).

Nas diversas séries estudadas, os pacientes com LV são em geral crianças ou adultos jovens entre 20 e 30 anos; inclusive em trabalhos realizados no Estado do Ceará com 990 pacientes, citado há pouco (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009), e no Mato Grosso do Sul, com 163 pacientes, no qual 74% tinham abaixo de 29 anos (RIGO *et al.*, 2009).

Em outros países, também é observado que a faixa etária mais acometida é aquela que compreende adultos jovens. No Nepal, em estudo de corte transversal com 373 pacientes foi encontrada média de idade de 32,2 anos, com quase 60% do gênero feminino, diferentemente de outros trabalhos (SCHENKEL *et al.*, 2006); no Sudão, outro estudo de corte transversal, com 42 pacientes, exibiu média de idade de 21 anos, sendo 32 deles (76%) do gênero masculino (ELSHAFIE *et al.*, 2006).

Experimentos anteriores incluindo pacientes com LV também evidenciaram predominância do gênero masculino, em torno de 70 a 80% da população estudada (LIMA VERDE *et al.*, 2008; SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

Em estudo prospectivo no Estado do Maranhão, Salgado Filho *et al.*, (2003) também encontraram em sua amostra de 11 pacientes a maioria do gênero masculino (72,7%), adolescentes e adultos jovens com idade entre 11 e 25 anos e a maioria de cor não-branca (72,7%). Este experimento agora sob relato, também demonstrou a maioria dos pacientes de cor não-branca (95,5%).

A disparidade entre os gêneros ainda permanece sem explicação científica, mas provavelmente a maior exposição masculina acontece pelo mais frequente trânsito do trabalho para casa em horários que coincidem com os de alimentação do flebótomo. Os resultados desta pesquisa confirmaram o fato de que 36 pacientes eram agricultores (16%), 27 estudantes (12%), 25 (11,1%) trabalhadores da construção civil, entre pedreiros e auxiliares, e 22 eram donas de casa (9,8%).

Os indicadores desta investigação mostram que o tempo médio de internação hospitalar foi de 18 dias e o período decorrido entre o início dos sintomas e a internação foi de 89 dias, divergindo da literatura, que mostra médias menos

elevadas. Diversos fatores podem estar associados a esse período prolongado dentre eles o desconhecimento da doença por parte do paciente, inespecificidade dos sintomas e possível dificuldade de acesso ao sistema de saúde. É importante salientar que, neste estudo, quanto mais grave o paciente, considerando o desenvolvimento de LRA, maior foi o período de internação hospitalar com média de 23,8 dias para aqueles incluídos na classe F.

Em estudo de corte transversal realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais, foram visitados 246 domicílios (com 86 casos e 164 controles), tem sido visto que metade dos pacientes desconhecia a doença, quando foram infectados e apenas 1,2% deles conheciam o vetor. Os autores concluíram que conhecer algo sobre a LV minimizou o risco de adoecer em 2,24 vezes (BORGES *et al.*, 2008).

Estudo prospectivo com 11 pacientes mostrou um período de 2,7 semanas entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar (SALGADO FILHO *et al.*, 2003). É fundamental salientar, contudo, que a amostra em questão é menor do que a avaliada nesta pesquisa.

Há poucos relatos na literatura com relação ao período de internação hospitalar, pois diversos estudos incluem pacientes em tratamento ambulatorial. Estudo realizado na Índia com 45 pacientes (divididos em três grupos conforme a dose da medicação) hospitalizados para tratamento de LV com anfotericina B evidenciou período de internação hospitalar variando em média de 40 a 98 dias, superior ao encontrado neste trabalho (SUNDAR *et al.*, 2008).

Após a admissão, observou-se que o diagnóstico foi realizado na maioria dos pacientes (66%) por meio do aspirado da medula óssea, demonstrando a presença do parasito, seguido da positividade do antígeno rK-39 em 17,9% dos casos. A literatura demonstra que o aspirado da medula óssea é o exame mais utilizado para diagnóstico, conforme estudo com 163 pacientes, no qual 77,9% deles tinham parasitológico positivo. Nesse mesmo trabalho, contudo, a reação de imunofluorescência indireta foi realizada em 31,3% dos pacientes (RIGO *et al.*, 2009), divergindo da população desta pesquisa, na qual apenas dez pacientes (4,5%) foram submetidos a esse exame. Outros testes sorológicos ou mesmo

diagnóstico clínico-epidemiológico são utilizados em outros estudos (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009; EFSTRATIADIS *et al.*, 2006).

A LV é caracterizada por uma importante estimulação policlonal de linfócitos B, resultando em hipergamaglobulinemia e grande produção de anticorpos, facilitando o diagnóstico por intermédio de testes sorológicos. A pesquisa do antígeno rK-39 para o diagnóstico de LV tem sensibilidade em torno de 93,9% e especificidade de 90,6%, de acordo com metanálise publicada (CHAPPUIS *et al.*, 2006).

A pesquisa do antígeno rK-39 não é encontrada com frequência como base diagnóstica da LV em diversas séries pesquisadas, diferindo desta população, onde foi achado, como expresso há pouco, o percentual de 17,9% dos pacientes com diagnóstico firmado por esse exame. A exceção ocorre em estudo retrospectivo, realizado com 51 pacientes em Montes Claros, Minas Gerais, onde 48 (94%) tinham pesquisa do antígeno rK-39 com 100% de positividade (XAVIER-GOMES *et al.*, 2009).

## 7.2 Dados Clínicos

Os sinais e sintomas mais frequentes registrados à admissão foram febre (90,6%), esplenomegalia (87,1%), hepatomegalia (77,2%), astenia (61,6%) e anorexia (58,5%), semelhantemente aos indicadores da literatura. Rigo *et al.* (2009) observaram em sua amostra de 163 pacientes que todos apresentavam febre, seguida de esplenomegalia (94,7%), hepatomegalia (89,5%), perda ponderal (57,9%) e anorexia (23,7%). Em um estudo de corte transversal com 59 pacientes, todos eles apresentavam comprometimento do estado geral, febre, sudorese, diarreia e perda ponderal (LIMA VERDE *et al.*, 2008).

Neste estudo, os pacientes que desenvolveram LRA, considerados potencialmente mais graves, apresentaram dispneia, edema, icterícia e oligúria como sinais e sintomas mais importantes; entretanto, outros sinais e sintomas de

gravidade, como desidratação, diarreia, vômito e hipotensão, além de sangramentos (epistaxe, hematúria e hematêmese), também foram evidenciados nesse grupo.

Diversos estudos brasileiros, incluindo pacientes com LV (variando número de pacientes entre 78 a 530), evidenciaram as seguintes manifestações clínicas: hepatomegalia (70-100%), palidez (98%-100%), febre (94-96%), esplenomegalia (77-100%), perda ponderal (69-71%), anorexia (38-61%), fenômenos hemorrágicos (10-28%), edema (14-17%) e icterícia (3,9-6%), demonstrando como são inespecíficos os sinais e sintomas (PASTORINO *et al.*, 2002; PEDROSA *et al.*, 2004).

### 7.3 Dados Laboratoriais

Em estudo prospectivo com 59 pacientes divididos em dois grupos, um deles apresentou acidose metabólica em 24,5% dos casos que tinham pH urinário elevado, deficiente produção de acidez titulável, de amônia e carga elétrica urinária positiva, caracterizando acidose tubular renal distal. No outro grupo, foi descrito um quadro de alcalose respiratória atribuída à pneumonite intersticial e agravada pela febre diária e intensa anemia, segundo os autores (LIMA VERDE *et al.*, 2008).

Em outro estudo do mesmo grupo, foi verificada redução na formação de ácidos tituláveis em 64% dos 55 pacientes estudados com *Leishmaniose visceral* e redução na excreção urinária de amônia em 30% deles. Nesse estudo também foi evidenciada acidose tubular renal distal completa em 30% dos pacientes e incompleta em 34% deles (LIMA VERDE *et al.*, 2007).

Com relação aos distúrbios acidobásicos encontrados nesta pesquisa, os pacientes do grupo que desenvolveu LRA apresentavam valores de bicarbonato sérico mais baixos comparados ao grupo não-LRA, sugerindo maior incidência de acidose metabólica que poderia ser atribuída à disfunção renal.

Não há muitos relatos na literatura que façam referência à hiponatremia na LV. Estudo de corte transversal, já citado, encontrou sódio abaixo de 135mEq/L em todos os pacientes (LIMA VERDE *et al.*, 2008). Não ficou evidente nesse estudo uma perda renal de sódio, atribuindo dessa maneira a hiponatremia à perda extrarrenal de sódio (diarreia, vômito e sudorese) ou aumento da água corporal total. Outro estudo de corte transversal, contudo, do mesmo grupo, com 55 pacientes com LV, avaliou a dosagem sérica de vários eletrólitos, bem como sua fração de excreção. Dessa forma, Lima Verde *et al.* (2009) encontraram hiponatremia em 94,6% dos casos e aumento da FE de sódio em 15% dos pacientes.

Sabe-se que a hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comum entre pacientes hospitalizados. Em estudo de corte com 53.236 pacientes no Canadá, foi verificada hiponatremia em 37,9% dos casos à admissão (considerando sódio sérico inferior a 138mEq/L) e 38,2% desenvolveram durante internação hospitalar. No último caso, o tempo de permanência hospitalar foi 64% maior e houve risco de morte 1,66 vez mais elevado nesse grupo (WALD *et al.*, 2010).

Na avaliação laboratorial deste experimento, foi demonstrado que os pacientes apresentavam hiponatremia (considerando sódio sérico inferior a 135mEq/L) independentemente do desenvolvimento de LRA. Esse distúrbio foi, entretanto, mais importante entre os pacientes que desenvolveram alteração da função renal, especialmente aqueles da classe F, onde o valor médio chegou a 129,6 mEq/L.

Outros parâmetros laboratoriais também foram avaliados na pesquisa sob explicação. Foram observados valores séricos de potássio dentro da normalidade nos dois grupos, quando considerados os dados à admissão e o valor máximo. Ao avaliar o potássio sérico mínimo, ficou evidente uma tendência à hipocalemia, em particular nos pacientes do grupo LRA. É importante lembrar que pouco mais da metade dos pacientes que desenvolveram LRA o fizeram após início da anfotericina B e que em seu mecanismo de ação essa droga pode levar à hipocalemia.

Outros achados na bioquímica sérica foram compatíveis com o quadro laboratorial descrito na literatura, como hipoalbuminemia, aumento das



transaminases e das frações da bilirrubina. As alterações foram, contudo, mais importantes nos pacientes com LRA. A média de albumina nesse grupo foi de 2,5g/dL ( $p=0,01$ ), AST foi de 199UI/L, ALT 225 UI/L e bilirrubina direta 4,5g/dL ( $p=0,03$ ).

Estudo retrospectivo com 57 pacientes com LV no ambiente local também demonstrou queda mais acentuada de albumina nos pacientes com disfunção renal (considerando creatinina sérica maior que 1,3mg/dL) e maior aumento das transaminases, nesse caso, AST (DAHER *et al.*, 2008).

A avaliação prospectiva de 11 pacientes internados para tratamento de LV no Maranhão mostrou que todos apresentavam hipoalbuminemia acompanhada de hipergamaglobulinemia (SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

Na descrição clássica do quadro laboratorial da LV, as alterações nas proteínas plasmáticas são características, geralmente com albumina em níveis inferiores a 3,5g/dL e globulinas acima de 5g/dL, principalmente às custas da fração gama, traduzindo elevada quantidade de anticorpos específicos presentes no soro. Além disso, as enzimas hepáticas estão alteradas, cursando com transaminases cerca de duas vezes o valor normal (THAKUR, 1984).

Outro recente estudo de corte transversal, que incluiu 55 pacientes com *Leishmaniose visceral*, encontrou hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e aumento dos níveis séricos de IgG e  $\beta$ 2-microglobulina em todos os pacientes. Ademais, também foi evidenciado aumento da excreção urinária de albumina em 44% (24 pacientes) e em todos houve aumento da excreção de  $\beta$ 2-microglobulina. Outras importantes alterações laboratoriais vistas nesse estudo foram hiponatremia (94,6%), hipomagnesemia (41,8%), hipocalcemia (32%), hipocalemia (26%), hipocloremia (27,2%) e hipouricemia (14,3%). Hematúria foi evidenciada em 4,5% dos pacientes portadores de LV com LRA desse estudo relatado, sugerindo possível envolvimento glomerular (LIMA VERDE *et al.*, 2009).

Nesta pesquisa, em relação aos dados hematimétricos, foi observado que os pacientes apresentavam anemia, leucopenia e plaquetopenia (considerando

hemoglobina inferior a 12g/dL, leucócitos inferiores a 3.500/mm<sup>3</sup> e plaquetas inferiores a 100.000/mm<sup>3</sup>). Não houve diferença estatística nos valores de hemoglobina entre os dois grupos (LRA e não-LRA). Além disso, os pacientes também apresentavam TAP alargado.

Estudo retrospectivo com 163 pacientes demonstrou achados laboratoriais semelhantes aos deste, com leucopenia, plaquetopenia e anemia. Esse estudo, entretanto, apresentava um grupo de crianças, no qual havia anemia mais severa com hemoglobina média de 7,1g/dL (RIGO *et al.*, 2009). Diversos outros achados na literatura corroboram os dados laboratoriais deste estudo, referentes ao hemograma (PASTORINO *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2008).

#### **7.4 Avaliação da Função Renal**

O acometimento e a perda da função renal são considerados raros na *Leishmaniose visceral* (EFSTRATIADIS *et al.*, 2006). Na literatura existem poucos dados relacionados ao desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes com *Leishmaniose visceral*.

Há alguns relatos de casos na literatura reforçando a possibilidade de disfunção renal em pacientes com LV, especialmente naqueles que exibem comorbidades. É importante ressaltar também os pacientes com enxerto renal e febre de origem indeterminada, o que pode corresponder à LV (EFSTRATIADIS *et al.*, 2006; ESTEBAN *et al.*, 1996; ROLLINO *et al.*, 2003).

Estudo retrospectivo desenvolvido em Campo Grande (MS) com 163 pacientes com LV evidenciou que o risco de persistência de creatinina sérica > 1,3 mg/dL após o tratamento foi maior nos pacientes que já apresentavam níveis mais altos à admissão, sendo mais elevados ainda naqueles que também apresentavam proteinúria (RIGO *et al.*, 2009).

Em recente estudo desenvolvido por nosso grupo, LRA (considerando creatinina sérica > 1,3mg/dL) foi detectada em 26,2% dos 57 pacientes estudados, a maioria do sexo masculino (DAHER *et al.*, 2008). No ensaio sob exame, o desenvolvimento de LRA foi mais frequente em pacientes do sexo masculino, estando de acordo com os achados da literatura (PISONI *et al.*, 2008).

Em estudo de corte transversal no Ceará, com 50 pacientes com *Leishmaniose visceral*, houve perda de função renal em 28% deles (considerando taxa de filtração glomerular < 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superfície corporal), o que foi atribuído pelos autores a perda e contração de líquido intravascular e doença glomerular (LIMA VERDE *et al.*, 2007).

É importante lembrar, contudo, que os critérios para definir lesão renal aguda apresentam grande divergência na literatura. Novis *et al.* (1994) avaliaram 28 estudos publicados entre os anos de 1965 e 1989 relacionados ao desenvolvimento de lesão renal aguda em pós-operatórios e evidenciaram que nenhum deles apresentava o mesmo critério para definir LRA. Com efeito, é possível observar grande variação entre as séries no que diz respeito a prevalência e mortalidade relacionada à LRA (OSTERMANN *et al.*, 2007).

Ademais, sabe-se atualmente que a expressão mais adequada não é insuficiência renal aguda e sim lesão renal aguda, como utilizado no corrente texto, pois dessa forma há um melhor entendimento do espectro dessa condição clínica composta por diversos graus de severidade. A proposta mais recente para definir LRA partiu do *Acute Dialysis Quality Initiative Group*, que sugeriu a utilização do critério RIFLE (com três classes de gravidade e duas de prognóstico) como demonstrado na **tabela 2** deste estudo (BELLOMO *et al.*, 2004).

Desde então, alguns autores aplicam o critério RIFLE em diversas populações específicas. Kuitunen *et al.* (2006) utilizaram a classificação RIFLE em 813 pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, encontrando LRA em 19,2% deles no pós-operatório, além de uma mortalidade mais elevada nesses pacientes, quando comparados aos que não desenvolveram LRA (32,5% versus 8%). Abosaif *et al.* (2005) encontraram altas taxas de mortalidade entre 183 pacientes internados em

unidade de terapia intensiva, chegando a 74,5% naqueles classificados na classe “F”, quando aplicado o critério RIFLE.

Lopes *et al.* (2007) avaliaram 97 pacientes portadores do vírus HIV internados em unidade de terapia intensiva mediante o critério RIFLE. Os autores encontraram 47,4% dos pacientes com disfunção renal, em algum grau, sendo pouco mais da metade deles na classe F. A mortalidade geral encontrada foi de 43,9% e esta aumentou significativamente de acordo com a gravidade do paciente variando de 23,5% naqueles que não desenvolveram LRA até 72% nos pacientes da classe F. A análise dos dados demonstrou que as classes I e F foram fatores de risco independentes para mortalidade.

Estudo retrospectivo realizado no Estado do Ceará com 722 pacientes internados em unidade de terapia intensiva por causas infecciosas evidenciou LRA em 17,7% dos pacientes, aplicando o critério RIFLE. A maioria dos pacientes (72,7%) estava na classe F e estes apresentaram mortalidade de 50% (DAHER *et al.*, 2008).

Neste ensaio foi utilizado o critério RIFLE, baseado na creatinina sérica, para identificar os pacientes com LRA durante internação hospitalar. Não foi possível utilizar o critério de débito urinário por ausência de dados. É importante salientar que outros trabalhos utilizaram o critério da taxa de filtração glomerular, em razão da indisponibilidade do débito urinário. Acerca dessa questão, os autores Hoste e Kellum (2006) avaliaram dez estudos que utilizaram o critério RIFLE e evidenciaram que os pacientes eram mais graves quando classificados na classe R mediante a dosagem da creatinina sérica do que os pacientes também classificados na classe R apenas por meio do débito urinário.

Neste trabalho, lesão renal aguda foi observada em 76 pacientes (33,9%), sendo determinada de acordo com o critério RIFLE, utilizando como parâmetro a dosagem da creatinina sérica. Esse valor está acima da média encontrada em outras séries. A maioria dos pacientes com LRA encontrava-se na classe F, demonstrando a maior gravidade dos pacientes que desenvolveram disfunção renal

neste estudo. Foram encontrados como fatores predisponentes ao desenvolvimento de LRA idade acima de 40 anos, sexo masculino, icterícia e uso de anfotericina B.

Os fatores predisponentes para LRA estão presentes em outras doenças infecciosas. Em estudo realizado com 196 pacientes com leptospirose, Daher *et al.* (2009) dividiram os pacientes de acordo com a presença ou não de oligúria e encontraram como fatores predisponentes para LRA oligúrica idade acima de 40 anos, hiponatremia, elevação da creatinina sérica, diminuição pH arterial, elevação de AST e bilirrubina direta, assim como a presença de estertores crepitantes. O presente trabalho também destaca a idade acima de 40 anos e a presença de icterícia como fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA.

Além do desenvolvimento de LRA por nefrotoxicidade (principalmente pela anfotericina B), outro componente importante é a possibilidade de envolvimento glomerular e tubular, seja por ação direta do parasito ou por deposição de imunocomplexos. Nesse caso, o quadro clínico pode apresentar-se com declínio da TFG, acompanhado de alterações do sedimento urinário como hematúria e proteinúria, descritas em diversos estudos em pacientes portadores de LV (WEISINGER *et al.*, 1978; MARTINELLI *et al.*, 1986; LIMA VERDE *et al.*, 2007).

Estudos experimentais *in anima vili* (ratos e cães) comprovam o papel dos imunocomplexos no desenvolvimento da glomerulopatia secundária à LV. Podem ser encontrados depósitos na membrana basal glomerular, no espaço subepitelial e raramente na região subendotelial, além da discreta hiperplasia mesangial (JAIN *et al.*, 2000).

Alguns estudos histopatológicos realizados com cães portadores de *Leishmaniose visceral* naturalmente infectados identificaram alterações glomerulares como depósitos imunes em mesângio, hiperplasia de células mesangiais e tumefação de células endoteliais (TAFURI *et al.*, 1989; PRASAD *et al.*, 1992). Polli *et al.* (1991) observaram em cadáveres com LV submetidos a necropsia nefrite intersticial mononuclear, edema e degeneração focal de células tubulares. Outros estudos na literatura evidenciaram glomerulonefrite aguda, síndrome nefrótica,

nefrite intersticial aguda e disfunção renal (DUTRA *et al.*, 1985; DUVIC *et al.*, 1999; CHAIGNE *et al.*, 2004; BEN SALEM *et al.*, 2003).

Em um estudo prospectivo realizado com 50 pacientes com diagnóstico de LV, 51% deles apresentavam alterações do sedimento urinário, sendo encontradas hematúria e leucocitúria. Em 57,1%, houve discreto aumento da excreção urinária de proteínas no período de 24 horas. Os mesmos autores, em estudo prospectivo com 11 pacientes com LV, evidenciaram hematúria macroscópica (45,4%), proteinúria (90,9%) e leucocitúria (54,5%), (SALGADO FILHO *et al.*, 2003).

Nesta investigação, inexistiu registro de realização de biópsias renais nos pacientes que desenvolveram LRA. O estudo do sedimento urinário foi prejudicado pelo pequeno número de pacientes que apresentavam exame sumário de urina no prontuário (13%), o que impediu melhor avaliação desses dados na casuística do ensaio.

## **7.5 Tratamento Medicamentoso da LV**

Dos pacientes que desenvolveram LRA, 34,2% já foram admitidos com elevação de creatinina sérica (>1,4mg/dL) e os demais desenvolveram disfunção ao longo do tratamento, sendo a maioria (51,3%) após dez dias do início da anfotericina B. De todos os pacientes com LRA, 14,5% necessitaram de terapia renal substitutiva, nesse caso, hemodiálise intermitente.

Na pesquisa sob comento, o uso da anfotericina B para tratamento de LV foi um importante fator de risco para desenvolvimento de LRA, aumentando-o em 18 vezes. Em recente estudo com pacientes em uso de anfotericina B notou-se desenvolvimento de LRA (definida como aumento dos níveis basais de creatinina em 50% ou mais) em 31% dos pacientes (BERDICHEVSKI *et al.*, 2006). Outro estudo demonstrou incidência elevada de LRA superior a 80% em pacientes que receberam anfotericina B (BAGNIS *et al.*, 2002).

A literatura demonstra índices elevados de desenvolvimento de LRA em pacientes que fazem uso de anfotericina B, podendo chegar, em alguns casos, a 80%, como demonstrado na metanálise com 7.263 pacientes tratados entre 1980 e 2004 na Índia (OLLIARO *et al.*, 2005). Este estudo evidenciou desenvolvimento de LRA em 39 dos 47 pacientes que fizeram uso de anfotericina B (82,9%), salientando que todos os aqueles tratados com essa droga apresentavam creatinina sérica normal à admissão. Ademais, também foi evidenciada maior associação com altas taxas de mortalidade nesse grupo de pacientes, aumentando cerca de três vezes o risco.

Desde 1940, o uso de antimonial pentavalente (estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina - glucantime®) é terapia de primeira escolha para tratamento de LV (HERWALDT, 1999; CAMARGO *et al.*, 2006; OLLIARO *et al.*, 2005). A população desta pesquisa fez uso de glucantime® como primeira escolha em 88% dos casos e apenas 9,2% (sete pacientes) dos 76 que desenvolveram LRA foram nos primeiros dez dias após início do glucantime®. Dessa forma, o desenvolvimento de LRA neste estudo se mostrou significativamente menor naqueles pacientes que fizeram uso de glucantime® para tratamento de LV (37 dos 177 pacientes que utilizaram a droga o que corresponde a 20,9%). Esse dado demonstra provavelmente que a ausência de anfotericina no tratamento da LV talvez seja responsável por esse resultado positivo com vistas a preservar a função renal nos pacientes em uso de antimonial pentavalente.

Apesar de não ser utilizada na prática da clínica, a dosagem sérica de antimonial pentavalente é defendida por alguns autores, principalmente naqueles pacientes considerados de risco, como os portadores de enxerto renal, para melhor ajuste da dose utilizada (ESTEBAN *et al.*, 1996). Ademais, na tentativa de minimizar os efeitos colaterais das drogas frequentemente utilizadas, novas opções de tratamento para LV são descritas na literatura, como, por exemplo, miltefosine, que pode ser administrado inclusive por via oral (GUERIN *et al.*, 2002; OLLIARO *et al.*, 2005).

## 7.6 Mortalidade

No presente estudo, a mortalidade geral hospitalar foi de 13,3%, tendo-se demonstrado que foi significativamente mais alta nos pacientes portadores de LRA (30,2% *versus* 4,7%). Existem poucos estudos na literatura referentes à taxa de mortalidade nesses pacientes portadores de LV. Estudo anterior do grupo de pesquisa desta autora demonstrou taxa de mortalidade mais baixa (5,2% dos 50 pacientes estudados) e todos os casos de óbito foram relacionados ao desenvolvimento de LRA (DAHER *et al.*, 2008).

Salgado Filho e colaboradores (2003) encontraram em um estudo prospectivo óbito de um dos 11 pacientes estudados, considerando creatinina sérica > 1,4mg/dL. Este ensaio encontrou maior incidência de mortalidade em pacientes com *Leishmaniose visceral* e LRA, correspondendo a 33,9%.

Experimento desenvolvido na região Nordeste do Brasil indicou que anemia grave, febre por período superior a 60 dias, diarreia e icterícia foram os fatores de risco relacionados a óbito em pacientes portadores de LV (WERNECK *et al.*, 2003). No presente estudo, os fatores de risco preditores de mortalidade foram uso de anfotericina B, oligúria, icterícia e dispneia. A taxa de mortalidade foi maior entre os pacientes que fizeram uso de anfotericina B (25,6% *versus* 9,7%), o que pode ser explicado pela maior gravidade clínica nesse grupo de pacientes, motivo pelo qual foi indicado o uso da droga.

Espera-se que os dados encontrados neste trabalho, especialmente aqueles referentes ao desenvolvimento de LRA, tão escassos na literatura vigente, possam auxiliar aos profissionais de saúde no melhor manejo do tratamento da LV e das complicações advindas nesses pacientes.



***CONCLUSÕES***

---

## 8 CONCLUSÕES

A maioria dos pacientes internados para tratamento de *Leishmaniose visceral* foi do sexo masculino, com média de idade de 36 anos, de cor não-branca e procedente da Região Metropolitana de Fortaleza em mais de 2/3 dos casos.

Os sinais e sintomas mais encontrados à admissão foram febre, hepatoesplenomegalia, palidez, astenia e anorexia. Nenhum paciente apresentou oligúria à admissão.

Pacientes portadores de LRA apresentaram valores de ureia e creatinina séricas mais elevadas (como esperado), bilirrubinas e leucócitos mais elevados, enquanto que se encontravam mais baixos os valores de sódio, albumina, leucócitos, plaquetas mínimas e TAP, quando comparados ao grupo que não desenvolveu LRA.

O desenvolvimento de LRA (aplicando o critério RIFLE) foi uma importante complicação clínica dos pacientes portadores de *Leishmaniose visceral*, sendo observado em 1/3 dos casos, o que parece aumentar a taxa de mortalidade nesse grupo de pacientes.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA foram sexo masculino, idade acima de 40 anos, icterícia e uso de anfotericina B, sendo o uso de glucantime® associado à menor índice de desenvolvimento de LRA.

Dos pacientes que apresentaram LRA, cerca de 1/3 deles já demonstrava mudança de função renal quando admitidos. Os demais desenvolveram LRA após início do tratamento ou por outras comorbidades. Foi observada associação importante entre o uso de anfotericina B e o desenvolvimento de LRA.

Nesta pesquisa a mortalidade hospitalar geral nos pacientes portadores de LV ocorreu em 13,3%, com prevalência maior no grupo que desenvolveu LRA.

Os fatores de riscos independentes para óbito foram o uso de anfotericina B, oligúria, icterícia e dispneia.

## ***REFERÊNCIAS***

---

## REFERÊNCIAS

ABOSAIF, N. Y.; TOLBA, Y. A.; HEAP, M.; RUSSELL, J.; EL NAHAS, A. M. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 46, n. 6, p. 1038-1048, 2005.

ALBUQUERQUE, P. L .M. M.; SILVA JUNIOR, G. B.; FREIRE, C. C. F.; OLIVEIRA, S. B. C.; ALMEIDA, D. M.; SILVA, H. F.; CAVALCANTE, M. S.; SOUSA, A. Q. Urbanization of visceral leishmaniasis (Kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 26, n. 4, p. 330-333, 2009.

ALENCAR, J. E. **Calazar canino**: Contribuição para o estudo da epidemiologia do calazar no Brasil. Tese (Livre Docência) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1959.

ALENCAR, J. E. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v. 17/18, p. 129-148, 1977.

ANDRADE, Z. A.; YAIBUKI, K. A nefropatia do calazar. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 14, p. 51, 1972.

ANDRADE, A. Z.; ANDRADE, S. G. Alguns novos aspectos da patologia do calazar (Estudo morfológico de treze casos necropsiados). **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 8, p.259-266, 1996.

ARAGÃO, T. C. Tratamento da leishmaniose visceral no Ceará, Sobral. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HIGIENE, 12., 1953, Belém. **Trabalho apresentado...** Belém, 1953.

ARIAS, J. R. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 2, suppl 2, p.145-146, Apr./June 1996.

BAGNIS, C. I.; DERAY, G. Amphotericin B nephrotoxicity. **Saudi J. Kidney Dis. Transplant**, v. 13, p. 481-491, 2002.

BALSAN, M.; FENECH, F. Acute renal failure in visceral leishmaniasis treated with sodium stibogluconate. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 86, p. 515-516, 1992.

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J. A.; MEHTA, R. L.; PALEVSKY, P. AND THE ADQI WORKGROUP. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Crit. Care**, v.8, p. R204-R212, 2004.

BELTRAME, A.; ARZESE, A.; CAMPORESE, A., RORATO, G; CRAPIS, M.; TARABINI-CASTELLANI, G. *et al.* Acute renal failure due to visceral leishmaniasis by *Leishmania infantum* successfully treated with a single high dose of liposomal amphotericin B. **J. Travel Med.**, v.15, p. 358-360, 2008.

BEN SALEM, L.; KHIARI, K.; TURKI, S. Obstructive acute renal failure revealing visceral leishmaniasis in a diabetic patient. **Nephrologie**, v. 25, p. 95-99, 2003.

BERDICHEVSKI, R. H.; LUIS, L. B.; CRESTANA, L.; MANERO, R. C. Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 10, p. 94-99, 2006.

BOAKYE, D. A.; WILSON, M. D.; KWEKU, M. A review of leishmaniasis in West Africa. **Ghana Med. J.**, v.39, p. 94-97, 2005.

BORGES, B. K. A.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E. C.; MAGALHÃES, D. F.; RIBEIRO, L. M. L.; FIÚZA, V. O. P. Avaliação do nível de conhecimento e

atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, p. 777-784, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília, DF, 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção leishmania-HIV**. Brasília, DF, 2004.

BRITO, H. S.; AMATO NETO, V.; DUARTE, I. S.; PENNA, D. O. Glomerular involvement in human kala-azar. A light immuno-fluorescent and eletron microscopic study based on kidney biopsies. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.24, p. 9-18, 1975.

BURNS Jr, J. M.; SHREFFLER, W. G.; BENSON, D. R.; GHALIB, H. W.; BADARÓ, R.; REED, S. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of leishmania chagasi that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 90, p. 775-779, 1993.

CAMARGO, L. B.; LANGONI, H. Impact of leishmaniasis on public health. **J. Venom Anim. Toxins incl. Trop. Dis.**, v.12, suppl 4, p.527-548, 2006.

CARAVACA, F.; MUÑOZ, A.; PIZARRO, J. L. Acute renal failurein visceral leishmaniasis. **Am. J. Nephrol.**, v. 11, p. 350-352, 1991.

CARVALHO, E. M.; TEIXEIRA, R. S.; JOHNSON Jr, W. Cell-mediated immunity in American visceral leishmaniasis: reversible immunisupresion during acute infection. **Infect. Immun.**, v. 33, p. 488-502, 1981.

CARVALHO, E. M.; BADARÓ, R.; REED, S. G. Absence of gamma interferon and interleukin 2 production during active visceral leishmaniasis. **J. Clin. Invest.**, v. 76, p. 2066-2069, 1985.

CARVALHO, E. M.; BACELAR, O.; BARRAL, A. Antigen specific immunosuppression in visceral leishmaniasis is cell mediated. **J. Clin. Invest.**, v. 83, p. 860-864, 1989.

CARVALHO, E. M.; BARRAL, A.; PEDRAL-SAMPAIO, D. Immunological markers of clinical evolution in children recently infected with *L. chagasi*. **J. Infect. Dis.**, v. 165, p. 536-544, 1992.

CHAIGNE, V.; KNEFATI, Y.; LAFARGE, R. A patient with visceral leishmaniasis and acute renal failure in necrotizing glomerulonephritis. **Nephrologie**, v. 25, p.179-183, 2004.

CHAPPUIS, F.; RIJAL, S.; SOTO, A.; MENTEN, J.; BOELAERT, M. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK-39 dipstick for visceral leishmaniasis. **Br. Med. J.**, v.333, p. 723-726, 2006.

CHUGH, K. S.; SAKHUJA, V. Glomerular disease in Tropics. **Am. J. Nephrol.**, v.10, p. 437, 1990.

DAHER E. F.; EVANGELISTA L. F.; SILVA Jr., G. B.; LIMA, R. S. A.; ARAGÃO, E. B.; ARRUDA, G. A. J. C.; GALEANO, N. M. F.; MOTA, R. M. S.; OLIVEIRA, R. A.; SILVA, S. L. Clinical presentation and renal evaluation of human visceral leishmaniasis (kala-azar): a retrospective study of 57 patients in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis**, v.12, p.329-332, 2008.

DAHER, E. F.; MARQUES, C. N.; LIMA, R. S. A.; SILVA JUNIOR, G. B; BARBOSA, A. S.; BARBOSA, E. S.; MOTA, R. M. S.; SILVA, S. L. S.; ARAUJO, S. M. H. A.; LIBORIO, A. B. Acute kidney injury in na infectious disease intensive care unit – an assessment of prognostic factors. **Swiss Med. Wkly.**, v. 138, p. 128-133, 2008.

DAHER, E. F.; SILVA JR, G. B.; KARBAGE, N. N.; CARVALHO JR., P. C.; KATAOKA, R. S.; SILVA, E. C.; MAGALHÃES, M. M.; MOTA, R. M.; ARAÚJO, S. M.; GUTIÉRREZ-ADRIANZÉN, O. A.; LIBÓRIO, A. B. Predictors of oliguric acute kidney injury in leptospirosis. A retrospective study on 196 consecutive patients. **Nephron Clin. Pract.**, v. 112, p. 25-30, 2009.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.48, p. 151-156, 2006.

DAVIDSON, R. N. Leishmaniasis. In: COHEN, J. et al. (Ed.). **Cohen & Powderly: infectious diseases**. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Mayo Clinic, 2006. cap. 172, p. 1621-1626.

DESJEUX, P. **Information on the epidemiology and control of the leishmaniasis by country or territory**. Geneva: World Health Organization, 1991.

DUARTE, M. I.; SILVA, M. R.; GOTO, H. Interstitial nephritis in human kala-azar. **Rev. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.77, p. 531-537, 1983.

DUTRA, M.; MARTINELLIM, R.; CARVALHO, E. M. Renal involvement in visceral leishmaniasis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 7, p. 22-27, 1985.

DUVIC, C.; NEDELEC, G.; DEBORD, T.; HERODY, M.; DIDELOT, F. Important parasitic nephropathies: update from the recent literature. **Nephrologie**, v. 20, p. 65-74, 1999.

ECHEVARRIA, J.; SEAS, C.; CRUZ, M.; CHAVÉZ, E.; CAMPOS, M.; CIEZA, J.; GOTUZZO, E.; LLANOS, A. Oral rehydration solution to prevent nephrotoxicity of amphotericin B. **Am. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 75, p. 1108-1112, 2006.

EFSTRATIADIS, G.; BOURA E.; GIAMALIS, P. Renal involvement in a patient with visceral leishmaniasis. **Nephrol. Dial. Transplant**, v.21, suppl 1, p. 235-236, 2006.



ELSHAFIE, A. I.; ELGHAZALI, G.; RONNELID, J.; VENGE, P. Cistatin C as a marker of immune complex-associated renal impairment in Sudanese population with visceral leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 75, p. 864-868, 2006.

ELTOUM, I. A.; ZIJLSTRA, E. E.; ALI, M.S. Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.46, p. 57-62, 1992.

ESTEBAN, R. J.; BRAVO, J. A.; OSUNA, A.; ASENSI, C. Early antimoniate poisoning in a non-fatal visceral leishmaniasis kidney transplant recipient with renal failure. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 11, p.1898, 1996.

FAUST, E. C.; RUSSEL, P. F.; JUNG, R. C. **Craig & Faust: parasitologia clínica.** México, DF: Salvat, 1974.

GROGL M.; DAURGIDA J. L.; MOOVER D. L. Survivability and infectivity of viscerotropic *Leishmania tropica* from Operation Desert Storm participants in human blood products maintained under blood bank conditions. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.49, p.301-315, 1993.

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

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

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

HOSTE, E. A. J.; KELLUM, J. A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. **Curr. Opin. Crit. Care**, v. 12, p. 531-537, 2006.

JAIN, A.; BERTHWAL, M.; TIWARI, V.; MAITRA, S. C. Immune complex mediated lesions in experimental kala-azar: an ultrastructural study. **Indian J. Pathol. Microbiol.**, v.43, p.13-16, 2000.

JERONIMO, S. M. B.; PEARSON, R. D. The leishmania: Protozoans adapted for intracellular and intracellular survival. **Subcell Biochem.**, v.18, p. 1-37, 1992.

JOLLIFE, D. S. Nephrotoxicity of pentavalent antimonials. **Lancet**, v. 9, p. 584, 1085.

KELLUM, J. A.; BELLOMO, R.; RONCO, C. Classification of acute kidney injury using RIFLE: what's the purpose? **Crit. Care Med.**, v. 35, n. 8, p. 1983-1984, 2007.

KHER, V.; GHOSH, A. K.; GUPTA, A. et al. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 6, p. 736-738, 1991.

KUITUNEN, A.; VENTO, A.; SUOJARANTA-YLINEN, E. et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 81, p. 542-546, 2006.

LAMEIRE, N.; BIESEN, W. V.; VANHOLDER, R. Acute renal failure. **Lancet**, v. 365, p. 417-430, 2005.

LIMA VERDE, F. A. A.; LIMA VERDE, F. A.; LIMA VERDE, I. A., SILVA, G. B. Jr.; DAHER, E. F.; LIMA VERDE, E. M. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study of 50 patients from Brazil. **J. Nephrol.**, v.20, p. 430-436, 2007.

LIMA VERDE, F. A.; SANTOS, G. M.; LIMA VERDE, F. A. A.; DAHER, E. F.; SABOIA NETO, A.; LIMA VERDE, E. M. Distúrbios ácido-base na leishmaniose visceral. **J. Bras. Nefrol.**, v. 30, n. 3, p. 172-179, 2008.

LIMA VERDE, F. A. A.; LIMA VERDE, F. A.; DAHER, E. F.; SANTOS, G. M.; SABÓIA NETO, A.; LIMA VERDE, E. M. Renal tubular dysfunction in human visceral leishmaniasis (kala-azar). **Clin. Nephrol.**, v.71, p. 492-500, 2009.

LOPES, J. A.; FERNANDES, J.; JORGE, S.; NEVES, J.; ANTUNES, F.; PRATA, M. M. Na assessment of RIFLE criteria for acute renal failure in critically ill HIV-infected patients. **Crit. Care**, v. 11, n. 1, p. 410, 2007.

LOPES, J. A.; FERNANDES, P.; JORGE, S.; GONÇALVES, S.; ALVAREZ, A.; SILVA, Z. C.; FRANÇA, C.; PRATA, M. M. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications. **Crit. Care**, v.12, p. 110-118, 2008.

MANSON-BAHR, P. E. C. Kala-azar. In: HUNTER III, G. W.; FRYE, W. W.; SWARTZWELDER, J. C. (Ed.). **Manual de medicina tropical**. Mexico, DF: La Prensa Medica Mexicana, 1973. p. 434-442.

MARTINELLI, R.; LOURENÇO, L.; ROCHA, H. Absence of clinical abnormalities suggesting renal involvement during long-term course of visceral leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 19, p.209-212, 1986.

MARZOCHI, M. C. A.; COUTINHO, S. G.; SOUZA, W. J.; AMENDOEIRA, M. R. **Leishmaniose Visceral ( Calazar)**, v.41, suppl. 5, p.61-84, 1981.

MEINECKE C. K.; SCHOTTELIUS J.; OSKAM L. Congenital transmission of visceral leishmaniasis (kala-azar) from an asymptomatic mother to her child. **Pediatrics**, v.104, p.65, 1999.

NAVARRO, M.; BONET, J.; BONAL, J.; ROMERO, R. Secondary amyloidosis with irreversible acute renal failure caused by visceral leishmaniasis in a patient with AIDS. **Nefrologia**, v.26, p.745-746, 2006.

NOVIS, B. K.; ROIZEN, M. F.; ARONSON, S.; THISTED, R. A. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. **Anesth. Analg.**, v. 78, n. 1, p. 143-149, 1994.

OLLIARO, P. L.; GUERIN, P. J.; GERSTL, S.; HAASKJOLD, A. A.; ROTTINGEN, J. A.; SUNDAR, S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India. **Lancet Infect. Dis.**, v.5, p.763-774, 2005.

OLIVEIRA, R. A.; SILVA, L. S. V.; CARVALHO, V. P.; COUTINHO, A. F.; PINHEIRO, F. G.; LIMA, C. G.; LEANDRO Jr, J. E.; SILVA Jr., G. B.; DAHER, E. F. Visceral Leishmaniasis after renal transplantation: report of four cases in Northeastern Brazil. **Transpl. Infect. Dis.**, v.10, n. 5, p.364-368, 2008.

OLIVEIRA, A. L.; BRUSTOLONI, Y. M.; FERNANDES, T. D.; DORVAL, M. E.; CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N. Severe adverse reactions to meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis: a report of 13 cases in the southwestern region of Brazil. **Trop. Doct.**, v. 39, p. 180-182, 2009.

OSTERMANN, M.; CHANG, R. Acute kidney injury in the intensive care unit according RIFLE. **Crit. Care**, v. 35, p. 1837-1842, 2007.

PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A.; OSELKA, G. W.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Ped.**, v. 78, p. 120-127, 2002.

PEDROSA, C. M.; ROCHA, E. M. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.37, p. 300-304, 1994.

PESSOA, S. B.; SILVA L. H. P.; FIGUEREDO, J. Calazar endêmico em Jacobina – Estado da Bahia. **Bol. Fund. Gonçalo Muniz**, v. 7, p. 1-13, 1955.

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

PISONI, R.; WILLE, K. M.; TOLWANI, A. J. The epidemiology of severe acute kidney injury: from BEST to PICARD, in acute kidney injury: new concepts. **Nephron Clin. Pract.**, v. 109, p. c188-c191, 2008.

POLLI, A.; ABRAMO, F.; MANCIANTI, F. Renal involvement in canine leishmaniasis. A light microscopic, immunohistochemical and electron microscopic study. **Nephron**, v. 57, p. 444-452, 1991.

PRASAD, L. S. N.; SEN, S.; GANGULY, S. K. Renal involvement in Kala-azar. **Indian J. Med.**, v.95, p.43-46, 1992.

REES, P. H.; KAGER, P. A.; KEATING, M. I.; HOCKMEYER, W. T. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Lancet**, v. 2, p. 226-229, 1980.

RICCI, Z.; CRUZ, D.; RONCO, C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. **Kidney Int.**, v. 73, p. 538-546, 2008.

RIGO, R. S.; RIGO, L.; HONER, M. R. Aspectos clínicos e laboratoriais na leishmaniose visceral americana. **J. Bras. Nefrol.**, v.31, n. 1, p. 48-54, 2009.

ROLLINO, C.; BELLIS, D.; BELTRAME, G.; BASOLO, B.; MONTEMAGNO, A.; BUCOLO, S. Acute renal failure in leishmaniasis. **Nephrol. Dial. Transplant**, v.18, p. 1950-1951, 2003.

SACKS, D. L. S.; LATA LAL, S.; SHVIVASTAVA, S. N.; BLACKWELL, J.; NEVA, F. A. An analysis of T cell responsiveness in Indian kala-azar. **J. Immunol.**, v. 138, p.908-913, 1987.

SALGADO FILHO, N. **Estudo da ocorrência de imunocomplexos circulantes e ativação do sistema complemento em pacientes com a forma aguda de leishmaniose visceral.** Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1987.

SALGADO FILHO, N.; FERREIRA, T. M. A. F.; COSTA, J. M. L. Involvement of the renal function in patients with visceral leishmaniasis (kala-azar). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.36, p.217-221, 2003.

SAMPAIO, R. N. R.; ROCHA, R. A. A.; MARSDEN, P. D.; CUBA, C. C. Leishmaniose tegumentar americana, casuística do Hospital Escola da UnB. **An. Bras. Dermatol.**, v. 55, p. 69-76, 1980.

SAMPAIO, R. N. R.; PAULA, C. D. R.; SAMPAIO, J. H. D.; FURTADO, R. S.; LEAL, P. P.; ROSA, T. T.; RODRIGUES, M. E.; VEIGA, J. P. R. Avaliação da tolerância e nefrotoxicidade do antimonial pentavalente administrado na dose de 40mg/SbV/Kg/dia, de 12/12h, por 30 dias na forma cutâneo-mucosa de leishmaniose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 6, p. 457-463, 1997.

SCHENKEL, K.; RIJAL, S.; KOIRALA, S.; KOIRALA, S.; VANLERBERGHE, V.; STUYFT, P. V.; GRAMICCIA, M.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis in south-eastern Nepal: A cross-sectional survey on *Leishmania donovani* infection and its risk factors. **Trop. Med. Int. Health**, v. 2, n. 12, p.1792-1799, 2006.

SCHRIER, R. W.; WANG, W.; POOLE, B.; MITRA, A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. **J. Clin. Invest.**, v. 114, n. 1, p. 5-14, 2004.

SHULMAN I. A. Parasitic infections and their impacts on blood donor selection and testing. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v.118, p. 366-370, 1994.

SITPRIJA, V. The kidney in acute tropical disease. In: KIBUKAMUSO, J. W. (Ed.). **Tropical nephrology.** Canberra: Citforge Pty, pp. 1948, 1984.

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

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J.; AGRAWAL, D.; SHAH, A.; AGRAWAL, N.; RAI, M. Safety of a pre-formulated amphotericin B lipid emulsion for the treatment of Indian kala-azar. **Trop. Med. Intern. Health**, v. 13, p.1208-1212, 2008.

TAFURI, W. L.; MICHALIK, M. S. M.; DIAS, M. Estudo ao microscópio óptico e eletrônico do rim de cães natural e experimentalmente infectados com *Leishmania chagasi*. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 19, p. 209-212, 1989.

TAVARES, C. A. P.; FERNANDES, A. P.; MELO, M. N. Molecular diagnosis of leishmaniasis. **Expert Ver. Mol. Diagn.**, v. 3, p. 657-667, 2003.

THAKUR, C. P. Epidemiological and clinical and therapeutical features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 78, p. 391-398, 1984.

VEIGA, J. P. R.; WOLFF, E. R.; SAMPAIO, R. N.; MARSDEN, P. D. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. **Lancet**, v. 3, p. 569, 1983.

WALD, R.; JABER, B. L.; PRICE, L. L.; UPADHYAY, A.; MADIAS, N. E. Impact of hospital-associated hyponatremia on select outcomes. **Arch. Intern. Med.**, v. 170, p. 294-302, 2010.

WEISINGER, J. R.; PINTO, A.; VELASQUEZ, G. A. Clinical and histological kidney involvement in human kala-azar. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 2, p. 357-359, 1978.

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

XAVIER-GOMES, L. M.; COSTA, W. B.; PRADO, P. F.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; LEITE, M. T. S. Clinical and epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in children hospitalized at a reference University Hospital in the north of Minas Gerais, Brazil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 12, p. 1-6, 2009.



***ANEXOS***

---

## ANEXO 1



### Manifestações Clínicas e Alterações da Função Renal no Calazar

NOME: \_\_\_\_\_ PRONT.: \_\_\_\_\_  
 IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ COR: \_\_\_\_\_ PROFISSÃO: \_\_\_\_\_  
 NATURALIDADE: \_\_\_\_\_ PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_  
 DATA ADMISSÃO: \_\_\_\_\_ DATA ALTA: \_\_\_\_\_ ALTA POR: \_\_\_\_\_ Início  
 sintomas até admissão: \_\_\_\_\_ Doenças associadas: \_\_\_\_\_ Quantidade  
 de internações anteriores: \_\_\_\_\_ Causa do óbito: \_\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO CLÍNICA NA INTERNACÃO

	Sim	Não	Sem		Sim	Não	Sem
Anorexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hematêmese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artralgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hematúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hemoptise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calafrios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hepatomegalia			
Cefaléia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cianose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hipotensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hipotermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Constipação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Icterícia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creptitações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inf. Secundária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame cavitários	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuf. Cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desidratação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Letargia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarréia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Linfadenopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispnéia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mal-estar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Melena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mialgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor epigástrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Náuseas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oligúria/Anúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epistaxe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Palidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equimoses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Perda ponderal			
Esplenomegalia				Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Petéquias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema/rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prurido Cutâneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Febre:				Síncope	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Taquipnéia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gengivorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tontura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Vômitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES:


---



---



---

**AValiação CLÍNICA APÓS INÍCIO DO TRATAMENTO**

	Sim	Não	Sem		Sim	Não	Sem
Anorexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hematêmese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artralgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hematúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hemoptise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Calafrios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hepatomegalia			
Cefaléia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cianose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hipotensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hipotermia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Constipação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Icterícia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crepitações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inf. Secundária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derrame cavitários	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuf. Cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desidratação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Letargia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarréia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Linfadenopatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispnéia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mal-estar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Melena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mialgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor epigástrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Náuseas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oligúria/Anúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epistaxe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Palidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equimoses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Perda ponderal			
Esplenomegalia				Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Petéquias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exantema/rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prurido Cutâneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Febre:				Síncope	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantificar: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Taquipnéia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gengivorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tontura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				Vômitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES:


---



---

**CONDICÕES ASSOCIADAS**

- ( ) HIV ( ) HAS ( ) DM ( ) Ins. Renal ( ) DM ( ) Cardiopatia: \_\_\_\_\_  
 ( ) Infecção secundária: \_\_\_\_\_  
 ( ) Outros: \_\_\_\_\_







## ANEXO 2

### Manifestações clínicas e alterações renais no calazar (FICHA PARA IRA)

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_  
 Data de admissão hospital: \_\_\_\_\_ Data de admissão UTI \_\_\_\_\_  
 Data alta UTI: \_\_\_\_\_ Data alta hospital: \_\_\_\_\_  
 Alta por: ( ) cura ( ) melhora ( ) óbito ( ) evasão ( ) pedido do paciente

#### 1. Evolução da creatinina/ ureia/ potássio:

	Admissão Data:	Máxima Data:	Alta Data:	Ambulatório Data:	Ambulatório Data:	Ambulatório Data:
<b>CREATININA</b>						
<b>URÉIA</b>						
<b>POTÁSSIO</b>						

#### 2. Uso de glucantime:

Dose: \_\_\_\_\_ Data início: \_\_\_\_\_ Data término: \_\_\_\_\_

Quantos dias de uso: \_\_\_\_\_

Creatinina máxima no dia \_\_\_\_\_ de tratamento

#### 3. Uso de anfotericina B: ( ) convencional ( ) lipossomal

Dose: \_\_\_\_\_ Data início: \_\_\_\_\_ Data término: \_\_\_\_\_

Quantos dias de uso: \_\_\_\_\_

Creatinina máxima no dia \_\_\_\_\_ de tratamento

#### 4. Uso de ventilação mecânica:

( ) sim ( ) não

FiO2: \_\_\_\_\_ pO2 \_\_\_\_\_

Quantos dias de ventilação mecânica: \_\_\_\_\_

Gasometria admissão UTI: \_\_\_\_\_

#### 5. Débito urinário:

Admissão UTI: \_\_\_\_\_

Na creatinina Máxima: \_\_\_\_\_

Alta da UTI: \_\_\_\_\_

Dias de oligúria (< 400 ml/24 horas): \_\_\_\_\_

**6. Submetido a hemodiálise:**

( ) sim ( ) não

Tipo: ( ) convencional ( ) terapia lenta

Indicação HD: ( ) uremia ( ) congestão ( ) acidose ( ) hipercalemia

( ) outra \_\_\_\_\_

Quantas sessões: \_\_\_\_\_

Início: \_\_\_\_\_ Término: \_\_\_\_\_

**7. Uso de outras drogas:**

( ) noradrenalina

( ) dobutamina

( ) dopamina

( ) Furosemida

( ) antibiótico \_\_\_\_\_

( ) hipotensores \_\_\_\_\_

( ) Outros \_\_\_\_\_

**8. Foco infeccioso/ sepse:**

( ) não ( ) sim - data diagnóstico infecção \_\_\_\_\_

Em caso afirmativo sítio de infecção foi:

( ) pulmonar ( ) abdominal

( ) urina ( ) pele/ partes moles

( ) sangue ( ) cateter

( ) desconhecido com tratamento empírico

( ) hemocultura positiva \_\_\_\_\_

( ) urocultura positiva \_\_\_\_\_

( ) Outras culturas positiva \_\_\_\_\_

**9. Hipotensão:**

( ) sim ( ) não

**10. Sangramentos:**

( ) sim ( ) não

Em caso afirmativo qual sítio:

( ) digestivo

( ) pulmonar

( ) pele/ petéquias ou hematomas

( ) gengiva

( ) outro \_\_\_\_\_



**11. Uso de contraste endovenoso:**

( ) sim ( ) não

Em caso afirmativo data de uso contraste \_\_\_\_\_

( ) iônico ( ) não iônico

**12. Doenças associadas:**

( ) diabetes ( tempo de diagnóstico diabetes \_\_\_\_\_ )

( ) hipertensão

( ) cardiopatias

( ) pneumopatias

( ) nefropatias

( ) outras \_\_\_\_\_

**13. Evolução:**

( ) alta UTI

( ) óbito

( ) alta enfermagem

( ) outra \_\_\_\_\_

**14. Necessidade de retratamento:**

( ) sim Data \_\_\_\_\_

( ) não

# 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](#)