

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**LEISHMANIOSE VISCERAL: AVALIAÇÃO DAS
REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS
À DOENÇA E AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES TRATADAS COM TRÊS ESQUEMAS
TERAPÊUTICOS**

TAIZA DE CASTRO COSTA DIAMANTINO

Belo Horizonte

2010

TAIZA DE CASTRO COSTA DIAMANTINO

**LEISHMANIOSE VISCERAL: AVALIAÇÃO DAS
REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS
À DOENÇA E AO TRATAMENTO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES TRATADAS COM TRÊS ESQUEMAS
TERAPÊUTICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Prof^a. Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof^a. Elisabeth Ribeiro da Silva

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Joel Alves Lamounier

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Maria Aparecida Martins

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof^a. Lúcia Maria Horta Figueiredo Goulart

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof^a. Marco Antônio Duarte

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo – Representante Discente

Ao meu esposo,
Noasses,
pela amizade e companheirismo
em todos os momentos de nossas vidas.

Às minhas filhas e grandes amigas,
Adriana, Luciana e Tatiana,
de quem roubei um tempo valioso.

Aos meus queridos pais,
Jessé e Benisse (em memória),
pelo exemplo de amor e dedicação à família.
Uma grande saudade.

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas contribuíram para a realização deste trabalho. A todas expresso meu reconhecimento e, em especial, a:

Professora Cleonice Carvalho Coelho Mota, pelo acolhimento, dedicação, paciência, colaboração e orientação na condução deste trabalho. Minha admiração e muito obrigada.

Professoras Gláucia Manzan Queiroz de Andrade, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Zilda Maria Alves Meira, pela preciosa ajuda e orientação na fase de qualificação deste projeto.

Participação da UNIMONTES, na pessoa do Magnífico Reitor, Professor Paulo César Gonçalves de Almeida.

Professor Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho, pelos ensinamentos adquiridos, incentivo e pela importante colaboração na captação de pacientes.

Professor Evanio Rodrigues Cordeiro, pela competência e rigor com que conduziu os exames de Holter.

Cristina Soares Pereira e Priscila de Faria Guimarães, pelo apoio no setor de diagnóstico cardiológico.

Bioquímicos Newton Amaral Figueiredo e Luçandra Ramos Espírito Santo, pela presteza nos exames bioquímicos.

Residentes de Pediatria do Hospital Universitário Clemente de Faria, pelo empenho e dedicação na coleta de dados.

Rosângela Maia e Silva, pela dedicação e alegria com que me auxiliou.

Funcionários do Hospital Universitário Clemente de Faria, pela boa vontade e disponibilidade com que atenderam minhas solicitações.

Fernando Lopes, pela atenção e disponibilidade no trabalho de digitação.

Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pela oportunidade.

Pacientes, seus pais e responsáveis, pela infinita bondade que os motivou a participar deste estudo. A cada um deles, meu agradecimento e meu profundo respeito.

REFLEXÃO

*Envelheço quando o novo me assusta e minha mente
Insiste no comodismo...*

*Envelheço quando meu pensamento abandona a casa e
Retorna sem nada...*

*Envelheço quando me torno impaciente, intransigente e
Não consigo dialogar...*

*Envelheço quando penso muito em mim mesmo e
Me esqueço dos outros...*

*Envelheço quando penso em ousar
Mas temo o preço da ousadia...*

*Envelheço quando permito que o cansaço e o desalento
Tomem conta da minha alma...*

*Envelheço quando tenho chance de amar
Mas vence o medo de arriscar...*

Envelheço quando paro de lutar...

*“Enganam-se aqueles que pensam que
As pessoas deixam de se apaixonar
À medida que envelhecem, quando, na verdade,
Elas envelhecem porque deixam de se apaixonar”.*

RESUMO

Introdução: a leishmaniose visceral (LV) é endêmica em todos os continentes e cerca de 90% dos casos ocorrem em cinco países: Nordeste da Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Nordeste do Brasil. Estima-se prevalência mundial de aproximadamente 12 milhões de casos, com mortalidade anual de 60.000. Na busca por melhor compreensão da doença e por melhor tratamento, falta análise mais minuciosa das repercussões sobre o aparelho cardiovascular, principalmente com utilização das metodologias mais recentes e de mais acurácia. **Objetivos:** investigar a eficácia terapêutica e repercussões, no aparelho cardiovascular, em crianças e adolescentes, da LV e de seu tratamento, analisando as alterações nos exames de radiografia do tórax, eletrocardiograma, ecoDopplercardiograma, Holter e dosagens séricas de troponina I e CK-MB, de três esquemas terapêuticos: antimoniato de N-metil glucamina, desoxicolato de anfotericina B e associação das duas drogas. **População e métodos:** ensaio clínico aberto randomizado em 78 crianças com idades até 19 anos, de novembro de 2007 a março de 2010, no Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES. O diagnóstico foi realizado por exame clínico e identificação de *Leishmania* em exame direto de mielograma e/ou exame de TRALd positivo. Foi inequivocal a evidência de cardiopatia congênita ou adquirida prévia à LV. O controle de cura baseou-se em critérios clínicos e hematológicos durante 12 meses de seguimento. **Resultados:** o tratamento para LV com N-metil glucamina e com a associação de drogas foi altamente eficaz, com índices de cura de 100 e 96,3%, respectivamente - índice de cura da anfotericina B como monoterapia: 76%. Em 7,4% dos pacientes em uso da associação anfotericina B e N-metil glucamina, constataram-se insuficiência renal aguda transitória e insuficiência hepática fatal e 4,0% dos pacientes com a anfotericina B evoluíram com insuficiência hepática fatal. Derrame pericárdico discreto a leve foi manifestação frequente (78,2%), com melhora no tratamento específico. Extrassístoles foram frequentes (44,9%) ao diagnóstico da doença, acentuando-se durante o tratamento, independentemente do esquema terapêutico. O prolongamento do intervalo QTc foi pouco expressivo durante o tratamento. A dispersão dos intervalos QTc e QT esteve prolongada em cerca de 20% dos pacientes ao diagnóstico e 27% durante o tratamento, independentemente do esquema terapêutico, com significativa normalização nos controles após tratamento. Alterações da repolarização ventricular, caracterizadas pela presença de onda T lábil, foram significativamente mais frequentes ao final do tratamento, independentemente do esquema terapêutico. Houve associação de desnutrição com prolongamento da dispersão dos intervalos QTc e QT e com distúrbios de condução átrio-ventricular. A radiografia de tórax não evidenciou alterações cardíacas, mas foi importante para acompanhamento das repercussões pulmonares da LV e infecções pulmonares associadas. As dosagens das enzimas troponina I e CK-MB não se alteraram na evolução da LV nem durante o tratamento. **Conclusão:** a metilglucamina e a associação de drogas foram altamente eficazes no tratamento, com índices de cura mais baixos com anfotericina B. Não houve sinais clínicos ou laboratoriais condizentes com efeitos colaterais cardiovasculares nos três esquemas terapêuticos. Derrame pericárdico e prolongamento da dispersão dos intervalos QTc e QT estiveram presentes desde o diagnóstico e reduziram-se após o tratamento. Extrassístoles e onda T lábil aumentaram durante o tratamento, independentemente do esquema terapêutico.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Tratamento. Repercussões cardiovasculares. Criança e adolescente.

ABSTRACT

Introduction: visceral Leishmaniasis is endemic in all continents and about 90% of cases occur in five countries: Northeast India, Bangladesh, Nepal, Sudan and northeastern Brazil. It is estimated the worldwide prevalence of approximately 12 million cases, with annual mortality of 60,000. The constant search for better understanding of the disease and better treatments is a lack of detailed analysis about the effects on the cardiovascular system, particularly with the use of the most recent methodologies and accuracy. **Objectives:** to investigate the VL treatment effectiveness and effects on the cardiovascular system, on children and adolescents, analyzing the changes in chest radiography, electrocardiogram, doppler echocardiogram, Holter and serum troponin I and CK-MB, of three treatments: N-metil glucamin, amphotericin B and the association of the two drugs. **Population and Methods:** open randomized clinical trial in 78 children aged up to 19 years, conducted from November 2007 to March 2010, at University Hospital Clemente de Faria – UNIMONTES. The VL diagnosis was carried out by clinical exam and identification of *Leishmania* in the mielogram direct exam and/or positive TRALd. It was ineligible for evidence of congenital or acquired cardiopathy prior to the VL. The cure control was based on clinical and hematological criteria during the 12 months follow up. **Results:** The VL treatment with metilglucamin and the drugs association was highly effective, with cure rates of 100% and 96,3%, respectively - cure rate of amphotericin B as monotherapy: 76%. In 7,4% patients under the use of drugs association there was transitory acute renal failure and fatal hepatic failure. Pericardial effusion of slight to mild was frequent manifestation (78.2%) in these patients, with improvement in the specific treatment. Extrasystoles were frequent (44.9%), with a peak during treatment, regardless of the regimen. The QTc interval prolongation was little expressive during the VL treatment. The QTc and QT interval dispersion was prolonged on about 20% patients at the diagnosis and 27% during the treatment, regardless of the regimen, with significant normalization in the after treatment control. The labile T wave was significantly more frequent at the end of treatment, regardless of the regimen. There was association of malnutrition with prolongation of QTc and QT intervals dispersion and with atrioventricular conduction disturbances. The chest radiography showed no cardiac abnormalities, but was significant for monitoring the VL pulmonary effects and the associated pulmonary infections. The Troponin I and CK-MB enzymes dosage had no change either in the VL or during the treatment. **Conclusion:** the Metilglucamin and the drugs association were highly effective in the treatment, with lower cure rates with the amphotericin B. There was no clinical or laboratory signs related to cardiovascular side effects in the three treatment regimens. Pericardial effusion and QTc and QT intervals dispersion prolongation have been present since the diagnosis and decreased after the treatment. Extrasystole and labile T wave increased during the treatment, regardless of the regimen.

Keywords: Visceral Leishmaniasis. Treatment. Cardiovascular effects. Children and adolescents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, 1990-2008.....	30
Figura 2 Casos confirmados de leishmaniose visceral, região Nordeste e Brasil, 1990-2008.....	30
Figura 3 Casos confirmados de leishmaniose visceral, unidades federativas, Brasil, 1990-2008.....	31
Figura 4 Incidência de leishmaniose visceral, Brasil, 1990-2008.....	32
Figura 5 Letalidade de leishmaniose visceral, Brasil, 2000-2006.....	33
Figura 6 Casos humanos confirmados de leishmaniose visceral - Gerência Regional de Saúde de Montes Claros, SES/MG, 2003-2008.....	34
Figura 7 Imagem ecocardiográfica de derrame pericárdico, paciente com leishmaniose visceral.....	109
Figura 8 Distúrbio de repolarização tipo onda T lábil, no Holter, paciente com leishmaniose visceral.....	118
Figura 9 Complicações apresentadas por três pacientes durante o tratamento da leishmaniose visceral.....	129
Figura 10 Descrição das alterações cardíacas nos três pacientes com leishmaniose visceral, que faleceram.....	131

Gráficos

Gráfico 1 Perfil da frequência cardíaca média.....	98
Gráfico 2 Perfil com alisamento da frequência cardíaca média.....	98
Gráfico 3 Perfil da frequência cardíaca mínima.....	98
Gráfico 4 Perfil com alisamento da frequência cardíaca mínima.....	98
Gráfico 5 Perfil da frequência cardíaca máxima.....	98
Gráfico 6 Perfil com alisamento da frequência cardíaca máxima.....	98
Gráfico 7 Perfil da frequência cardíaca.....	102
Gráfico 8 Perfil com alisamento da frequência cardíaca.....	102
Gráfico 9 Perfil PRi.....	102
Gráfico 10 Perfil com alisamento PRi.....	102

Gráfico 11 Perfil QRS.....	102
Gráfico 12 Perfil com alisamento QRS.....	102
Gráfico 13 Perfil intervalo QTc.....	103
Gráfico 14 Perfil com alisamento QTc.....	103
Gráfico 15 Comparação da eficácia dos três esquemas terapêuticos utilizados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Distribuição, de acordo com gênero e procedência, dos pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2007-2010.....	86
Tabela 2 Pacientes com escore Z inferior a menos dois desvios-padrão para os indicadores peso/altura, peso/idade, altura/idade em pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2007-2010.....	86
Tabela 3 Distribuição, de acordo com a idade, peso, estatura e IMC, dos 78 pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2007-2010.....	87
Tabela 4 Distribuição de pacientes em relação aos exames complementares para diagnóstico de leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	88
Tabela 5 Evolução, desfecho clínico e ocorrência de recidiva em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	88
Tabela 6 Descrição, de três esquemas terapêuticos usados em 78 pacientes Com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	89
Tabela 7 Tempo decorrido entre o início dos sintomas e a internação de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010....	89
Tabela 8 Tempo decorrido entre a internação e o início do tratamento específico nos 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	90
Tabela 9 Frequência de complicações e infecções associadas à leishmaniose visceral em 78 pacientes, Montes Claros, MG, 2007-2010.....	90
Tabela 10 Frequência de complicações e infecções associadas à leishmaniose visceral, em 78 pacientes, Montes Claros, MG, 2007-2010.....	91
Tabela 11 Descrição dos sinais, sintomas e síndromes clínicas presentes em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	93
Tabela 12 Descrição dos exames laboratoriais realizados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	94
Tabela 12a Descrição dos exames laboratoriais realizados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	95

Tabela 13 Descrição da frequência cardíaca, avaliada por meio do Holter, em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	96
Tabela 14 Descrição das frequências cardíacas médias por faixa etária, relacionadas ao Holter, em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	98
Tabela 15 Descrição das variáveis relacionadas ao Holter 24 horas, analisadas por tempo, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	99
Tabela 16 Descrição das variáveis relacionadas ao eletrocardiograma de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010....	100
Tabela 17 Descrição das variáveis relacionadas ao eletrocardiograma, analisadas por tempo de tratamento, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	103
Tabela 18 Descrição da dispersão do intervalo QT e da dispersão do intervalo QTc, analisadas por tempo de tratamento, em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	104
Tabela 19 Concordância entre os observadores em relação à dispersão do intervalo QT e dispersão do intervalo QTc.....	105
Tabela 20 Descrição da dispersão do intervalo QT por faixa etária, avaliada ao eletrocardiograma, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	105
Tabela 21 Descrição do ecoDopplercardiograma, analisado por tempo de tratamento, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	107
Tabela 22 Descrição dos exames cardiológicos, analisados por tempo de tratamento, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010	110
Tabela 23 Modelo final de associação da dispersão do intervalo QTc, o tempo de acompanhamento e escore Z peso/idade.....	112
Tabela 24 Modelo final de associação da dispersão do intervalo QT, o tempo de acompanhamento e escore Z peso/idade.....	113

Tabela 25 Modelo final de associação da extrassístole supraventricular e o tempo de acompanhamento.....	115
Tabela 26 Modelo final de associação de extrassístoles e o tempo de acompanhamento.....	116
Tabela 27 Modelo final de associação de alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil e o tempo de acompanhamento.....	117
Tabela 28 Modelo final I de associação do distúrbio de condução átrio-ventricular, o tempo de acompanhamento, gênero e escore Z peso/altura....	119
Tabela 29 Modelo final II de associação do distúrbio de condução átrio-ventricular, o tempo de acompanhamento, gênero e escore Z peso/idade....	120
Tabela 30 Modelo final de associação do derrame pericárdico, o tempo de acompanhamento e o grupo.....	121
Tabela 31 Modelo final de associação de Raio-X de tórax, o tempo de acompanhamento e a idade	123
Tabela 32 Modelo final de associação de Raio-X do tórax, o tempo de acompanhamento e infecções associadas.....	123
Tabela 33 Resumo dos modelos finais de associação da dispersão do QTc e do QT, CK-MB, extrassístole supraventricular, extrassístoles, onda T lábil, distúrbio de condução AV, derrame pericárdico e Raio-X de tórax, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	125
Tabela 34 Análise da eficácia dos tratamentos entre os três grupos de pacientes.....	126
Tabela 35 Descrição das arritmias associadas à leishmaniose visceral e ao seu tratamento, na monitorização com Holter, em 78 pacientes, em Montes Claros, MG, 2007-2010.....	129
Tabela 36 Descrição dos eventos presentes nas horas que antecederam o óbito, nos três pacientes com leishmaniose visceral que faleceram.....	131
Tabela 37 Associação da dispersão do intervalo QTc, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	199

Tabela 38 Associação da dispersão do intervalo QT considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	200
Tabela 39 Associação da CK-MB considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	201
Tabela 40 Associação da extrassístole supraventricular considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	202
Tabela 41 Associação de extrassístoles considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	203
Tabela 42 Associação de alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	204
Tabela 43 Associação do distúrbio de condução átrio-ventricular considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	205
Tabela 44 Associação do derrame pericárdico considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	206
Tabela 45 Associação de Raio-X de tórax considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional.....	207
Tabela 46 Avaliação do Kappa.....	208
Tabela 47 Descrição das variáveis relacionadas ao ecocardiograma dos pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, 2007-2010.....	209
Tabela 48 Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para dispersão do intervalo QT considerando o tempo de acompanhamento.....	215
Tabela 49 Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para extrassístole supraventricular, considerando o tempo de acompanhamento.....	215

Tabela 50 Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para distúrbio de condução átrio-ventricular, considerando o tempo de acompanhamento.....	216
Tabela 51 Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para derrame do pericárdio, considerando o tempo de acompanhamento.....	216
Tabela 52 Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para Raio-X do tórax, considerando o tempo de acompanhamento.....	217

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

μ	Micra
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AO	Aorta
ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia
AV	Átrio-ventricular
BAV	Bloqueio átrio-ventricular
BCRD	Bloqueio completo do ramo direito
BCRE	Bloqueio completo do ramo esquerdo
BDASE	Bloqueio divisional antero superior esquerdo
BDPIE	Bloqueio divisional postero inferior esquerdo
CD	Disco compacto
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CK-MB	Creatinoquinase-MB
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CTI	Centro de Tratamento Intensivo
DAT	Teste de aglutinação direta
DDVD	Diâmetro diastólico de ventrículo direito
DDVE	Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
DSVE	Diâmetro sistólico de ventrículo direito
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
ESSV	Extrassístole supraventricular
ESV	Estrassístole ventricular
FE	Fração de ejeção

FS	Fração de encurtamento
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
GRS	Gerência Regional de Saúde
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICT	Índice cardiotorácico
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IMC	Índice de massa corporal
IV	Intravenosa
L	<i>Leishmania</i>
LPG	Lipofosfoglicose
LV	Leishmaniose visceral
LVA	Leishmaniose visceral americana
mOsm	Miliosmol
MS	Ministério da Saúde
Mv	Milivolt
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NNN	Novy-MacNeal-Nicolle
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Preliminary Chain Reaction</i>
PP	Parede posterior
Q	Quartil
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
rK39	<i>39-amino-acido-repeat recombinant antigen leishmain</i>
SAD	Sobrecarga atrial direita

SAE	Sobrecarga atrial esquerda
Sb ⁺⁵	Antimonial pentavalente
SCNES	Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINASC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos
SIV	Septo interventricular
SER	Sistema retículo-endotelial
T	Timo
TD	Tempo de desaceleração
TDR	<i>Research on Diseases of Poverty</i>
TEI	Índice desempenho miocárdico
Th	Linfócitos T <i>Helper</i>
TPSV	Taquicardia paroxística supraventricular
TRALd	Teste rápido para antígeno recombinante
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
UNIMONTES	Universidade Estadual de Montes Claros
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VP	Veia pulmonar
WHO	<i>World Health Organization</i>
Δ	Intervalo

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	23
2 CORPUS TEÓRICO.....	26
2.1 Conceito.....	27
2.2 Histórico e prevalência da leishmaniose visceral.....	27
2.3 Etiologia da leishmaniose visceral.....	35
2.4 Morfologia e biologia das <i>Leishmanias</i>	35
2.5 Ciclo evolutivo das <i>Leishmanias</i>	35
2.6 Reservatório.....	37
2.7 Patologia da leishmaniose visceral.....	38
2.8 Quadro clínico.....	40
2.8.1 Forma assintomática.....	41
2.8.2 Forma “subclínica” ou oligossintomática.....	41
2.8.3 Forma aguda.....	41
2.8.4 Forma clássica.....	42
2.8.5 Forma grave.....	44
2.9 Diagnóstico laboratorial.....	45
2.9.1 Testes hematológicos e bioquímicos.....	45
2.9.2 Testes imunológicos.....	46
2.9.3 Diagnóstico parasitológico.....	48
2.9.3.1 Método direto.....	48
2.9.3.2 Método de cultura.....	48
2.10 Tratamento da leishmaniose visceral.....	49
2.11 Métodos propedêuticos cardiológicos.....	55
2.11.1 Marcadores bioquímicos da injúria miocárdica.....	55
2.11.2 Eletrocardiograma.....	57
2.11.3 EcoDopplercardiograma.....	59
2.11.4 Holter.....	60
2.11.5 Radiografia de tórax.....	61

¹ O presente trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

3 JUSTIFICATIVA.....	62
4 OBJETIVOS.....	64
4.1 Objetivo geral.....	65
4.2 Objetivos específicos.....	65
5 POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	66
5.1 Delineamento do estudo.....	67
5.2 Caracterização da população.....	67
5.3 O município de Montes Claros.....	68
5.4 A amostra.....	69
5.5 Coleta de dados.....	70
5.5.1 Etapas da coleta.....	70
5.5.2 Critérios de inclusão.....	70
5.5.3 Critérios de exclusão.....	71
5.5.4 Avaliação clínica e laboratorial.....	71
5.5.5 Diagnóstico de leishmaniose visceral.....	72
5.5.6 Critérios de cura.....	72
5.5.7 Avaliação dos efeitos cardiovasculares.....	73
5.5.8 Controle de qualidade.....	73
5.5.9 Estratégias para minimizar as perdas.....	73
5.5.10 As variáveis.....	74
5.6 Exames cardiovasculares.....	75
5.6.1 Troponina I e CK-MB.....	75
5.6.2 Eletrocardiograma.....	75
5.6.3 EcoDopplercardiograma.....	77
5.6.4 Holter.....	78
5.6.7 Radiografia de tórax.....	79
5.7 Avaliação do estado nutricional.....	79
5.8 Análise estatística.....	80
5.8.1 Análise descritiva.....	80
5.8.2 Eficácia dos tratamentos.....	81
5.8.3 Análise univariada.....	81
5.8.4 Análise multivariada.....	82

5.9 Aspectos éticos.....	83
6 RESULTADOS.....	85
6.1 Análise descritiva.....	86
6.1.1 Descrição das variáveis fixas: caracterização da amostra de pacientes e do diagnóstico de leishmaniose visceral.....	86
6.1.1.1 Caracterização da amostra.....	86
6.1.1.2 Variáveis relacionadas ao diagnóstico, tratamento e evolução da leishmaniose visceral.....	88
6.1.1.3 Distribuição percentual de acordo com as complicações e infecções associadas à leishmaniose visceral.....	91
6.1.2 Descrição das variáveis dependentes do tempo: apresentação clínica da leishmaniose visceral e repercussões cardiovasculares da doença e de seu tratamento.....	92
6.1.2.1 Descrição das variáveis relacionadas à avaliação clínica e à investigação laboratorial para leishmaniose visceral.....	93
6.1.2.2 Descrição das variáveis relacionadas ao Holter.....	96
6.1.2.3 Descrição das variáveis relacionadas ao eletrocardiograma.....	101
6.1.2.4 Descrição das variáveis relacionadas ao ecoDopplercardiograma....	106
6.1.2.5 Síntese da descrição das variáveis respostas.....	109
6.2 Análise univariada e multivariada.....	112
6.2.1 Dispersão do intervalo QTc.....	112
6.2.2 Dispersão do intervalo QT.....	113
6.2.3 CK-MB.....	114
6.2.4 Extrassístole supraventricular.....	115
6.2.5 Extrassístoles.....	116
6.2.6 Alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil.....	117
6.2.7 Distúrbio de condução átrio-ventricular.....	119
6.2.8 Derrame pericárdico.....	121
6.2.9 Radiografia do tórax.....	123
6.3 Resumo dos modelos finais de associação.....	125
6.4 Eficácia dos tratamentos.....	127
6.5 Análises complementares.....	128

7 DISCUSSÃO.....	133
8 CONCLUSÕES.....	151
9 PERSPECTIVAS.....	154
REFERÊNCIAS.....	156
APÊNDICES E ANEXO.....	177

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são consideradas primariamente uma zoonose, podendo acometer o homem quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose. Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (WHO, 2009a).

A leishmaniose tem ampla distribuição, com cerca de 90% dos casos no mundo ocorrendo em cinco países de três continentes: Nordeste da Índia, Bangladesh e Nepal, no subcontinente indiano; Sudão, na África; e Nordeste do Brasil, na América do Sul. Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, especialmente na região Nordeste.

Em Montes Claros, o primeiro caso autóctone diagnosticado foi em 1975 e, desde então, o número vem aumentando, ano após ano, em todo o norte de Minas Gerais, culminando com importante epidemia em 2004, ocasião em que Minas Gerais foi o estado com mais alto número de casos notificados da doença no Brasil.

A leishmaniose visceral caracteriza-se clínica e laboratorialmente por febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e alterações da resposta imune celular, sendo o grupo pediátrico o mais acometido. A doença é geralmente fatal, quando não tratada, e a morte advém de complicações como infecções bacterianas secundárias e distúrbios de coagulação.

No Brasil, os compostos antimoniais pentavalentes, introduzidos no tratamento da leishmaniose na década de 40, ainda constituem a terapêutica de escolha, com eficácia que atinge 95%. A anfotericina B, droga leishmanicida mais potente disponível, é a segunda escolha.

Há constante busca por melhor compreensão da doença, mas falta, nas investigações, análise mais minuciosa das repercussões da doença e de seu tratamento sobre o aparelho cardiovascular, principalmente com utilização das metodologias mais recentes, com mais acurácia para detectar alterações cardiovasculares.

Durante muitos anos a literatura médica tem buscado medicamentos e esquemas terapêuticos menos tóxicos e mais eficazes para o tratamento da leishmaniose visceral. A associação, durante sete dias, das duas drogas leishmanicidas pilares do tratamento do calazar, empregadas pela primeira vez no Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes

Claros (UNIMONTES), não foi amplamente avaliada, principalmente nos seus efeitos colaterais cardiovasculares e na sua eficácia, comparada aos outros dois esquemas terapêuticos recomendados pelo Ministério da Saúde. A miltefosina, uma grande esperança para o tratamento oral da leishmaniose, foi primeiramente avaliada na Índia e, a seguir, na África, onde se mostrou segura, bem tolerada e eficaz. No Brasil foi realizado um estudo clínico multicêntrico para avaliação da miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral, sendo o Hospital Universitário Clemente de Faria (UNIMONTES) um dos hospitais integrantes.

Com este trabalho, espera-se contribuir para mais compreensão das manifestações cardiovasculares da leishmaniose visceral, dos efeitos do seu tratamento sobre o aparelho cardiovascular e para a avaliação da eficácia de novos tratamentos dessa prevalente antropozoonose no norte de Minas Gerais e no Brasil.

2 *CORPUS* TÉORICO

2.1 Conceito

A leishmaniose visceral (LV) é uma enfermidade infecciosa generalizada, crônica, caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia, edema e estado de debilidade progressivo, levando o paciente a óbito se não for submetido ao tratamento específico. Na Índia, é conhecida como *kala-azar* (que em hindu significa doença mortífera) ou febre de dum-dum; no Mediterrâneo, como leishmaniose infantil ou visceral; e, no Brasil, como leishmaniose visceral ou calazar (GENARO, 2005).

As leishmanioses são consideradas primariamente uma zoonose, podendo acometer o homem quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antropozoonose. Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (WHO, 2009a). A leishmaniose é um importante problema de saúde pública e a OMS tem concentrado seus esforços em pesquisas de novos testes diagnósticos, drogas para o tratamento e vacinas (DESJEUX, 2004).

2.2 Histórico e prevalência da leishmaniose visceral

A LV é endêmica em todos os continentes, à exceção da Oceania, ocorrendo particularmente na África, Ásia Central e Sul, Mediterrâneo, Oriente Médio e América Latina, onde também é denominada leishmaniose visceral americana (LVA) ou calazar neotropical (WHO, 2002).

A Organização Mundial da Saúde estima a prevalência mundial em aproximadamente 12 milhões de casos, com mortalidade anual de 60.000 (DESJEUX, 2004; WHO, 2009b). Acredita-se que ocorram 1,5 a 2 milhões de casos novos anualmente, mas somente 600.000 são oficialmente declarados. Esse número é seguramente subestimado, uma vez que em quase 1/3 dos países onde a doença é endêmica a notificação de casos não é compulsória (COLLIN *et al.*, 2006; MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). Calcula-se que 350 milhões de pessoas estejam sob risco de adquirir a infecção.

A LV é autóctone em 88 países. A maioria dos casos (90%) ocorre em áreas rurais e suburbanas de cinco países: Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e

Brasil (WHO, 2009b). Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, especialmente na região Nordeste.

Nas Américas, o provável primeiro caso autóctone humano de LV foi descrito no Paraguai por Migone em 1913, em um paciente italiano nascido em Padova, localizada na bacia do mediterrâneo. Este paciente havia morado também no Brasil durante 14 anos, onde trabalhou na construção da estrada de Ferro São Paulo – Corumbá. Os primeiros sintomas do paciente (febre, calafrios e diarreia) surgiram ainda em Porto Esperança, município de Corumbá. O paciente foi atendido na ocasião em um hospital de campanha em Corumbá. Em fevereiro de 1911 os sintomas retornaram e o paciente foi tratado com quinino sem sucesso. Em maio do mesmo ano o paciente foi atendido em Assunção com piora dos sintomas da doença (emagrecimento, anemia, manchas na pele, edema, aumento do volume abdominal, dispnéia, enterorragia e epistaxes). Ao exame físico apresentava hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia generalizada. Um novo tratamento com quinino foi tentado sem sucesso. Durante a investigação clínica detectou-se formas amastigotas de *Leishmania* no sangue periférico do paciente, confirmadas posteriormente em material de punção hepática e esplênica. O paciente foi então tratado com Salvarsan (606 Ehrlich), 600mg intramuscular. Apesar da melhora clínica do paciente com regressão da hepatomegalia e retorno do apetite o parasita continuava presente no sangue periférico. O paciente faleceu subitamente 30 dias após o tratamento (MIGONE, 1913).

No Brasil, os primeiros relatos de calazar datam de 1911 quando Carlos Chagas ao percorrer o Vale do Amazonas suspeitou da ocorrência da doença naquela região (PESSOA, 1978). Entretanto, a importância da leishmaniose visceral americana como um problema de saúde pública só ficou evidente após 1932, quando o Dr. Henrique Penna do Serviço de Viscerotomia da Fundação Rockefeller detectou parasitas morfológicamente idênticos à *Leishmania donovani* em 41 (0,08%) de 47.000 amostras de fígado de pacientes suspeitos de terem morrido por febre amarela. Penna observou ainda que a maioria das mortes ocorria em crianças e que o principal foco da doença se situava nos estados do

Nordeste, particularmente o Ceará (PENNA, 1934; CHAGAS, 1936).

Em 1936, diante dos achados de Penna, Carlos Chagas, então Diretor do Instituto Oswaldo Cruz, designou seu filho Evandro Chagas, para liderar uma comissão encarregada de estudar a epidemiologia da leishmaniose visceral no Brasil. Em seu primeiro estudo, realizado no estado do Sergipe, Evandro Chagas descreveu clinicamente o primeiro caso vivo de leishmaniose visceral no Brasil: um garoto de 16 anos cuja irmã havia falecido com LV diagnosticada *post mortem* através de viscerotomia realizada por Penna. Além desta descrição, o grupo de Evandro Chagas contribuiu significativamente para o estudo da LV através de dois achados importantes: o encontro de animais domésticos (7 cães e 1 gato) infectados por *L.(L.) chagasi* e a observação de que o inseto hematófago encontrado freqüentemente dentro e nos arredores dos domicílios dos pacientes com LV era o flebotomíneo da espécie *Lutzomyia longipalpis* (CHAGAS, 1936). Chagas e Cunha, embora não tenham notado diferenças morfológicas entre a *Leishmania* isolada de casos americanos e as espécies provenientes do Velho Mundo (*Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*), observaram à época, características biológicas distintas desta espécie como menor susceptibilidade dos animais de laboratório e diferenças encontradas nas provas de aglutinação utilizando soros hiperimunes de coelhos, capazes de distinguir a espécie americana das do Velho Mundo. Segundo os autores, estas observações justificariam a criação de uma nova espécie – *Leishmania chagasi* – assim designada em homenagem a Carlos Chagas (DEANE, 1938).

Foi no período de 1953 a 1965 que a leishmaniose visceral foi referida como endemia predominantemente rural em diversas regiões do país (ALENCAR, 1977), embora sua ocorrência de forma endêmica em meio urbano tenha sido relatada a partir de 1955 (DEANE; DEANE, 1962). Desde então, o número de casos notificados da doença tem mostrado variações a cada ano, com tendência sempre crescente (FIG. 1).

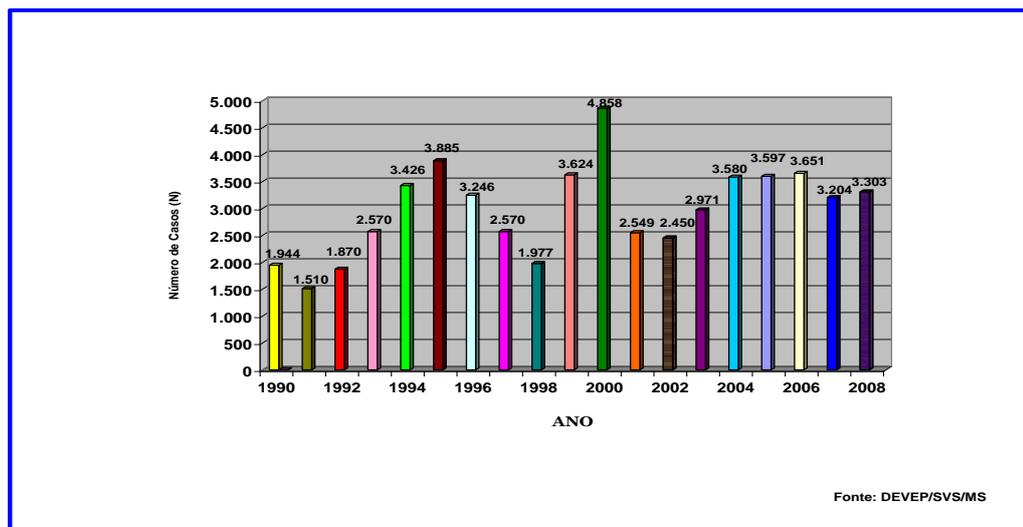


FIGURA 1 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, Brasil, 1990-2008.

Fonte: Brasil (2009).

Até 1988, a maioria dos casos notificados era proveniente quase que exclusivamente dos estados do Nordeste. No período seguinte, 1989 a 1998, houve aumento lento e progressivo da participação dos outros estados. Já a partir de 1999, com a expansão da doença nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, o número de casos notificados nas demais regiões equiparou-se aos notificados na região Nordeste (FIG. 2).

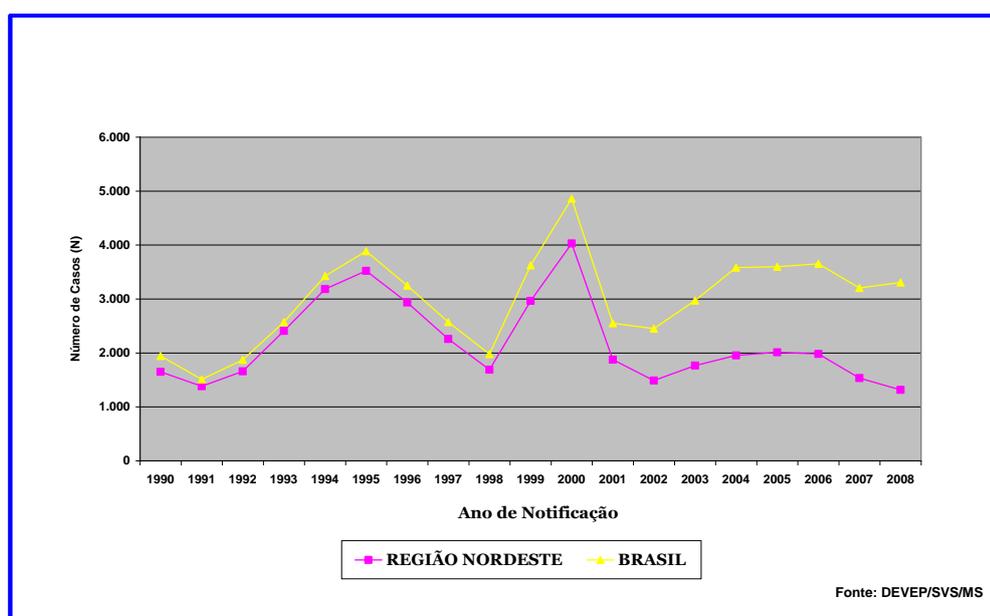


FIGURA 2 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, região Nordeste e Brasil, 1990-2008.

Fonte: Brasil (2009).

No Brasil, no período de 1990 a 2008, foram notificados 48.149 casos de LV, 4.236 dos quais no estado de Minas Gerais. Este número é certamente subestimado, considerando-se as falhas e as dificuldades inerentes à notificação compulsória da doença em nosso país (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2007). O número de casos vem crescendo ano após ano, culminando, em 2004, com o total de 581 episódios e tornando Minas Gerais o estado com o mais alto número de casos registrados da doença no país (FIG. 3).

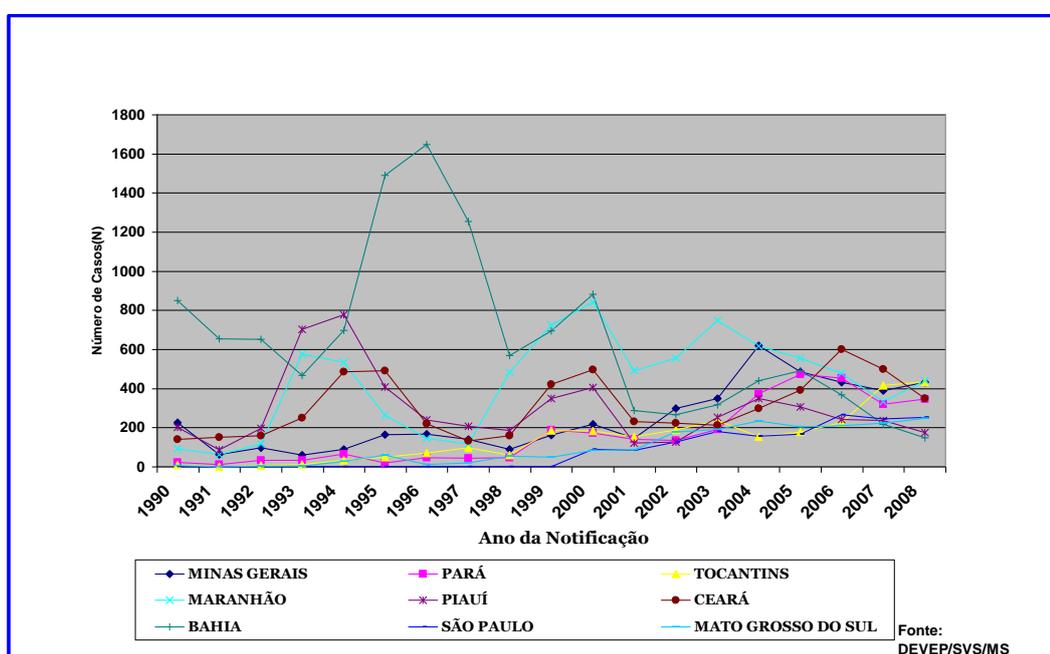


FIGURA 3 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, unidades federativas, Brasil, 1990-2008.

FONTE: Brasil (2009).

No Brasil, a leishmaniose visceral é doença endêmica, com registro de surtos frequentes. Inicialmente, sua ocorrência estava limitada a áreas rurais e a pequenas localidades urbanas, mas atualmente encontra-se em franca expansão para grandes centros. A partir de 1980, epidemias foram notificadas em cidades do Nordeste e avançaram para regiões do Centro-Oeste, Sul e Sudeste, possivelmente como consequência da migração de pessoas e seus animais domésticos, possíveis reservatórios da doença, de áreas endêmicas para não endêmicas, causando por vezes surtos, pela presença de susceptíveis (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990; JERONIMO *et al.*, 1994; OLIVEIRA *et al.*, 2001 e

2006; PEDROSA; DA ROCHA, 2004). As condições que propiciaram a urbanização e periurbanização da leishmaniose no Brasil relacionam-se possivelmente às profundas transformações ambientais antrópicas como o desmatamento que favorece a adaptação e formação de novos criadouros de flebotomíneos, agravadas pelas condições precárias de saneamento decorrentes do crescimento desordenado das cidades, que permitiram o contato com os ciclos silvestre e urbano da LV. Por outro lado, o êxodo rural intenso nas últimas décadas, assentamentos em condições inadequadas de saúde e saneamento e a abundância de reservatórios caninos no peridomicílio facilitaram o contato de pessoas susceptíveis com o parasito (ARIAS; MONTEIRO; ZICKER, 1996; BRASIL, 2006a; COSTA *et al.*, 2005; LAINSON; RANGEL, 2005; SILVA *et al.*, 1997).

A leishmaniose visceral está distribuída em 27 estados da Federação, atingindo as cinco regiões brasileiras. Os níveis endêmicos têm se mantido elevados (WERNECK *et al.*, 2002). Nos últimos 10 anos, a média anual de casos de leishmaniose visceral foi de 3.383 casos; e a incidência, de 2,0 casos por 100 mil habitantes (FIG. 4).

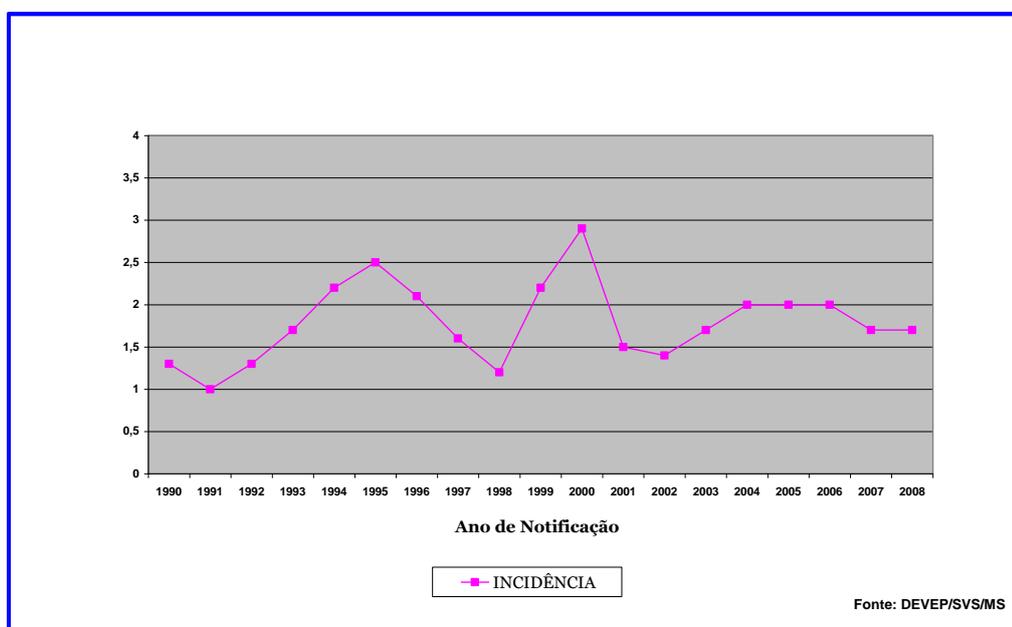


FIGURA 4 – Incidência de leishmaniose visceral, Brasil, 1990-2008.

FONTE: Brasil (2009).

A letalidade da LV no Brasil apresenta tendência crescente, com oscilação

em estudos variando entre sete e 13,3% (CAVALCANTE, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2006; REY *et al.*, 2005). A avaliação em todo o território nacional a partir de 2000 mostrou aumento gradativo nas taxas de letalidade pela LV (FIG. 5).

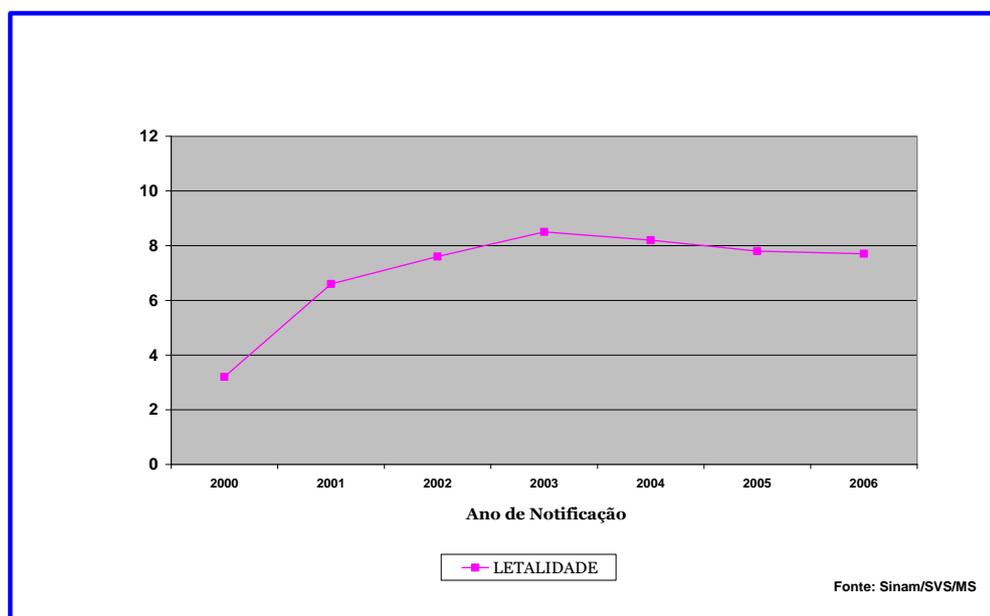


FIGURA 5 – Letalidade de leishmaniose, Brasil, 2000-2006.

FONTE: Brasil (2009).

A LV predomina em crianças nos primeiros anos de vida e associa-se à expressiva morbidade e elevado número de óbitos (GRECH *et al.*, 2000; MINODIER *et al.*, 2005; PEDROSA; DA ROCHA, 2004; SILVA; STEWART; COSTA, 2005; REY *et al.*, 2005; CARVALHO, 2005). A razão de mais susceptibilidade em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição, tão comum nas áreas endêmicas, além de mais exposição ao vetor no peridomicílio (ANSTEAD *et al.*, 2001). Em estudos experimentais, foi verificado que o número de formas amastigotas de *Leishmania donovani* no baço de hamsters jovens era significativamente mais elevado nos primeiros dias após a infecção quando comparado ao grupo de animais adultos (SINGH *et al.*, 2007).

A distribuição da doença entre os gêneros é semelhante durante a infância (EVANS *et al.*, 1992; OLIVEIRA *et al.*, 2006; PEDROSA; DA ROCHA, 2004). Apesar da importância epidemiológica e de não totalmente esclarecido, a literatura aponta predomínio em homens a partir da adolescência. A

vulnerabilidade da infecção nos homens, nessa faixa etária, estaria relacionada aos hábitos de vida, com sua maior permanência fora do domicílio e com maior superfície corporal exposta (CALDAS *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Em Montes Claros, o primeiro caso autóctone foi notificado em 1975. Desde então, crescente número de casos tem sido diagnosticado e a cada ano constata-se a expansão da doença em todo o norte de Minas Gerais. A Gerência Regional de Saúde (GRS) de Montes Claros/SES-MG possui 53 municípios e apresentou importante epidemia de LV em 2004, assim como observado em Minas Gerais (RESENDE *et al.*, 2009).

Nos anos subsequentes a 2004, a GRS de Montes Claros trabalhou sob a ótica de organização prévia dos serviços e com planejamento direcionado para controle *in loco*, respeitando as áreas de risco de LV dentro de cada município, ou seja, de acordo com o perfil de transmissão, buscou dar apoio à realização das atividades de campo e ampliar as ações relativas ao controle sobre o reservatório canino, manejo ambiental e combate ao vetor. Essas ações foram realizadas de maneira integrada e contínua de 2004 a 2008 pelos municípios e permitiram marcante redução do número de casos (FIG. 6).

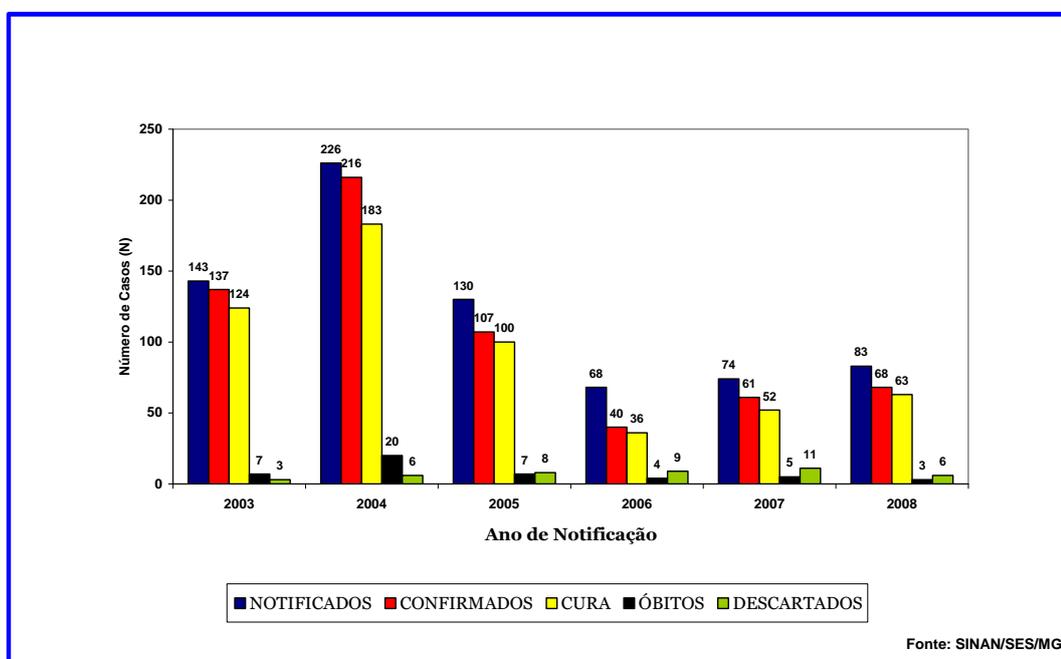


FIGURA 6 – Casos humanos confirmados de leishmaniose visceral, Gerência Regional de Saúde de Montes Claros, SES/MG, 2003-2008.

SES – Secretaria Estadual de Saúde.

FONTE: Resende *et al.* (2009).

2.3 Etiologia da leishmaniose visceral

O agente etiológico é um protozoário da família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania* e complexo *donovani* (*d*). Na posição taxonômica, pertence ao filo *Sarcomastigophora* e ordem *Cinetoplastida*. As espécies do complexo *donovani* são morfológicamente indistinguíveis, mas podem ser identificadas por critérios genotípicos e fenotípicos. Existem três espécies mais importantes causadoras da doença no homem: *Leishmania* (*L.*) *chagasi*, *Leishmania* (*L.*) *donovani* e *Leishmania* (*L.*) *infantum* (SINGH, 2006). Estudos recentes propõem nova taxonomia na qual *L. donovani* (sinônimo *Leishmania archibaldi*) e *L. infantum* (sinônimo *L. chagasi*) seriam as únicas espécies reconhecidas do complexo *donovani*. A espécie *L. donovani* seria prevalente no leste da África, Índia e parte do Oriente Médio e a espécie *L. infantum* seria prevalente na Europa, norte da África, América Central e do Sul (LUKES *et al.*, 2007).

2.4 Morfologia e biologia das *Leishmanias*

As *Leishmanias* são parasitos intracelulares obrigatórios, que se reproduzem dentro do sistema fagocítico mononuclear dos mamíferos suscetíveis (BADARÓ; DUARTE, 2005).

O ciclo de vida da *L. donovani* tem duas formas distintas:

- As formas amastigotas, que em geral são arredondadas, medem 3 a 6 μ de diâmetro e não têm o flagelo exteriorizado, multiplicando-se exclusivamente dentro dos vacúolos de macrófagos de mamíferos por divisão simples.
- As formas promastigotas têm forma losangular adelgada de 10-15 μ , com longo flagelo na extremidade, bastante móvel, presentes no trato digestivo de vetores invertebrados.

2.5 Ciclo evolutivo das *Leishmanias*

Em organismo de mamíferos e acidentalmente no homem, as formas

amastigotas se multiplicam nos macrófagos, atingindo dezenas de parasitos em uma única célula, até destruí-la. Os protozoários livres são, então, ingeridos pelos flebótomos ao sugarem os mamíferos infectados. No tubo digestivo do flebótomo, por uma série de transformações, no epitélio da parede do intestino do inseto, evolui para a forma promastigota, que migra até a probóscida do inseto.

Durante o ato da picada, o flebótomo (fêmea) regurgita formas promastigotas do parasito presentes no seu tubo digestivo, fechando-se, assim, o ciclo biológico desses protozoários (WHO, 1990). Juntamente com as *Leishmanias* regurgitadas, esses insetos inoculam saliva contendo peptídeos inflamatórios potentes, responsáveis por reação inflamatória imediata e atração de células fagocíticas para o local (THEODOS; RIBEIRO; TITUS, 1991). As formas promastigotas, uma vez aderidas à membrana do macrófago, são fagocitadas, perdem o flagelo dentro dos vacúolos parasitóforos, fundem-se aos lisossomas e iniciam a sua replicação.

A interação dos promastigotas com os macrófagos, que ocorre no início da infecção, e a sua influência no padrão de resposta da célula T deprimindo a ativação macrofágica têm sido amplamente estudadas. Diversos receptores e substâncias interativas têm sido identificados (ETGES; BOUVIER; BORDIER, 1986; WILSON *et al.*, 1992).

Na superfície do parasito, duas moléculas importantes foram identificadas como essenciais para o acoplamento do parasito ao macrófago: uma protease neutra à glicoproteína 63 (gp63) e uma lipofosfoglicose (LPG) (ETGES; BOUVIER; BORDIER, 1986).

A resposta imunológica em pacientes com LV é caracterizada pela expansão do padrão linfócitos T-*helper* (Th)2, produzindo quantidades elevadas de IL-10 e IL-4, em detrimento ao padrão Th1, com redução de interferon-gama e IL-2. As células *natural killer* (NK), que contribuem para a imunidade como primeira linha de defesa, a partir da liberação precoce de citocinas (interferon-gama) e direcionando a resposta imunológica para Th1, estão suprimidas nos pacientes com LV, sendo a glicoproteína 63 (gp63) um importante agente desse efeito supressivo (LIEKE *et al.*, 2008; MALLA; MAHAJAN, 2006).

A produção aumentada de citocinas durante a progressão da infecção estimula a ativação policlonal de linfócitos B resultando na produção de grande quantidade de imunoglobulinas, principalmente IgG e IgM, específicas e

inespecíficas a vários tipos de epítomos diferentes (BADARÓ; DUARTE, 2005).

A infecção pelo *L. donovani* pode resultar em três tipos de resposta do organismo: a) reação local com destruição do parasito fagocitado; b) fagocitose por histiócitos e interação parasito-hospedeiro, com persistência do parasito no organismo de forma latente por tempo indeterminado; c) fagocitose e multiplicação dos parasitos dentro dos macrófagos, com disseminação para o sistema retículo-endotelial (SRE), determinando, na dependência de fatores de risco associados, um espectro de doença variável, desde formas oligossintomáticas (subclínicas) até a síndrome completa ou calazar propriamente dito (BADARÓ; DUARTE, 2005).

Em áreas endêmicas, as pessoas infectadas podem ou não desenvolver os sinais e sintomas clássicos de LV. A capacidade de produzir IL-2 e interferon-gama (resposta Th1) está associada a formas assintomáticas ou infecção subclínica com cura espontânea. Ao contrário, em indivíduos cujos linfócitos não proliferam e, portanto, não produzem interferon-gama quando estimulados por antígenos da *Leishmania*, será desenvolvida forma aguda de LV ou infecção subclínica, que irá progredir para a forma clássica da doença (MALLA; MAHAJAN, 2006).

2.6 Reservatório

No Brasil, os mais importantes reservatórios são o cão (*Canis familiaris*), a raposa (*Dusycion vetulus*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*), que agem como mantenedores do ciclo da doença. Os cães são relatados como principal reservatório peridoméstico parasitário (CARVALHO *et al.*, 2002; FALQUETO *et al.*, 2009). O homem também pode ser fonte de infecção, mas o seu verdadeiro papel na transmissão não está totalmente definido (COSTA *et al.*, 2000 e 2005). Os canídeos apresentam intenso parasitismo cutâneo, o que permite fácil infecção do mosquito, e, por isto, são os mais importantes elos na manutenção da cadeia epidemiológica (FUNASA, 2010). Os vetores são flebotomíneos e, no Brasil, duas espécies estão relacionadas com a transmissão da doença: *Lutzomyia Longipalpis* e *Lutzomyia Cruzi* (LAINSON; RANGEL, 2005).

2.7 Patologia da leishmaniose visceral

A LV é uma doença que se caracteriza pelo comprometimento do sistema retículo-endotelial (SRE), onde os parasitos permanecem, multiplicam-se e disseminam-se. Reagindo ao parasitismo, o SRE exhibe hipertrofia e hiperplasia. Além da reatividade do SRE, o interstício dos diferentes órgãos também participa de maneira importante no processo, com modificações dos seus componentes celulares, fibrilares, da matriz extracelular, além do infiltrado inflamatório (linfócitos, plasmócitos) e reatividade vascular (BADARÓ; DUARTE, 2005).

O fígado encontra-se sempre aumentado de volume e, à microscopia, veem-se hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer, cujo citoplasma pode conter formas amastigotas do parasito. Observam-se também focos de infiltrado linfoplasmocitário intralobular com conseqüente aumento dos espaços periportais e preservação da arquitetura hepática. Os hepatócitos apresentam graus discretos a moderados de tumefação, esteatose macro e microgoticular com discreta atividade regenerativa (DUARTE; CORBETT, 1987; EL HAG *et al.*, 1994; KHALDI *et al.*, 1990). Os espaços de Disse estão aumentados de tamanho devido à exacerbação da trama reticulínica e proliferação das fibras colágenas. Com doença de evolução mais prolongada pode ocorrer fibrose intralobular difusa isolando os hepatócitos e espaços de Disse, podendo evoluir com hipertensão porta e insuficiência hepática, que, entretanto, são reversíveis com o tratamento (CORBETT; DUARTE; BUSTAMANTE, 1993). Alguns pacientes persistem com hepatomegalia residual após tratamento, provavelmente secundária à manutenção da ativação das células de Kupffer e à fibrose peri-hepatócitos (DUARTE *et al.*, 2009). O acometimento hepático grave na LV tem sido descrito (ASHKAN; RAHIM, 2008; BARANWAL; MANDAL; SINGH, 2007; KHALDI *et al.*, 1990). A infecção hepática é usualmente auto-limitada com resposta inflamatória granulomatosa mediada pelo sistema fagocítico mononuclear envolvendo as células de Kupffer, monócitos, CD4, CD8 e linfócitos T (EL HAG *et al.*, 1994; KHALDI *et al.*, 1990). Base genética tem sido proposta como explicação para o curso da doença (MALLA; MAHAJAN, 2006).

O baço apresenta parasitismo intenso com hipertrofia e hiperplasia das células do sistema fagocítico mononuclear. Os sinusoides esplênicos exibem intensa congestão e os cordões de Bilroth, plasmocitose importante. A polpa

branca sofre diminuição do número de linfócitos, principalmente nas áreas T-dependentes. O controle do crescimento das *Leishmanias* é perdido e evolução para patologia destrutiva é a norma. Focos de material amiloide podem ser ocasionalmente vistos nesses locais (KARP *et al.*, 1993; MALLA; MAHAJAN, 2006; STANLEY; ENGWERDA, 2007; VERESS *et al.*, 1977).

Sintomas pulmonares são frequentes, sendo observados em mais de 75% dos pacientes com LV e surgem no início da doença. Na primeira metade do século passado esses sintomas eram atribuídos a complicações bacterianas, compressão do nervo vago por esplenomegalia e pela hipoalbuminemia com leve edema pulmonar (ALENCAR, 1959; ANDRADE; CARVALHO, ROCHA, 1990; KADIVAR *et al.*, 2000; PRATA, 1957), mas pneumonite intersticial foi reportada em autópsia de paciente com LV (ANDRADE, 1959). O acometimento pulmonar na LV foi registrado em estudos histopatológicos e ultraestruturais usando modelos animais, que informaram que as alterações pulmonares na LV ocorrem em três fases distintas caracterizadas como exsudativa, celular e fibrótica, envolvendo principalmente o septo interalveolar, com participação de células mononucleares intersticiais e inclusões lipídicas e com envolvimento mínimo dos brônquios e alvéolos (DUARTE *et al.*, 1989). Macroscopicamente, os pulmões estão aumentados de volume e congestos. Os septos interalveolares estão espessados devido ao infiltrado inflamatório, constituído principalmente de linfócitos, macrófagos e plasmócitos. As células intersticiais estão aumentadas de tamanho devido à presença de vacúolos de gordura, existindo também discreto edema, com congestão dos capilares septais. As *Leishmanias* são visualizadas em somente 30% dos casos, entretanto, a imuno-histoquímica revela farta deposição de material antigênico do parasito no interstício septal e no citoplasma dos macrófagos (RASO; SIQUEIRA, 1964). Mais recentemente, estudo avaliando a resposta imune em necropsia de pacientes com LV, a pneumonite intersticial foi destacada como um processo inflamatório com padrão Th2 (TUON *et al.*, 2009), o que aumenta a chance de infecção bacteriana secundária e é consistente com o acometimento de outros órgãos.

Alterações renais acometem significativa proporção dos pacientes, mas tendem a ser leves e reversíveis após o tratamento (DUTRA *et al.*, 1985). Os rins apresentam nefrite intersticial com infiltrado inflamatório intersticial à custa de macrófagos e plasmócitos, principalmente ao redor dos pequenos vasos do córtex

renal (DAHER *et al.*, 2008). As *Leishmanias* também são de visualização difícil, embora exista grande quantidade de material antigênico do parasito no interior dos macrófagos e na matriz extracelular do interstício. O comprometimento glomerular é menos intenso que o intersticial e mostra hipertrofia e hiperplasia das células mesangiais, com espessamento da matriz. A membrana basal glomerular geralmente está preservada (BRITO *et al.*, 1975). Contudo, síndrome nefrítica aguda (SALGADO-FILHO; FERREIRA; COSTA, 2003) e insuficiência renal foram encontradas (CARAVACA *et al.*, 1991).

As alterações identificadas no trato gastrointestinal são mais evidentes no intestino delgado, que apresenta importante comprometimento da mucosa jejunal, caracterizada por infiltrado inflamatório formado por macrófagos densamente parasitados, plasmócitos e linfócitos. Estão presentes também edema, alargamento das vilosidades e vasos linfáticos intestinais sem alteração da arquitetura do órgão (MUIGAI *et al.*, 1983).

Em relação ao comprometimento cardíaco, existem raros trabalhos na literatura. Morais *et al.* (1988) estudaram os aspectos anatomopatológicos de 16 corações obtidos de necropsia de pacientes falecidos devido à LV. As alterações histológicas foram mais proeminentes no miocárdio, porém nunca em grau intenso, e consistiram de edema, infiltração linfocitária, necrose focal e proliferação dos miócitos de Anitschkow. Mais recentemente, em ensaio clínico realizado em Montes Claros com 168 crianças com leishmaniose visceral, 20,2% tinham derrame pericárdico ao diagnóstico da doença (CARVALHO, 2005).

Fagócitos mononucleares infectados são ainda encontrados na medula óssea, linfonodos, pele, intestino delgado e outros órgãos (WILSON *et al.*, 2005). No interior das células, os amastigotas se replicam por divisão binária, eventualmente rompendo a célula hospedeira e disseminando-se para outras células.

2.8 Quadro clínico

A infecção pela *L. chagasi* caracteriza-se por amplo espectro clínico, que pode variar desde as manifestações clínicas discretas até formas clínicas com manifestações moderadas a graves que, se não tratadas, podem levar o paciente à morte (BERMAN, 1997; HERWALDT, 1999; ZIJLSTRA *et al.*, 1991).

2.8.1 Forma assintomática

As formas assintomáticas são aquelas em que não há evidência de manifestações clínicas, sendo mais frequentes em áreas endêmicas. O diagnóstico é feito a partir de exames sorológicos. Inquéritos epidemiológicos em áreas endêmicas demonstram elevada taxa de indivíduos sorologicamente positivos sem evidências da doença (BADARÓ *et al.*, 1985).

2.8.2 Forma “subclínica” ou oligossintomática

Nas áreas endêmicas, esta é a forma mais frequente da doença. A *Leishmania* pode ser encontrada nos macrófagos teciduais, nos pulmões, intestino, linfonodos e, sobretudo, nos órgãos hematopoiéticos. A forma oligossintomática caracteriza-se por sintomas inespecíficos, tais como febrícula, tosse seca, inapetência, diarreia, sudorese, adinamia persistente e ausência de ganho de peso nas crianças menores, associada à discreta visceromegalia. Em geral, o baço é impalpável e o fígado está pouco aumentado. Essa forma pode evoluir para cura espontânea em quase 75% dos casos. Desnutrição e baixa idade são fatores que favorecem a evolução para a doença clinicamente manifesta (BADARÓ *et al.*, 1986a). Em estudo de coorte no Maranhão, a forma subclínica de LV ficou caracterizada com a associação de febre, hepatomegalia, hiperglobulinemia e aumento da hemossedimentação (GAMA *et al.*, 2004).

2.8.3 Forma aguda

A forma aguda da leishmaniose visceral envolve febre alta, tosse, diarreia acentuada, com hepatoesplenomegalia pouco expressiva. As alterações hematológicas são discretas. A história não ultrapassa dois meses de evolução. A característica marcante é a elevação de globulinas com grande quantidade de anticorpos específicos imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) anti*Leishmania*. O encontro de parasito no mielograma não é tão habitual como nos casos de calazar clássico. Todavia, o parasitismo esplênico e hepático é intenso (BADARÓ;

DUARTE, 2005).

2.8.4 Forma clássica

As características clínicas do calazar clássico são típicas. Em geral, é doença de evolução prolongada. A sintomatologia inicial é insidiosa e inespecífica, com febre, diarreia, adinamia, prostração, mal-estar geral, tosse seca, palidez, emagrecimento progressivo e esplenomegalia discreta (DESJEUX, 1996). A desnutrição tem sido descrita como fator de risco para a aquisição da LV, especialmente em crianças vivendo em áreas endêmicas (ANSTEAD *et al.*, 2001; BADARÓ *et al.*, 1986b; CALDAS *et al.*, 2002; CERF *et al.*, 1987; DYE; WILLIAMS, 1993; HARRISON *et al.*, 1986; MACIEL *et al.*, 2008). Alguns estudos definiram que os pacientes desnutridos têm pior prognóstico, elevada letalidade e alto índice de complicações, como infecções bacterianas (CAVALCANTE, 2007; COLLIN *et al.*, 2004; CUNHA *et al.*, 1995; PASTORINO *et al.*, 2002; REY *et al.*, 2005; SEAMAN *et al.*, 1996).

A febre não possui características especiais, podendo ser intermitente ou contínua. Sangramento é incomum no início, porém podem ocorrer manifestações hemorrágicas (epistaxes, petéquias, sangramento gengival). Essa fase dura duas a seis semanas. O período de incubação é impreciso. O início insidioso e a falta de especificidade dos sintomas iniciais, acrescida do nível cultural insuficiente das populações nas áreas endêmicas, impossibilitam precisar o início da doença. Todavia, alguns estudos de campo sugerem períodos variáveis de três a oito meses (PISCOPO; MALLIA AZZOPARDI, 2007), havendo informações excepcionais de menos de 10 dias (MALLA; MAHAJAN, 2006; MANSON-BAHR; APTED, 1982; PEARSON; SOUSA, 1995). Nos casos agudos, pode ter início abrupto, com febre alta.

Com o evoluir da doença, os sintomas tornam-se determinantes, caracterizando o período de estado da infecção. Nessa fase, o quadro clínico é exuberante, com febre, tosse, diarreia, náuseas, vômitos, dispneia de esforço, cefaleia, zumbido, mialgia, artralgia, adinamia, palidez, aumento do volume abdominal, dor no hipocôndrio direito, dor lombar, emagrecimento progressivo, queda de pelos, cabelos ressecados e foscos. Hepatoesplenomegalia é

observada em praticamente todos os casos, sendo a esplenomegalia mais exuberante e significativa que a hepatomegalia (BHATTACHARYA; SUR; KARBWANG, 2006; CARVALHO, 2005; CAVALCANTE, 2007; JERONIMO *et al.*, 1994; OLIVEIRA *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 1997). O baço pode atingir grandes proporções que, em alguns casos, ultrapassa a cicatriz umbilical (BADARÓ; DUARTE, 2005). A hepatomegalia e esplenomegalia são mais acentuadas nos pacientes com mais tempo de duração da doença (PEDROSA; DA ROCHA, 2004).

O aumento dos linfonodos é muito frequente na LV do Velho Mundo (BABIKER *et al.*, 2007; RATHORE; BUKSH; HASSAN, 1996; ZIJLSTRA *et al.*, 1991). No Brasil, alguns autores referiram altas prevalências de linfadenomegalia (ALENCAR, 1959; DAHER *et al.*, 2008; PASTORINO *et al.*, 2002; PRATA, 1957), enquanto outros não fizeram referência a aumento dos linfonodos (CARVALHO, 2005; CAVALCANTE, 2007; GUERRA *et al.*, 2004; PASTORINO *et al.*, 2002; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; SILVA *et al.*, 1997 e 2001). Derrame pericárdico leve, sem comprometimento da função cardíaca, sem repercussão hemodinâmica e com resolução espontânea foi verificado em quatro de 14 pacientes com LV, associado a acentuada parasitemia (SHRIVASTAVA *et al.*, 2007). É comum o retardo da puberdade e de amenorreia.

No período final, os pacientes estão gravemente enfermos, com febre contínua, exacerbação das alterações presentes no período de estado e comprometimento mais intenso do estado geral. São muito comuns níveis críticos de hemoglobina (5-6 g%), dispneia aos mínimos esforços, sopro sistólico multifocal e insuficiência cardíaca congestiva. A pancitopenia periférica com globulinas muito elevadas é a regra nesses pacientes que, em geral, não respondem prontamente ao tratamento habitual (DIETZE; CARVALHO, 2003).

Nas duas últimas décadas a LV foi reconhecida como importante doença oportunista em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e mudou a história natural da LV. A infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolver LV nas áreas endêmicas, reduz a resposta terapêutica e aumenta consideravelmente a probabilidade de recidivas. A coinfeção LV/HIV foi notificada pela primeira vez em 1985, com número de casos aumentando rapidamente e, atualmente é descrita em pelo menos 35 países (ALVAR *et al.*, 2008; WHO, 2007).

2.8.5 Forma grave

As complicações infecciosas e as hemorragias são os principais fatores de risco de morte na LV (OLIVEIRA *et al.*, 2006; PASTORINO *et al.*, 2002; WERNECK *et al.*, 2003). No Brasil, Werneck indentificou como marcador de mau prognóstico a presença de anemia grave, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia (WERNECK *et al.*, 2003) e não foi observado associação com maior duração da doença (REY *et al.*, 2005). No Sudão, observou-se que pacientes com idade inferior a dois anos, duração da doença de cinco meses ou mais, associada à desnutrição, anemia, diarreia, vômitos, sangramento ou grande esplenomegalia apresentaram maiores riscos de morrer em decorrência de LV (COLLIN *et al.*, 2004; SEAMAN *et al.*, 1996).

A frequência de infecções bacterianas na LV varia de 11% a 60% (ANDRADE; CARVALHO; ROCHA, 1990; CARVALHO, 2005; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2006; PEDROSA; DA ROCHA, 2004; REY *et al.*, 2005) na literatura nacional e pode ser a primeira manifestação da LV (GARCÉS *et al.*, 1990). Diversas formas de apresentação dessas infecções foram mencionadas, mas as infecções respiratórias e urinárias, parecem ser as mais importantes (ANDRADE; CARVALHO; ROCHA, 1990; BARATI *et al.*, 2008; KADIVAR *et al.*, 2000).

A incidência das manifestações hemorrágicas varia, em estudos realizados em diversas regiões, de 7,1% a 28,2% (CAVALCANTE, 2007; GUERRA *et al.*, 2004; LITA *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2006; PASTORINO *et al.*, 2002; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004; RATHORE; BUKSH; HASSAN, 1996; REY *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2001; SINGH *et al.*, 1999; THAKUR, 1984) e podem ser mais frequentes em lactentes com menos de um ano de idade (REY *et al.*, 2005). Algumas pesquisas, apesar de citarem trombocitopenia na maior parte dos pacientes, não ressaltam sangramentos (HARMS; SCHÖNIAN; FELDMEIER, 2003; TANIR; ÖZKAN; DAĞLAR, 2006). Equimoses, epistaxes, petéquias, sangramentos digestivos e de mucosas gengivais podem ocorrer isoladamente ou em associação e podem ocasionar complicações graves, com choque seguido de morte (KOTWAL *et al.*, 2000). A coagulação intravascular disseminada tem sido identificada como uma rara complicação da LV (MISHRA *et al.*, 2004).

A identificação precoce dos marcadores de mau prognóstico em pacientes

com diagnóstico de LV é de fundamental importância, uma vez que poderão ser iniciadas ações de profilaxia ou tratamento das possíveis complicações e, conseqüentemente, diminuição da mortalidade (BRASIL, 2006a). Segundo o Manual de Normas e Condutas para LV grave, do Ministério da Saúde, deve ser considerado grave todo paciente de LV com idade inferior a seis meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, comorbidades (inclusive infecção bacteriana) ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado e sinais de toxemia. A probabilidade de evolução para situações de gravidade será verificada por sinais de alerta. Esses sinais são definidos com características indicativas de gravidade potencial e incluem as crianças com idades entre seis meses e um ano e os adultos com idades entre 50 e 65 anos, recidiva, diarreia, vômitos, infecção bacteriana suspeita ou febre há mais de 60 dias (BRASIL, 2006b).

Costa avaliando os fatores preditivos de gravidade da LV em estudo de coorte hospitalar composto por 883 pacientes encontrou como principais sinais, sintomas e síndromes associados à morte: icterícia, vômitos, diarreia, edema, adinamia, anorexia, tosse, infecções bacterianas e sangramentos. A LV foi especialmente grave em lactentes e adultos e a maior parte dos pacientes com desfecho letal apresentou ativação clínica ou sub-clínica da coagulação e níveis mais altos de IL-6 e IFN-g (COSTA, 2009).

2.9 Diagnóstico laboratorial

2.9.1 Testes hematológicos e bioquímicos

Os achados laboratoriais exibem muitas alterações: a velocidade de hemossedimentação (VHS) é elevada e a hemoglobina está, em geral, abaixo de 10g%. A anemia pode ser normocítica e normocrômica (PRATA, 1957), microcítica e hipocrômica (AL-JURAYYAN *et al.*, 1995; GRECH *et al.*, 2000; SINGH *et al.*, 1999) ou megaloblástica (SINHA *et al.*, 2006), muito intensa e levar à descompensação hemodinâmica (QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004). O leucograma revela leucopenia com neutropenia, eosinófilos ausentes, monocitose e quase sempre linfocitose relativa. As plaquetas estão, em geral, abaixo de 150

mil células/mm³ e, nos casos graves, chegam a menos de 40 mil. Os testes de coagulação estão normais ou com discreta alteração (AL-JURAYYAN *et al.*, 1995; KOTWAL *et al.*, 2000; MISHRA *et al.*, 2004; SINGH *et al.*, 1999). As proteínas plasmáticas mostram significativas alterações com padrões marcantes, vistos na eletroforese de proteínas com acentuada hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia.

Múltiplos fatores provavelmente estão envolvidos na gênese desses achados, como hiperesplenismo, resposta imune e deficiências nutricionais (KOTWAL *et al.*, 2000). Dentre os testes bioquímicos, as provas de função e alterações hepáticas estão anormais, com variações na intensidade, na dependência de mais ou de menos comprometimento hepático. As transaminases estão aumentadas quase sempre duas vezes em relação aos valores normais, as bilirrubinas discretamente elevadas e a atividade protrombínica entre 60 e 80%. Os eletrólitos estão normais e em alguns pacientes verificam-se alterações urinárias como proteinúria e hematúria, que refletem comprometimento renal do calazar (BADARÓ; DUARTE, 2005).

2.9.2 Testes imunológicos

Os testes sorológicos são métodos indiretos de detecção do parasito e, devido à sua praticidade, devem preceder, sempre que possível, os métodos parasitológicos, podendo até, em algumas situações, substituí-los. Nos dados clínicos e laboratoriais, a sorologia reagente praticamente confirma o diagnóstico de calazar. Entretanto, um teste reagente na ausência de manifestações clínicas sugestivas não autoriza o início do tratamento (WHO, 1990).

No Brasil, as técnicas mais usadas são a imunofluorescência indireta (RIFI) e os ensaios imunoenzimáticos (*enzyme-linked immunoabsorbent assay* - ELISA, imunocromatografia). A RIFI apresenta sensibilidade de 87 a 100% e especificidade de 77 a 100% e, apesar de ser menos sensível que o ELISA, é o método mais utilizado no Brasil por estar disponível gratuitamente na maioria das regiões endêmicas, por meio do Programa de Leishmanioses do Ministério da Saúde (WHO, 2009a).

Os métodos imunodiagnósticos que detectam anticorpos ou antígenos são úteis em situações em que não foi possível detectar o parasito. Os testes baseados em antígenos são mais específicos que os baseados em anticorpos e são promissores para casos em que a produção de anticorpos é insuficiente, como em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (SUNDAR *et al.*, 2002a, 2002b), além de apresentar bom valor prognóstico, com utilidade no acompanhamento do tratamento (COLMENARES *et al.*, 1995). Vários métodos imunodiagnósticos baseados na detecção de anticorpos, como difusão em gel, reação de fixação de complemento, teste de hemaglutinação indireta, teste indireto de anticorpos fluorescentes e contraímuno-eletoforese, têm sido alvo de progressivos aperfeiçoamentos, mas ainda apresentam limitações relacionadas à sensibilidade e à especificidade (SUNDAR *et al.*, 2002a, 2002b).

O teste de aglutinação direta (DAT) é simples e de baixo custo, com sensibilidade e especificidade entre 70 e 100% (PEDRAS *et al.*, 2008) e tem se mostrado útil como primeiro instrumento diagnóstico em área endêmica (BOELAERT *et al.*, 2004). Os testes imunocromatográficos são de fácil execução e interpretação, não necessitam de infraestrutura laboratorial, não exigem laboratoristas especializados e são hoje promissores no diagnóstico rápido em áreas endêmicas onde o acesso às técnicas laboratoriais é dificultado. A sensibilidade e a especificidade do teste em diversos estudos têm sido acima de 98% (BERN *et al.*, 2000; SUNDAR *et al.*, 1998a).

Recentemente, antígenos recombinantes *39-amino-acido-repeat recombinant antigen leishmain* - (rK39), definidos como espécie-específicos para *L. chagasi*, têm sido empregados em testes rápidos imunocromatográficos, para diagnóstico de campo (BOELAERT *et al.*, 2007). O teste rK39 Elisa exibiu excelente sensibilidade (93-100%) e especificidade (97-98%) em muitos países endêmicos. O teste foi desenvolvido em formatos imunocromatográficos ou *dipstick*, adequados para trabalhos de campo. Metanálise atual incluindo 13 estudos de validação com rK39 imunocromatográfico salientou sensibilidade e especificidade estimadas em 93,9 e 95,3%, respectivamente (CHAPPUIS *et al.*, 2007). Estudo multicêntrico com teste comercial para detecção de anticorpo contra o antígeno rK39 da *L. chagasi* realizado no Brasil apurou sensibilidade de 93% e especificidade de 97% (ASSIS; BRAGA; PEDRA, 2008), abrindo perspectiva para o diagnóstico rápido, de fácil realização e interpretação. O teste

rápido imunocromatográfico utilizando o antígeno rK39 foi também utilizado em estudo para o diagnóstico de LV assintomática em áreas endêmicas, com sensibilidade de 88,9% (ROMERO *et al.*, 2009).

A utilização da biologia molecular tem permitido a detecção de ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasito através de sondas específicas ou utilização de técnicas de *preliminary chain reaction* (PCR) em tecidos de biópsia ou em leucócitos de sangue periférico de pacientes com infecção pela *L. donovani*, mostrando alta sensibilidade (92,3%) e especificidade (97,5%) (BRUSTOLONI *et al.*, 2007), podendo ser usada tanto em imunocompetentes quanto em imunocomprometidos (ANTINORI *et al.*, 2007). Entretanto, essa técnica permanece complexa e cara e está restrita a poucos hospitais-escola e centros de referência (WHO, 2009a).

2.9.3 Diagnóstico parasitológico

A demonstração do parasito na leishmaniose visceral por métodos diretos ou isolamento por cultivo pode ser feita em esfregaços de medula óssea e aspirado esplênico. Os parasitos também podem ser detectados no material de biópsia hepática ou de linfonodos, mas com menos sensibilidade (ZIJLSTRA *et al.*, 1992).

2.9.3.1 Método direto

No sangue periférico, as formas amastigotas podem ser visualizadas em 30% dos pacientes com calazar, utilizando-se a coloração básica de Romanovsky (Giemsa, Wright, Leishman ou Diff Quick). A sensibilidade do exame microscópico direto no aspirado de medula óssea varia de 52 a 85%, entretanto, no aspirado esplênico, varia de 93,1 a 98,7% (WHO, 2009a).

2.9.3.2 Método de cultura

Os métodos de cultivo *in vitro* em meios especiais apresentam positivities superiores a 60% na maioria dos casos. Os meios de Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) são os mais apropriados. Em geral, a positividade se verifica entre cinco e 15 dias, devendo as culturas ser guardadas até 30 dias da inoculação. O isolamento *in vivo* é feito preferencialmente em *hamsters* (*Mesocricetus auratus*), que são os animais suscetíveis de escolha (WHO, 1990). Decorridos 3-6 meses, estes exibem sinais sugestivos de leishmaniose animal, sendo os parasitos demonstrados com facilidade no baço e fígado. A cultura do parasito é exame caro e demorado. Seu emprego é, portanto, restrito a hospitais de referência e a centros de pesquisa (WHO, 2009a).

2.10 Tratamento da leishmaniose visceral

Os compostos antimoniais pentavalentes foram introduzidos no tratamento da leishmaniose na década de 40 e, desde então, têm sido considerados droga de escolha. Nos últimos anos, doses progressivamente mais altas dos antimoniais têm sido recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, devido ao aparecimento de resistência primária do parasito a essas drogas, principalmente em países como o Sudão, Quênia e Índia (OLLIARO *et al.*, 2005) e também Sul da França (MINODIER *et al.*, 2007). No Brasil, apesar de não existir documentação da presença de cepas de *L. chagasi* resistentes *in vitro* aos antimoniais, a OMS (WHO, 1990) e o Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2006a e 2006b) recomendam, para o tratamento da LV, o antimonio de N-metil glucamina (única formulação disponível no país), na dose de 20 mg/kg/dia, durante 20 a 40 dias consecutivos, por via parenteral (intramuscular - IM ou intravenosa - IV), com eficácia superior a 95%.

Apesar de mais de sete décadas de uso, seu mecanismo de ação não está totalmente elucidado, mas sabe-se que atua nas formas amastigotas do parasito, inibindo enzimas da via glicolítica e também da via oxidativa de ácidos graxos do parasito (BERMAN, 1988 e 1997).

De todas as drogas utilizadas no tratamento das leishmanioses, os antimoniais pentavalentes, devido ao seu uso extensivo, são aquelas cujos efeitos

colaterais são mais conhecidos: relacionados à sua toxicidade cardíaca, hepática, pancreática e renal, além de sua toxicidade sobre o sistema músculo-esquelético. Os estudos sobre a cardiotoxicidade, principal efeito colateral dos antimoniais, são escassos. Esse efeito se traduz por distúrbios da repolarização ventricular, que incluem anormalidades do segmento ST, da onda T (achatamento ou inversão) e aumento do intervalo QTc (ANTEZANA, *et al.*, 1992; BERHE *et al.*, 2001; GARCIA-MULLER, *et al.*, 1982; MATOUSSI, *et al.*, 2007; SALDANHA *et al.*, 2000; ZANONI *et al.*, 2009). Essas anormalidades estão presentes em percentuais que variam de 10 a 50% dos casos e são dose e tempo-dependentes (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985; FRANKE *et al.*, 1990). Segundo Chulay, os efeitos cardiotóxicos mais graves são raros antes do 15º dia de tratamento com as doses habituais (20 mg/kg/dia) e monitoramento cardíaco mais frequente estaria indicado nos pacientes expostos à droga por período superior a 20 dias. Morte súbita foi observada com uso de antimoniais (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985; SAMPAIO *et al.*, 1988).

Há raros casos documentados na literatura de prolongamento do intervalo QT seguido de *torsades de pointes*, taquicardia ventricular e síncope (BARANWAL, *et al.*, 2005; LAWN *et al.*, 2006; ORTEGA-CARNICER *et al.*, 1997; SEGURA; GARCÍA-BOLAO, 1999). Outro estudo em 131 pacientes usando metilglucamina em leishmaniose cutânea demonstrou prolongamento do intervalo QT, bradicardia, inversão da onda T, supra ou infradesnivelamento de ST, extrassístoles supraventriculares e ventriculares e bloqueio de ramo esquerdo (SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008). Observou-se possível efeito cardioprotetor na associação de inibidores da enzima de conversão da angiotensina com antimoniatos, devido à sua ação em estabilizar os intervalos QT e QTc (RODRIGUES, *et al.*, 2007). Henderson e Jolliffe (1985), avaliando os efeitos cardiovasculares do tratamento com metilglucamina na leishmaniose cutânea, enfatizaram alterações discretas e reversíveis do eletrocardiograma (ECG), com redução da amplitude da onda T, sem alterações nas enzimas cardíacas, no ecocardiograma e na monitorização com Holter.

Ribeiro, investigando a cardiotoxicidade do tratamento de curta duração e com baixas doses de antimoniais pentavalentes para leishmaniose tegumentar, detectou prolongamento do intervalo QTc, com implicações clínicas potencialmente importantes, podendo induzir arritmias (RIBEIRO *et al.*, 1999).

Em estudo da resistência de antimoniais na Índia foram constatados efeitos cardiotoxicos graves em 17% dos pacientes – prolongamento do intervalo QTc, alterações acentuadas no segmento ST, com ocorrência de dois óbitos, por arritmia cardíaca e ataque cardíaco (THAKUR; NARAYAN; RAJAN, 2004). Em avaliação comparando anfotericina B e antimoniais pentavalentes como drogas de primeira linha no tratamento de LV na Índia, Thakur e Narayan (2004) registraram eficácia mais significativa com anfotericina e cardiotoxicidade somente no grupo com antimoniais.

Os mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade ainda são desconhecidos, mas sabe-se, atualmente, que lotes do medicamento com osmolaridade elevada (acima de 1.000 mOsm/L) apresentam risco aumentado de insuficiência cardíaca, prolongamento do intervalo QTc e arritmias (SUNDAR *et al.*, 1998b).

Kuryshhev *et al.* estudaram o mecanismo celular pelo qual os antimoniais prolongam a repolarização cardíaca, induzindo as alterações eletrocardiográficas. Os antimoniais prolongam o potencial de ação dos miócitos cardíacos a partir de aumento nas correntes cardíacas de cálcio, elevando a amplitude da fase de *plateau* da curva de potencial de ação e, assim, atrasando a repolarização cardíaca, o que pode explicar a propensão a desenvolver prolongamento do intervalo QT e arritmias ameaçadoras à vida (KURYSHHEV *et al.*, 2006).

Em estudo experimental foram observados prolongamento do intervalo QT, achatamento e/ou inversão da onda T, depressão do segmento ST, redução de contratilidade dos miócitos cardíacos, prolongamento do potencial de ação e redução da corrente de cálcio (ALVAREZ *et al.*, 2005).

Os efeitos colaterais no aparelho gastrointestinal são os mais frequentes e incluem náuseas, anorexia e dor abdominal, em percentuais que variam de 12 a 28% (FRANKE *et al.*, 1990; SALDANHA *et al.*, 1999). A hepatotoxicidade também é frequente e ocorre em até 50% dos pacientes tratados (FRANKE *et al.*, 1990). As manifestações abdominais são decorrentes, em parte, de pancreatite química, que se verifica na quase totalidade dos pacientes (GRASSER *et al.*, 1994). Os antimoniais são eliminados principalmente por via renal. A insuficiência renal secundária ao uso do antimonial pentavalente (Sb^{+5}), nas doses habituais, é evento raro. Quando doses mais altas do medicamento são utilizadas, o comprometimento renal pode chegar a 72% dos casos (SAMPAIO *et al.*, 1997). Embora os efeitos tóxicos dos antimoniais sejam quase sempre reversíveis, eles

podem tornar-se graves e levar à morte se não forem prontamente identificados, como a insuficiência renal e hepática (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Outros efeitos colaterais já descritos com o uso de antimoniais incluem: neuropatia periférica reversível (BRUMMITT *et al.*, 1996), leucopenia grave (HIÇSÖNMEZ; JAMA; ÖZSOYLU, 1988), hemorragias (CHOWDHURY *et al.*, 1995; HIÇSÖNMEZ; ÖZSOYLU, 1977), artralgia e mialgia (FRANKE *et al.* 1990; SALDANHA *et al.*, 1999) e farmacodermia (SALDANHA *et al.*, 1999).

A segunda droga de escolha para o tratamento de LV é a anfotericina B. Ela é a mais potente das drogas antileishmania disponível, com efeito demonstrado tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Na leishmaniose visceral, a anfotericina B foi usada pela primeira vez por Prata, em 1960 (PRATA, 1963).

Seu mecanismo de ação se dá a partir da ligação preferencial da droga com esteróis presentes na membrana plasmática da *Leishmania*, alterando, desta forma, a permeabilidade da membrana do patógeno, promovendo perda de nutrientes e lise celular (CROFT; YARDLEY, 2002). Em face do aumento da resistência aos antimoniais pentavalentes na última década, a anfotericina tem sido mais amplamente usada na Índia (OLLIARO *et al.* 2005, THAKUR; NARAYAN, 2004). Anfotericina na dose de 0,75 a 1,0 mg/Kg em 15 a 20 infusões, diariamente ou em dias alternados, tem consistentemente produzido cura de aproximadamente 97% (SUNDAR; RAY, 2002a; THAKUR *et al.*, 1999).

Os principais efeitos colaterais atribuídos à anfotericina B são bem conhecidos e incluem: febre, calafrio, cefaleia, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão, geralmente observados durante a infusão da droga (CHIA; POLLACK 1989; GIGLIOTTI *et al.*, 1987). A flebite também é um efeito colateral comum (GALLIS; DREW; PICKARD, 1990). A anemia é frequente, geralmente de pouca expressividade e é produzida por toxicidade direta sobre as hemácias. Dano renal temporário ocorre em praticamente todos os doentes, podendo tornar-se permanente em percentuais que variam de 15 a 80% dos casos, quando a dose total chega a 30 e 75 mg/kg de peso, respectivamente. Hipocalemia, hipomagnesemia, neurotoxicidade, acidose tubular renal e cardiotoxicidade também podem ser vistos (BURGESS; BIRCHALL, 1972; HOEPRICH, 1992; MACCURDY; FREDERIC; ELKINTON, 1968; THAKUR *et al.*, 1993). Parada cardíaca já foi descrita em casos de infusão rápida da droga, com menos de uma hora (DRUTZ, 1992; THAKUR *et al.*, 1995). A infusão rápida de

anfotericina B em pacientes com função renal comprometida pode levar a hipercalemia e fibrilação ventricular (CRAVEN; GREMILLION, 1985).

A insuficiência cardíaca durante a terapia com a anfotericina B é provavelmente explicada pela associação de sobrecarga hídrica e arritmias, secundária à hipocalemia que ocorre devido à perda tubular do íon (MADDUX; BARRIERE, 1980).

As novas formulações lipídicas da anfotericina B (AmBisome®, Amphocil® e Abelcet®), surgidas no início da década de 90, têm como vantagens: eficácia próximo de 100% e redução dos efeitos colaterais e do tempo de tratamento, que pode variar de um a cinco dias (MEYERHOFF, 1999). Em pacientes imunocompetentes com LV, na Europa e América do Sul, AmBisome® em dose total de 18-24 mg/Kg e no Kenia 14-18 mg/Kg, por 10 dias, curou 90-100% dos pacientes (MINODIER *et al.*, 2007; MURRAY, 2004). Na LV na Índia, a dose de 6 mg/Kg (2 mg/Kg x 3) curou 100% (THAKUR *et al.* 1996) e 3,75 mg/Kg curaram 89% dos pacientes (SUNDAR *et al.* 2002b).

Em estudo subsequente empregando dose única de 7,5 mg/Kg de AmBisome®, 90% ficaram curados com efeitos adversos mínimos (SUNDAR *et al.*, 2003a). No Brasil, cinco ou sete doses de Amphocil® (2 mg/Kg) curaram 90 e 100% dos pacientes, respectivamente, mas os efeitos colaterais foram fator limitante (DIETZE *et al.*, 1993, 1995). Na Índia, comparando-se o tratamento convencional com anfotericina B (1 mg/Kg/dia, em dias alternados por 30 dias) e AmBisome® e Abelcet® (ambas na dose de 2 mg/Kg/dia por cinco dias), os índices de cura da anfotericina B comparáveis a AmBisome® e Abelcet® foram de 96, 96 e 92%, respectivamente. As formulações lipídicas promoveram menos toxicidade, principalmente pela ausência de nefrotoxicidade e reações durante a infusão bem menos frequentes (SUNDAR *et al.*, 2004).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda a dose de 3 mg/kg/dia durante sete dias ou 4 mg/kg/dia durante cinco dias, por via parenteral (BRASIL, 2006a e 2006b). O custo, porém, é elevado, o que pode dificultar seu uso em saúde pública. Por isso, orienta-se a sua utilização restrita aos pacientes que tenham apresentado falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato de anfotericina B, transplantados renais ou pacientes com insuficiência renal (BERMAN *et al.*, 1998).

A associação de drogas também já foi tentada no tratamento da LV com o

objetivo de aumentar a eficácia, diminuir os efeitos colaterais e reduzir o tempo de tratamento. Carvalho demonstrou que a associação de N-metil glucamina (20 mg Sb⁻⁵/kg/dia) e desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia) durante sete dias é sinérgica no tratamento da LV, com índice de cura de 98,4%, sem haver sinergismo em seus efeitos tóxicos (CARVALHO, 2005). Jha, em revisão do tratamento para leishmaniose visceral, sugere que a combinação de duas drogas leishmanicidas potentes, como anfotericina B e miltefosina, que não são dependentes do sistema imunitário do hospedeiro, pode reduzir o curso da terapia, além de prevenir a resistência (JHA, 2006).

A miltefosina foi inicialmente desenvolvida como uma droga antitumor. Atua inibindo a síntese da membrana celular e é o primeiro agente oral efetivo para leishmaniose visceral (BERMAN, 2005). Ela foi primeiramente registrada na Índia, com estudos em 2000 e 2002, porém avaliada somente em mercado privado (SUNDAR; MURRAY, 2005). Doses diárias de 2,5 mg/kg de peso administradas por via oral durante 28 dias apresentaram índices de cura próximo de 94% (SUNDAR *et al.*, 2000 e 2002a).

Comparando a eficácia, tolerância e segurança de miltefosina com anfotericina B, afirmou-se que a miltefosina é segura, bem tolerada e altamente eficaz (SINGH *et al.*, 2006). Estudo randomizado, aberto em pacientes com 12 anos ou mais realçou 94% de cura com miltefosina e 96% com anfotericina e evidenciou que, além de eficaz, a miltefosina foi segura, com a vantagem de ser administrada por via oral (SUNDAR *et al.*, 2006). Esses mesmos autores, avaliando a droga em crianças abaixo de 12 anos, referenciaram eficácia de 90%, com vômitos e diarreia como efeitos colaterais (SUNDAR *et al.*, 2003b).

Na Índia, trabalho recente com miltefosina na fase IV acentuou taxa de cura final de 82% por intenção de tratar e 95% por análise do protocolo, com somente três óbitos de 1.132 pacientes tratados, adultos e crianças. A toxicidade com efeitos adversos grau 3 foi encontrada em 3% dos pacientes e foram: desconforto gastrointestinal passageiro, vômito, diarreia e elevação das enzimas hepáticas e da creatinina sérica. No geral, essas reações foram transitórias, de intensidade leve a moderada e reversíveis ao final do tratamento, não necessitando de ajuste de dose ou interrupção e sem cardiotoxicidade (BHATTACHARYA *et al.*, 2007). Revisão sobre o uso da miltefosina na leishmaniose concluiu que ela é efetiva e pôde ser recomendada para a forma

visceral na Índia e Etiópia, para a forma cutânea na Colômbia e Bolívia e é o tratamento de escolha nas lesões dermatológicas pós-calazar (BERMAN, 2008).

No Norte da Etiópia, avaliando-se a eficácia da miltefosina no tratamento da leishmaniose, ela se mostrou tão segura e eficaz quanto os antimoniais em pacientes HIV negativo e mais segura, porém menos eficaz nos pacientes com coinfeção por HIV (RITMEIJER *et al.*, 2006).

2.11 Métodos propedêuticos cardiológicos

2.11.1 Marcadores bioquímicos da injúria miocárdica

Os marcadores bioquímicos são substâncias normalmente existentes no interior das células, liberadas na circulação quando ocorre a injúria celular temporária ou permanente. A creatinoquinase (CK) é um marcador amplamente utilizado. O subtipo creatinoquinase MB predomina nas células do miocárdio, eleva-se quatro a oito horas após a injúria, permanecendo elevada por 24 horas, e retorna ao normal dentro de dois a três dias. Apesar de pequenas quantidades de CK-MB (1-3%) serem encontradas em outros tecidos além do miocárdio, como língua, diafragma, próstata, útero e intestino, sua elevação está relacionada à injúria miocárdica (ANTMAN; BRAUNWALD, 2008). A sensibilidade da CK-MB é baixa nas primeiras horas de evolução da injúria e não é suficientemente alta para detectar pequeno dano miocárdico, em face da imprecisão analítica das medidas de atividade e à ampla faixa de normalidade (HAMM; KATUS, 1995).

Dentre os numerosos marcadores bioquímicos da injúria miocárdica recentemente estudados, as troponinas cardíacas podem ser destacadas como os mais promissores, em virtude de sua elevada especificidade e sensibilidade. As troponinas são proteínas encontradas no músculo estriado, cardíaco e esquelético, envolvidas na regulação da contração muscular. São encontradas nas miofibrilas, onde regulam a interação dos monômeros de actina e a miosina de cadeia pesada. Porém, a troponina cardíaca não é expressa pelo músculo esquelético durante o desenvolvimento do indivíduo, nem mesmo no processo de regeneração de doenças musculares ou em resposta a estímulos patológicos, o que confere especificidade absoluta das isoformas cardíacas para o miocárdio.

Assim, apesar da troponina ser idêntica em toda a musculatura esquelética, a que deriva exclusivamente do miocárdio difere claramente daquela do músculo esquelético.

A troponina é um complexo de três subunidades proteicas frouxamente interligadas, cada uma com participação no controle da contração muscular. A subunidade troponina I tem forte afinidade pela actina; a troponina T tem afinidade e ancora a tropomiosina; e a troponina C se liga aos íons cálcio. Acredita-se que esse complexo fixe a tropomiosina à actina. Também é admitido que a forte afinidade da troponina pelos íons cálcio desencadeie o processo contrátil muscular (GUYTON, 1992; HILLIS; BIRNIE; DOCHERTY, 1993).

Níveis circulantes são normalmente baixos, mas aumentam rapidamente após o infarto agudo do miocárdio (IAM), levando à alta concentração da troponina no citosol. Devido à sua elevada especificidade tissular, a troponina cardíaca é marcador cardioespecífico e altamente sensível de lesões do miocárdio. Em situações de IAM, os níveis de troponina cardíaca séricos aumentam três a quatro horas após a ocorrência dos sintomas cardíacos, podendo permanecer elevados por período de até 14 dias (BRAUNWALD, 2008).

A troponina I é confinada ao miocárdio após os primeiros meses de vida e acredita-se que ela seja mais específica para a injúria miocárdica que a troponina T (timo). Diversos estudos realçam a detecção de baixos graus de injúria, habitualmente não identificados pelos outros métodos e marcadores de uso corrente (TAGGART *et al.*, 1997).

Ao contrário da CK-MB, a troponina I cardíaca é altamente específica para o tecido miocárdico, não é detectável no sangue de pessoas sadias, mostra aumento proporcionalmente bem acima dos valores limites e pode permanecer elevada por período mais longo após o dano miocárdico (ANTMAN *et al.*, 1996). Quando comparada a eficiência para diagnóstico de lesão miocárdica, a troponina pode detectar episódios de necrose miocárdica que estão abaixo do limite de detecção da CK-MB (ANTMAN; BRAUNWALD, 2008). Lipshultz *et al.* (1997) investigaram os níveis sanguíneos de troponina cardíaca em 51 pacientes com idades variando de um dia a 34 anos e verificaram que, nos pacientes pediátricos, os níveis de troponina correlacionam-se com a gravidade da injúria miocárdica, com a morbidade dos procedimentos e com a mortalidade.

Hirsch *et al.* (1997) demonstraram, em crianças, que a dosagem de

troponina I é o que mais se aproxima, na atualidade, do que se poderia chamar de “padrão-ouro” para detecção de lesão miocárdica.

Em estudo experimental em camundongos, comparando a elevação de troponina I e CK-MB em miocardites, observou-se que a troponina I foi superior à CK-MB para detecção de injúria miocárdica e a elevação de troponina I ocorreu principalmente no primeiro mês depois do início dos sintomas de falha cardíaca (SMITH *et al.*, 1997).

Em pediatria, as pesquisas se concentram na utilização desse marcador no diagnóstico de lesão miocárdica relacionada à correção cirúrgica de cardiopatias congênitas. Esses estudos comprovam a aplicação do método em diferentes situações, desde o diagnóstico de eventos que acompanham a realização de procedimentos operatórios até a sua utilização como marcador prognóstico (HAMMER *et al.*, 2001, KANNANKERIL; PAHL; WAX, 2002; MONTGOMERY; SULLIVAN; BUCHINO, 2000; SALERNO *et al.*, 2003).

A dosagem de troponina I também tem se apresentado como um importante método auxiliar na condução de outras afecções pediátricas, como na miocardite (BRIASSOULIS *et al.*, 2000), na sepse (THIRU *et al.*, 2000), na doença de Kawasaki (CHECCHIA; BORENSZTAJN; SHULMAN, 2001), na cardite reumática (TAVLI *et al.*, 2008) e no acidente escorpiônico (CUPO; HERING, 2001), doenças nas quais a disfunção cardíaca é evento comum.

2.11.2 Eletrocardiograma

O registro gráfico da atividade elétrica do coração continua importante ferramenta na cardiologia pediátrica, desde sua introdução em 1925 por Sir Thomas Lewis. Em crianças, as orientações para o emprego de ECG incluem avaliação inicial de pacientes com suspeita de doença cardiovascular, seguimento de pacientes com doença cardiovascular confirmada, avaliação de pacientes com anormalidades de ritmo e de condução suspeita ou confirmada e avaliação de resposta a drogas antiarrítmicas e a drogas com potencial efeito cardíaco (VAN HARE; DUBIN, 2008). Ele deve ser analisado de modo sistemático, com medidas de eixos e intervalos, avaliação do ritmo e da forma das ondas.

O intervalo QT pode estar prolongado primariamente em base congênita ou

por ação de drogas arritmogênicas ou por distúrbios eletrolíticos. O significado do intervalo QT prolongado em crianças assintomáticas é desconhecido e necessita de mais investigações (VAN HARE; DUBIN, 2008). A detecção do prolongamento do intervalo QT é importante na identificação de pessoas com risco de arritmias potencialmente fatais. Devido à relação entre a duração do intervalo QT e a frequência cardíaca, é necessário realizar a correção. Essa correção é unanimemente aceita e utiliza a fórmula de Bazett's (a medida do intervalo QT dividido pela raiz quadrada do intervalo R-R), que é o método mais comumente empregado (DICKINSON, 2005).

A dispersão do intervalo QT (Δ QT) e do intervalo QTc (Δ QTc) foi definida como a diferença entre os valores máximos e mínimos dos intervalos medidos no ECG de 12 derivações, expressa em milissegundos, por Day, McComb e Campbell (1990) no início da década de 1990. Foi inicialmente proposta como índice de instabilidade elétrica e, a partir de então, a análise da dispersão do QT passou a ser aceita como método não-invasivo para detecção da heterogeneidade da repolarização ventricular, sendo um marcador de arritmogênese.

Estudos avaliaram a dispersão do QT em cardiopatias isquêmicas (LOPES *et al.*, 2006; TOMASSONI *et al.*, 1998) e outros a utilizaram como índice prognóstico na insuficiência cardíaca (DAY; MCCOMB; CAMPBELL, 1990) e na cardiomiopatia hipertrófica (DRISTAS *et al.*, 1992).

Em pacientes com a síndrome do QT longo congênito, a dispersão do QT maior que 100 ms foi a única variável do ECG basal que estava relacionada com alto risco de eventos cardíacos (CAMANHO *et al.*, 2007). Os pacientes com cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito apresentam aumento significativo no grau de dispersão do intervalo QT quando comparados com a população normal. No entanto, não é possível identificar os pacientes com indução de taquicardia ventricular no estudo eletrofisiológico (FAGUNDES *et al.*, 2000).

Em estudo na febre reumática aguda, as observações sugerem que a dispersão do QT aumentada está associada à cardite, sendo mais elevada nos pacientes com regurgitação valvar importante (POLAT *et al.*, 2006). Esses autores enfatizaram que valores acima de 55 ms para a dispersão do QT tinham alta sensibilidade (85%) e baixa especificidade (70%) em predizer a ocorrência de

cardite reumática. E quando esses valores estavam iguais ou acima de 65 ms, havia sensibilidade de 81% e especificidade de 85% em predizer grave valvulopatia reumática. No Brasil, em Pernambuco, também foi avaliada a dispersão do intervalo QT em pacientes com cardite reumática comparados com controle, obtendo-se os mesmos achados, com dispersão do QT significativamente maior no grupo com cardite do que no grupo de comparação (SARAIVA; SANTOS; AGUIAR, 2006).

Das e Sharma (2004), estudando a repolarização ventricular em dois grupos de crianças com coração estruturalmente normal, apuraram aumento estatisticamente significativo na dispersão do intervalo QTc nas crianças que apresentavam extrassístoles ventriculares em relação àquelas sem arritmia. Eles compararam seus resultados com os de pesquisas em pacientes com tetralogia de Fallot corrigida, que também haviam referido associação de dispersão do intervalo QTc aumentada e arritmias ventriculares.

2.11.3 EcoDopplercardiograma

O ecocardiograma é técnica diagnóstica não-invasiva que utiliza ultrassom de alta frequência para avaliar anatomia, fisiologia e estado hemodinâmico do sistema cardiovascular. Apesar do desenvolvimento do Doppler ter ocorrido paralelamente ao ecocardiograma bidimensional e ao M-modo desde o início da década de 1950, somente foi utilizado clinicamente no final da década de 1970. A imagem com fluxo colorido foi desenvolvida em meados da década de 1980 e a utilização das técnicas de doppler tecidual no final da década de 1990.

A ecocardiografia com Doppler é parte integrante da cardiologia clínica, com importantes aplicações no diagnóstico, no gerenciamento clínico e na tomada de decisão em relação a pacientes com doenças cardiovasculares dos mais diversos tipos. O constante aprimoramento e desenvolvimento de novas técnicas fornecem precisas e detalhadas informações anatômicas e fisiológicas, que podem ser obtidas com mínimo risco ao paciente, expandindo as aplicações ecocardiográficas (LANG *et al.*, 2005; OTTO, 2005; ZOGHBI *et al.*, 2003). Recentes avanços na avaliação das funções sistólica e diastólica biventricular, em crianças, pela imagem de doppler tecidual, tem se mostrado útil como preditor da

função cardíaca global (CUI *et al.*, 2008; CUI; ROBERSON, 2006; EIDEM *et al.*, 2004; HARADA *et al.*, 2001; ROBERSON; CUI, 2007).

2.11.4 Holter

É o registro contínuo do eletrocardiograma, normalmente gravado em dois canais de ECG por 24 horas. O nome do exame veio de Norman Holter, que, em 1949, transmitiu o registro pela primeira vez e foi adotado como método propedêutico a partir de 1960. É exame não-invasivo e detecta arritmias, inclusive assintomáticas, e quantifica essas anormalidades (RIBEIRO, 2006).

O monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial em crianças é importante arma no arsenal propedêutico de investigação de eventos incomuns e mostra-se ser o método mais efetivo no diagnóstico de eventos transitórios. É relativamente comum uma variedade de mudanças de ritmo cardíaco na infância, sendo as mais prevalentes arritmia sinusal pronunciada, pequenas pausas sinusais <1,8 segundo, bloqueio átrio-ventricular de primeiro grau, bloqueio átrio-ventricular de segundo grau Mobitz tipo 1, ritmo juncional e extrassístoles supraventriculares ou ventriculares, que podem potencialmente ser consideradas anormais. Mas essas alterações devem ser interpretadas considerando-se a existência de sintomas associados. A maioria dessas mudanças do ritmo cardíaco parece ser totalmente benigna, mas até o momento isto não foi confirmado por nenhum estudo prospectivo em longo prazo (DICKINSON, 2005).

As extrassístoles ventriculares isoladas podem ser observadas no ECG de repouso em 0,2 a 2,2% das crianças normais. Na monitorização ambulatorial, essas extrassístoles também são comuns, ocorrendo em 20 a 30% das crianças mais jovens, chegando a 40% nos adolescentes masculinos e 50% em adolescentes atletas, sendo considerado normal até cinco por hora (DICKINSON, 2005). Garson Jr. (1990) relata a ocorrência dessas extrassístoles de maneira isolada, sem significado adverso em 27 a 50% das crianças e, para serem consideradas frequentes, o número de extrassístoles ventriculares ao Holter deve ser de pelo menos 60 por hora.

As extrassístoles supraventriculares isoladas são frequentes em todas as idades, ocorrendo em 14% dos recém-nascidos até 15 a 40% das crianças

maiores, sendo registradas na monitorização ambulatorial até 10 por hora em crianças normais (DICKINSON, 2005).

Extrassístoles supraventriculares e ventriculares frequentes e complexas são menos comumente observadas em pacientes normais (MILLER; ZIPES, 2008).

2.11.5 Radiografia de tórax

A história da avaliação por imagem do coração é tão antiga quanto a própria radiologia, iniciada com os estudos de Francis Williams, em 1899. Durante as décadas que se seguiram, houve dramático desenvolvimento das técnicas por imagem, entretanto, a radiografia de tórax não perdeu sua importância na avaliação do parênquima pulmonar, do contorno cardíaco e de doenças vasculares.

3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, a importância da leishmaniose visceral reside não somente na sua alta incidência e ampla distribuição, mas também na possibilidade de a doença assumir formas graves e letais quando associada ao quadro de má-nutrição e infecções concomitantes.

Nos estados brasileiros, a LV comportava-se como uma antropozoonose rural até recentemente, mas nos últimos 20 anos observou-se sua expansão também para as regiões periurbanas das grandes cidades (BRASIL, 2006b). No norte de Minas Gerais e, em especial, no município de Montes Claros, a situação não tem sido diferente. Em estudo recente, 78% dos pacientes eram provenientes de área urbana (CARVALHO, 2005).

No período de 1990 a 2008, foram notificados 48.149 casos de LV, 4.236 dos quais no estado de Minas Gerais. O número de casos cresceu ano após ano, culminando, em 2004, com o total de 581, tornando Minas Gerais o estado com o mais elevado número de casos notificados da doença naquele ano.

Apesar dos primeiros relatos da leishmaniose visceral no Brasil terem ocorrido no início do século passado, há poucos estudos analisando a repercussão cardiovascular da doença e enfatizando a cardiotoxicidade dos tratamentos. Paralelamente, houve acentuado avanço tecnológico na propedêutica cardiológica, com mais alcance diagnóstico e mais sofisticação no detalhamento, propiciando investigação mais acurada. Desde os primeiros tratamentos com compostos antimoniais, que ainda são os agentes de primeira escolha para todas as formas de leishmaniose, há constante busca por medicamentos e esquemas terapêuticos menos tóxicos e mais eficazes.

Este estudo pretende avaliar comparativamente três esquemas terapêuticos para leishmaniose visceral, em crianças e adolescentes, enfatizando os efeitos cardiovasculares à luz dos avanços propedêuticos cardiológicos, na esperança de se encontrar tratamento com boa eficácia terapêutica, poucos efeitos colaterais, baixo custo e fácil administração.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar as repercussões cardíacas da leishmaniose visceral, a eficácia de três esquemas terapêuticos e seus efeitos colaterais cardiovasculares em crianças e adolescentes.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever os aspectos clínicos e as complicações da leishmaniose visceral.
- Comparar a eficácia dos três esquemas terapêuticos da leishmaniose visceral.
- Descrever as repercussões cardíacas da leishmaniose visceral.
- Investigar os efeitos colaterais no aparelho cardiovascular dos três esquemas terapêuticos.

5 POPULAÇÃO E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Este trabalho é um ensaio clínico aberto, randomizado, no qual se avaliou a eficácia terapêutica e os efeitos sobre o aparelho cardiovascular do tratamento de leishmaniose visceral em três esquemas terapêuticos: GRUPO I: antimoniato N-metil glucamina (20 mg/kg/dia por 20 dias), GRUPO II: associação (por sete dias) de antimoniato N-metil glucamina (20 mg/kg/dia) e desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia) e GRUPO III: anfotericina B (1,0 mg/kg por 14 dias).

Este estudo teve seu início quando o Hospital Universitário Clemente de Faria (Universidade Estadual de Montes Claros) foi convidado a participar do protocolo do Estudo Clínico Multicêntrico no Brasil, patrocinado pela Organização Mundial da Saúde e Zentaris GmbH. Este protocolo incluiu a avaliação da miltefosina no tratamento da LV e foi coordenado, no Brasil, pela Universidade Federal do Espírito Santo. Nesta ocasião, no Hospital Universitário Clemente de Faria finalizava um estudo intitulado *Associação de antimonia pentavalente e desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes* e isto nos estimulou a melhor avaliar os efeitos cardiovasculares desta inédita associação.

Participantes do protocolo do Estudo Clínico Multicêntrico no Brasil, patrocinado pela Organização Mundial da Saúde e Zentaris GmbH, para avaliação da miltefosina no tratamento da LV, com a dose de 2,5 mg/kg/dia por 28 dias, realizado no Hospital Universitário Clemente de Faria (Universidade Estadual de Montes Claros) iriam constituir o GRUPO IV de pacientes no delineamento desta pesquisa.

Após o início do estudo com miltefosina nesse hospital foi observado um elevado índice de recidiva. A partir de então, por motivos éticos, foi interrompido este grupo de tratamento, não formando o GRUPO IV na investigação dos pacientes desta pesquisa, restando portanto três grupos terapêuticos (GRUPO I, GRUPO II e GRUPO III).

5.2 Caracterização da população

A população do estudo foi constituída por crianças e adolescentes de ambos os gêneros, com idades até 19 anos e 11 meses, independentemente de cor, classe e grupo social em tratamento de leishmaniose visceral, no Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES, referência na região norte de Minas Gerais para tratamento de leishmaniose. Os pacientes foram incluídos no momento do diagnóstico e acompanhados até dois meses após o término do tratamento, para avaliação dos efeitos sobre o aparelho cardiovascular e até 12 meses após o término do tratamento, para avaliação da eficácia do tratamento. A pesquisa iniciou-se em novembro de 2007 e terminou em março de 2010.

Todos os pacientes permaneceram internados durante o tratamento. Nesse hospital existe infraestrutura laboratorial e hospitalar para diagnóstico e tratamento e para atendimento de intercorrências (Unidade de Tratamento Intensivo) que porventura surgissem no decorrer do estudo. O controle após o tratamento foi realizado no ambulatório desse hospital. As crianças foram encaminhadas pelas Unidades Básicas de Saúde de Montes Claros, assim como das cidades e localidades próximas e existe estrutura com boa logística para captação de pacientes com leishmaniose visceral.

5.3 O município de Montes Claros

Montes Claros é um município localizado no norte do estado de Minas Gerais, Brasil, na bacia do Rio São Francisco, a 16° 43' 31" de latitude sul e 43° 51' 54" de longitude oeste de Greenwich, a 420 km de Belo Horizonte, capital do estado. Tem área de 3.582 km² e apresenta relevo predominantemente de planalto, com topografia ondulada (60%) e plana (30%), altitude mínima de 502 m e máxima de 1.075 m, cobertura de vegetação de cerrado fino, clima quente e seco, com temperatura média anual de 24,2°C (média máxima anual de 29,4°C e média mínima anual de 16,3°C) e índice médio pluviométrico anual de 900 mm³.

A população residente no censo 2000 era de 330.009 habitantes, com 310.868 na região urbana (94,2%) e 19.141 na zona rural (5,8%) (IBGE, 2000). A densidade demográfica média é de 85,63 habitantes por Km². A população estimada em 2009 é de 363.227 habitantes.

Montes Claros é uma cidade de porte médio e, em decorrência de sua

localização geográfica, é polo de desenvolvimento econômico e cultural da área mineira da Superintendência de Desenvolvimento do Nordeste, com cerca de dois milhões de habitantes, exercendo influência direta sobre mais de 100 municípios do Polígono das Secas e estendendo-se pelos vales do Jequitinhonha e Mucuri até a divisa da Bahia, cerca de 30% do território mineiro. Nessa região destacam-se diversos setores industriais: cimento, têxtil, biotecnologia e ferroligas. Exerce sua influência como centro universitário.

O município abriga importante entroncamento rodoviário nacional, sendo a principal ligação rodoviária entre os estados das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e a região Nordeste do Brasil, gerando condições propícias à disseminação de endemias como a leishmaniose, entre outras.

Tem taxa de crescimento populacional total de 1,67, sendo urbana 2,13 e rural -3,60 (FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO, 2001).

Conta com abastecimento de água em 96,3%, rede de esgoto em 91,2%, luz elétrica em 91,2% e coleta pública de lixo regular em 95,8% (IBGE, 2000).

Os serviços de saúde dispõem de um hospital público universitário, dois hospitais filantrópicos (Fundação Hospitalar de Montes Claros e Santa Casa), três hospitais particulares conveniados com o SUS e um hospital particular exclusivo, totalizando 913 leitos de internação disponíveis. Possui, ainda, seis policlínicas públicas especializadas e rede de atenção primária constando de 44 centros de saúde, incluindo as Unidades de Saúde da Família (SCNES, 2004).

A taxa de mortalidade infantil em 2003 foi de 14,65‰ no município de Montes Claros, sendo de 18,91‰ a média no Brasil nesse mesmo período (SIM/SINASC, 2003).

Em 2000, 90,1% da população de Montes Claros eram alfabetizados (IBGE, 2000).

A população participa das decisões do Executivo Municipal por meio de seus representantes nos Conselhos Municipais de Saúde.

5.4 A amostra

Considerando-se que no período de março de 2000 a março de 2004 foram internadas 263 crianças e adolescentes com leishmaniose visceral no Hospital

Universitário Clemente de Faria, estimou-se o tamanho amostral de 25 pacientes para cada grupo de estudo.

5.5 Coleta de dados

5.5.1 Etapas da coleta

Esta pesquisa abrangeu duas fases distintas: a primeira, com coleta retrospectiva; e a segunda, com coleta prospectiva dos dados.

- **1ª Fase (estudo retrospectivo):** este grupo de estudo incluiu os pacientes em tratamento para leishmaniose visceral no Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES, no período de novembro de 2007 a junho de 2008.
- **2ª Fase (estudo prospectivo):** este grupo de estudo incluiu os pacientes em tratamento para leishmaniose visceral no Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES no período de julho de 2008 a março de 2010.

Nas duas fases, as crianças foram alocadas aleatoriamente em três grupos de estudo:

- GRUPO I: antimoniato N-metil glucamina (20 mg/kg/dia por 20 dias).
- GRUPO II: associação (por sete dias) de antimoniato N-metil glucamina (20 mg/kg/dia) e desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia).
- GRUPO III: anfotericina B (1,0 mg/kg por 14 dias).

5.5.2 Critérios de inclusão

Para ser elegível, a criança atendeu a todos os critérios a seguir:

- Sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de leishmaniose visceral.
- Confirmação parasitológica do diagnóstico clínico a partir da visualização de formas amastigotas do parasito em amostras de tecido e/ou testes imunológicos.
- Idade: até 19 anos e 11 meses.

- Gênero: crianças e adolescentes dos gêneros masculino ou feminino foram elegíveis. Nenhum esforço foi feito para equilibrar o estudo quanto ao gênero das crianças.

5.5.3 Critérios de exclusão

A criança e o adolescente eram inelegíveis e não podiam participar do estudo se qualquer um dos critérios a seguir fosse preenchido:

- Evidência de cardiopatia congênita ou adquirida prévia à leishmaniose visceral.
- Falta de capacidade ou de desejo de fornecer consentimento informado (pais e/ou representante legal).
- Não-disponibilidade previsível para os seguimentos (consultas/procedimentos) previstos no estudo.

5.5.4 Avaliação clínica e laboratorial

Todos os pacientes permaneceram internados no Hospital Clemente de Faria durante o tratamento e a coleta de dados, que foi realizada conforme protocolo desenvolvido para esta pesquisa (APÊNDICE A). Foi realizada avaliação clínica com história médica e exame físico, com ênfase no aparelho cardiovascular e exames para o diagnóstico parasitológico de leishmaniose visceral. O estado nutricional foi avaliado utilizando-se as medidas de peso e estatura. Os pacientes com complicações infecciosas foram tratados concomitantemente ao tratamento para leishmaniose e aqueles que apresentavam instabilidade respiratória ou hemodinâmica eram encaminhados para prosseguir tratamento na Unidade de Tratamento Intensivo desse hospital. Os exames laboratoriais, conforme protocolo da pesquisa, foram realizados antes do início da medicação. Todos os exames foram feitos no laboratório do Hospital Universitário Clemente de Faria ou no Laboratório Santa Clara, parceiro desse hospital.

As avaliações clínicas e laboratoriais foram repetidas no meio e ao final do tratamento.

Foi realizado acompanhamento clínico até a alta e, posteriormente, controle ambulatorial no Hospital Universitário Clemente de Faria - UNIMONTES, com reavaliação clínica e laboratorial com um e dois meses após o término do tratamento.

A condução do tratamento e acompanhamento clínico dessas crianças seguiu o protocolo deste estudo, prolongando-se até 12 meses após o tratamento, para controle de cura.

5.5.5 Diagnóstico de leishmaniose visceral

Os pacientes com sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de leishmaniose visceral foram submetidos aos seguintes exames comprobatórios: teste rápido imunocromatográfico para antígenos recombinantes rK39 (TRALd), imunofluorescência indireta (RIFI) e pesquisa direta de formas amastigotas no mielograma.

5.5.6 Critérios de cura

A cura parasitológica na LV é difícil de ser avaliada, uma vez que a presença das formas amastigotas do parasito, após término do tratamento, não pressupõe a cura ou a recidiva da doença. O critério de cura definitiva na LV é essencialmente clínico e foi feito com avaliações clínicas do paciente ao final do tratamento, no primeiro, segundo, sexto e 12º mês pós-tratamento.

Foram utilizados os seguintes critérios de resposta ao tratamento instituído:

- Não-resposta primária: definida como ausência de resposta clínica e laboratorial ao final do tratamento.
- Recidiva: definida como o reaparecimento dos sinais e sintomas da doença durante os 12 meses de acompanhamento do paciente.
- Cura clínica: pacientes sem evidências clínicas (febre, emagrecimento, palidez, hepatomegalia e esplenomegalia) e laboratoriais (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipergamaglobulinemia) da doença ao final de

12 meses de seguimento.

5.5.7 Avaliação dos efeitos cardiovasculares

Após confirmação do diagnóstico de leishmaniose visceral, todos os pacientes foram submetidos aos exames de dosagem sérica de troponina I e CK-MB, eletrocardiograma, ecoDopplercardiograma, Holter 24 horas e radiografia do tórax antes da primeira dose do medicamento. Essa avaliação foi repetida no meio e ao final do tratamento, para avaliação dos efeitos cardiovasculares, conforme protocolo para avaliação cardiovascular deste estudo (APÊNDICES B, C, D, E, F).

Foi procedido acompanhamento clínico até a alta e, posteriormente, controle ambulatorial no Hospital Universitário Clemente de Faria - UNIMONTES, com reavaliação clínica e laboratorial com 30 e 60 dias após o término do tratamento.

5.5.8 Controle de qualidade

Foi realizado em todas as fases: coleta de informações pessoais, codificação e digitação dos dados, obtenção de medidas antropométricas, coleta de sangue e mielograma, eletrocardiograma, ecoDopplercardiograma, Holter e radiografia de tórax.

5.5.9 Estratégias para minimizar as perdas

O Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES é referência na região do norte de Minas Gerais para tratamento de leishmaniose. Os casos suspeitos foram encaminhados para atendimento e confirmação do diagnóstico, existindo estrutura com boa logística para captação desses pacientes.

Todos os diagnósticos confirmados de leishmaniose visceral foram avaliados como possíveis candidatos para o estudo e foram incluídos após seus pais ou responsáveis - bem como aqueles maiores de 18 anos - serem devidamente esclarecidos e informados a respeito do propósito da pesquisa e

fornecerem o consentimento livre e informado (APÊNDICES G, H, I, J).

Após o tratamento e a cada consulta de seguimento, o paciente recebia encaminhamento com data e horário do próximo controle no Hospital Universitário. Quando não comparecia no dia agendado, o serviço de assistência social do Hospital Universitário era contatado e estendia esse chamado ao serviço social da comunidade do paciente, que providenciava sua visita ao hospital.

5.5.10 As variáveis

Os fatores associados à leishmaniose visceral analisados neste estudo foram:

Variáveis fixas:

- **Variáveis demográficas**
Gênero, idade e estado nutricional.
- **Variáveis relacionadas ao ambiente físico**
Procedência de zona rural ou urbana.
- **Variáveis relacionadas à morbidade**
Comorbidades associadas, complicações, infecções, forma grave da doença e evolução para óbito.
- **Variáveis relacionadas ao diagnóstico**
Exames de TRALd, imunofluorescência indireta e mielograma.

Variáveis dependentes do tempo: a descrição dessas variáveis foi feita estratificando-se por cada um dos cinco tempos considerados no estudo: pré-tratamento, meio, fim do tratamento, 30 dias e 60 dias após o final do tratamento.

- **Variáveis relacionadas ao aparelho cardiovascular**
Alterações na dosagem de CK-MB e troponina I, na radiografia de tórax, no eletrocardiograma, no ecoDopplercardiograma e no Holter 24 horas.

5.6 Exames cardiovasculares

5.6.1 Troponina I e CK-MB

Para a dosagem da CK-MB adotou-se o sistema para a determinação quantitativa da isoenzima MB da creatina quinase em modo cinético em soro ou plasma. O método baseia-se na inibição específica das subunidades CK-M com anticorpos antiCK-M. Os anticorpos inibem tanto a isoenzima MM como as subunidades M correspondentes à CK-MB. As subunidades B são determinadas mediante o emprego de um sistema reativo baseado em técnica analítica otimizada pela IFCC, com N-acetilcisteína como ativador, adicionada de anticorpos antiCK-M. Usou-se o *Kit CK MB Liquiform - Labtest*. Como a CK-MB usualmente aumenta 10 a 20 vezes acima do valor limite superior em lesões miocárdicas e pode ser detectada no sangue de pessoas saudáveis, o valor de corte considerado para elevações anormais da CK-MB foi duas vezes acima do limite superior de referência do laboratório (ANTMAN; BRAUNWALD, 2008).

O teste para determinação quantitativa da concentração de troponina I circulante em soro humano adotou a técnica de imunoensaio por quimioluminescência em microplaca com *Kit AccuLite CLIA Microwells - Monobind, Incorporation*. O ponto de corte dos níveis anormais da concentração de troponina I foi o valor que excede a 99% do valor de referência (ANTMAN; BRAUNWALD, 2008).

5.6.2 Eletrocardiograma

Os traçados de eletrocardiograma foram realizados no eletrocardiógrafo digital, modelo Dixtal EP-3, com aquisição simultânea de três derivações. As 12 derivações convencionais foram registradas com velocidade de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/Mv, para interpretação convencional do ECG. Para melhorar a precisão das medidas de dispersão de QTc (Δ QTc), foi realizado mais um traçado com velocidade de 50 mm/s e amplitude de 20 mm/Mv. Os traçados foram analisados por um observador único, sem prévio conhecimento do grupo a que cada paciente pertencia. A análise da dispersão do intervalo QT e da dispersão do

intervalo QTc foi realizada por dois observadores independentes, sem prévio conhecimento do grupo a que cada paciente pertencia.

A avaliação da frequência cardíaca considerou os valores normais para cada faixa etária, segundo Davignon (VAN HARE; DUBIN, 2008). A duração dos complexos QRS e dos intervalos RR e QT foi medida manualmente em cada uma das 12 derivações por dois ciclos consecutivos.

Os intervalos QT foram medidos a partir do início do complexo QRS até o final da onda T. Para cada traçado considerou-se o valor máximo médio do intervalo QT (QT máximo) e o mínimo médio (QT mínimo). O intervalo QT foi corrigido para a frequência cardíaca segundo a fórmula de Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$. Não há discordância nos estudos de que valores de QTc de 400 ms são normais e valores de QTc de 480 ms são anormais. Entretanto, há discordância quanto ao significado dos valores intermediários, principalmente em pacientes assintomáticos (VAN HARE; DUBIN, 2008). Nos estudos de Davignon e nos de Rijnbeek, o intervalo QTc, calculado pela fórmula de Bazett, manteve-se relativamente constante na criança e no adolescente, com limite superior da normalidade de cerca de 450 ms (DAVIGNON, *et al.*, 1979/1980; RIJNBEEK *et al.*, 2001). Analisando-se as variações normais do intervalo QT, detectou-se a influência da idade e gênero (RIJNBEEK *et al.*, 2001; SEMIZEL *et al.*, 2008). Foi considerado valor normal, neste estudo, os limites superiores conforme a idade e gênero, segundo os estudos de Rijnbeek *et al.* (2001).

A dispersão do QTc (ΔQTc) foi definida como a diferença entre os valores máximos e mínimos dos intervalos, expressa em milissegundos. Foram consideradas valores normais da dispersão do intervalo QTc as medidas entre 34 e 88 ms (SURAWICK, 1990). Para a dispersão do intervalo QT foram consideradas as variações com a idade descritas por Macfarlane, Mclaughlin e Rodger (1998).

As demais medidas foram interpretadas com base na tabela de valores normais para crianças, por idade, de Davignon (VAN HARE; DUBIN, 2008).

5.6.3 EcoDopplercardiograma

O estudo ecocardiográfico foi realizado no aparelho modelo Medison Sonoace AS – 8000 EX, usando imagens do modo 2D, modo M, modo Doppler colorido, modo Doppler pulsado, modo Doppler contínuo e modo Doppler tecidual, com sondas P2 – 4AC e P2 – 5AC. Foram obtidas imagens nas incidências transtorácicas habituais, subcostal, paraesternal longitudinal e transversal, apical de quatro, duas e três câmaras. Todas as medidas foram feitas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SAHN *et al.*, 1978). Os pacientes eram examinados em repouso ou sedados (lactentes com menos de 15 Kg foram sedados com hidrato de cloral: 50-100 mg/Kg, dose máxima de 1 g). Todos os exames foram gravados em disco compacto (CD).

Todos os pacientes deste estudo submeteram-se a ecocardiograma bidimensional completo, Doppler pulsado e contínuo, Doppler colorido e Doppler tecidual. Os dados ecocardiográficos foram comparados com tabelas, para crianças, que consideram o impacto do crescimento cardíaco observado com o avançar da idade, pelo aumento do peso e da superfície corpórea e diminuição da frequência cardíaca (EIDEM *et al.*, 2004).

Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) (SAHN *et al.*, 1978), descrevendo-se a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica e contratilidade das paredes. A análise quantitativa baseou-se nas medidas dos diâmetros ventriculares pelo corte paraesternal eixo curto.

O derrame pericárdico é detectado no ecocardiograma pela separação do pericárdio visceral e parietal. A localização e a distribuição do derrame variam conforme o volume do líquido. O derrame pericárdico leve tende a se localizar atrás da parede posterior do ventrículo esquerdo, distal ao anel átrio-ventricular e, como regra, não é detectado anterior, lateral ou apicalmente (SANFILIPPO; WEYMAN, 1994). O derrame pericárdico foi considerado discreto, neste estudo, quando a separação dos folhetos do pericárdio era menos acentuada, porém persistindo na sístole e diástole.

Na análise pelo Doppler, além das medidas convencionais de todos os fluxos valvares, enfoque especial foi dado à análise dos fluxos mitral e de veia pulmonar – com vistas ao estudo da função diastólica de VE. Realizaram-se as

medidas do fluxo mitral utilizando-se o Doppler pulsátil, com volume de amostra medindo 2 mm, colocado nas pontas dos folhetos valvares em diástole, atentando-se para o registro simultâneo dos estalidos de abertura valvar. Foram medidos os intervalos de relaxamento isovolumétrico, velocidades máximas das ondas E e A, tempo de duração da onda A e tempo de desaceleração da onda E. As medidas de fluxo de veia pulmonar foram realizadas colocando-se o volume de amostra do doppler pulsado, com medida de 2 mm, no nível da veia pulmonar superior direita, introduzindo aproximadamente de 1 a 2 cm além de sua desembocadura no átrio esquerdo. As medidas consistiram nos picos de velocidade das ondas sistólica e diastólica, do reverso atrial e de seu tempo de duração - quando possível medir. Neste caso, outras formas de análise à ecocardiografia com Doppler ajudam no estudo da disfunção diastólica.

O Doppler tecidual foi empregado para estudo da função diastólica. Utilizou-se o corte apical de quatro câmaras. Seu volume de amostra foi colocado no nível basal da parede septal, próximo do anel valvar mitral para análise do ventrículo esquerdo, e no nível basal da parede livre do ventrículo direito, lateral ao anel tricúspide, para análise desse ventrículo. Mediram-se os picos de velocidade das ondas E', A' e S e calcularam-se a razão E'/A' e a relação onda E/E' relativa a cada ventrículo (CUI *et al.*, 2008; EIDEM *et al.*, 2004; HARADA *et al.*, 2001).

O desempenho miocárdico global foi avaliado pelo índice Tei, utilizando o método de Doppler pulsado, para os ventrículos direito e esquerdo (CUI; ROBERSON, 2006; ROBERSON; CUI, 2007). O índice Tei foi calculado como a diferença de a menos b dividido por b ; sendo o componente a medido da borda final da onda A do fluxo pulsado mitral ou tricúspide até a borda inicial da onda E do fluxo pulsado subsequente. O componente b foi medido da borda inicial até a borda final do traçado do fluxo pulsado da via de saída do ventrículo esquerdo ou direito.

5.6.4 Holter

O registro eletrocardiográfico de 24 horas foi obtido em aparelho digital com três canais de gravação, modelos Cardiolight e Cardioflash+ e com o analisador

CardioSmart. Houve treinamento operacional para melhor eficiência na aquisição de traçados com máxima precisão. Todos os exames foram gravados e interpretados por um observador único, sem prévio conhecimento do grupo a que cada paciente pertencia.

Onda T lábil ou onda T alternante é a flutuação na amplitude ou morfologia da onda T, em uma sequência de batimentos (MILLER; ZIPES, 2008).

5.6.7 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax foi realizada na incidência em pósterio-anterior e em crianças menores de um ano em antero-posterior e analisada por radiologista experiente, sem prévio conhecimento do diagnóstico de cada paciente. O aparelho de radiografia utilizado foi o modelo Siemens Polymat Plus S.

5.7 Avaliação do estado nutricional

Foram utilizadas as medidas de peso e estatura atingidas da seguinte forma:

- **Peso:** para a mensuração do peso das crianças foram usadas sempre as mesmas balanças. Os pacientes foram pesados descalços, vestidos somente com roupas íntimas, em sala própria, em balança digital, da marca Filizola do tipo plataforma com capacidade para 150 quilos e graduação de 100 em 100 gramas ou do tipo bandeja com capacidade para 15 quilos e graduação de 5 em 5 g. Respeitou-se o modelo da balança conforme o peso da criança.
- **Estatura:** para medida da estatura das crianças, foi empregado antropômetro de pé - com barra de madeira vertical e fixa, milimetrada - ou deitado - para crianças de até dois anos. Durante o procedimento o paciente permaneceu descalço, com os calcanhares unidos e a cabeça encostada à barra. Para a leitura na fita métrica, um esquadro móvel foi posicionado sobre a cabeça e o olhar para o horizonte.

Utilizaram-se as medidas de peso, estatura e idade aferidas no momento da admissão hospitalar (a idade calculada em meses, obtida da diferença entre as datas de nascimento e de admissão no hospital).

Acessou-se o programa eletrônico *NutStat* do *Center for Disease Control and Prevention* (CD) (www.cdc.gov/epiinfo), no qual foram digitadas as medidas de peso, estatura e idade de cada paciente. Os índices antropométricos peso em relação à idade (peso/idade), estatura em relação à idade (estatura/idade) e peso em relação à estatura (peso/estatura) e o índice de massa corpórea (IMC) foram apresentados em percentis e escores Z de distribuição (CDC, 2000, *apud* ABRANTES; GOULART; COLOSIMO, 2005). O *z-score* é o número de desvio-padrão que o valor individual se distancia da média populacional de referência (*National Center for Health Statistics - NCHS/OMS*).

5.8 Análise estatística

5.8.1 Análise descritiva

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados desenvolvido no Excel®. Os resultados descritivos foram obtidos utilizando-se frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e da obtenção de medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as quantitativas.

Para as variáveis quantitativas idade, peso, estatura e IMC, foram construídos o histograma e o gráfico *box-plot*. No gráfico *box-plot*, os asteriscos indicam observações consideradas valores extremos, ou seja, muito diferentes dos valores apresentados pelas outras observações. O início da caixa representa o primeiro quartil, ou seja, que 25% das observações estão abaixo desse valor. A linha central representa a mediana, indicando que 50% dos valores estão acima e outros 50% abaixo desse valor. Em alguns casos esse também é o valor máximo. O fim da caixa representa o terceiro quartil, que indica que 75% das observações estão abaixo desse valor.

Para as variáveis dependentes do tempo (frequência cardíaca, frequências cardíacas média, mínima e máxima, PRi, QRS e QTc), foram construídos gráficos

de perfis e de perfis médios alisados. O gráfico de perfil médio alisado permite observar o comportamento da variável ao longo do tempo.

O cálculo do percentil e do escore Z dos índices peso/idade, peso/altura, altura/idade e do IMC foi feito pelo programa EpiInfo (versão 3.5.1, 13/08/2008), usando a curva do CDC 2000 (*apud* ABRANTES; GOULART; COLOSIMO, 2005). O escore Z foi categorizado como alterado ou aumentado quando <-2 .

Destaca-se que para a análise foram consideradas as informações referentes apenas à primeira internação de cada paciente (três tiveram duas internações).

Nas tabelas, n corresponde ao número de observações, n* ao número de observações sem informação, DP ao desvio-padrão, 1º Q ao primeiro quartil e 3º Q ao terceiro quartil.

5.8.2 Eficácia dos tratamentos

A situação do paciente (cura/recidiva/óbito) foi avaliada com os três grupos de tratamento pelo teste de comparação de proporções. Foi aplicado o teste exato de Fisher, pois pelo menos uma das frequências esperadas era inferior a 5. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio* (OR). É importante ressaltar que a OR só é calculada quando todas as caselas da tabela são diferentes de zero.

5.8.3 Análise univariada

Por se tratar de dados longitudinais, as análises univariadas consistiram em desenvolver modelos preliminares que tentaram explicar a variação de cada uma das variáveis respostas em função do momento, ou seja, as medições de cada uma das covariáveis separadamente (tempo) (MOLENBERGHS; VERBEKE, 2005; ABRANTES, 2007).

Neste estudo, o tempo foi tratado na forma categórica. Consideraram-se os momentos medidos como pré-tratamento, meio, fim do tratamento, 30 dias após e

60 dias após o fim do tratamento, respeitando apenas a ordem destas medidas e ignorando a diferença de tempo entre elas para cada paciente. O tempo de referência em todas as análises é o fim do tratamento.

Para as variáveis respostas dispersão dos intervalos QTc e QT, derrame do pericárdio, CK-MB, radiografia do tórax, extrassístole supraventricular, extrassístoles e onda T lábil, que são binárias (duas categorias), foram ajustados modelos de regressão logística com efeitos aleatórios. Por poucos pacientes apresentarem distúrbio de condução átrio-ventricular foi utilizado, para essa variável resposta, o modelo de regressão logística padrão (DIGGLE *et al.*, 2002).

Destaca-se que para as variáveis respostas disfunção sistólica VE e VD, disfunção diastólica VE e VD e troponina I não foi possível o ajuste do modelo. Isto ocorreu porque em nenhum dos tempos analisados observou-se a ocorrência de disfunção sistólica e diastólica dos ventrículos direito e esquerdo e para a troponina I a categoria aumentada foi observada em apenas quatro tempos, com frequência máxima de duas ocorrências (um paciente apresentou troponina I no pré-tratamento, um no meio e dois ao fim do tratamento).

Todas as análises foram feitas no *software* R (versão 2.10.1, 14/12/2009), de domínio público.

Nessa etapa do estudo foi procedida investigação para avaliar a concordância entre os resultados da dispersão do intervalo QTc e do intervalo QT entre dois observadores. Para isto, adotou-se o coeficiente de Kappa, com o objetivo de avaliar o grau de concordância dos profissionais. A partir dos valores amostrais, foi estimado o Kappa, assim como seu respectivo intervalo 95% de confiança. As classificações dos coeficientes calculados correspondem às apresentadas na TAB. 46 do APÊNDICE K (LANDIS; KOCH, 1977).

5.8.4 Análise multivariada

De posse da análise univariada realizada na etapa anterior, o próximo passo foi ajustar os modelos multivariados. O critério adotado para a inclusão no modelo inicial foi possuir valor-p $\leq 0,25$ na univariada. O primeiro passo foi ajustar um modelo inicial com todas essas covariáveis. Aquelas que possuíam valor-p $\leq 0,05$ permaneceram para o próximo passo, que consistiu em investigar se estas,

conjuntamente, eram significativas. Em seguida, foi realizada a tentativa de inclusão daquelas que saíram no primeiro passo. Adotando o mesmo critério, foram realizadas etapas com entrada e saída de covariáveis até que restassem somente aquelas com valor de $p \leq 0,05$, indicando que elas apresentavam associação com significância estatística e independente.

As análises foram feitas no *software* R (versão 2.10.1, 14/12/2009), de domínio público.

5.9 Aspectos éticos

A leishmaniose visceral é uma doença associada à elevada letalidade, quando não tratada. No Brasil, os antimoniais ainda são as drogas de primeira escolha para o tratamento da doença. Seu uso está associado a cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, pancreatite, dores articulares, entre outros. A droga de segunda escolha no Brasil é a anfotericina B, associada a efeitos colaterais importantes como febre durante a infusão, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade.

A associação de antimoniato de N-metil glucamina e desoxicolato de anfotericina B foi avaliada no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes no Brasil, com elevados índices de cura e sem sinergismo nos seus efeitos tóxicos.

Os métodos laboratoriais invasivos utilizados foram aspirados de medula óssea e punção venosa, necessários para o diagnóstico e para qualquer tratamento realizado, realizados por profissional habilitado. Os exames complementares para avaliação cardiológica foram não-invasivos e sem riscos.

Os possíveis riscos da recidiva da doença por falha terapêutica foram minimizados pelo seguimento cuidadoso aos pacientes. Em caso de recidiva da doença ou não-resposta terapêutica, os pacientes foram tratados com anfotericina B lipossomal (AmBisome) como forma de diminuir o tempo de internação hospitalar e diminuir o tempo de tratamento que, neste caso, tem duração de sete dias.

As crianças e adolescentes foram incluídas no estudo somente após consentimento livre e esclarecido (APÊNDICES G, H, I, J).

Com a finalidade de se evitarem riscos, os pacientes permaneceram

internados durante o tratamento no Hospital Universitário Clemente de Faria, que possui boa infraestrutura laboratorial e hospitalar, inclusive com Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) pediátrico para diagnóstico e pronto atendimento da falta de eficácia, falta de tolerabilidade e dos eventos adversos.

Todas as informações colhidas foram mantidas confidenciais e a identidade dos pacientes jamais foi revelada.

De acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais, com o parecer nº. ETIC 92/08 (ANEXO A).

6 RESULTADOS

6.1 Análise descritiva

Nesta seção são descritas as características fixas e dependentes do tempo em estudo. As variáveis fixas são aquelas medidas apenas uma única vez e que não mudam ao longo do tempo. Já as características dependentes do tempo são aquelas que podem variar a cada medida realizada no paciente.

6.1.1 Descrição das variáveis fixas: caracterização da amostra de pacientes e do diagnóstico de leishmaniose visceral

6.1.1.1 Caracterização da amostra

No período de novembro de 2007 a março de 2009 foram internadas 78 crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de leishmaniose visceral no Hospital Universitário Clemente de Faria (UNIMONTES), com consentimento de todos para participação neste estudo.

Os dados clínicos e laboratoriais foram registrados em protocolo desenvolvido para esta pesquisa (APÊNDICE A).

A descrição das variáveis de caracterização da amostra relacionadas ao gênero e à procedência dos pacientes com leishmaniose visceral, no presente estudo, é apresentada na TAB. 1. Apurou-se a mesma proporção de pacientes entre os gêneros. Houve nítido predomínio da procedência urbana, de onde vieram 59 (75,6%) pacientes, e de outros municípios que não Montes Claros, de onde vieram 50 (64,1%).

TABELA 1

Distribuição, de acordo com gênero e procedência, dos pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2007-2010

Variável	Frequência	
	n	%
Gênero		
Feminino	39	50,0
Masculino	39	50,0
Zona		
Rural	19	24,4
Urbana	59	75,6
Procedentes de Montes Claros		
Sim	28	35,9
Não	50	64,1

n: número de observações.

A TAB. 2 mostra a descrição do escore Z peso/altura, peso/idade, altura/idade dos pacientes em estudo. Observa-se que 13,6, 9 e 2,6% dos pacientes tinham escore Z peso/altura, peso/idade, altura/idade abaixo de dois desvios-padrão, respectivamente.

TABELA 2

Pacientes com escore Z inferior a menos dois desvios-padrão para os indicadores peso/altura, peso/idade, altura/idade em pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2007-2010

Pacientes	Frequência	
	n	%
Peso/altura		
Normal	57	86,4
Alterado	9	13,6
Peso/idade		
Normal	71	91,0
Alterado	7	9,0
Altura/idade		
Normal	76	97,4
Alterado	2	2,6

n: número de observações.

Na TAB. 3 é demonstrada a distribuição, de acordo com a idade, de peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) dos pacientes em estudo.

TABELA 3

Distribuição, de acordo com a idade, peso, estatura e IMC, dos 78 pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, MG, 2007-2010

Variável	n	n*	Média	DP	Mínimo	1º Q	Mediana	3º Q	Máximo
Idade (anos)	78	0	4,0	3,9	0,4	1,3	2,3	6,4	17,0
Peso (kg)	78	0	16,4	11,7	5,6	10,1	13,0	18,6	75,0
Estatura (cm)	78	0	97,2	25,9	64,0	77,4	89,0	115,0	175,0
IMC (Kg/m ²)	78	0	16,0	2,2	12,4	14,4	15,6	17,1	27,9

n*: Sem informação; n: número de observações; DP: desvio-padrão; 1ºQ: 1º Quartil; 3º Q: 3º Quartil.

Constatou-se, respectivamente, que a maioria dos pacientes tinha idade menor que três anos, peso inferior a 15 quilogramas, estatura menor que 130 cm e IMC < 18 kg/m². A incidência de leishmaniose visceral foi inversa à idade do paciente. Nota-se que 25% dos pacientes tinham idade inferior a um ano e quatro meses, 50% idade inferior a dois anos e quatro meses e 75% idade menor que seis anos e cinco meses. Observaram-se, ainda, quatro pacientes com idade superior à dos demais pacientes incluídos no estudo (idades iguais a 14,3; 15; 16,1 e 17 anos).

6.1.1.2 Variáveis relacionadas ao diagnóstico, tratamento e evolução da leishmaniose visceral

A descrição das variáveis relacionadas ao diagnóstico, ao tratamento e à evolução da leishmaniose visceral no presente estudo é apresentada nas TAB. 4, 5 e 6. Entre os exames laboratoriais que mais contribuíram para o diagnóstico de leishmaniose estão a imunofluorescência indireta positiva em 59 (78,2%) pacientes e o TRALd positivo em 75 (96,1%). Houve mais frequência de pacientes que apresentaram mielograma negativo (46,2%).

TABELA 4

Distribuição de pacientes em relação aos exames complementares para diagnóstico de leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Exames	Frequência	
	n	%
Mielograma		
Positivo	28	35,9
Negativo	36	46,2
Não realizado	14	17,9
Imunofluorescência Indireta		
Positivo	59	78,2
Negativo	11	14,1
Não realizado	6	7,7
TRALd		
Positivo	75	96,1
Negativo	2	2,6
Não realizado	1	1,3

n: número de observações.

Aproximadamente um terço dos pacientes teve leishmaniose visceral grave (30,8%). Houve três óbitos, que correspondeu à taxa de letalidade de 3,9%. A incidência de óbitos foi inversa à idade dos pacientes: um faleceu com dois anos, outro com três anos e o mais velho com seis anos de idade. Ocorreu recidiva no acompanhamento de 12 meses em quatro (5,1%) dos pacientes.

TABELA 5

Evolução, desfecho clínico e ocorrência de recidiva em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Evolução	Frequência	
	n	%
Leishmaniose visceral grave		
Sim	24	30,8
Não	54	69,2
Desfecho clínico		
Óbito	3	3,9
Sobreviventes	75	96,1
Recidiva		
Sim	4	5,1
Não	74	94,9

n: número de observações.

Obteve-se equilíbrio na proporção de pacientes que pertenciam ao grupo

metilglucamina + anfotericina, metilglucamina e anfotericina (TAB. 6).

TABELA 6

Descrição, de três esquemas terapêuticos usados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Grupo	Frequência	
	n	%
Metilglucamina+Anfotericina	27	34,6
Metilglucamina	26	33,3
Anfotericina	25	32,1

n: número de observações.

De acordo com a TAB. 7, quase a metade (57,8%) dos pacientes iniciou seus sintomas no máximo 20 dias antes da internação e a maioria (83,4%) no máximo até 30 dias.

TABELA 7

Tempo decorrido entre o início dos sintomas e a internação de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Tempo	Frequência				
	n=78	%	Média	DP	Mediana
Dias de doença					
1 a 10	10	12,9	8,1	1,9	8,0
11 a 20	35	44,9	16,1	2,7	15,0
21 a 30	20	25,6	29,0	2,8	30,0
31 a 40	2	2,5	40,0	0,0	40,0
41 a 60	7	9,0	60,0	0,0	60,0
61 ou mais	4	5,1	97,5	15	90,0
Media	27,1	-	-	-	-
Desvio-padrão	21,8	-	-	-	-
Mediana	20,0	-	-	-	-

Tempo decorrido entre início dos sintomas e internação (em dias).

n: número de observações.

Percebe-se, na TAB. 8, que em torno de um quarto (24,3%) dos pacientes iniciou o tratamento específico para leishmaniose visceral até no máximo dois dias de hospitalização, mais da metade (62,8%) iniciou em até três dias e a maioria (83,3%) até no máximo quatro dias de hospitalização.

TABELA 8

Tempo decorrido entre a internação e o início do tratamento específico nos 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Tempo	Frequência	
	n=78	%
Dias de hospitalização		
1	3	3,8
2	16	20,5
3	30	38,5
4	16	20,5
5	9	11,5
6	1	1,3
11	1	1,3
16	1	1,3
22	1	1,3
Média	3,7	-
Desvio-padrão	2,9	-
Mediana	3,0	-

Tempo decorrido entre internação e início do tratamento (em dias).
n: número de observações.

6.1.1.3 Distribuição percentual de acordo com as complicações e infecções associadas à leishmaniose visceral

A partir da descrição de complicações e infecções associadas à leishmaniose visceral no presente estudo, infere-se que a maioria dos pacientes (51%) não teve complicações e 49% apresentaram pelo menos um tipo de complicação (TAB. 9). As infecções bacterianas foram documentadas em torno de um quarto (24,4%) dos pacientes com leishmaniose visceral.

TABELA 9

Frequência de complicações e infecções associadas à leishmaniose visceral em 78 pacientes, Montes Claros, MG, 2007-2010

Complicações e infecções	Frequência	
	n	%
Complicação		
Sim	38	48,7
Não	40	51,3
Infecções associadas		
Sim	19	24,4
Não	59	75,6

n: número de observações.

As complicações mais frequentes, descritas na TAB. 10, foram: anemia, que necessitou de hemotransusão (18,2%), hepatite (19,7%), pneumonia (15,2%) e diarreia (9,1%). Sangramentos também foram frequentes (18,2%), sendo metade epistaxes e metade sangramento de mais representatividade. As infecções mais frequentes foram: de trato urinário (1,5%), otite (4,5%), sepse (4,5%), sepse e convulsão concomitantes (1,5%), sinusite (3,0%), sendo a pneumonia a mais frequente (15,2%).

TABELA 10

Frequência de complicações e infecções associadas
à leishmaniose visceral em 78 pacientes, Montes Claros, MG, 2007-2010

Complicações e infecções	Frequência	
	n	%
Tipos de complicação		
Hepatite	13	19,7
Anemia com transfusão	12	18,2
Pneumonia	10	15,2
Diarréia	6	9,1
Epistaxe	6	9,1
Hemorragia	6	9,1
Otite	3	4,5
Sepse	3	4,5
Anemia falciforme	2	3,0
Sinusite	2	3,0
Infecção do trato urinário	1	1,5
Insuficiência renal	1	1,5
Sepse e convulsão	1	1,5
Total de complicações	66	100

n: número de observações.

6.1.2 Descrição das variáveis dependentes do tempo: apresentação clínica da leishmaniose visceral e repercussões cardiovasculares da doença e de seu tratamento

A descrição das variáveis dependentes do tempo foi feita estratificando-se por cada um dos cinco tempos considerados no estudo: pré, meio, fim do tratamento, 30 e 60 dias após o final do tratamento.

6.1.2.1 Descrição das variáveis relacionadas à avaliação clínica e à investigação laboratorial para leishmaniose visceral

Foram obtidas, por meio de exame clínico e investigação laboratorial, informações clínicas referentes a todos os pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral. A maioria dos incluídos neste estudo apresentava quadro clínico característico da doença (TAB. 11). A doença manifestou-se com febre em 77 (98,7%) deles, esplenomegalia em 77 (98,7%), hepatomegalia em 69 (88,5%) e palidez cutânea e mucosa em 58 (74,4%). Outros sinais e sintomas frequentes foram astenia (29 - 37,2%), aumento do volume abdominal (48 - 61,5%), emagrecimento (22 - 28,2%), inapetência (50 - 64,1%), tosse (21 - 26,9%) e vômitos (34 - 43,6%). Com menos frequência foram registrados calafrios (cinco - 6,4%), dor abdominal (12 - 15,4%), icterícia (seis - 7,7%), irritabilidade (dois - 2,6%), linfadenomegalia (dois - 2,6%) e edema (seis - 7,7%). Houve diversidade na magnitude da esplenomegalia e da hepatomegalia.

Sangramentos estiveram presentes em 12 (15,4%) pacientes. As formas de apresentação dessas discrasias foram: epistaxes, sangramentos digestivos, gengivorragia e sangramentos associados a procedimentos médicos. Na avaliação semiológica do aparelho cardiovascular, verificaram-se taquicardia em 58 (74,4%) pacientes e sopro sistólico suave, grau I a II de Levine, no mesocárdio, em 28 (35,9%). A pressão arterial foi aferida em 13 (16,7%) pacientes, com hipotensão nos três que tiveram êxito letal. A baixa frequência de aferição da pressão arterial provavelmente ocorreu por dificuldades técnicas dessa avaliação em crianças pequenas. Não houve registro de outras alterações cardiovasculares ao exame clínico.

TABELA 11

Descrição dos sinais, sintomas e síndromes clínicas presentes em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Sinais e sintomas	Frequência	
	n=78	%
Esplenomegalia	77	98,7
Febre	77	98,7
Hepatomegalia	69	88,5
Palidez cutâneo-mucosa	58	74,4
Taquicardia	58	74,4
Inapetência	50	64,1
Aumento do volume abdominal	48	61,5
Vômitos	34	43,6
Astenia	29	37,2
Emagrecimento	22	28,2
Tosse	21	26,9
Dor abdominal	12	15,4
Sangramentos	12	15,4
Edema	6	7,7
Icterícia	6	7,7
Calafrios	5	6,4
Irritabilidade	2	2,6
Linfadenomegalia	2	2,6

n: número de observações.

As alterações laboratoriais mais relevantes na maioria dos pacientes, no momento da admissão, estão descritas na TAB. 12. O hemograma apresentou resultados compatíveis com as alterações frequentemente encontradas na leishmaniose visceral: 75 (96,2%) pacientes com níveis de hemoglobina inferiores a 10 mg/dL, 55 (70,5%) com menos de 5.000 leucócitos por mm³ e 67 (85,9%) com menos de 150.000 plaquetas por mm³. O número de neutrófilos estava abaixo de 500 por mm³ em cinco (6,4%) deles. Todos apresentaram níveis de creatinina normais à internação. Um paciente com função renal normal à internação evoluiu com insuficiência renal.

Alterações hepáticas foram frequentes nos pacientes com leishmaniose visceral à admissão. A elevação das aminotransferases para níveis 50% acima dos limites máximos até cinco vezes o valor máximo foi constatada em 38 (48,7%) pacientes para aspartato aminotransferase (AST) e em 16 (20,5%) para alanina aminotransferase (ALT). Elevação significativa das duas aminotransferases, para níveis acima de cinco vezes o valor máximo, foi salientada em 12 (15,4%) pacientes. Icterícia foi relatada em seis (7,7%) pacientes, mas a elevação das

bilirrubinas para níveis 50% acima dos limites máximos ocorreu em cinco (6,4%). A fosfatase alcalina estava acima dos valores normais para a idade em 20 (25,6%) casos. Os níveis séricos de albumina estiveram reduzidos em 35 (44,9%) e a atividade de protrombina em 25 (32,1%). Um paciente com função hepática normal à internação apresentou, durante o acompanhamento, elevação das aminotransferases para níveis acima de cinco vezes o valor máximo, acompanhada de insuficiência hepática.

TABELA 12

Descrição dos exames laboratoriais realizados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Exames	Frequência	
	n=78	%
Hemoglobina abaixo de 10 g/dL	75	96,2
Leucócitos abaixo de 5.000/mm ³	55	70,5
Plaquetas abaixo de 150.000/mm ³	67	85,9
Neutrófilos abaixo de 500/mm ³	5	6,4
Aspartato aminotransferase acima de 60 U/L		
Acima de 60 U/L até 200 U/L	38	48,7
Acima de 200 U/L	12	15,4
Alanina aminotransferase acima de 60 U/L		
Acima de 60 U/L até 200 U/L	16	20,5
Acima de 200 U/L	12	15,4
Fosfatase alcalina		
Acima de 215 U/dL em ≤12 anos e acima de 100 U/dL em >12 anos	20	25,6
Bilirrubinas		
Bilirrubina direta acima de 0,8 mg/dL	3	3,8
Bilirrubina indireta acima de 2,0 mg/dL	2	2,6
Albumina <3,5 g/dL	35	44,9
Atividade de protrombina abaixo de 70%	25	32,1

n: número de observações.

TABELA 12a

Descrição dos exames laboratoriais realizados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Exames	n=78	Média	DP	Mínimo	1º Q	Mediana	3º Q	Máximo
Hemoglobina	78	7,4	1,5	3,0	6,5	7,5	8,3	11
Leucócitos (total)	78	4.183	1.940	1.200	2.800	3.900	5.175	10.900
Plaquetas	78	98.667	49.897	16.000	59.250	93.000	127.750	297.000
Neutrófilos	78	1.660	1.082	252	907	1.193	2.057	6.322
AST	78	163	216	17	49	86	138	1.099
ALT	78	103	148	7	23	43	113	781
Fosfatase alcalina	78	175	108	46	100	152	212	603
Bilirrubina direta	78	0,5	0,8	0,1	0,2	0,4	0,7	6,7
Bilirrubina indireta	78	0,3	0,4	0,1	0,1	0,2	0,3	3,3
Albumina	78	3,3	0,5	2,3	3,0	3,5	3,7	4,6
Atividade de protrombina	78	76,6	19,9	23,5	65	80,7	92	100

n: número de observações; DP: desvio-padrão; 1ºQ: 1º Quartil; 3º Q: 3º Quartil. AST: aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase.

6.1.2.2 Descrição das variáveis relacionadas ao Holter

Na TAB. 13 visualiza-se a análise descritiva das variáveis relacionadas à frequência cardíaca. Destaca-se que três pacientes não completaram o estudo devido a óbito, sendo que de dois teve-se informação apenas do pré-tratamento e do outro notícia do pré e do meio do tratamento.

TABELA 13

Descrição da frequência cardíaca, avaliada por meio do Holter,
em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Frequência cardíaca	n	n*	Média	DP	Mínimo	1º Q	Mediana	3º Q	Máximo
Frequência cardíaca média (bpm)									
Pré	78	0	132,2	16,3	97,0	123,5	132,0	144,3	166,0
Meio	76	2	122,5	18,2	71,0	109,3	124,0	135,8	159,0
Fim	75	3	118,5	17,8	72,0	107,0	118,0	131,0	163,0
30 dias após fim	75	3	118,1	19,7	69,0	104,0	120,0	132,0	163,0
60 dias após fim	75	3	115,7	19,7	71,0	103,0	118,0	127,0	161,0
Frequência cardíaca mínima (bpm)									
Pré	78	0	84,9	17,0	55,0	73,5	85,5	98,3	126,0
Meio	76	2	75,8	13,9	49,0	64,5	75,0	84,5	109,0
Fim	75	3	72,2	13,1	47,0	64,0	70,0	78,0	110,0
30 dias após fim	75	3	72,6	15,3	45,0	63,0	69,0	82,0	117,0
60 dias após fim	75	3	70,6	15,0	45,0	60,0	67,0	79,0	114,0
Frequência cardíaca máxima (bpm)									
Pré	78	0	189,6	20,8	146,0	174,0	190,0	207,0	235,0
Meio	76	2	179,1	19,4	132,0	164,8	182,0	194,0	214,0
Fim	75	3	178,4	20,3	132,0	164,0	176,0	195,0	226,0
30 dias após fim	75	3	180,1	22,2	125,0	167,0	182,0	197,0	231,0
60 dias após fim	75	3	179,1	22,7	126,0	164,0	182,0	194,0	226,0

n: número de observações; n*: sem informação; DP: desvio-padrão; 1ºQ: 1º Quartil; 3º Q: 3º Quartil; bpm: batimentos por minuto.

Os GRAF. 1, 3 e 5 demonstram, respectivamente, o perfil da frequência cardíaca média, mínima e máxima de cada um dos pacientes nos cinco momentos (pré, meio, fim do tratamento, 30 e 60 dias após o final do tratamento). Os GRAF. 2, 4 e 6 trazem o perfil alisado médio, cujas frequências cardíacas média, mínima e máxima diminuíram de forma suave ao longo dos cinco momentos.

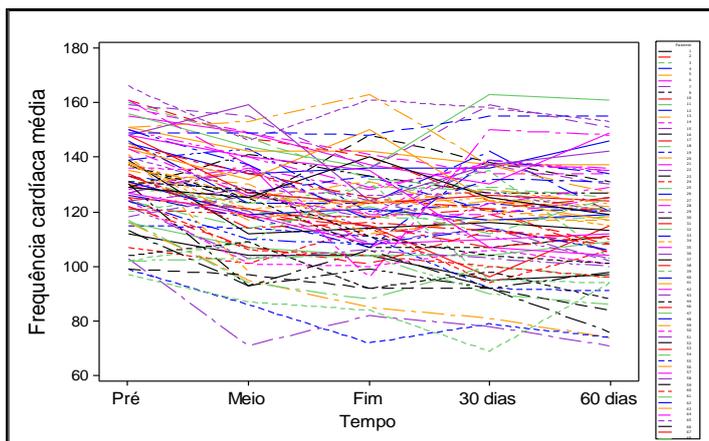


GRÁFICO 1 - Perfil da frequência cardíaca média.

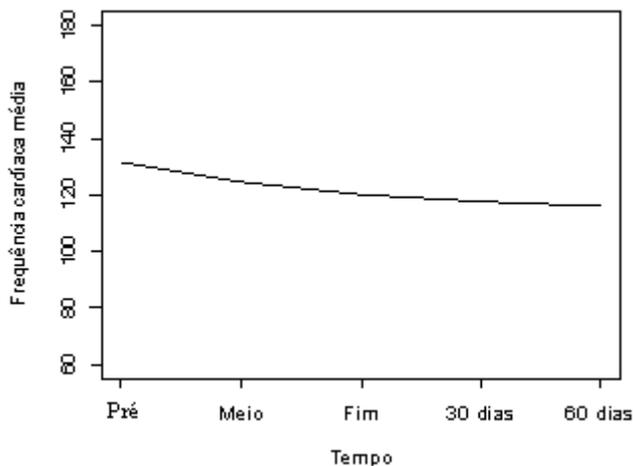


GRÁFICO 2 - Perfil com alisamento da frequência cardíaca média.

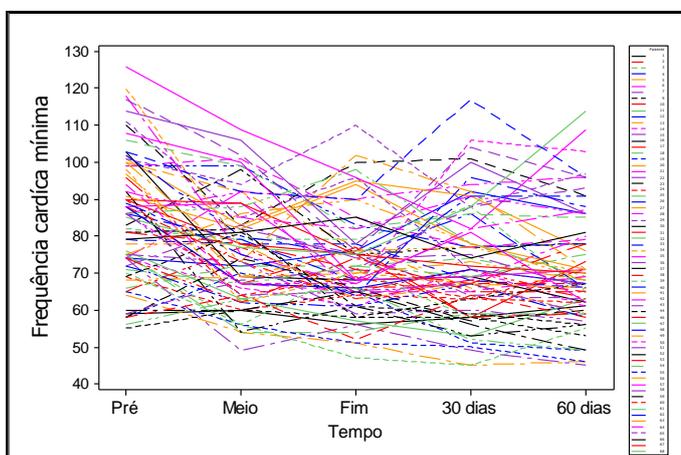


GRÁFICO 3 - Perfil da frequência cardíaca mínima.

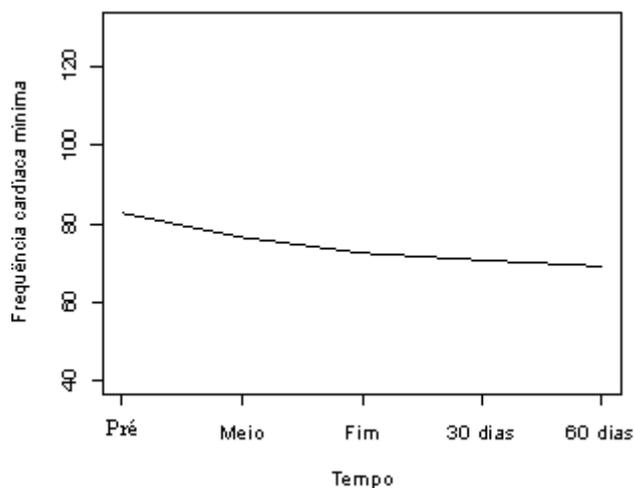


GRÁFICO 4 - Perfil com alisamento da frequência cardíaca mínima.

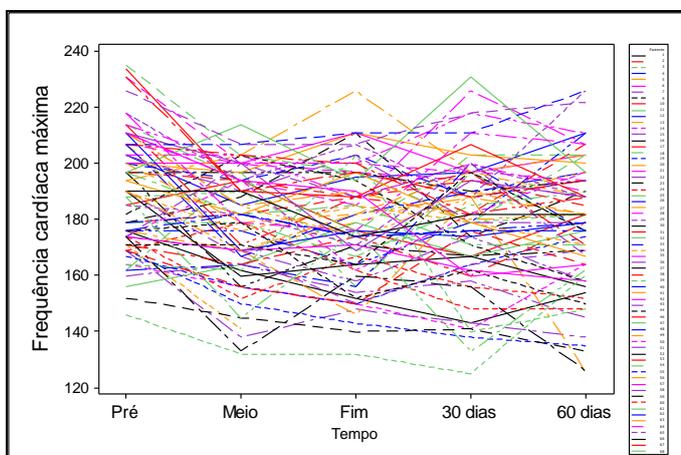


GRÁFICO 5 - Perfil da frequência cardíaca máxima.

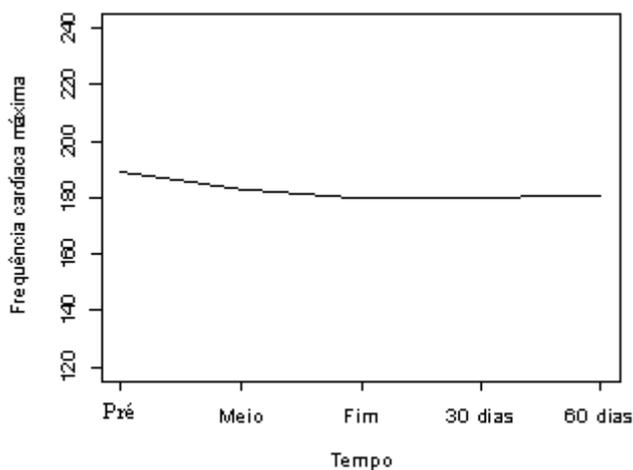


GRÁFICO 6 - Perfil com alisamento da frequência cardíaca máxima.

Realça-se, na TAB. 14, a frequência cardíaca média ao Holter, por faixa etária, na avaliação pré-tratamento.

TABELA 14

Descrição das frequências cardíacas médias por faixa etária, relacionadas ao Holter, em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Frequência cardíaca média no Holter (bpm)	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
4 - 6 meses	78	142,7	12,6	118	159
6 - 12 meses	78	139,7	13,5	96	166
1 - 3 anos	78	127,6	12,7	101	163
3 - 5 anos	78	117,9	10,6	98	141
5 - 8 anos	78	108,8	13,8	74	135
8 - 12 anos	78	99,9	8,8	84	117
12 - 17 anos	78	90,3	15,4	69	131

n: número de observações; DP: desvio-padrão; bpm: batimentos por minuto.

A descrição das variáveis relacionadas ao Holter 24 horas é mostrada na TAB. 15. A porcentagem do total não incluiu as observações sem informação. Destaca-se que nenhum paciente apresentou bloqueio de ramos nem supra nem infradesnivelamento do segmento ST. Para os cinco momentos avaliados, a maioria dos pacientes não teve distúrbio de condução AV, pausa mais longa que dois segundos e alterações de repolarização ventricular. Em relação às extrassístoles, acentua-se que, para os dois primeiros tempos, pelo menos 50% dos pacientes não tiveram arritmia. Já nos três últimos momentos cerca de 40% manifestaram extrassístole supraventricular.

TABELA 15
 Descrição das variáveis relacionadas ao Holter 24 horas, analisadas por tempo,
 de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Holter	Tempo de tratamento									
	Pré		Meio		Fim		30 dias após		60 dias após	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Extrassístoles										
Supraventricular	23	29,5	23	30,3	34	45,3	30	40,0	31	41,3
Supraventricular/ventricular	5	6,4	11	14,5	10	13,3	11	14,7	10	13,3
Ventricular	7	9,0	4	5,2	5	6,7	4	5,3	5	6,7
Ausente	43	55,1	38	50,0	26	34,7	30	40,0	29	38,7
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Bloqueio de ramos										
BCRD/ BCRE	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausente	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Distúrbio de condução AV intermitente										
BAV 1º grau	3	3,8	5	6,6	1	1,3	2	2,7	1	1,3
BAV 2º grau de Mobitz 1	2	2,6	1	1,3	2	2,7	0	0,0	0	0,0
BAV 2º grau de Mobitz 2/ 2º Grau 2:1/ 3º Grau	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausente	73	93,6	70	92,1	72	96,0	73	97,3	74	98,7
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Pausa > 2 segundos										
Sim	1	1,3	0	0,0	1	1,3	1	1,3	0	0,0
Não	77	98,7	76	100,0	74	98,7	74	98,7	75	100,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Supradesnivelamento do segmento ST										
Sim	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Não	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Infradesnivelamento do segmento ST										
Sim	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Não	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Alterações de repolarização ventricular										
Onda T lábil	5	6,4	6	7,9	13	17,3	6	8,0	4	5,3
Onda T negativa	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,4
Ausente	73	93,6	70	92,1	62	82,7	69	92,0	70	93,3
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Curtos períodos ritmo juncional										
Sim	1	1,3	3	3,9	3	4,0	1	1,3	3	4,0
Não	77	98,7	73	96,1	72	96,0	74	98,7	72	96,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Curtos períodos de marca passo atrial mutável										
Sim	0	0,0	2	2,6	2	2,7	1	1,3	0	0,0
Não	78	100,0	74	97,4	73	97,3	74	98,7	75	100,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Períodos de TPSV										
Sim	0	0,0	0	0,0	1	1,3	2	2,7	1	1,3
Não	78	100,0	76	100,0	74	98,7	73	97,3	74	98,7
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-

AV: Átrio-ventricular; BAV: Bloqueio átrio-ventricular; TPSV: Taquicardia paroxística supraventricular; ESSV: Extrassístole supraventricular; ESV: Extrassístole ventricular.

6.1.2.3 Descrição das variáveis relacionadas ao eletrocardiograma

A análise descritiva das variáveis relacionadas ao ECG destacou que três pacientes não completaram o estudo devido a óbito (TAB. 16). De dois têm-se informações sobre o pré e o meio do tratamento; e do outro tem-se conhecimento apenas do pré-tratamento.

TABELA 16

Descrição das variáveis relacionadas ao eletrocardiograma de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Variável	n	n*	Média	DP	Mínimo	1º Q	Mediana	3º Q	Máximo
Frequência cardíaca (bpm)									
Pré	78	0	130,9	23,9	88,00	113,0	125,0	150,0	187,0
Meio	77	1	119,4	23,4	63,00	103,5	115,0	136,0	194,0
Fim	75	3	111,6	22,5	58,00	100,0	107,0	125,0	167,0
30 dias após fim	75	3	110,1	20,8	58,00	100,0	107,0	125,0	167,0
60 dias após fim	75	3	105,8	22,3	54,00	94,0	100,0	125,0	167,0
PRi (ms)									
Pré	78	0	110	10	80	100	120	120	160
Meio	77	1	110	10	100	100	120	120	160
Fim	75	3	110	10	100	100	120	120	160
30 dias após fim	75	3	110	10	100	100	120	120	160
60 dias após fim	75	3	110	10	100	100	120	120	140
QRS (ms)									
Pré	78	0	80	00	80	80	80	80	100
Meio	77	1	80	00	80	80	80	80	100
Fim	75	3	80	00	80	80	80	80	100
30 dias após fim	75	3	80	00	80	80	80	80	100
60 dias após fim	75	3	80	00	80	80	80	80	100
QTc (ms)									
Pré	78	0	395	020	348	382	394	413	434
Meio	77	1	404	019	356	394	406	417	449
Fim	75	3	403	018	346	394	404	417	448
30 dias após fim	75	3	404	016	357	395	405	416	429
60 dias após fim	75	3	404	017	366	394	411	417	432

n: número de observações; n*: sem informação; DP: desvio-padrão; 1ºQ: 1º Quartil; 3º Q: 3º Quartil; bpm: batimentos por minuto; ms: milissegundos.

Os GRAF. 7, 9, 11 e 13 apresentam, respectivamente, a frequência cardíaca, PRi, QRS e QTc para cada um dos pacientes nos cinco momentos deste estudo. Os GRAF. 8, 10, 12 e 14 exibem o perfil médio alisado, cuja frequência cardíaca diminuiu, o PRi foi praticamente constante, o QRS foi constante e o intervalo QTc aumentou ao longo do tempo.

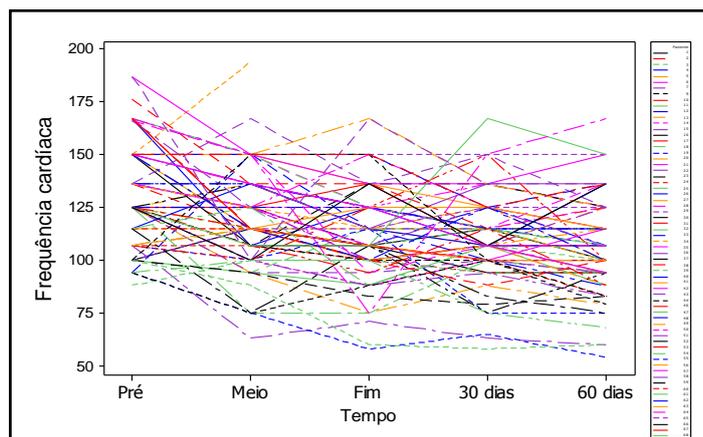


GRÁFICO 7 - Perfil da frequência cardíaca.

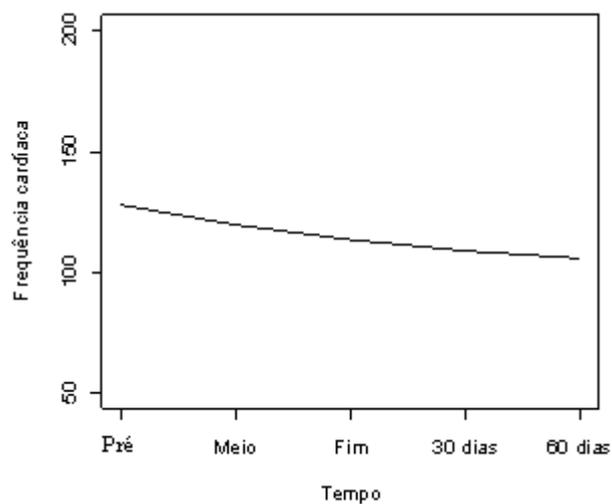


GRÁFICO 8 - Perfil com alisamento da frequência cardíaca.

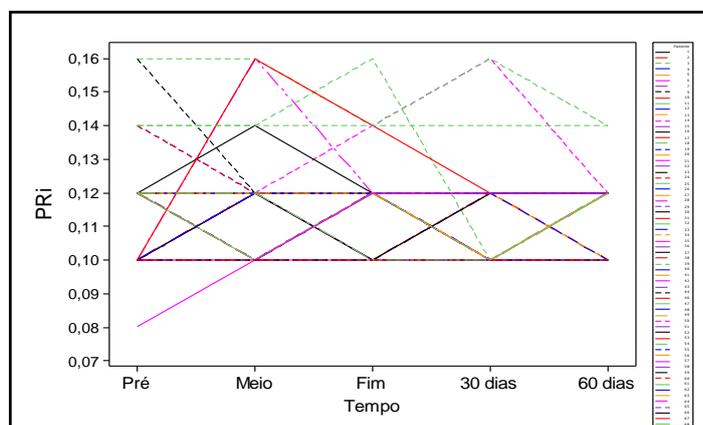


GRÁFICO 9 - Perfil PRi.

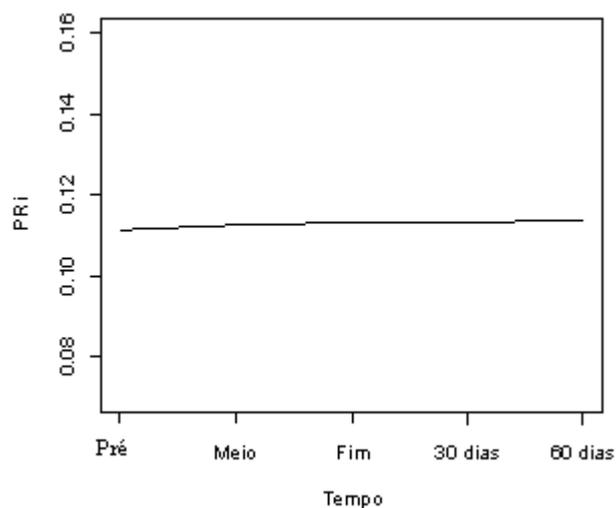


GRÁFICO 10 - Perfil com alisamento PRi.

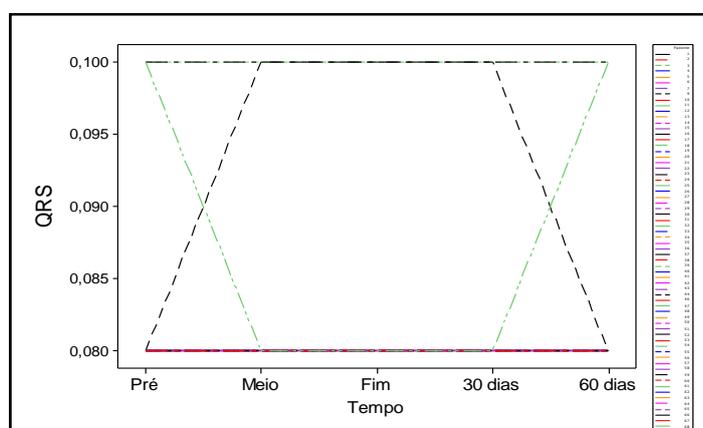


GRÁFICO 11 - Perfil QRS.

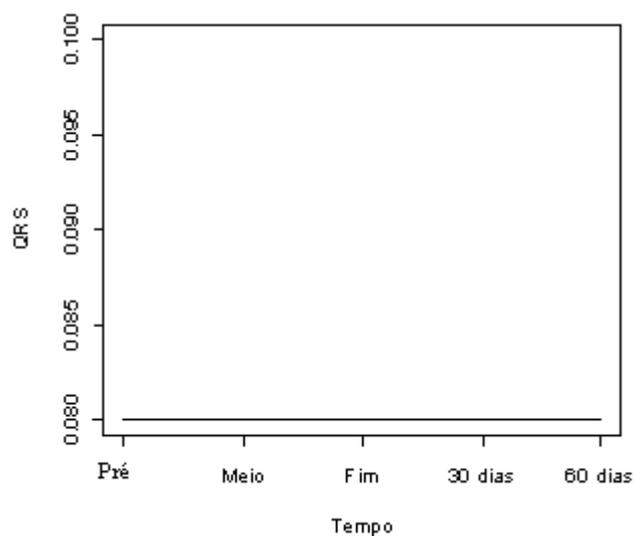


GRÁFICO 12 - Perfil com alisamento QRS.

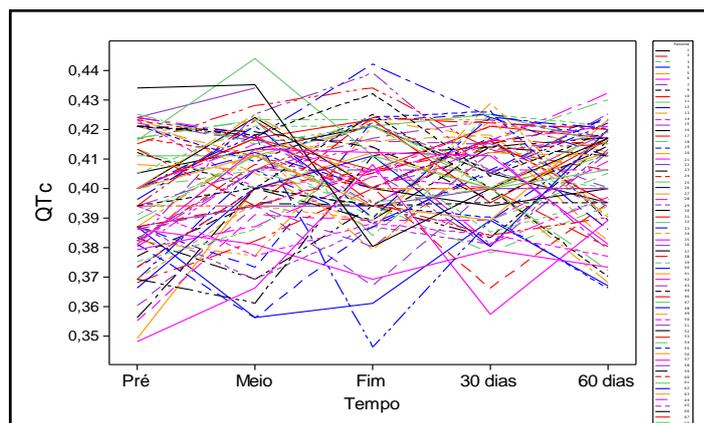


GRÁFICO 13 - Perfil intervalo QTc.

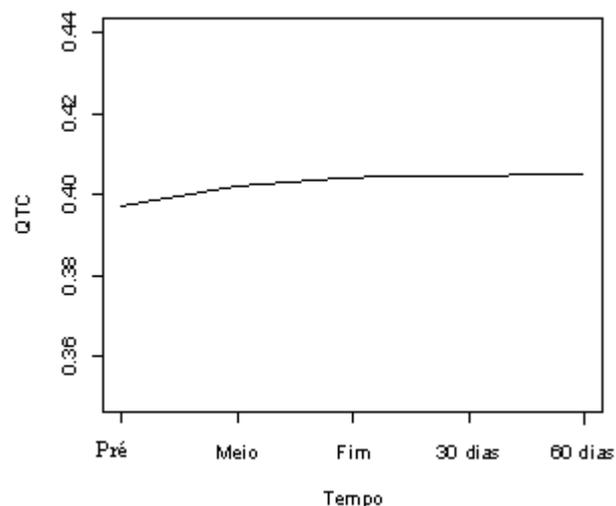


GRÁFICO 14 - Perfil com alisamento QTc.

A descrição de outras informações do ECG é apresentada na TAB. 17. A porcentagem do total não incluiu as observações sem informação. Destaca-se que todos os pacientes apresentaram QRS e morfologia de onda P normal. Foi observado arritmia sinusal respiratória e não foram constatados outros tipos de arritmias. Nenhum paciente apresentou sobrecarga de câmaras nem onda Q patológica, bloqueio átrio-ventricular, bloqueio de ramos, supra ou infradesnivelamento ST.

Nota-se, para os cinco momentos avaliados, que a maioria dos pacientes teve ritmo sinusal e frequência cardíaca aumentada. O intervalo QTc estava elevado em poucos pacientes no meio (3,9%) e ao final (2,7%) do tratamento e não havia alterações em nenhum deles no pré-tratamento, 30 e 60 dias após o final.

TABELA 17

Descrição das variáveis relacionadas ao eletrocardiograma, analisadas por tempo de tratamento, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

ECG	Tempo de tratamento									
	Pré		Meio		Fim		30 dias após		60 dias após	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
Ritmo										
Sinusal	76	97,4	71	92,2	64	85,3	64	85,3	63	84,0
Arritmia sinusal respiratória	2	2,6	6	7,8	11	14,7	11	14,7	12	16,0
Fibrilação atrial/ outro	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Frequência cardíaca										
Normal	0	0,0	0	0,0	1	1,3	1	1,3	1,3	1,3
Aumentado	69	88,5	77	100,0	72	96,0	74	98,7	74	98,7
Diminuído	9	11,5	0	0,0	2	2,7	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
QRS										
Normal	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Aumentado	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Intervalo QTc										
Normal	78	100,0	74	96,1	73	97,3	75	100,0	75	100,0
Aumentado	0	0,0	3	3,9	2	2,7	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Morfologia de onda P										
SAE/ SAD	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Normal	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Onda Q patológica										
Sim	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Não	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Bloqueio átrio-ventricular										
1º grau / 2º grau / 3º grau	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausente	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Sobrecarga de câmaras										
AD/ AE/ VD/ VE	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausente	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Bloqueio de ramos										
BCRD/ BCRE/ BDASE/ BDPIE	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausente	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Supradesnivelamento ST										
Sim	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Não	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Infradesnivelamento ST										
Sim	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Não	78	100,0	77	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-

SAE: Sobrecarga atrial esquerda; SAD: Sobrecarga atrial direita; AD: Átrio direito; AE: Átrio esquerdo; VD: Ventrículo direito; VE: Ventrículo esquerdo; BCRD: Bloqueio completo do ramo direito; BCRE: Bloqueio completo do ramo esquerdo; BDASE: Bloqueio divisional antero superior esquerdo; BDPIE: Bloqueio divisional postero inferior esquerdo.

A descrição da dispersão do intervalo QT e da dispersão do intervalo QTc, classificadas em alterado e normal, revela que a porcentagem do total não inclui as observações sem informação (TAB. 18). A dispersão dos intervalos QT e QTc estava prolongada em elevado número de pacientes nesses cinco momentos em relação ao intervalo QTc. Houve mais alta frequência das dispersões dos intervalos QT e QTc alterados no início do tratamento, no meio e no fim (19,2, 27,3, 25,3, 5,3, 5,3 e 19,2, 20,8, 21,3, 5,3 e 5,3%, respectivamente). Apenas quatro pacientes tiveram dispersão dos intervalos QT e QTc alterados nos momentos após o fim do tratamento.

TABELA 18

Descrição da dispersão do intervalo QT e da dispersão do intervalo QTc, analisadas por tempo de tratamento, em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Característica	Tempo de tratamento									
	Pré		Meio		Fim		30 dias após		60 dias após	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dispersão do Intervalo QT										
Alterado	15	19,2	21	27,3	19	25,3	4	5,3	4	5,3
Normal	63	80,8	56	72,7	56	74,7	71	94,7	71	94,7
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Dispersão do intervalo QTc										
Alterado	15	19,2	16	20,8	16	21,3	4	5,3	4	5,3
Normal	63	80,8	61	79,2	59	78,7	71	94,7	71	94,7
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-

n: número de observações

A concordância entre os examinadores no que diz respeito à dispersão do intervalo QT e à dispersão do intervalo QTc foi avaliada pelo coeficiente Kappa.

As estimativas dos coeficientes Kappa e os respectivos intervalos de confiança são apresentados na TAB. 19. Para todas as avaliações houve significativas concordâncias (valor-p \leq 0,001). Os coeficientes Kappa para intervalo QT e dispersão do intervalo QTc foram, respectivamente, 1,00 e 0,99, indicando muito boa concordância para esta amostra.

Interpretando o cruzamento do intervalo QTc como exemplo, nota-se que todos os 55 resultados classificados com intervalo QT alterado pelo observador 1

também foram classificados como alterados pelo observador 2. Dos 325 resultados classificados com normais pelo observador 1, um deles foi considerado alterado pelo observador 2 e os outros 324 foram classificados como normais.

TABELA 19
Concordância entre os observadores em relação à
dispersão do intervalo QT e dispersão do intervalo QTc

Observadores	Observador 2		Kappa (IC95%)	Avaliação	Valor-p
	Alterado	Normal			
Dispersão do Intervalo QT					
Observador 1					
Alterado	63	0	1,00 (0,90 a 1,00)	Muito boa	<0,001
Normal	0	317			
Dispersão do Intervalo QTc					
Observador 1					
Alterado	55	0	0,99 (0,90 a 1,00)	Muito boa	<0,001
Normal	1	324			

Na TAB. 20 estão os valores da dispersão do intervalo QT por faixa etária.

TABELA 20
Descrição da dispersão do intervalo QT por faixa etária, avaliada ao
eletrocardiograma, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros,
MG, 2007-2010

Dispersão do intervalo QT (ms)	Tempo de tratamento														
	Pré			Meio			Fim			30 dias após			60 dias após		
	n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP
Faixa etária															
4 – 6 meses	4	37,5	16,7	4	42,5	9,6	4	45,0	5,8	4	35,0	5,8	4	30,0	8,2
6 – 12 meses	10	28,0	6,3	10	37,0	13,4	10	35,0	15,8	10	29,0	8,8	10	31,0	11,0
1 – 3 anos	32	40,0	10,5	31	37,4	14,4	31	41,0	16,0	31	38,1	8,7	31	36,8	9,8
3 – 5 anos	9	40,0	14,1	9	40,0	11,2	8	45,0	9,3	8	40,0	0,0	8	41,3	3,5
5 – 8 anos	12	41,7	10,3	12	44,2	14,4	11	45,5	9,3	11	40,0	0,0	11	40,0	0,0
8 – 12 anos	6	45,0	8,4	6	43,3	8,2	6	40,0	0,0	6	40,0	0,0	6	33,3	10,3
12 – 17 anos	5	44,0	8,9	5	46,0	8,9	5	40,0	0,0	5	40,0	14,1	5	40,0	0,0

n: número de observações; DP: desvio-padrão; ms: milissegundos

6.1.2.4 Descrição das variáveis relacionadas ao ecoDopplercardiograma

A TAB. 47 do APÊNDICE K apresenta as estatísticas descritivas das variáveis relacionadas ao ecocardiograma [(SIV, DDVE, PP, DSVE, DDVD, AO,

AE, FE (Teichholz)%, FS VE%, MASSA VE, E, A, relação E/A, tempo de desaceleração E (TD), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), A duração - a duração, *Em*, *Am*, *Em/Am*, *E/Em*, VPs/VPd, VPa, Tei VE, volume AE, tempo de ativação sistólica VE, Tei VD, tempo de ativação sistólica VD, *Em* VD, *Am* VD, *Em/Am*VD, *E/Em* VD e doppler tecidual S]] na primeira medição, na segunda medição e a média entre estas duas medições. Vale destacar que para a característica 'A duração – a duração', para o cálculo da média entre as duas medições foram considerados apenas os casos em que se tinha informação na 1ª e 2ª medidas (observam-se mais valores na 2ª medição).

Utilizando-se os parâmetros do modo 2D, modo M, modo doppler colorido, modo doppler pulsado, modo doppler contínuo e modo doppler tecidual, observa-se que não houve disfunção sistólica e diastólica nos pacientes nos vários momentos deste estudo. Não se apurou dilatação de câmaras e as regurgitações valvares presentes eram todas fisiológicas.

A análise descritiva das variáveis relacionadas ao ecoDopplercardiograma enfatizou como único achado ecocardiográfico anormal derrame pericárdico discreto (68, 63,2, 45,3, 13,3 e 2,7%) e leve (10,2, 7,9, 5,3, 1,3 e 0%) nos cinco momentos de avaliação, respectivamente (TAB. 21).

TABELA 21

Descrição do ecoDopplercardiograma, analisado por tempo de tratamento, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

EcoDopplercardiograma	Tempo de tratamento									
	Pré		Meio		Fim		30 dias após		60 dias após	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Disfunção sistólica VE										
Ausente	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Discreta/Leve/Moderada/Importante	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Disfunção sistólica VD										
Ausente	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
Discreta/Leve/Moderada/Importante	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Disfunção diastólica VE										
Ausente	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
RDA/ pseudonormal/ restritivo/ inconc.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Disfunção diastólica VD										
Ausente	78	100,0	76	100,0	75	100,0	75	100,0	75	100,0
RDA/ pseudonormal/ restritivo/ inconc.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
Derrame do pericárdio										
1) Ausente	17	21,8	22	28,9	37	49,4	64	85,4	73	97,3
Discreta	53	68,0	48	63,2	34	45,3	10	13,3	2	2,7
Leve	8	10,2	6	7,9	4	5,3	1	1,3	0	0,0
Moderada/ Importante	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
2) Ausente	17	21,8	22	28,9	37	49,4	64	85,4	73	97,3
Discreta/Leve	61	78,2	54	71,1	38	50,6	11	14,6	2	2,7
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-

n: número de observações.

Na FIG. 7 exibem-se imagens ecocardiográficas de derrame pericárdico nos pacientes com LV:

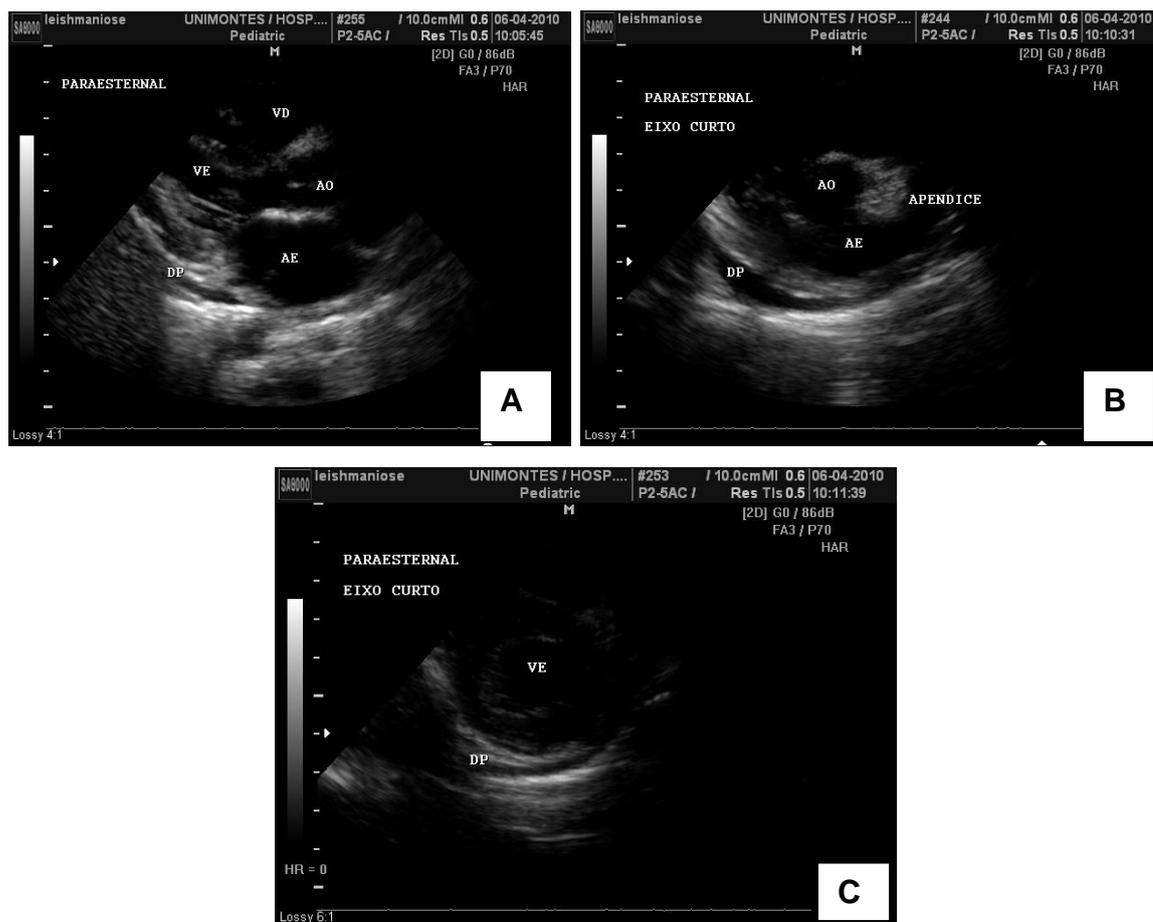


FIGURA 7 – Imagem ecocardiográfica de derrame pericárdico, paciente com leishmaniose visceral.

6.1.2.5 Síntese da descrição das variáveis respostas

A síntese da descrição das variáveis respostas categóricas que avaliaram as repercussões da leishmaniose visceral no aparelho cardiovascular e as repercussões do seu tratamento encontra-se na TAB. 22.

Ao diagnóstico de leishmaniose visceral (pré-tratamento), a maioria dos pacientes (78,2%) manifestava derrame pericárdico discreto a leve. No meio do tratamento, 71,1% ainda apresentavam derrame do pericárdio na mesma magnitude. Ao final do tratamento, a proporção de pacientes com derrame discreto foi de 45,3%. Já para 30 e 60 dias após o final do tratamento, mais de 80% não relataram derrame do pericárdio.

Para os cinco momentos da avaliação, a maioria dos pacientes apresentou resultados laboratoriais normais para os marcadores bioquímicos de injúria

miocárdica *creatino-fosfo-kinase* MB (CK-MB) e troponina I. Prolongamento na dispersão do intervalo QTc e QT foi constatado em cerca de 20% dos pacientes ao diagnóstico de leishmaniose visceral e se manteve nas mesmas proporções no meio e ao final do tratamento para o intervalo QTc, porém com leve aumento para o intervalo QT e com redução para 5% nos controles após 30 e 60 dias do tratamento. Ressalta-se, ainda, que para o primeiro momento 44,9% dos pacientes tinham extrassístoles e no meio do tratamento a metade deles mostrou-se com arritmia. Já ao final do tratamento e 30 e 60 dias após o final, a maioria apresentou essa característica.

A radiografia de tórax foi realizada em todos os pacientes. O laudo emitido pelo médico radiologista foi de normalidade em 41 (52,6%) deles. Significativo número de pacientes (47,4%) neste estudo exibiu condensações, opacidades ou infiltrações pulmonares ao diagnóstico de LV. No meio do tratamento essa proporção reduziu-se para a metade (24,7%) e ao final para 8%. No controle de 30 e 60 dias após o tratamento, nenhum paciente apresentou infiltração pulmonar ao Raio-X de tórax. Destaca-se que para nenhum paciente foi observado, à radiografia de tórax, aumento do índice cardiorácico (ICT). A síndrome clínica de pneumonia, caracterizada por febre e tosse associada a dispneia, tiragens ou estertores pulmonares, estava presente em 10 (12,8%) pacientes e foram inferidas anormalidades na radiografia do tórax em todos os pacientes sintomáticos respiratórios. Por outro lado, houve alterações radiológicas em 27 pacientes sem manifestações respiratórias ao diagnóstico de leishmaniose visceral (pré-tratamento).

TABELA 22

Descrição dos exames cardiológicos, analisados por tempo de tratamento, de 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Exames de avaliação cardíaca	Tempo de tratamento									
	Pré		Meio		Fim		30 dias após		60 dias após	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
• ECOCARDIOGRAMA										
Derrame do pericárdio										
1) Ausente	17	21,8	22	28,9	37	49,4	64	85,4	73	97,3
Discreta	53	68,0	48	63,2	34	45,3	10	13,3	2	2,7
Leve	8	10,2	6	7,9	4	5,3	1	1,3	0	0,0
Moderada/ importante	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
2) Ausente	17	21,8	22	28,9	37	49,4	64	85,4	73	97,3
Discreta/Leve	61	78,2	54	71,1	38	50,6	11	14,6	2	2,7
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
• ENZIMAS										
CK-MB										
Normal	73	93,6	74	96,1	73	97,3	72	96,0	70	93,3
Aumentada	5	6,4	3	3,9	2	2,7	3	4,0	5	6,7
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Troponina I										
Normal	77	98,7	76	98,7	73	97,3	75	100,0	75	100,0
Aumentada	1	1,3	1	1,3	2	2,7	0	0,0	0	0,0
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
• RAIO X										
Radiografia do tórax										
Normal	41	52,6	58	75,3	69	92,0	75	100,0	75	100,0
Infiltrado	37	47,4	19	24,7	6	8,0	0	0,0	0	0,0
Aumento ICT	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	-	0	-
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
• HOLTER 24 HORAS										
Extrassístoles										
Sim	35	44,9	38	50,0	49	65,3	45	60,0	46	61,3
Não	43	55,1	38	50,0	26	34,7	30	40,0	29	38,7
Sem informação	0	-	2	-	3	-	3	-	3	-
• ELETROCARDIOGRAMA										
Dispersão do intervalo QTc										
Normal	63	80,8	56	72,7	56	74,7	71	94,7	71	94,7
Alterado	15	19,2	21	27,3	19	25,3	4	5,3	4	5,3
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-
Dispersão do intervalo QT										
Normal	63	80,8	61	79,2	59	78,7	71	94,7	71	94,7
Alterado	15	19,2	16	20,8	16	21,3	4	5,3	4	5,3
Sem informação	0	-	1	-	3	-	3	-	3	-

n: número de observações; ICT: índice cardiorácico

6.2 Análise univariada e multivariada

Nesta seção analisou-se cada uma das seguintes variáveis: dispersão dos intervalos QTc e QT, CK-MB, extrassístole supraventricular, extrassístoles, onda T lábil, distúrbio de condução átrio-ventricular, derrame pericárdico e Raio-X de tórax. Os resultados da análise univariada são apresentados nas respectivas tabelas.

Essa análise consistiu em ajustar um modelo contendo separadamente cada uma das covariáveis e o indicador do tempo (pré, meio, fim, 30 dias após e 60 dias após o tratamento). Na parte superior da tabela são apresentados os resultados relacionados ao tempo; e na parte inferior os resultados para cada uma das covariáveis.

Para o tempo considerou-se como referência o fim do tratamento, assim, todos os demais tempos foram comparados com esta categoria. Destaca-se que como a covariável grupo possui três categorias, são apresentados, na parte inferior da tabela, os resultados do ajuste do modelo para duas das três categorias (metilglucamina e anfotericina), uma vez que essas categorias são comparadas com a referência (metilglucamina +anfotericina).

6.2.1 Dispersão do intervalo QTc

Os resultados da análise univariada para dispersão do intervalo de QTc são apresentados na TAB. 37 do APÊNDICE K.

A referência para a dispersão do intervalo QTc é a categoria normal e para as covariáveis são as categorias codificadas como zero. Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, observa-se diferença com significância estatística (valor-p inferior a 0,05) apenas nas comparações entre após 30 dias e após 60 dias do fim do tratamento em relação ao fim do mesmo.

Na parte inferior da tabela há diferença com significância estatística apenas para escore Z peso/idade. Salieta-se que nenhuma outra característica apresentou valor-p inferior a 0,25 e por isso não foram incluídas no processo de seleção de covariáveis.

Permaneceram no modelo final de regressão logística com efeitos aleatórios apenas o escore Z peso/idade e o tempo de acompanhamento (TAB. 23). A chance de um paciente manifestar dispersão do intervalo QTc alterado diminuiu quando se compararam os tempos de acompanhamento após o fim do tratamento (30 a 60 dias após) em relação ao fim do tratamento. Registrou-se também acréscimo na chance de um paciente exibir dispersão do intervalo QTc aumentada entre aqueles que possuem escore Z peso/idade alterado, isto é, entre os desnutridos, em relação aos com escore Z normal, eutróficos.

TABELA 23

Modelo final de associação da dispersão do intervalo QTc,
o tempo de acompanhamento e escore Z peso/idade

Covariável	Coefficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-1,4	0,3	<0,001		
Tempo de tratamento					
Pré	-0,1	0,4	0,752	0,9	0,4 a 2,0
Meio	-0,03	0,4	0,938	1,0	0,4 a 2,1
Fim				1,0	
30 dias após	-1,6	0,6	0,007	0,2	0,1 a 0,7
60 dias após	-1,6	0,6	0,007	0,2	0,1 a 0,7
Escore Z peso/idade					
Alterado	0,9	0,4	0,046	2,4	1,02 a 5,6
Normal				1,0	

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.2.2 Dispersão do intervalo QT

A análise univariada para dispersão do intervalo de QT (TAB. 38 do APÊNDICE K) acentua que a referência para a dispersão do intervalo QT é a categoria normal e para as covariáveis são as categorias codificadas como zero. Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, constata-se diferença com significância estatística (valor-p inferior a 0,05) apenas nas comparações entre após 30 dias e após 60 dias do fim em relação ao fim do mesmo. Na parte inferior da tabela há diferença com significância estatística nas comparações com grupo (comparação entre aqueles que realizaram o tratamento anfotericina e os de tratamento com metilglucamina +anfotericina), gênero e escore Z peso/idade. Assim, apenas estas características foram incluídas no processo de seleção de covariáveis.

As covariáveis grupo, gênero e escore Z peso/idade que apresentaram valor-p inferior a 0,25, juntamente com o tempo, foram as candidatas a comporem o modelo multivariado. O processo de seleção das covariáveis pode ser visto na TAB. 48 do APÊNDICE K.

Na TAB. 24, o ajuste do modelo de regressão logística com efeitos aleatórios para o tempo e o escore Z peso/idade informa que, da mesma maneira que o intervalo QTc, estas foram as variáveis que permaneceram no modelo final. Os pacientes nos tempos após o tratamento (30 e 60 dias) tiveram menos chances (coeficiente negativo) de apresentar intervalo QT alterado do que ao fim do tratamento. Nota-se, também, que os pacientes com escore Z peso/idade alterado, isto é, os desnutridos, tiveram mais chances de apresentar intervalo QT alterado do que aqueles com escore Z peso/idade normal.

TABELA 24

Modelo final de associação da dispersão do intervalo QT,
tempo de acompanhamento e escore Z peso/idade

Covariável	Coefficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-1,2	0,3	<0,001		
Tempo de tratamento					
Pré	-0,4	0,4	0,367	0,7	0,3 a 1,5
Meio	0,1	0,4	0,779	1,1	0,5 a 2,3
Fim				1,0	
30 dias	-1,8	0,6	0,002	0,2	0,1 a 0,5
60 dias	-1,8	0,6	0,002	0,2	0,1 a 0,5
Escore Z peso/idade					
Alterado	0,9	0,4	0,041	2,4	1,04 a 5,5
Normal				1,0	

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.2.3 CK-MB

A referência para CK-MB na análise univariada (TAB. 39 do APÊNDICE K) é a categoria normal e para as covariáveis são as categorias codificadas como zero. Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, não há diferença com significância estatística; na parte inferior o mesmo se dá com todas as características em estudo. Isto indica que os resultados não foram influenciados pelo tempo de acompanhamento, grupo, leishmaniose visceral grave, gênero, infecções associadas, idade, escores: Z peso/altura, peso/idade e altura/idade.

6.2.4 Extrassístole supraventricular

Os resultados da análise univariada para extrassístole supraventricular são apresentados na TAB. 40 do APÊNDICE K. A categoria ausente e a categoria codificada como zero foram consideradas como referência.

Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, o valor-p < 0,05 indica significância estatística na comparação entre o pré e o fim do tratamento e tendência à significância estatística (valor-p próximo de 0,05) na comparação entre meio e fim do tratamento, diante de qualquer uma das covariáveis em estudo (exceto para o escore Z peso/altura, em que foi observada diferença com significância estatística e não apenas tendência, uma vez que valor-p = 0,34).

Na parte inferior da tabela, grupo (categoria anfotericina), idade e escore Z altura/idade apresentaram valor-p < 0,25, sugerindo que estas características são candidatas a comporem o modelo multivariado. As demais características (leishmaniose visceral grave, gênero, infecções associadas, escore Z peso/altura e escore Z peso/idade), com valores-p > 0,25, não foram incluídas no processo de seleção de covariáveis para ajuste do modelo de regressão.

Após ajuste do modelo com tempo e grupo, o valor-p < 0,05 para o tempo na comparação entre o pré e o fim do tratamento, na primeira parte da tabela, estabelece associação desta com extrassístole supraventricular. A chance de o paciente apresentar extrassístole supraventricular muda com o tempo. Na avaliação dos parâmetros da covariável na parte inferior da tabela, nota-se valor-p = 0,086 para o grupo categoria anfotericina em relação à categoria metilglucamina + anfotericina, revelando tendência à associação desta com extrassístole supraventricular.

As covariáveis grupo, idade e escore Z altura/idade que apresentaram valor-p inferior a 0,25, juntamente com o tempo, foram as candidatas a comporem o modelo multivariado. O processo de seleção das covariáveis é apresentado na TAB. 49 do APÊNDICE K.

Entretanto, permaneceu no modelo final apenas o tempo de acompanhamento, que apresentou significância estatística para pré-tratamento em relação ao fim e tendência à significância estatística (valor-p = 0,058) para o meio em relação ao fim do tratamento (TAB. 25). A chance de um paciente apresentar extrassístole supraventricular aumentou quando se comparou o pré

com o fim do tratamento e tendeu a aumentar na comparação entre o meio e o fim do tratamento.

TABELA 25
Modelo final de associação da extrassístole supraventricular e
o tempo de acompanhamento

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	0,4	0,3	0,117		
Tempo de tratamento					
Pré	-1,1	0,3	0,002	0,3	0,2 a 0,6
Meio	-0,6	0,3	0,058	0,5	0,3 a 0,9
Fim				1,0	
30 dias após	-0,2	0,3	0,584	0,8	0,5 a 1,5
60 dias após	-0,2	0,3	0,584	0,8	0,5 a 1,5

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.2.5 Extrassístoles

Os resultados da análise univariada para extrassístoles (supraventriculares, ventriculares e associação de ambas) destacaram a categoria ausente como referência para extrassístoles e para as demais variáveis as categorias codificadas como zero (TAB. 41 do APÊNDICE K).

Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, o valor-p < 0,05 indica significância estatística na comparação entre pré e meio do tratamento em relação ao fim do mesmo. Na parte inferior, apenas o escore Z altura/idade apresentou valor-p < 0,25. Entretanto, como o valor-p é superior a 0,05, a única característica associada à presença de extrassístoles foi o tempo.

Permaneceu no modelo final, apresentado na TAB. 26, apenas o tempo de acompanhamento, com significância estatística para pré-tratamento e meio em relação ao fim do tratamento. A chance de um paciente apresentar extrassístoles aumentou quando se comparou o pré com o fim do tratamento e na comparação entre o meio e o fim do tratamento.

TABELA 26
Modelo final de associação de extrassístoles e
o tempo de acompanhamento

Covariável	Coefficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	0,8	0,3	0,006		
Tempo de tratamento					
Pré	-1,0	0,4	0,004	0,4	0,2 a 0,7
Meio	-0,8	0,4	0,031	0,5	0,2 a 0,9
Fim				1,0	
30 dias após	-0,3	0,4	0,445	0,8	0,4 a 1,5
60 dias após	-0,2	0,4	0,565	0,8	0,4 a 1,6

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.2.6 Alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil

Os resultados da análise univariada para as alterações de repolarização ventricular considerando presença *versus* ausência de onda T lábil são apresentados na TAB. 42 do APÊNDICE K.

A categoria ausente foi usada como referência para alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil e para as demais variáveis as categorias codificadas como zero.

Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, observa-se valor-p < 0,05, indicando significância estatística na comparação entre pré-tratamento, meio, 30 dias após e 60 dias após em relação ao fim do tratamento. Na comparação das alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil entre o meio e o final do tratamento houve apenas tendência à significância estatística. Na parte inferior da tabela, nenhuma das covariáveis apresentou valor-p < 0,25 e por isso apenas o tempo explica a presença das alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil.

O modelo final apenas com o tempo de acompanhamento (TAB. 27) apurou significância estatística nas comparações do pré-tratamento, meio e os momentos acompanhados após o tratamento (30 e 60 dias após) em relação ao fim. A chance de um paciente apresentar alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil diminuiu quando se compararam o pré, meio, 30 dias e 60 dias após o fim do tratamento em relação ao fim do mesmo.

TABELA 27

Modelo final de associação de alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil e o tempo de acompanhamento

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-4,0	0,7	<0,001	0,0	
Tempo de tratamento					
Pré	-1,8	0,8	0,018	0,2	0,04 a 0,74
Meio	-1,5	0,7	0,042	0,2	0,05 a 0,95
Fim				1,0	
30 dias após	-1,5	0,7	0,043	0,2	0,05 a 0,95
60 dias após	-2,1	0,8	0,009	0,1	0,02 a 0,58

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança.

A FIG. 8, a seguir, é a imagem de distúrbio de condução tipo onda T lábil, no Holter, paciente com LV:

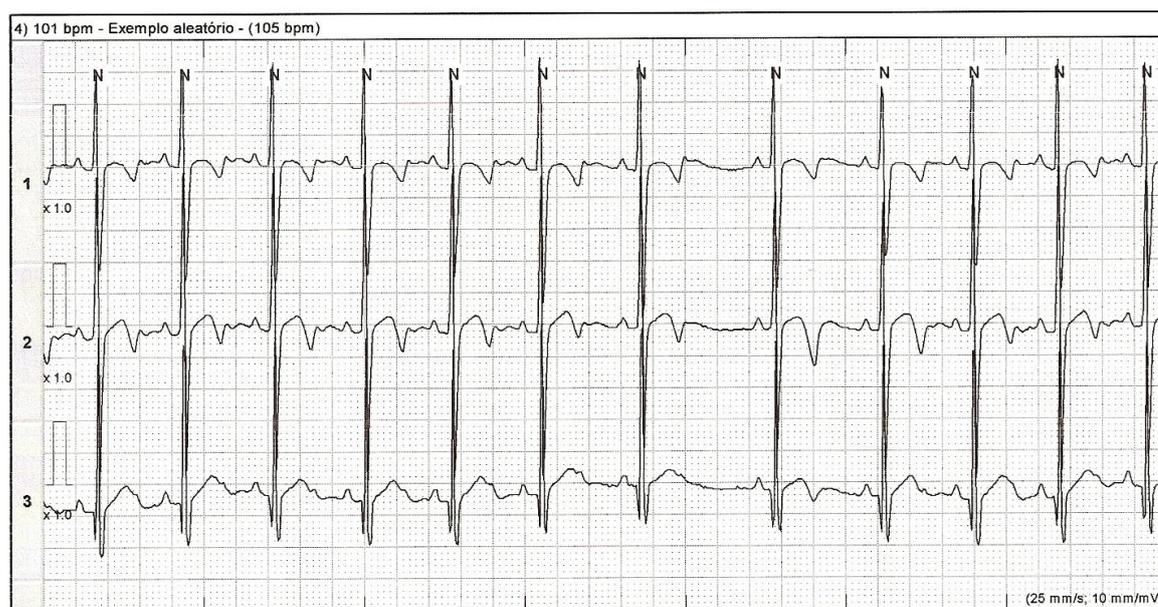


FIGURA 8 - Distúrbio de repolarização tipo onda T lábil, no Holter, paciente com leishmaniose visceral.

6.2.7 Distúrbio de condução átrio-ventricular

A TAB. 43 do APÊNDICE K demonstra os resultados da análise univariada para o distúrbio de condução átrio-ventricular. A categoria ausente foi usada como referência para distúrbio de condução AV e para as demais variáveis as categorias codificadas como zero.

Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, o valor-p $> 0,05$ indica que não há significância estatística na comparação entre pré-tratamento, meio, 30 dias após e 60 dias após em relação ao fim do tratamento. Na parte inferior da tabela, grupo (categoria anfotericina), gênero, escores Z peso/altura e peso/idade tiveram valor-p $< 0,25$, preconizando que essas características são candidatas a comporem o modelo multivariado. As demais características (leishmaniose visceral grave, infecções associadas e escore Z altura/idade) apresentaram valores-p $> 0,25$, logo, não foram incluídas no processo de seleção de covariáveis para ajuste do modelo de regressão.

Nas covariáveis grupo, gênero, escores Z peso/altura e peso/idade o valor-p foi inferior a 0,25, juntamente com o tempo, constituindo-se as candidatas a comporem o modelo multivariado. O processo de seleção das covariáveis encontra-se na TAB. 50 do APÊNDICE K. Têm-se dois modelos possíveis: um com tempo, gênero e escore Z peso/altura e outro com tempo, gênero e escore Z peso/idade. O grupo de tratamento não foi significativo.

O ajuste de regressão logística sem efeitos aleatórios para o tempo, gênero e escore Z peso/altura ressaltou que o tempo não se associou ao distúrbio de condução AV (valor-p $> 0,05$). Os pacientes do gênero masculino tiveram menos chances de apresentar distúrbio de condução AV do tipo BAV 1º ou 2º grau de Mobitz 1 do que as mulheres (TAB. 28), como também os com escore Z peso/altura alterado tiveram essa chance aumentada na comparação com os de escore Z peso/altura normal.

TABELA 28

Modelo final I de associação do distúrbio de condução átrio-ventricular,
o tempo de acompanhamento, gênero e escore Z peso/altura

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-2,8	0,7	<0,001		
Tempo de tratamento					
Pré	0,3	0,8	0,708	1,4	0,3 a 6,9
Meio	0,6	0,8	0,446	1,8	0,4 a 8,7
Fim					
30 dias após	-1,2	1,2	0,316	0,3	0,03 a 3,2
60 dias após	-1,2	1,2	0,316	0,3	0,03 a 3,2
Gênero					
Masculino	-2,1	0,8	0,008	0,1	0,03 a 0,6
Feminino				1,0	
Escore Z Peso/altura					
Alterado	1,9	0,6	0,002	6,6	2,0 a 21,7
Normal				1,0	

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

O outro modelo, trocando o escore Z peso/altura pelo escore Z peso/idade (TAB. 29), mostrou semelhança do comportamento do tempo com aquele abordado na TAB. 28. Os pacientes do gênero masculino tiveram menos chances de distúrbio de condução AV do tipo BAV 1º ou 2º grau de Mobitz 1 do que as pacientes; e aqueles com escore Z peso/idade alterado tiveram chances aumentadas de distúrbio de condução AV do tipo BAV 1º ou 2º grau de Mobitz 1 do que os com escore Z peso/idade normal.

TABELA 29

Modelo final II de associação do distúrbio de condução átrio-ventricular, o tempo de acompanhamento, gênero e escore Z peso/idade

Covariável	Coefficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-3,0	0,7	<0,001		
Tempo de tratamento					
Pré	0,6	0,8	0,463	1,8	0,4 a 8,5
Meio	0,8	0,8	0,282	2,3	0,5 a 0,5
Fim				1,0	
30 dias após	-0,5	1,0	0,636	0,6	0,1 a 4,2
60 dias após	-1,2	1,2	0,314	0,3	0,03 a 3,2
Gênero					
Masculino	-2,4	0,8	0,003	0,1	0,02 a 0,5
Feminino				1,0	
Escore Z Peso/idade					
Alterado	2,2	0,6	<0,001	9,3	2,8 a 30,7
Normal				1,0	

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.2.8 Derrame pericárdico

Para o derrame pericárdico, na análise univariada consideraram-se como referência as categorias ausente e a codificada como zero (TAB. 44 do APÊNDICE K).

Destaca-se, ainda, que para essa análise foi necessário excluir as medidas no tempo 60 dias após o fim do tratamento, uma vez que para esse tempo o número de pacientes que apresentou derrame pericárdico discreto/leve foi reduzido (apenas dois). Caso a categoria fosse mantida, não seria possível realizar o ajuste do modelo com tempo de acompanhamento na forma categórica.

Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, o valor-p < 0,05 indica significância estatística na comparação entre pré, meio e após 30 dias do fim do tratamento com o fim do tratamento.

Avaliando os parâmetros das covariáveis, na parte inferior da tabela verifica-se que grupo (categoria metilglucamina), leishmaniose grave e escore Z peso/altura, ao contrário das demais, tiveram valor-p < 0,25, determinado sua inclusão no modelo multivariado.

Fazendo o ajuste do modelo com tempo e grupo, o valor-p < 0,05 para o tempo nas comparações pré, meio e após 30 dias do fim do tratamento com o fim do tratamento, na primeira parte da tabela, detectou associação destas com

derrame do pericárdio. A chance de o paciente apresentar derrame pericárdico discreto/ leve mudou com o tempo. Na parte inferior da tabela, nota-se valor-p = 0,007 na comparação do grupo metilglucamina em relação ao grupo metilglucamina + anfotericina, enfatizando associação desta característica com derrame pericárdico.

As covariáveis grupo (categoria metilglucamina), leishmaniose grave e escore Z peso/altura que apresentaram valor-p < 0,25, juntamente com o tempo, foram as candidatas a comporem o modelo multivariado. O processo de seleção das covariáveis é apresentado na TAB. 51 do APÊNDICE K.

O tempo e o grupo foram as covariáveis que permaneceram no modelo final (TAB. 30). Percebe-se que a chance de um paciente apresentar derrame pericárdico discreto/leve reduziu-se com o tempo. Os pacientes no pré e no meio do tratamento tiveram mais chance de ter derrame pericárdico do que no final. Da mesma forma, aqueles com tempo igual a 30 dias após o tratamento tiveram reduzida chance de apresentar derrame pericárdico, na comparação com o final do tratamento. Identifica-se que os pacientes que receberam o tratamento com metilglucamina tiveram menos chance de apresentar derrame pericárdico que os que receberam metilglucamina+anfotericina. Essa chance não diferiu entre aqueles que receberam tratamento com anfotericina como monoterapia em comparação aos que receberam metilglucamina+anfotericina (valor-p>0,05).

TABELA 30

Modelo final de associação do derrame pericárdico,
o tempo de acompanhamento e o grupo

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	2,1	1,1	0,069		
Tempo de tratamento					
Pré	3,8	0,9	<0,001	45,2	7,4 a 276,7
Meio	2,7	0,8	<0,001	14,8	3,3 a 67,1
Fim				1,0	
30 dias após	-5,4	1,3	<0,001	0,01	0,001 a 0,06
Grupo					
Metilglucamina	-4,2	1,6	0,007	0,01	0,001 a 0,3
Anfotericina	-1,6	1,4	0,273	0,2	0,01 a 3,5
Metilglucamina+Anfotericina				1,0	

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.2.9 Radiografia do tórax

Os resultados da análise univariada para radiografia de tórax são apresentados na TAB. 45 do APÊNDICE K.

Para o Raio-X de tórax, a categoria normal e a categoria codificada como zero foram as consideradas como referência.

Para esta análise, foi necessário excluir as medidas no tempo 30 e 60 dias após o fim do tratamento, uma vez que, para estes tempos, nenhum paciente apresentou Raio-X de tórax infiltrado.

Na parte superior da tabela, com tempo em negrito, observa-se valor-p < 0,05, demonstrando significância estatística na comparação entre pré e meio com o fim do tratamento.

Na parte inferior da tabela, grupo, infecções associadas e idade foram os únicos com valor-p < 0,25 e, portanto, constituíram-se em variáveis candidatas a comporem o modelo multivariado.

As covariáveis infecções associadas e idade, que apresentaram valor-p < 0,25, juntamente com o tempo, foram as candidatas a comporem o modelo multivariado. O processo de seleção das covariáveis encontra-se na TAB. 51 do APÊNDICE K. Realçou-se que as variáveis conjuntamente não foram significativas. Desta forma, têm-se dois modelos possíveis: um com tempo e infecções associadas e outro com tempo e idade, que apresentaram significância estatística na análise univariada (valor-p < 0,05).

Na TAB. 31 demonstra-se o ajuste de regressão logística com efeitos aleatórios para o tempo e a idade. Os pacientes no pré e meio do tratamento tiveram mais chance de apresentar Raio-X de tórax infiltrado que no fim do tratamento. Nota-se, ainda, que o aumento na idade acompanhou diminuição na chance de o paciente apresentar Raio-X de tórax infiltrado.

TABELA 31
Modelo final de associação de Raio-X de tórax,
o tempo de acompanhamento e a idade

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-2,5	0,6	<0,001	0,1	0,03 a 0,3
Tempo de tratamento					
Pré	3,1	0,6	<0,001	21,5	7,0 a 65,7
Meio	1,6	0,6	0,005	5,1	1,6 a 15,8
Fim				1,0	
Idade	-0,2	0,01	0,014	0,8	0,7 a 0,9

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

O outro modelo, trocando a idade por infecção associada, é apresentado na TAB. 32. Registrou-se que o comportamento do tempo foi semelhante àquele da idade e que os pacientes no pré e meio do tratamento tiveram chance aumentada de apresentar Raio-X do tórax infiltrado em relação ao fim do tratamento. Nota-se, ainda, que os pacientes com infecções associadas tiveram mais chance de apresentar Raio-X do tórax infiltrado.

TABELA 32
Modelo final de associação de Raio-X do tórax, o tempo de
acompanhamento e infecções associadas

Covariável	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC 95%
Constante	-3,4	0,5	<0,001	0,03	0,01 a 0,1
Tempo de tratamento					
Pré	3,0	0,6	<0,001	20,0	6,6 a 60,7
Meio	1,6	0,6	0,006	4,9	1,6 a 15,3
Fim				1,0	
Infecções associadas					
Sim	1,2	0,5	0,033	3,2	1,1 a 9,5
Não				1,0	

OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

6.3 Resumo dos modelos finais de associação

Na TAB. 33 são apresentados os coeficientes e valores-p dos modelos finais para dispersão do intervalo de QTc e do intervalo QT, CK-MB, extrassístole supraventricular e extrassístoles, alterações de repolarização ventricular tipo onda T lábil, distúrbio de condução atrioventricular, derrame pericárdico e Raio-X de tórax. Nota-se que todas as variáveis respostas, exceto o CK-MB e distúrbio de condução átrio-ventricular, estão associadas ao tempo.

Especificamente para a dispersão do intervalo QTc e do intervalo QT, apurou-se, além da associação com o tempo de acompanhamento, associação com o escore Z peso/idade, indicando que os pacientes desnutridos tiveram mais chance de apresentar dispersão do intervalo QTc e QT alterados. Também estiveram relacionados com o estado nutricional (tanto pelo escore peso/altura quanto pelo escore peso/idade) os distúrbios de condução átrio-ventricular, com mais chance de estarem presentes nos desnutridos. Já para a extrassístole supraventricular, as extrassístoles e onda T lábil, houve associação apenas com o tempo e o derrame pericárdico associou-se ao tempo e, pela distribuição ao acaso, foi menos freqüente no grupo de tratamento (metilglucamina). Para o Raio-X de tórax encontraram-se dois modelos possíveis e esta variável resposta associou-se ao tempo e a idade (modelo 1) e ao tempo e às infecções associadas (modelo 2).

TABELA 33

Resumo dos modelos finais de associação¹ da dispersão do QTc e do QT, CK-MB, extrassístole supraventricular, extrassístoles, onda T lábil, distúrbio de condução átrio-ventricular, derrame pericárdico e Raio-X de tórax, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Variável resposta										
	Dispersão do intervalo QTc	CPK-MB	Extrassístole supraventricular	Derrame do pericárdio	Raio-X do tórax		Extrassístoles	Onda T lábil	Distúrbio de condução AV		Dispersão do intervalo QT
	I	I	I	I	I	II	I	I	I	II	
Catégoricas											
Tempo tratamento											
Pré	-0,1 (0,752)	X	-1,1(0,002)	3,8 (<0,001)	3,1 (<0,001)	3,0 (<0,001)	-1,0 (0,004)	-1,8 (0,018)	0,3 (0,708)	0,6 (0,463)	-0,4 (0,367)
Meio	-0,03 (0,938)	X	-0,6 (0,058)	2,7 (0,001)	1,6 (0,005)	1,6 (0,006)	-0,8 (0,031)	-1,5 (0,042)	0,6 (0,446)	0,8 (0,282)	0,1 (0,779)
30 dias	-3,5 (0,007)	X	-0,2 (0,584)	-5,4 (<0,001)	X	X	-0,3 (0,445)	-1,5 (0,043)	-1,2 (0,316)	-0,5 (0,636)	-1,8 (0,002)
60 dias	-5,1 (0,007)	X	-0,2 (0,584)	X	X	X	-0,2 (0,565)	-2,1 (0,009)	-1,2 (0,316)	-1,2 (0,314)	-1,8 (0,002)
Grupo											
Metiglocamina	X	X	X	-4,2 (0,007)	X	X	X	X	X	X	X
Anfotericina	X	X	X	-1,6 (0,273)	X	X	X	X	X	X	X
Leishmaniose grave											
Sim	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Gênero											
Masculino	X	X	X	X	X	X	X	X	-2,1 (0,008)	-2,4 (0,003)	X
Infecções associadas											
Sim	X	X	X	X	X	1,2 (0,033)	X	X	X	X	X
Escore Z peso/altura											
Alterado	X	X	X	X	X	X	X	X	1,9 (0,002)	X	X
Escore Z peso/idade											
Alterado	0,9 (0,046)	X	X	X	X	X	X	X	X	2,2(<0,001)	0,9 (0,041)
Escore Z altura/idade											
Alterado	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Quantitativas											
Idade	X	X	X	X	-0,2 (0,014)	X	X	X	X	X	X

1: Modelos multivariados de regressão logística com efeitos aleatórios; X: sem significância estatística.

6.4 Eficácia dos tratamentos

O desfecho clínico dos pacientes (cura/recidiva/óbito) foi avaliado com os três grupos de tratamento pelo teste de comparação de proporções (teste exato de Fisher). A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio* (OR).

A TAB. 34 apresenta a comparação da eficácia dos três esquemas terapêuticos estudados para leishmaniose visceral. Dos 26 pacientes do grupo I (N-metil glucamina), todos curaram; dos 27 pacientes do grupo II (associação anfotericina e N-metil glucamina), 26 (96,3%) curaram e um (4,7%) evoluiu para óbito; e dos 25 pacientes do grupo III (anfotericina), 19 (76%) curaram; e dos outros seis (24%) quatro recidivaram e dois evoluíram para óbito. Estes resultados são ilustrados no GRAF. 15. Constatou-se associação entre a situação final e os grupos (valor-p=0,004). O tratamento para leishmaniose visceral nesse estudo foi altamente eficaz com N-metil glucamina e com a associação de anfotericina B e N-metil glucamina, com índice de cura mais baixo com monoterapia com anfotericina B.

TABELA 34

Análise da eficácia dos tratamentos entre os três grupos de pacientes

Características	Situação				Valor- p	OR	IC95%
	Cura		Recidiva/óbito				
	n	%	n	%			
Grupo 1	26	100,0	0	0,0	0,004³
Grupo 2	26	96,3	1	3,7		8,2	0,8 a 196,6
Grupo 3	19	76,0	6	24,0		1,0	

3: Teste exato de Fisher; n: número de observações; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

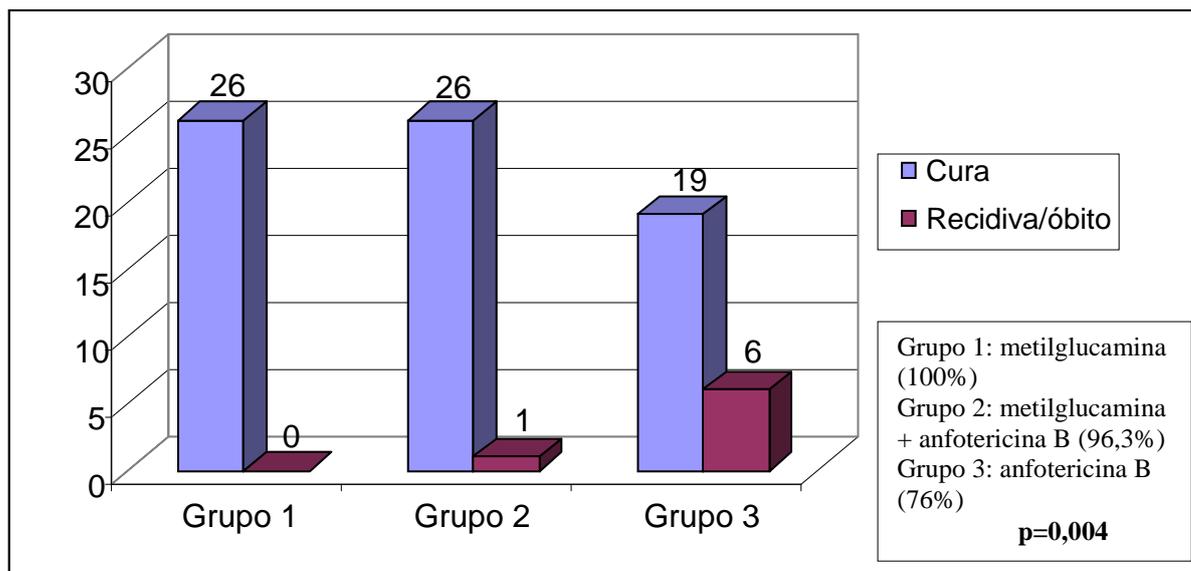


GRÁFICO 15 - Comparação da eficácia dos três esquemas terapêuticos utilizados em 78 pacientes com leishmaniose visceral, em Montes Claros, MG, 2007-2010.

6.5 Análises complementares

Três pacientes apresentaram complicações nos demais aparelhos além do cardiovascular durante o tratamento para leishmaniose visceral. A FIG. 9 ilustra essas ocorrências. Verifica-se que não foi registrado complicação grave com o esquema terapêutico de N-metil glucamina. Dos três pacientes, um apresentou insuficiência renal aguda em uso da associação de anfotericina B e N-metil glucamina, existindo registro de que esses efeitos regrediram com a suspensão do medicamento. Os outros dois pacientes apresentaram insuficiência hepática aguda com distúrbios de coagulação e óbito, sendo que um estava em uso de monoterapia com anfotericina B e o outro com a associação de anfotericina B e N-metil glucamina.

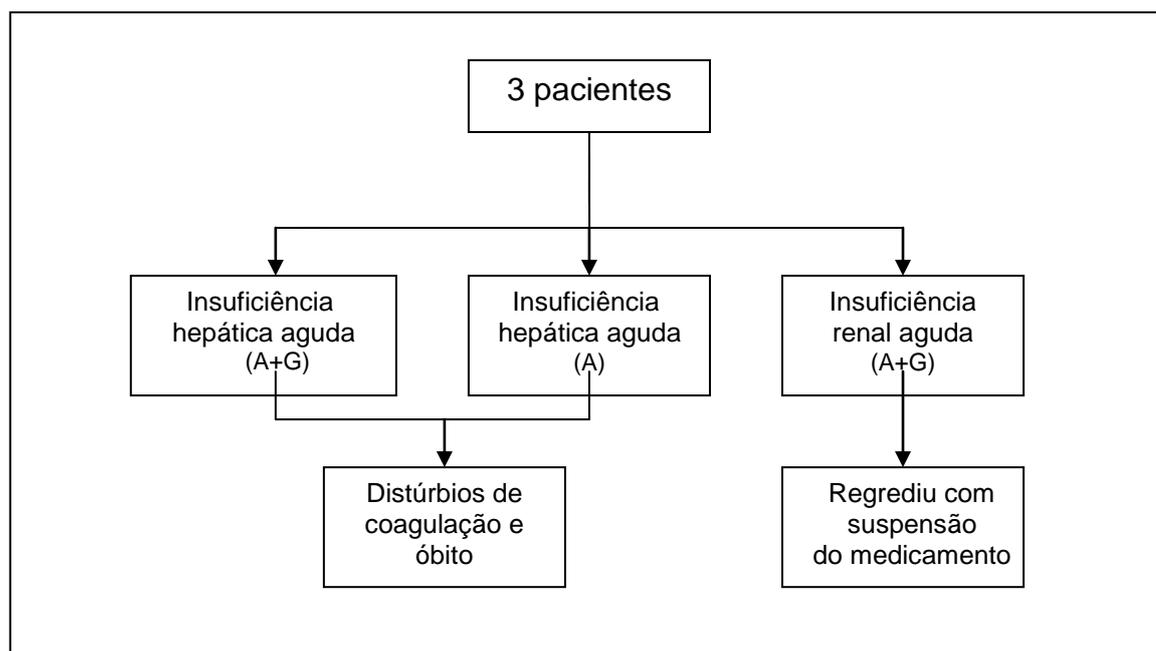


FIGURA 9 – Complicações apresentadas por três pacientes durante o tratamento da leishmaniose visceral.

A TAB. 35 apresenta a análise descritiva dos pacientes que apresentaram arritmias associadas à leishmaniose visceral e a seu tratamento, na monitorização ambulatorial por 24 horas, nos cinco momentos. Observa-se que a maioria (85,9%) teve variações comuns do ritmo cardíaco consideradas habituais e somente sete (9,0%) pacientes tiveram arritmias não habituais. As arritmias mais prevalentes foram as extrassístoles supraventriculares e ventriculares monomórficas, com frequência rara ou muito rara, que estiveram presentes de forma não-associada em 55 (70,5%) pacientes e associadas a outras arritmias em mais 19 (24,4%). Se assim consideradas, as extrassístoles estiveram presentes em 94,9% dos 78 pacientes, considerando todo o acompanhamento do diagnóstico ao controle de 60 dias após o tratamento.

TABELA 35

Descrição das arritmias associadas à leishmaniose visceral e ao seu tratamento, na monitorização com Holter, em 78 pacientes, em Montes Claros, MG, 2007-2010

Arritmias associadas	Frequência	
	n	%
Tipos de arritmia		
• Habituais		
ESSV + ESV monomórficas raras e muito raras	55	70,5
BAV1º grau + BAV 2º grau Mobitz tipo 1	1	1,3
BAV 2º grau Mobitz tipo 1	3	3,8
BAV 2º grau Mobitz tipo 1 + períodos curtos de ritmo juncional e de marca-passo atrial mutável	1	1,3
Períodos curtos de ritmo juncional	6	7,7
Períodos curtos de marca passo atrial mutável	1	1,3
Total	67	85,9
• Não habituais		
Pausa > 2 segundos + períodos curtos marca-passo atrial mutável	1	1,3
Períodos de TPSV	1	1,3
ESSV frequentes	1	1,3
ESSV frequentes + períodos de TPSV	1	1,3
ESSV frequentes + períodos curtos de marca-passo atrial mutável	1	1,3
ESV polimórficas	2	2,5
Total	7	9,0
• Com arritmia associada	74	94,9
• Sem arritmia associada	4	5,1

BAV: bloqueio átrio-ventricular; ESSV: extrassístole supraventricular; ESV: extrassístole ventricular; TPSV: taquicardia paroxística supraventricular; n: número de observações.

Três pacientes faleceram durante o acompanhamento (FIG. 10). Um faleceu no segundo dia de tratamento e os demais próximo do meio do tratamento. Na análise dos três pacientes que faleceram, observou-se que em dois havia alterações cardíacas mais evidentes:

Paciente 1:

- Alterações cardíacas discretas: derrame pericárdico discreto, extrassístoles supraventriculares e ventriculares muito raras, QTc e dispersão dos intervalos QT e QTc normais.

Paciente 2:

- Alterações cardíacas mais evidentes: derrame pericárdico discreto, QTc e dispersão dos intervalos QT e QTc aumentados, extrassístoles

ventriculares polimórficas.

Paciente 3:

- Alterações cardíacas mais evidentes: derrame pericárdico leve, extrassístoles supraventriculares frequentes, QTc e dispersão dos intervalos QT e QTc normais.

Em todos os pacientes que faleceram, os marcadores de injúria miocárdica, troponina I e CK-MB eram normais. Todos apresentavam infiltração pulmonar na radiografia do tórax, hepatite com insuficiência hepática e infecção associada.

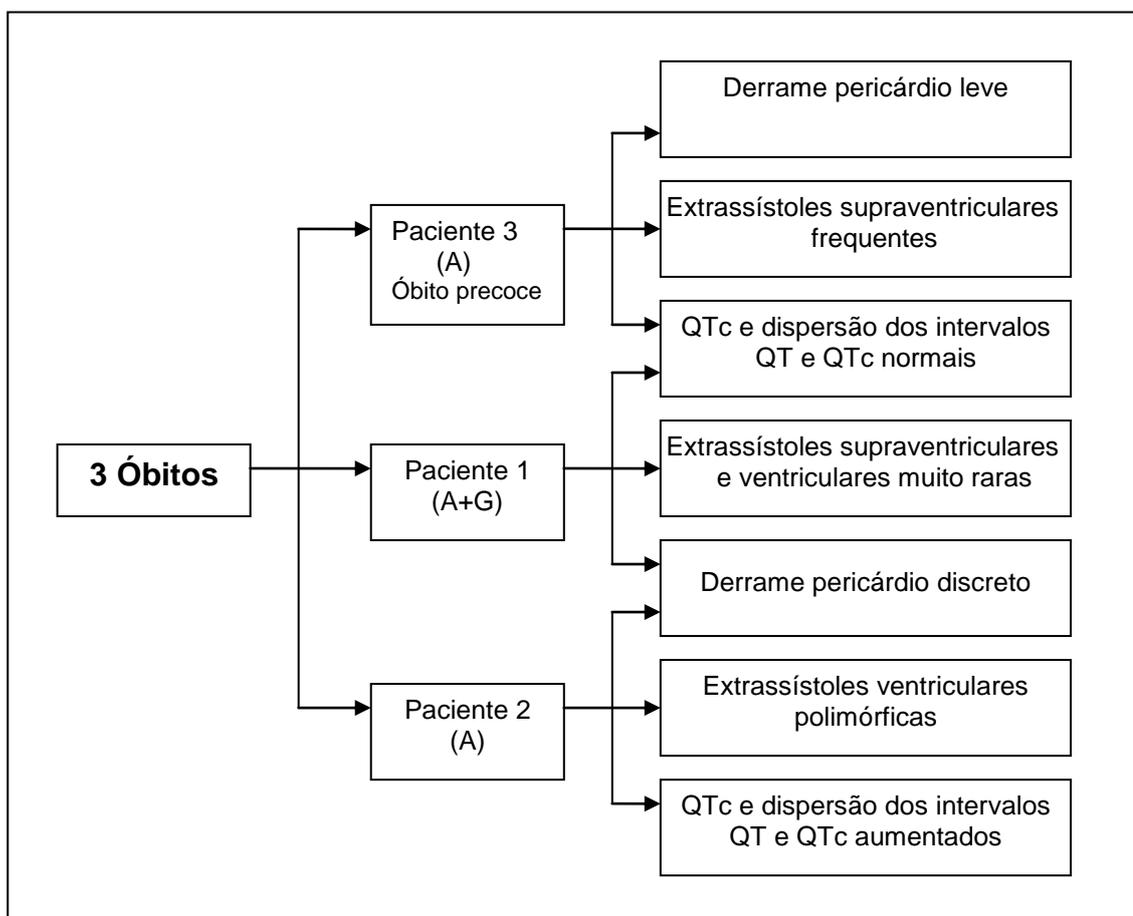


FIGURA 10 - Descrição das alterações cardíacas nos três pacientes com leishmaniose visceral, que faleceram.

Os eventos presentes nas 24 horas que antecederam o óbito são descritos

na TAB. 36. Infecção bacteriana, hepatite, insuficiência hepática, sangramento e choque foram registrados em todos os pacientes com êxito letal. Um faleceu no início do tratamento com monoterapia com anfotericina B e os outros dois pacientes faleceram próximo do meio do tratamento, um em uso de monoterapia com anfotericina B e o outro da associação de anfotericina B e N-metil glucamina.

TABELA 36

Descrição dos eventos presentes nas horas que antecederam o óbito,
nos três pacientes com leishmaniose visceral que faleceram

Eventos	Frequência	
	n=3	%
Hepatite	3	100,0
Insuficiência hepática	3	100,0
Sangramento	3	100,0
Convulsão seguida de coma	1	33,3
Insuficiência respiratória	1	33,3
Sepse	3	100,0
Insuficiência circulatória	3	100,0

n: número de observações

7 DISCUSSÃO

A leishmaniose visceral é endemia em expansão no Brasil. Nas duas

últimas décadas, o número de casos notificados da doença tem oscilado ora para mais ora para menos, mas sempre com tendência a crescimento em relação ao início da década de 1990 (BRASIL, 2009). No norte de Minas Gerais, na área de abrangência da Gerência Regional de Saúde (GRS) de Montes Claros, constatou-se importante epidemia de LV em 2004, assim como observado em Minas Gerais (BRASIL, 2009). Nos anos subsequentes e coincidindo com o período em que este estudo foi realizado, a GRS de Montes Claros implantou ações que permitiram importante redução no número de casos (RESENDE *et al.*, 2009).

Apesar da descoberta da ação leishmanicida dos antimoniais ter sido o fato de mais forte impacto na epidemiologia da doença, desde sua primeira utilização no início do século passado até os dias atuais seus efeitos tóxicos e o longo período de tratamento necessário para se atingirem índices de cura próximo de 100% ainda estão muito aquém do desejado. Portanto, a busca constante por medicamentos e esquemas terapêuticos menos tóxicos e mais eficazes é fundamental para que essa barreira possa ser ultrapassada.

Em estudo pioneiro realizado no Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES, a associação de drogas foi tentada no tratamento da LV com o objetivo de aumentar a eficácia, diminuir os efeitos colaterais e reduzir o tempo de tratamento. Carvalho demonstrou que associação de N-metil glucamina (Sb^{-5} 20 mg/kg/dia) e anfotericina B (1 mg/kg/dia) durante sete dias é sinérgica no tratamento da LV, com índice de cura de 98,4%, sem haver sinergismo em seus efeitos tóxicos. Quanto aos efeitos colaterais no aparelho cardiovascular, esse estudo incluiu apenas os exames convencionais, como eletrocardiograma convencional e ecoDopplercardiograma, sem emprego das técnicas com Doppler tecidual.

Para a análise dos 81 pacientes que participaram da presente pesquisa, foram consideradas as informações referentes apenas da primeira internação de cada um deles, totalizando 78 (três tiveram duas internações por recidiva de leishmaniose visceral e outro paciente do estudo também recidivou após término da coleta de dados). Nenhum dos 78 pacientes estudados referia tratamento prévio para LV. Do total, 75,6% eram provenientes de área urbana. Essa predominância urbana dos casos acompanha os dados epidemiológicos das duas últimas décadas no Brasil, quando o perfil da doença se modificou, observando a periurbanização e a urbanização da leishmaniose visceral, inclusive com

surgimento de epidemias urbanas em grandes cidades (BRASIL, 2006a). O aumento no número de casos da doença tem gerado demanda de internação cada vez maior sobre os já escassos leitos dos hospitais públicos e conveniados, por vezes com períodos longos de internação e aumento no número de tratamentos distribuídos pelo Ministério da Saúde (MS).

Na análise do quadro clínico, a distribuição dos pacientes foi homogênea em relação ao gênero. Embora dados da OMS observem predominância no gênero masculino (60%) (BRASIL, 2006a), outros estudos realizados no Nordeste, Alagoas e Mato Grosso também observaram distribuição semelhante da doença entre os gêneros durante a infância, com predomínio em homens somente a partir da adolescência (EVANS *et al.*, 1992; OLIVEIRA *et al.*, 2006; PEDROSA; DA ROCHA, 2004).

Acompanhando estudos do Ministério da Saúde, também foi verificado neste estudo predominância significativa de LV nas crianças nos primeiros anos de vida – 75% dos nossos pacientes eram menores de seis anos e cinco meses, estando a metade abaixo de dois anos e quatro meses e 25% eram menores de um ano e quatro meses. A razão da maior susceptibilidade em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição, tão comum nas áreas endêmicas, além de mais exposição ao vetor no peridomicílio.

Recentes pesquisas realizadas no Brasil avaliaram os sinais e sintomas associados à evolução clínica desfavorável de pacientes com LV, culminando com a realização do Manual do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006b), com orientações para normas e condutas na leishmaniose grave e enfatizando sinais de alerta e de gravidade (BRASIL, 2006a). Entre os sinais de alarme definidos pelo MS encontra-se a idade entre seis meses e um ano; e nos sinais de gravidade a idade inferior a seis meses. No presente estudo, encontrou-se um quarto dos nossos pacientes já com risco de gravidade pela idade tão precoce com que adquiriram a doença, ressaltando-se que havia dois deles com seis meses de idade e um com apenas quatro meses. Outro sinal de alarme apresentado pelo MS são as recidivas de LV e, nesta investigação, quatro crianças recidivaram, porém nenhuma delas evoluiu para óbito.

A desnutrição grave tem sido considerada um dos principais fatores de risco para LV, sendo sinal de gravidade pelas normas do Ministério da Saúde

(BRASIL, 2006a). Alguns estudos realmente relataram que os pacientes desnutridos têm pior prognóstico, mais letalidade e alto índice de complicações como infecções bacterianas (CAVALCANTE, 2007; COLLIN *et al.*, 2004; CUNHA *et al.*, 1995; PASTORINO *et al.*, 2002; REY *et al.*, 2005; SEAMAN *et al.*, 1996). No presente trabalho, o estado nutricional estava comprometido em 25,2% dos pacientes, caracterizado por escore Z <-2 para peso/altura, peso/idade, altura/idade. A desnutrição tem sido descrita como fator de risco para a aquisição da LV, especialmente em crianças vivendo em áreas endêmicas, mas ainda se discute sobre o prognóstico da doença em relação ao estado nutricional (ANSTEAD *et al.*, 2001; BADARÓ *et al.*, 1986b; CALDAS *et al.*, 2002; CERF *et al.*, 1987; DYE; WILLIAMS, 1993; HARRISON *et al.*, 1986; MACIEL *et al.*, 2008).

A maioria dos pacientes incluídos neste estudo apresentava quadro clínico característico da doença semelhante ao encontrado na literatura (BHATTACHARYA; SUR; KARBWANG, 2006; CAVALCANTE, 2007; JERONIMO *et al.*, 1994; OLIVEIRA *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 1997), com significativa prevalência de febre (98,7%), esplenomegalia (98,7%), hepatomegalia (88,5%), palidez cutânea e mucosa (74,4%), com acentuada diversidade na magnitude da esplenomegalia e da hepatomegalia. Outros sinais e sintomas frequentes foram astenia (37,2%), aumento do volume abdominal (61,5%), emagrecimento (28,2%), inapetência (64,1%), tosse (26,9%) e vômitos (43,6%). Linfadenomegalia foi pouco frequente (2,6%), como também observado por alguns estudos (CAVALCANTE, 2007; GUERRA *et al.*, 2004; PASTORINO *et al.*, 2002; QUEIROZ; ALVES; CORREIA, 2004).

Sangramentos estiveram presentes em 15,4% dos pacientes, sendo que em metade manifestaram-se somente epistaxes e nos demais ocorreram sangramentos mais expressivos: digestivos, gengivorragias e sangramentos associados a procedimentos médicos. Os sangramentos e as complicações infecciosas são os principais fatores de risco para morte relatados na literatura (OLIVEIRA *et al.*, 2006; PASTORINO *et al.*, 2002; WERNECK *et al.*, 2003) e os três pacientes que tiveram êxito letal apresentaram essas complicações associadas.

Os estudos de campo sugerem períodos variáveis de três a oito meses de início insidioso na leishmaniose visceral, sendo excepcionais períodos de menos de 10 dias (MANSON-BAHR; APTED, 1982; PISCOPO; MALLIA AZZOPARDI,

2007). Nesta investigação o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a hospitalização foi de até 20 dias em quase a metade (57,8%) dos pacientes e no máximo até 30 dias na maioria (83,4%). Em cerca de 10% esse tempo foi de até 10 dias. A adequada estrutura logística para captação desses pacientes existente no Hospital Universitário, referência em leishmaniose no norte de Minas Gerais, pode ser a explicação para esse tempo mais curto entre o início dos sintomas e a hospitalização.

A vigência de qualquer comorbidade é também descrita como sinal de gravidade pelo Manual de Normas e Técnicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006a). Muitos pacientes (48,7%) apresentaram pelo menos um tipo de complicação associada, sendo as mais encontradas: anemia com indicação de transfusão (18,2%), pneumonia (15,2%), sangramentos (18,2%) e diarreia (9,1%). Outros autores demonstraram que as complicações infecciosas e as hemorragias são os principais fatores de risco para óbito na leishmaniose visceral (OLIVEIRA *et al.*, 2006; PASTORINO *et al.*, 2002; WERNECK *et al.*, 2003). Nesta pesquisa, 24,4% dos pacientes apresentaram infecções associadas (infecção de trato urinário, otite, pneumonia, sepse, sepse e convulsão, sinusite). Embora muitos fossem portadores de leishmaniose grave (30,8%), registraram-se baixos índices de mortalidade (3,9%) quando comparados com a média nacional, que oscila em torno de 8% (FIG. 5, BRASIL, 2009). Isto aconteceu talvez pela rapidez do início do tratamento. Todos os três óbitos ocorreram com insuficiência hepática grave e distúrbios de coagulação, sendo que um dos pacientes apresentou esse quadro no segundo dia de tratamento e os outros dois próximo do meio do tratamento.

As alterações laboratoriais mais relevantes na maioria dos pacientes foram semelhantes às descritas na literatura, com anemia em 96,2% dos casos, leucopenia em 70,5% e plaquetopenia em 85,9%.

Todos os pacientes foram submetidos a diferentes métodos para o diagnóstico de leishmaniose visceral. O teste de triagem com o *kit* diagnóstico com antígenos recombinantes rK39 foi realizado em 98,7% dos pacientes com o diagnóstico clínico presuntivo, sendo positivo em 96,1%. Esse teste rápido antígeno-específico para *Leishmania donovani* (TRALd) começou a ser utilizado como método coadjuvante a partir de abril de 2000, no Hospital Clemente de Faria – UNIMONTES, e se mostrou exame para diagnóstico rápido, de fácil realização e interpretação. Em revisão dos avanços no diagnóstico das

leishmanioses, Singh concluiu que o diagnóstico com antígenos recombinantes rK39 possui alta sensibilidade, alto valor preditivo em imunocomprometidos e evoca altos títulos de anticorpos em pacientes com LV (SINGH, 2006).

Como se têm demonstrado altas taxas de sensibilidade e especificidade (ASSIS; BRAGA; PEDRA, 2008; BOELAERT *et al.*, 2007, CHAPPUIS *et al.*, 2007, ROMERO *et al.*, 2009), iniciou-se tratamento nos pacientes com quadro clínico compatível, nos quais não foi possível o diagnóstico parasitológico, e que apresentavam TRALd positivo. Neste estudo, a utilização desse teste permitiu que o tratamento específico para leishmaniose visceral fosse iniciado em até no máximo três dias de hospitalização em mais da metade (62,8%) dos pacientes e em até no máximo quatro dias na maioria (83,3%). Na análise da eficácia dos três esquemas de tratamento, iniciados prontamente à internação dos pacientes graves, verificou-se melhora no prognóstico dessas crianças, alcançando-se índices de letalidade mais baixos que a média nacional. Não se deve, no entanto, desconsiderar outros fatores que possam ter contribuído para essa queda, mesmo que indiretamente, como, por exemplo, a implantação, no Hospital Clemente de Faria (UNIMONTES), do serviço de referência para o tratamento da leishmaniose visceral.

O mielograma não foi realizado em 17,9% dos pacientes, por dificuldades técnicas em acesso a hematologista disponível para a realização dos exames. O exame foi negativo em 46,2% dos pacientes, o que reforça a importância dos testes rápidos de alta sensibilidade e especificidade, mesmo em centros de referência. A imunofluorescência indireta foi realizada em 92,3% dos pacientes, com positividade de 84,3%, porém é exame cujo processamento é demorado, com atraso na obtenção do seu resultado.

A resposta clínica ao tratamento, utilizando-se como parâmetro o desaparecimento da febre e regressão da esplenomegalia, não foi diferente nos três grupos tratados. Não houve caso de não-resposta primária. Considerando as recidivas e óbitos, a resposta clínica foi diferente nos três grupos estudados. O índice de cura obtido no grupo tratado com antimoniatto de N-metil glucamina foi de 100% e com a associação anfotericina B e antimoniatto de N-metil glucamina foi de 96,3%, devido a ocorrência de um óbito.

Os resultados da presente pesquisa corresponderam às expectativas em relação ao grupo utilizando a associação anfotericina B e antimoniatto de N-metil

glucamina. A obtenção de índice de cura de 96,3% neste grupo foi semelhante ao encontrado por Carvalho (2005) em estudo realizado com 62 pacientes, que obteve índice de 98,4%.

Revisão de estudos clínicos avaliando tratamento de LV na Índia, onde o agente etiológico é a *L. donovani*, demonstrou progressivo aumento da resistência ao antimoniato de N-metil glucamina a despeito do crescente aumento da dose e duração do tratamento, culminando com índice de cura variando de 36 a 69% a partir da metade da década de 1990 (OLLIARO *et al.*, 2005). No Brasil não existe documentação da existência de cepas de *L. chagasi* resistentes *in vitro* e o Ministério da Saúde recomenda, para o tratamento de LV, o antimoniato de N-metil glucamina (BRASIL, 2009). O índice de cura de 100% com esse tratamento, alcançado nos pacientes desta pesquisa, está em conformidade com a susceptibilidade descrita.

A recidiva, durante os 12 meses de acompanhamento, ocorreu somente no grupo com anfotericina B, em quatro pacientes. Também nesse grupo, houve dois óbitos durante o tratamento. Considerando-se as recidivas e os óbitos, o índice de cura (76%) foi mais baixo que nos demais grupos. A eficácia terapêutica da anfotericina B utilizada neste estudo na dose total de 14 mg/Kg está abaixo da observada por outros autores com essa mesma dose, os quais têm referido índices de cura mais elevados, de aproximadamente 97% (CARVALHO, 2000; SUNDAR; RAY, 2002b; THAKUR *et al.*, 1999). Acredita-se que este achado se atribui à pequena amostra de pacientes, devendo também ser ponderado alterações da farmacocinética dos lotes de anfotericina utilizados nesses pacientes. Por outro lado, há orientação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006b) para utilização da anfotericina B na dose total de até 15 a 25 mg/Kg, justificando-se a necessidade de doses mais elevadas em alguns pacientes.

Todos os quatro pacientes que recidivaram foram tratados com anfotericina B lipossomal, com sucesso terapêutico em 100%, percentuais próximos dos índices de cura referenciados na literatura. Pesquisas realizadas em vários centros como Brasil, Índia, Kênia e Europa, com doses de anfotericina B lipossomal variando de 7,5 a 24 mg/Kg, têm demonstrado eficácia de 90 a 100% (DIETZE *et al.*, 1993, 1995; MURRAY, 2004; SUNDAR *et al.*, 2003a e 2004; THAKUR *et al.*, 1996).

Quanto à avaliação da toxicidade dos três esquemas, foram observados

complicações graves em três pacientes: dois pertencentes ao grupo III de tratamento, com monoterapia com anfotericina B; e um pertencente ao grupo II, com associação anfotericina B e N-metil glucamina. Nenhum paciente do grupo I com monoterapia com N-metil glucamina desenvolveu efeitos colaterais graves. Dois pacientes, um de cada grupo, II e III, desenvolveram insuficiência hepática grave, com distúrbios da coagulação, próximo do meio do tratamento. Receberam tratamento intensivo em unidade específica, porém evoluíram para óbito. Não há como atribuir esses efeitos e a evolução para o óbito exclusivamente ao uso da medicação nesses dois pacientes.

Cabe ressaltar que um paciente apresentou insuficiência hepática grave, distúrbios de coagulação e óbito logo no segundo dia de tratamento com anfotericina B. A explicação plausível pode ser o acometimento hepático pela própria LV. De fato, observam-se alterações hepáticas frequentes nos pacientes com leishmaniose visceral à admissão. A elevação das aminotransferases para níveis 50% acima dos limites máximos até cinco vezes o valor máximo foi salientada em 48,7% dos pacientes para aspartato aminotransferase e em 20,5% dos pacientes para alanina aminotransferase (ALT). Elevação significativa e simultânea das duas aminotransferases para níveis acima de cinco vezes o valor máximo foi detectada em 15,4% dos pacientes. A fosfatase alcalina estava elevada em torno de um quarto (25,6%) dos pacientes e a atividade de protrombina estava reduzida em quase um terço (32,1%) deles.

Alterações morfológicas e funcionais do fígado na leishmaniose visceral já foram reportadas e incluem o parasitismo de hepatócitos, células de Kupffer e macrófagos, além de infiltrado crônico de células mononucleares nos espaços porta e lóbulos hepáticos (DUARTE; CORBETT, 1987; EL HAG *et al.*, 1994; KHALDI *et al.*, 1990). Casos mais graves de agressão hepática também foram descritos com evolução para insuficiência hepática e morte (ASHKAN; RAHIM, 2008; BARANWAL; MANDAL; SINGH, 2007; KHALDI *et al.*, 1990).

A avaliação da toxicidade renal, medida pelas dosagens séricas de creatinina, evidenciou elevação desse parâmetro em um paciente com a associação anfotericina B e antimoniato de N-metil glucamina. Nesse paciente foram constatados derrame pericárdico discreto e extrassístoles supraventriculares e ventriculares muito raras e raras. Essa alteração implicou a suspensão do medicamento e o tratamento foi reiniciado assim que os níveis

séricos de creatinina permitiram a reintrodução das drogas. Alterações renais têm sido verificadas em grande proporção dos pacientes com LV, mas tendem a ser leves e reversíveis após o tratamento (DUTRA *et al.*, 1985). Os rins apresentam nefrite intersticial com infiltrado inflamatório intersticial à custa de macrófagos e plasmócitos, principalmente ao redor dos pequenos vasos do córtex renal (DAHER *et al.*, 2008), sendo enfatizados, contudo, casos de síndrome nefrítica aguda (SALGADO-FILHO; FERREIRA; COSTA, 2003) e insuficiência renal (CARAVACA *et al.*, 1991).

Em contrapartida, a nefrotoxicidade é um dos efeitos colaterais temidos tanto com o uso da anfotericina B quanto dos antimoniais pentavalentes. A insuficiência renal secundária ao uso dos antimoniais, nas doses habituais, é evento raro e, quando doses mais altas são utilizadas, o comprometimento renal pode chegar a 72% (SAMPAIO *et al.*, 1997). Embora os efeitos tóxicos dos antimoniais sejam quase sempre reversíveis, eles podem tornar-se graves e levar à morte se não forem prontamente identificados, como nos casos de insuficiência renal e hepática (OLIVEIRA *et al.*, 2009). Já com o uso da anfotericina B, o dano renal temporário ocorre em praticamente todos os doentes, podendo tornar-se permanente em percentuais que variam de 15 a 80% dos casos, quando a dose chega a 30 e 75 mg/kg de peso, respectivamente. Carvalho estudou a associação anfotericina B e antimoniato de N-metil glucamina e, comparando a nefrotoxicidade dessa associação com o uso de anfotericina B isolada, também encontrou alterações na função renal. Ele destacou elevações de ureia e creatinina em apenas dois de 62 pacientes no início do tratamento com a associação de drogas, com queda a partir de então e com normalização no seguimento de 60 dias, não havendo necessidade de interrupção da medicação. Essas alterações não foram estatisticamente diferentes nos dois grupos estudados (CARVALHO, 2005).

O acometimento cardíaco na leishmaniose visceral ou em decorrência dos efeitos colaterais do tratamento tem sido pouco estudado, com raros registros na literatura. O maior número de investigações tem avaliado efeitos do tratamento no aparelho cardiovascular, principalmente em adultos (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985; FRANKE *et al.*, 1990; THAKUR; NARAYAN, 2004). Além disso, a identificação de algum marcador cardíaco de sinal de alerta ou sinal de gravidade associado à evolução clínica desfavorável para leishmaniose visceral

seria de muita importância, na tentativa de diminuir a morbimortalidade da doença e o efeito tóxico do tratamento. Na avaliação semiológica do aparelho cardiovascular foram observados sinais inespecíficos como taquicardia em 74,4% dos pacientes e sopro sistólico suave em 35,9%. Hipotensão foi referida somente nos três pacientes que tiveram êxito letal. Não foram constatados ao exame físico arritmias ou atrito pericárdico.

As primeiras observações foram registradas por Morais *et al.* (1988), que encontraram alterações histológicas mais proeminentes no miocárdio, porém nunca em grau intenso, que consistiram de edema, infiltração linfocitária, necrose focal e proliferação dos miócitos de Anitschkow. Mais recentemente, em ensaio clínico realizado em Montes Claros, de 168 crianças com leishmaniose visceral, 20,2% apresentavam derrame pericárdico laminar ao diagnóstico da doença (CARVALHO, 2005). Na Índia, Shrivastava *et al.*, avaliando a função cardíaca por meio de ecocardiograma em 14 pacientes com diagnóstico recente de LV, informaram função e dimensões de ventrículo esquerdo normais, porém com reduzido derrame pericárdico em quatro pacientes, sem repercussão hemodinâmica e que se resolveu espontaneamente, aventando-se a possibilidade de estar associado à alta parasitemia (SHRIVASTAVA *et al.*, 2007).

Todos os pacientes deste estudo realizaram ecocardiograma bidimensional Doppler pulsado e contínuo, Doppler colorido e Doppler tecidual.

Devido ao reconhecimento da importância das repercussões cardíacas das drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose visceral e da escassez de estudos sobre as repercussões cardíacas da própria doença, neste trabalho foi realizada a análise das funções sistólica ou diastólica empregando-se os mais avançados parâmetros preconizados. Entretanto, as funções sistólicas e diastólicas dos ventrículos esquerdo e direito de todos os pacientes foram normais. As dimensões intracavitárias de todas as câmaras cardíacas também permaneceram dentro dos limites normais em todos os pacientes. Não foram encontradas lesões valvares e as regurgitações observadas eram fisiológicas.

Verificou-se derrame pericárdico discreto a leve em 78,2% dos pacientes com leishmaniose visceral antes do tratamento, prevalência bem mais alta que a ressaltada na literatura. Isto talvez se deva à ausência de sistematização na investigação dessa alteração e também ao baixo número de estudos ecocardiográficos realizados na abordagem da LV. Analisando a evolução desse

derrame ao longo do tratamento, houve regressão espontânea, estatisticamente significativa. No controle 60 dias após o tratamento, havia dois pacientes com derrame pericárdico, tendo havido recidiva em um deles. Não se verificou associação estatisticamente significativa entre derrame pericárdico e gênero, idade, leishmaniose grave ou infecções associadas. Concluiu-se que esse derrame do pericárdio faz parte do quadro clínico da leishmaniose, sendo uma manifestação frequente que melhora espontaneamente com o tratamento da própria LV, não devendo ser considerado sinal de alerta ou de gravidade.

Na investigação da literatura sobre a etiologia de derrames pericárdicos e seus dados epidemiológicos na infância, realçou-se que derrame volumoso levando a tamponamento cardíaco é raro em crianças e as etiologias mais encontradas são tuberculose, pericardite urêmica, bacteriana inespecífica, doenças malignas, sendo algumas não identificadas (GUVEN *et al.*, 2007). Há relato de casos de pericardite causada por *Streptococcus pyogenes* do grupo A de Lancefield (BHADURI-MCINTOSH *et al.*, 2006), *Mycoplasma pneumoniae* (ESPOSITO *et al.*, 2006), *Chlamydomphila pneumoniae* (SUESAOWALAK *et al.*, 2009), *Human rhinovirus* tipo C (TAPPAREL *et al.*, 2009), *Coccidioides* (ARSURA; BIBBA; REDDY, 2006) e *Haemophilus influenzae* (KABBANI; NAJM; GODMAN, 2004).

Roodpeyma e Sadeghian (2000) estudaram, ao longo de 10 anos no Iran, a pericardite aguda e encontraram 20 crianças. A etiologia mais comum foi pericardite purulenta (40%) seguida pelas doenças do colágeno (30%), viróticas (20%) e doenças neoplásicas (10%). O *Staphylococcus aureus* foi o agente bacteriano mais prevalente nas pericardites purulentas. Houve necessidade de drenagem cirúrgica em 11 casos. Thompson *et al.* (2009), estudando a realização de pericardiectomia pós-pericardites em crianças no período de 10 anos, informaram ser pouco frequente a realização do procedimento, sendo feito de forma completa ou parcial em 27 crianças - em 16 por pericardite inflamatória e em 11 por pericardite constrictiva. Na Turquia, Tutar *et al.* (2002) acompanharam 62 crianças com pericardite, por seis anos. Pericardite urêmica seguida de pericardite purulenta foram as etiologias mais prevalentes. Febre familiar do Mediterrâneo, neoplasias, febre reumática e síndrome pós-pericardiectomia foram outras prevalentes e causas importantes de pericardiectomia.

Na França, realizou-se análise sistemática do líquido e do material de

biópsia do pericárdio, efetuando culturas e análise molecular a fim de reduzir o número de pericardites classificadas como idiopáticas, demonstrando que as técnicas moleculares foram positivas em 39,5% e as culturas em 13,9%. Os agentes mais identificados pela análise molecular foram vírus (*Enterovírus*, *Herpes simples*, *Epstein-Barr*), fungos (*Cryptococcus neoformans*) e nove infecções bacterianas. Quatro dessas bactérias não foram diagnosticadas na cultura devido ao tratamento prévio com antibióticos (*Mycobacterium tuberculosis* em dois casos, *Streptococcus pneumoniae* em um caso e *Actinomyces neuui* em um caso) (LEVY *et al.*, 2006).

Em avaliação de 10 anos de experiência em pericardites purulentas em crianças, Cakir *et al.* (2002) encontraram alta incidência de *Staphylococcus aureus*. Elas poderiam ser primárias ou secundárias à disseminação de outros sítios de infecção, frequentemente pneumonia, artrite séptica, meningites ou osteomielites. Outros microrganismos responsáveis por pericardite aguda foram: *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella species*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter fetus*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* e *Brucella*, *Yersinia* e *Legionella species* (CAKIR *et al.*, 2002).

Karen e Rheuban (2008) citam os protozoários como outros agentes infecciosos implicados no desenvolvimento de pericardite: *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii* e echinococosis.

O eletrocardiograma na avaliação da repercussão cardíaca da leishmaniose visceral e do seu tratamento mostrou taquicardia na avaliação pré-tratamento em 88,5% das crianças, não sendo observado outro tipo de arritmia. Embora a maioria dos pacientes apresentasse taquicardia ao ECG, não houve queixas de palpitações. Nenhum apresentou ao exame eletrocardiográfico sobrecarga de câmaras, onda Q patológica, bloqueio átrio-ventricular, bloqueio de ramos, supra e infradesnivelamento de ST. A taquicardia é manifestação frequente em vários estados infecciosos, na febre e nas anemias, não sendo, portanto, particularidade dessa doença, na qual todas estas manifestações estão presentes. Na análise, pelo perfil alisado, observa-se que a frequência cardíaca diminui ao longo do tempo. A pericardite é a causa mais comum de elevação do segmento ST em crianças, achatamento ou inversão de onda T e baixa voltagem do QRS (KAREN; RHEUBAN, 2008). Na presente investigação, a ausência

dessas alterações no ECG pode ser explicada pela presença de derrame pericárdico discreto a leve. No exame clínico dos pacientes não houve queixas de precordialgia ou de atrito pericárdico.

Na identificação de pacientes com risco de arritmias a partir da avaliação do intervalo QTc, assinala-se que os seus valores não estavam aumentados antes do tratamento e, fazendo-se o perfil com alisamento, o QTc aumenta com o tratamento em poucos pacientes, retornando para valores normais após o fim do tratamento. Outros autores também identificaram prolongamento do intervalo QTc durante o tratamento de leishmaniose com metilglucamina (ANTEZANA, *et al.*, 1992; BARANWAL, *et al.*, 2005; BERHE *et al.*, 2001; GARCIA-MULLER, *et al.*, 1982; LAWN *et al.*, 2006; MATOUSSI, *et al.*, 2007; SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008; ZANONI *et al.*, 2009).

Quanto à avaliação da dispersão dos intervalos QT e QTc, método não-invasivo para detecção da heterogeneidade da repolarização ventricular, foi utilizado nesta pesquisa como marcador de arritmogênese, como descrito na literatura (DAY; MCCOMB; CAMPBELL, 1990). Apurou-se tendência, com significância estatística, a prolongamento da dispersão desses intervalos antes, no meio e fim do tratamento, na comparação entre 30 e 60 dias após o fim do tratamento, o que evidencia alto risco de eventos cardíacos, como proposto por outros autores (CAMANHO *et al.*, 2007; FAGUNDES *et al.*, 2000). Na literatura não foram encontrados estudos avaliando a dispersão dos intervalos QT ou QTc em leishmaniose, porém outras publicações avaliaram esse marcador arritmogênico em outras doenças (CAMANHO *et al.*, 2007; DAY; MCCOMB; CAMPBELL, 1990; DRISTAS *et al.*, 1992; FAGUNDES *et al.*, 2000; LOPES *et al.*, 2006; POLAT *et al.*, 2006; SARAIVA; SANTOS; AGUIAR, 2006; TOMASSONI *et al.*, 1998).

Houve associação entre dispersão dos intervalos QT e QTc aumentada e baixo peso, avaliada pelo índice peso/idade inferior a dois desvios-padrão. Alguns estudos informam que os pacientes desnutridos têm pior prognóstico e alta letalidade (CAVALCANTE, 2007; COLLIN *et al.*, 2004; PASTORINO *et al.*, 2002; REY *et al.*, 2005), porém existem poucos trabalhos avaliando desnutrição e comprometimento cardiovascular em pacientes portadores de leishmaniose visceral. Em estudos em adolescentes com anorexia nervosa observou-se anormalidades cardíacas importantes, estruturais e funcionais, que melhoraram

com o ganho de peso. Na anorexia observou-se que o intervalo QTc e a dispersão do intervalo QT estavam reduzidos em relação aos valores basais no segmento após restauração do peso. Da mesma forma, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, o índice de massa do ventrículo esquerdo e o débito cardíaco estavam significativamente mais baixos no diagnóstico do que no segmento (MONT *et al.*, 2003; OLIVARES *et al.*, 2005b). Já em crianças com sobrepeso e obesidade alguns autores observaram um aumento do intervalo QTc, da dispersão do intervalo QT e do volume e massa do ventrículo esquerdo, com um risco maior de arritmias (OLIVARES *et al.*, 2005a), enquanto outros autores não observaram nenhuma relação entre sobrepeso e obesidade e prolongamento dos intervalos QT e QTc (FUKUSHIGE *et al.*, 2002).

Não houve associação entre a tendência à dispersão dos intervalos QT e QTc e o grupo de tratamento, gênero, idade, LV grave ou infecções. Comparando-se a dispersão dos intervalos QTc e QT, apreendeu-se leve predomínio de valores alterados com a segunda medida. Segundo Tutar *et al.* (1998), o cálculo da dispersão do intervalo QTc é influenciado pela arritmia sinusal, muito comum nas crianças – variando de cerca de 3 a 16% nesse estudo, sugerindo, assim, que nas mesmas seja utilizada a dispersão do QT sem correção para a frequência cardíaca. Avaliando-se a repolarização ventricular em relação a posição corporal em lactentes saudáveis em repouso não foi encontrado diferença no intervalo QT ou na dispersão do intervalo QT em função da posição subina ou prona do corpo (BAKER *et al.*, 2003), da mesma forma a análise de variações do intervalo QTc em crianças saudáveis, de ambos os sexos, mostrou que este intervalo manteve-se constante ao longo do dia (KRASEMANN *et al.*, 2009).

A identificação de risco potencial de arritmias cardíacas pôde ser melhor detectada nesta investigação pela avaliação da dispersão do intervalo QTc quando comparada com a avaliação do intervalo QTc no eletrocardiograma. A dispersão do intervalo QTc estava prolongada em elevado número de pacientes nos cinco momentos de avaliação, evidenciando a alta acurácia desse parâmetro eletrocardiográfico.

Extrassístoles supraventriculares e ventriculares, com predomínio das primeiras, estiveram presentes em 49,9% dos pacientes com leishmaniose visceral antes do tratamento. Tipicamente, essas extrassístoles, detectadas pela monitorização eletrocardiográfica ambulatorial, eram isoladas e monomórficas.

Períodos de taquicardia paroxística supraventricular, extrassístoles supraventriculares frequentes e extrassístoles ventriculares polimórficas foram menos frequentes no acompanhamento a esses pacientes. Dickinson (2005) estabelece a ocorrência de extrassístoles em 20-30% de crianças jovens, chegando a 40% em meninos adolescentes e 50% em adolescentes atletas, podendo ocasionalmente ser aos pares, mas taquicardia supraventricular sustentada, mesmo por curta duração, não foi vista em crianças normais.

Neste estudo a prevalência de extrassístoles estava acima da observada em crianças normais e perceberam-se mais chances de o paciente apresentar extrassístoles durante o tratamento. Assim, tanto a leishmaniose quanto o seu tratamento podem ter contribuído para este achado, que deve ser interpretado com cautela, considerando-se que a maioria dessas mudanças do ritmo cardíaco, sem presença de sintomas associados, parece ser totalmente benigna (DICKINSON, 2005; GARSON JR, 1990). Não houve associação de extrassístoles com grupo de tratamento, gênero, idade, estado nutricional, LV grave ou infecções. Na literatura, existem poucas avaliações de arritmias com monitorização ambulatorial eletrocardiográfica na leishmaniose. Henderson e Jolliffe (1985), tratando 22 soldados com leishmaniose cutânea com metilglucamina, comprovaram aumento da frequência de extrassístoles em aproximadamente 18% e diminuição em 9% dos pacientes.

As variações comuns do ritmo cardíaco (DICKINSON, 2005) foram detectadas ao Holter em 85,9% dos pacientes ao longo de todo o acompanhamento, do diagnóstico ao controle de 60 dias após tratamento. Entre elas havia extrassístoles supraventriculares e ventriculares raras e muito raras e curtos períodos de ritmo juncional ou de ritmo de marca-passo atrial mutável. Foram observados, antes do início do tratamento, bloqueio intermitente átrio-ventricular em 6,4% dos pacientes, sendo semelhantes as proporções de BAV de 1º grau (3,8%) e de BAV de 2º grau Mobitz tipo 1 (2,6%). Com o tratamento, esses bloqueios reduziram a frequência (BAV 1º grau) ou desapareceram (BAV 2º grau Mobitz tipo 1), sem significado estatístico. Nos pacientes desnutridos, avaliados pelos índices peso/altura e peso/idade, houve alta frequência desses distúrbios de condução, semelhante às alterações de dispersão do intervalo QT, remetendo aos trabalhos que abordam que os pacientes desnutridos com leishmaniose têm pior prognóstico e alta letalidade (CAVALCANTE, 2007;

COLLIN *et al.*, 2004; PASTORINO *et al.*, 2002; REY *et al.*, 2005). Grau mais avançado de distúrbio de condução átrio-ventricular não foi verificado neste estudo. Não foi registrada repercussão clínica dessas variações comuns do ritmo cardíaco.

Um paciente apresentou períodos intermitentes de bloqueio sino-atrial, com pausa mais longa que dois segundos, que persistiu ao longo do tratamento, desaparecendo no controle de 60 dias. Neste estudo, a avaliação com Holter não detectou alteração do segmento ST, mesmo em presença de derrame pericárdico, porém a onda T lábil foi encontrada antes do tratamento em 6,4% dos pacientes, com aumento no final do mesmo (17,3%) e redução no controle de 60 dias (5,3%), variações que foram estatisticamente significativas. Outros autores também estabeleceram alterações da onda T durante o uso de antimoniais pentavalentes no tratamento de leishmaniose, como onda T bifásica ou invertida em 13% (LAWN *et al.*, 2006) e onda T achatada em 8% (ZANONI, *et al.*, 2009) e em 7,4% (SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008) dos pacientes. A presença de onda T alternante durante a monitorização com Holter em crianças e adolescentes saudáveis foi observado por alguns autores e mostrou-se independente da idade, gênero e frequência cardíaca, e não excedeu a 55 microV, porém em crianças com patologias cardíacas foi superior a 55 microV (MAKAROV; KOMOLIATOVA, 2010).

É importante salientar que dois dos três pacientes que evoluíram para óbito apresentaram arritmias que não são habituais, por sua morfologia (ESV polimórficas) ou pela frequência com que ocorreram (ESSVs frequentes), sendo que o paciente com ESV polimórfica também apresentou intervalo QTc aumentado e dispersão dos intervalos QT e QTc prolongada. Porém os eventos mais relevantes que antecederam o óbito foram sepse com insuficiência circulatória e distúrbios de coagulação.

O monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial em crianças saudáveis de todas as idades tem confirmado que o ritmo sinusal regular ininterrupto pode ser pontuado, de tempos em tempos, por uma variedade de mudanças do ritmo, que podem potencialmente ser consideradas anormais. Entre as variações do ritmo mais prevalentes, que podem ser normais, estão arritmia sinusal pronunciada, pequenas pausas sinusais <1,8 segundos, bloqueio átrio-ventricular de 1º grau, bloqueio átrio-ventricular de 2º grau Mobitz tipo 1, ritmo juncional e extrassístoles

supraventriculares ou ventriculares. A ocorrência de extrassístoles é usualmente de 1-5 por hora (ventricular) e de 1-10 por hora (supraventricular). A frequência dessas mudanças normais do ritmo cardíaco em crianças evidencia a importância de serem consideradas e correlacionadas com a existência de sintomas, quando se investigam eventos incomuns (DICKINSON, 2005; GARSON JR, 1990). É importante salientar que neste estudo os pacientes não exibiram alterações cardiológicas no diário do Holter.

Ressalta-se que existem poucos trabalhos avaliando o comprometimento cardíaco da leishmaniose; outros focalizam a cardiotoxicidade dos antimoniais, dose e tempo dependentes, que incluem distúrbios da repolarização ventricular com ocorrência de óbitos por arritmia (THAKUR; NARAYAN; RAJAN, 2004); e outros, ainda, comprovam efeitos cardiotóxicos menos frequente da anfotericina B comparada aos antimoniais, com arritmias e fibrilação ventricular (CRAVEN; GREMILLION, 1985; MADDUX; BARRIERE, 1980; THAKUR; NARAYAN, 2004).

Nesta pesquisa foi confirmada a importância do monitoramento eletrocardiográfico por 24 horas para detectar arritmias potencialmente significativas, como extrassístoles, distúrbios de condução AV e alterações da repolarização ventricular, que o eletrocardiograma e o exame clínico não foram capazes de registrar.

Nota-se, para os cinco momentos, que a maioria dos pacientes apresentou CK-MB e troponina I normais. Sendo marcadores bioquímicos sensíveis da injúria miocárdica (ANTMAN; BRAUNWALD, 2008; ANTMAN *et al.*, 1996; BRAUNWALD, 2008; HIRSCH *et al.*, 1997; LIPSHULTZ *et al.*, 1997; TAGGART *et al.*, 1997), este achado corrobora a falta de evidências de agressões cardíacas significativas, observadas nos demais exames cardiovasculares ao longo do estudo.

Nesta série de pacientes, a radiografia do tórax não mostrou aumento do índice cardiotorácico em algum paciente, estando em consonância com os achados do exame clínico e do ecocardiograma, que evidenciaram dimensões intracavitárias dentro dos limites normais em todos os pacientes e, como alteração, derrame pericárdico discreto a leve, o que não seria suficiente para alterar a silhueta cardíaca (KAREN; RHEUBAN, 2008). Infiltração no Raio-X de tórax foi encontrada em torno da metade dos pacientes, registrando-se alta chance de apresentar Raio-X do tórax infiltrado naqueles em fases pré-tratamento

e meio do tratamento do que no fim do mesmo. Nota-se, ainda, que os pacientes mais jovens e com infecções associadas tiveram mais chances de apresentar Raio-X de tórax infiltrado. A análise entre a interação entre o tempo e infecções associadas mostrou-se ser estatisticamente significativa neste quesito, sendo, portanto, mais provável que esses infiltrados pulmonares estejam relacionados com infecções pulmonares.

O diagnóstico de pneumonia em pacientes com LV é controverso devido à superposição de sintomas respiratórios nas duas doenças, o que torna difícil atribuir os componentes clínicos e laboratoriais de cada doença separadamente. Os sintomas respiratórios são frequentemente referidos em pacientes com LV (SILVA *et al.*, 2001) e muitas vezes são atribuídos a infecções bacterianas da árvore respiratória (ANDRADE; CARVALHO; ROCHA, 1990; GARCÉS *et al.*, 1990). A pneumonite intersticial na LV foi descrita em autópsia de paciente com LV (ANDRADE, 1959) e em modelo animal (DUARTE *et al.*, 1989). Mais recentemente, a pneumonia intersticial foi associada à resposta imune Th2 (TUON *et al.*, 2009).

É importante enfatizar que os pacientes não apresentaram evidências clínicas de comprometimento do aparelho cardiovascular ao diagnóstico de LV, durante o tratamento e 30 e 60 dias após o tratamento. Taquicardia e sopro sistólico suave foram os únicos sinais observados no acompanhamento aos pacientes no presente estudo.

8 CONCLUSÕES

- Os aspectos clínicos dos pacientes com LV incluídos neste estudo foram característico da doença e semelhante ao encontrado na literatura.
- As complicações graves apresentadas pelos pacientes com LV neste estudo foram sepse, insuficiência circulatória, hepatite, insuficiência hepática e distúrbios de coagulação em todos os pacientes com êxito letal (2,3%).
- O tratamento para LV com N-metil glucamina e associação de antimoniato N-metil glucamina e desoxicolato de anfotericina B foi altamente eficaz, com índices de cura de 100 e 96,3%, respectivamente.
- O uso de desoxicolato de anfotericina B como monoterapia apresentou índice de cura mais baixo (76%), diferença estatisticamente significativa em relação aos outros dois grupos de tratamento. O resultado deste estudo sugere que em alguns pacientes é necessária a utilização de doses mais elevadas para atingir índices de eficácia próximos de 100%.
- A associação de desoxicolato de anfotericina B e N-metil glucamina esteve associada a complicações graves em 7,4% dos pacientes com LV (insuficiência renal aguda transitória e insuficiência hepática fatal) e a monoterapia com anfotericina B em 4,0% dos pacientes (insuficiência hepática fatal). Não foram registrados efeitos colaterais graves com o uso de antimoniais pentavalentes.
- Não ocorreram sinais clínicos ou laboratoriais condizentes com efeitos colaterais graves cardiovasculares nos três esquemas terapêuticos.
- Derrame pericárdico de magnitude discreta a leve foi manifestação frequente de pacientes com LV, ocorrendo regressão com o tratamento específico.
- Extrassístoles foram frequentes ao diagnóstico da leishmaniose visceral, acentuando-se durante o tratamento, independentemente do esquema terapêutico.
- O prolongamento do intervalo QTc foi pouco expressivo durante o tratamento para leishmaniose visceral.
- A dispersão dos intervalos QT e QTc esteve prolongada ao diagnóstico de LV (cerca de 20%) e durante o tratamento (até 27%), independentemente do esquema terapêutico, com significativa normalização após tratamento.

- Alterações da repolarização ventricular, caracterizada pela presença de onda T lábil, foram significativamente mais frequentes com o tratamento, independentemente do esquema terapêutico.
- Nos pacientes desnutridos com LV houve mais associação com prolongamento da dispersão dos intervalos QTc e QT e com distúrbios de condução átrio-ventricular.
- A radiografia de tórax, embora não tenha evidenciado alterações cardíacas, foi importante para acompanhamento das repercussões pulmonares da LV e possíveis infecções pulmonares associadas.
- O exame clínico cardiovascular dentro dos parâmetros da normalidade esteve em concordância com a magnitude das alterações registradas na investigação laboratorial.
- As dosagens das enzimas troponina I e CK-MB não se alteraram na evolução da leishmaniose visceral nem durante o seu tratamento, não se mostrando necessárias para acompanhamento das repercussões cardiovasculares.

9 PERSPECTIVAS

Na minha área de atuação profissional, como pediatra e cardiologista pediátrica no Hospital Universitário Clemente de Faria – UNIMONTES, deparo com grande número de crianças e adolescentes com leishmaniose visceral e torna-se necessário a elaboração de protocolo de investigação das repercussões cardíacas da doença e do seu tratamento, principalmente nas formas graves ou com sinais de alerta para gravidade.

Considerando a importância da disponibilidade de um protocolo de avaliação do comprometimento cardíaco na leishmaniose visceral, propõe-se o prosseguimento dessa pesquisa com avaliação de um número maior de pacientes.

Esta investigação ampliada permitirá a definição da abordagem propedêutica cardiológica mais adequada nos pacientes com leishmaniose visceral e durante seu tratamento e, a elaboração de um protocolo de avaliação cardiovascular com suas indicações nas várias formas clínicas da doença e nos diversos esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, M.M. **Diferentes estratégias de modelagem de dados longitudinais desbalanceados** [Mestrado]. Belo Horizonte: UFMG, 2007.

ABRANTES, M.M.; GOULART, E.M.A.; COLOSIMO, E.A. Avaliação nutricional com EPIINFO 2004. **RMMG**, Belo Horizonte, MG, v. 15, n. 2, p. 160-165, 2005.

ALENCAR, J.E. Aspectos clínicos do calazar americano. **Separata da Rev Bras Malariol Doenças Trop**, v. 1, n. 11, p. 19-44, 1959.

ALENCAR, J.E. Leishmaniose visceral no Brasil. **Rev Méd Universidade Federal do Ceará**, v. 17/18, p. 129-148, 1977.

AL-JURAYYAN, N.A. *et al.* The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. **J Trop Pediatr**, v. 41, n. 3, p. 143-8, Jun. 1995.

ALVAR, J. *et al.* The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. **Clin Microbiol Rev**, v. 21, n. 2, p. 334-59, table of contents, Apr. 2008.

ALVAREZ, M. *et al.* Antimony-induced cardiomyopathy in guinea-pig and protection by L-carnitine. **Br J Pharmacol**, v. 144, n. 1, p. 17-27, 2005.

ANDRADE, T.M., CARVALHO, E.M., ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 162, n. 6, p. 1354-9, Dec. 1990.

ANDRADE, Z. Pneumonite intersticial no calazar. **O Hospital**, v. 55, p. 71-83, 1959.

ANTEZANA, G.M. *et al.* Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 86, n. 1, 31-3, Jan-Fev. 1992.

ANSTEAD, G.M. *et al.* Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. **Infect Immun**, v. 69, n. 8, p. 4709-18, Aug. 2001.

ANTINORI, S. *et al.* Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. **Clin Infect Dis**, V. 44, n. 12, p. 1602-10, 2007.

ANTMAN, E.M.; BRAUNWALD, E.A. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. *In*: BRAUNWALD, E.A **Textbook of Cardiovascular Medicine**. 8. ed., Philadelphia, W. B. Saunders Company, p. 1207-1232, 2008.

ANTMAN, E.M. *et al.* Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. **N Engl J Med**, v. 335, p. 1342-9, 1996.

ARIAS, J.R.; MONTEIRO, P.S.; ZICKER, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brasil. **Emerg Infect Dis**, v. 2, n. 2, p. 145-146, 1996.

ARSURA, E.L.; BOBBA, R.K.; REDDY, C.M. Coccidioidal pericarditis. **Int J Infect Dis**, v. 10, n. 1, p. 86-7, 2006.

ASHKAN, M.M.; RAHIM, K.M. Visceral leishmaniasis in paediatrics: a study of 367 cases in southwest Iran. **Trop Doct**, v. 38, n. 3, p. 186-8, Jul. 2008.

ASSIS, T.S.M.D. *et al.* Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 17, n. 2, p.107-116, abr-jun. 2008.

BABIKER, Z.O. *et al.* Utility of lymph node aspiration in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Sudan. **Am J Trop Med Hyg**, v. 76, n. 4, p. 689-93, Apr. 2007.

BADARÓ, R.; DUARTE, M.I.S. Leishmaniose visceral (Calazar). *In*: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. Rio de Janeiro, Atheneu. Cap 97, p. 1561-1590, 2005.

BADARÓ, R. *et al.* Imunidade humoral e celular em indivíduos curados de leishmaniose visceral. **Rev Inst Med Trop**, V. 18, p. 72-83, 1985.

BADARÓ, R. *et al.* New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 154, n. 6, p. 1003-11, Dec. 1986a.

BADARÓ, R. *et al.* A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **J Infect Dis**, v. 154, p. 639-649, 1986b.

BAKER, S.S. *et al.* Measures of cardiac repolarization and body position in infants. **Clin Pediatr (Phila)**, v. 42, n. 1, p. 67-70, 2003.

BARANWAL, A.K. *et al.* Sodium stibogluconate and polymorphic ventricular tachycardia. **Indian J Pediatr**, v. 72, n. 3, p. 269, Mar. 2005.

BARANWAL, A.K.; MANDAL, R.N.; SINGH, R. Fulminant hepatic failure complicating visceral leishmaniasis in an apparently immunocompetent child. **Indian J Pediatr**, v. 74, n. 5, p. 489-91, May. 2007.

BARATI, M. *et al.* Bacterial infections in children with visceral leishmaniasis: observations made in Kerman province, southern Iran, between 1997 and 2007. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 102, n. 7, p. 635-41, Oct. 2008.

BERHE, N. *et al.* Electrocardiographic findings in Ethiopians on pentavalent antimony therapy for visceral leishmaniasis. **East Afr Med J**, v. 78, n. 11, p. 608-10, Nov., 2001.

BERMAN, J.D. Chemotherapy for leishmaniasis – biochemical, mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. **Rev Infect Dis**, v. 10, n. 3, p. 560-586, 1988.

BERMAN, J.D. *et al.* Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. **Bull WHO**, v. 76, n. 1, p. 25-32, 1998.

BERMAN, J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin Infect Dis**, v. 24, n. 4, p. 684-703, 1997.

BERMAN, J.D. Miltefosine to treat leishmaniasis. **Expert Opin Pharmacother**, v. 6, p. 1381-1388, 2005.

BERMAN, J.J. Treatment of leishmaniasis with miltefosine: 2008 status. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, v. 4, n. 9, p. 1209-16, 2008.

BERN, C. *et al.* Use of the recombinant K39 dipstick test and the direct agglutination test in a setting endemic for visceral leishmaniasis in Nepal. **Am J Trop Med Hyg**, v. 63, n. 3, p. 153-7, Sep-Oct. 2000.

BHADURI-MCINTOSH, S. *et al.* Purulent pericarditis caused by group A streptococcus. **Tex Heart Inst J**, v. 33, p. 519-22, 2006.

BHATTACHARYA, S.K. *et al.* Phase IV trial of miltefosine in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 196, n. 4, p. 591-598, 2007.

BHATTACHARYA, S.K.; SUR, D.; KARBWANG, J. Childhood visceral leishmaniasis. **Indian J Med Res**, v. 123, p. 353-356, 2006.

BOELAERT, M. *et al.* A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 70, n. 1, p. 72-7, Jan. 2004.

BOELAERT, M. *et al.* Evaluation of rapid diagnostic tests: visceral leishmaniasis. **Nat Rev Microbiol**, p. S30-S39, Nov. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde - **DEVEP**, base atualizada em 26/03/2009.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose visceral grave**. Normas e condutas. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle de leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRAUNWALD, E. Clinical Assessment of heart failure. *In*: BRAUNWALD, E. **A textbook of cardiovascular medicine**. Philadelphia, W. B. Saunders Company. 8. ed., p. 561-581, 2008.

BRIASSOULIS, G. *et al.* Cardiac troponin I in fulminant adenovirus myocarditis treatment with a 24-hour infusion of high-dose intravenous immunoglobulin. **Pediatr Cardiol**, v. 21, n. 4, p. 391-4, 2000.

BRITO, T. *et al.* Glomerular involvement in human kala-azar. **Am J Trop Med Hyg**, v. 24, n. 1, p. 9-18, 1975.

BRUMMITT, C.F. *et al.* Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. **Clin Infect Dis**, v. 22, p. 878-879, 1996.

BRUSTOLONI, Y.M. *et al.* Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction in Giemsa-stained slides for diagnosis of visceral leishmaniasis in children. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 4, p. 497-500, 2007.

BURGESS, J.L.; BIRCHALL, R. Nephrotoxicity of amphotericin B, with emphasis on changes in tubular function. **Am J Med**, v. 57, p. 77-84, 1972.

CAKIR, O. *et al.* Purulent pericarditis in childhood: Ten years of experience. **J Pediatr Surg**, v. 37, p. 1404-1408, 2002.

CALDAS, A.J.M. *et al.* Are there differences in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral leishmaniasis? **Acta Trop**, v. 97, n. 3, p. 252-8, Mar. 2006.

CALDAS, A.J.M. *et al.* Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 96, n. 1, p. 21-8, Jan-Feb. 2002.

CAMANHO, L.E.M. *et al.* Preditores eletrocardiográficos de síncope e de morte súbita em portadores de síndrome do QT longo congênito. **Rev SOCERJ**, v. 20, n. 2, p. 91-96, 2007.

CARAVACA, F. *et al.* Acute renal failure in visceral leishmaniasis. **Am J Nephrol**, v. 11, n. 4, p. 350-2, 1991.

CARVALHO, F.A.A. *et al.* Diagnosis of american visceral leishmaniasis in humans and dogs using the recombinant *Leishmania donovani* A2 antigen. **Diagnostic Microbiology and Infections Disease**, v. 43, p. 289-295, 2002.

CARVALHO, S.F.G. **Utilização de baixas doses de desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes.** 107f. [Mestrado em Pediatria] – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2000.

CARVALHO S.F.G. **Associação de antimônio pentavalente e desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes.** 124f. [Doutorado] – Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, 2005.

CAVALCANTE, M.H.L. **Leishmaniose visceral americana: aspectos clínicos e laboratoriais preditivos de prognóstico.** [Mestrado]. Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, 2007. 103 p.

CERF, B.J. *et al.* Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 156, n. 6, p.1030-3, Dec. 1987.

CHAGAS, E. Primeira verificação em indivíduo vivo, da leishmaniose visceral no Brasil. **Bras Med**, v. 50, p. 221-222, 1936.

CHAPPUIS, F. *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nat Rev Microbiol**, p. S7-S16, Nov. 2007.

CHECCHIA, P.A.; BORENSZTAJN, J.; SHULMAN, S.T. Circulating cardiac troponin I levels in Kawasaki disease. **Pediatr Cardiol**, v. 22, n. 2, p. 102-6, 2001.

CHIA, J.K.S.; POLLACK, M. Amphotericin B induces tumor necrosis factor production by murine macrophages. **J Infect Dis**, v. 159, n. 1, p. 113-116, 1989.

CHOWDHURY, M.A.J. *et al.* Does antimony therapy cause bleeding in kala-azar patients and why? **Trop Doct**, v. 24, n. 4, p. 188-189, 1995.

CHULAY, J.D.; SPENCER, H.C.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Am J Trop Med Hyg**, v. 34, n. 4, p. 702-709, 1985.

COLLIN, S.M. *et al.* Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. **Clin Infect Dis**, v. 38, n. 5, p. 612-9, 2004.

COLLIN, S.M. *et al.* Unseen Kala-azar deaths in south Sudan (1999-2002). **Trop Med Int Health**, v. 11, n. 4, p. 509-12, Apr. 2006.

COLMENARES, M. *et al.* Short report: detection of 72-75-kD and 123-kD fractions of *Leishmania* antigen in urine of patients with visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 52, n. 5, p. 427-8, May. 1995.

CORBETT, C.E.P.; DUARTE, M.I.S.; BUSTAMANTE, S.E. Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 49, n. 5, p. 616-624, 1993.

COSTA, C.H.N. *et al.* Competence of the human host as a reservoir for *Leishmania chagasi*. **J Infect Dis**, v. 182, n. 3, p. 997-1000, Sep. 2000.

COSTA, C.H.N. *et al.* Household structure and urban services: neglected targets in the control of visceral leishmaniasis. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 99, n. 3, p. 229-36, Apr. 2005.

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

COSTA, D.L. **Fatores de prognóstico na leishmaniose visceral: alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da**

coagulação e à morte. 214f. [Doutorado] – Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, 2009.

CRAVEN, P.C.; GREMILLION, D.H. Risk factors of ventricular fibrillation during rapid amphotericin B infusion. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 27, n. 5, p. 868-871, 1985.

CROFT, S.L.; YARDLEY V. Chemotherapy of leishmaniasis. **Curr Pharm Dis**, v. 8, p. 319-42, 2002.

CUI, W. *et al.* Systolic and diastolic time intervals measured from doppler tissue imaging: normal values and z-score tables, and effects of age, heart rate, and body surface área. **J Am Soc Echocardiog**, v. 21, n. 4, p. 361-370, 2008.

CUI, W.; ROBERSON, D.A. Left Ventricular tei index in children: comparison of tissue doppler imaging, pulsed wave doppler, and M-mode echocardiography normal values. **J Am Soc Echocardiog**, v. 19, n. 12, p. 1438-1445, 2006.

CUNHA, S. *et al.* Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, n. 2, p.155-8. Mar-Apr. 1995.

CUPO, P.; HERING, S.E. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. **Toxicon**, v. 40, p. 823-830, 2002.

DAHER, E.F. *et al.* 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, n. 4, p. 329-32, Aug. 2008.

DAS, B.B.; SHARMA, J. Repolarization abnormalities in children with a structurally normal heart and ventricular ectopy. **Pediatric Cardiol**, v. 25, p. 354-356, 2004.

DAVIGNON, A. *et al.* Normal ECG standards for infants and children. **Pediatr Cardiol**, v. 1, p. 123-31, 1979/80.

DAY, C.P.; MCCOMB, J.M.; CAMPBELL, R.W. QT dispersion: an indication of arrythmia risk in patients with long QT intervals. **Br Heart J**, v. 63, p. 342-4, 1990.

DEANE, L.M.; DEANE, M.P. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 4, n. 3, p. 198-212. 1962.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis**, v. 27, n. 5, p. 305-318, 2004.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: public health aspects and control. **Clin Dermatol**, v. 14, p. 417-423, 1996.

DICKINSON, D.F. The normal ECG in childhood and adolescence. **Heart**, v. 91, p. 1626-1630, 2005.

DIETZE, R., CARVALHO, S.F.G. Leishmaniose visceral: Calazar. *In*: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina tropical**. São Paulo: Atheneu, Cap 5, p. 65-84, 2003.

DIETZE, R. *et al.* Treatment of Brazilian kala-azar with a short course of Amphotericin B (amphotericin B cholesterol dispersion). **Clin Infect Dis**, v. 17, p. 981-6, 1993.

DIETZE, R. *et al.* Treatment of kala-azar in Brazil with Amphotericin B (amphotericin B cholesterol dispersion) for 5 days. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, p. 309-11, 1995.

DIGGLE, P.; HEAGERTY, P.J.; LIANG, K. **Analysis of longitudinal data**. 2nd ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2002. 379 p.

DRISTAS, A. *et al.* Amiodarone reduces QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Intern J Cardiol**, v. 36, p. 3545-349, 1992.

DRUTZ, D.J. Rapid infusion of amphotericin B: Is it safe, effective, and wise? **Am J Med**, v. 93, p. 119-121, 1992.

DUARTE, M.I.S.; CORBETT, C.E. Histopathological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 29, n. 3, p.131-6, May-Jun. 1987.

DUARTE, M.I.S. *et al.* Interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 83, n. 1, p. 73-6, Jan-Feb. 1989.

DUARTE, M.I. *et al.* TGF-beta and mesenchymal hepatic involvement after visceral leishmaniasis. **Parasitol Res**, v. 104, n. 5, p. 1129-36, 2009.

DUTRA, M.I. *et al.* Renal involvement in visceral leishmaniasis. **Am J Kidney Dis**, v. 6, n. 1, p. 22-7, Jun. 1985.

DYE, C.; WILLIAMS, B. Malnutrition, age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. **Proced R Soc Lond B**, v. 254, p. 33-39, 1993.

EIDEM, B. *et al.* Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. **J Am Soc Echocardiog**, v. 17, n. 3, p. 212-221, 2004.

EL HAG, I.A. *et al.* Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kalaazar). **J Clin Pathol**, v. 47, n. 6, p. 547-51, Jun. 1994.

ESPOSITO, S. *et al.* Mycoplasma pneumoniae pericarditis and cardiac tamponade in a 7-year-old girl with cystic fibrosis. **Infection**, v. 34, n. 6, p. 355-6, 2006.

ETGES, R.; BOUVIER, J.; BORDIER, C. The major surface of Leishmania promastigotes is a protease. **J Biol Chem**, v. 261, p. 9098-9101, 1986.

EVANS, T.G. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **J Infect Dis**, v. 166, n. 5, p. 1124-32, Nov. 1992.

FAGUNDES, M.L.A. *et al.* Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito: valor preditivo da dispersão do intervalo QT para avaliação de risco arritmogênico e de morte súbita. **Arq Bras Cardiol**, v. 75, n. 2, p. 115-119, 2000.

FALQUETO, A. *et al.* Cross-sectional and longitudinal epidemiologic surveys of human and canine *Leishmania infantum* visceral infections in an endemic rural area of southeast Brasil (Pancas, Espírito Santo). **Am J Trop Med Hyg**, v. 80, n. 4, p. 559-65, 2009.

FRANKE, E.D. *et al.* Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosa leishmaniasis. **Am Intern Méd**, v. 113, p. 934-940, 1990.

FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO. **FJP**. 2001. Disponível em: <http://www.cidades.mg.gov.br>. Acesso em março de 2010.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **FUNASA**. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br>. Acesso em abril de 2010.

FUKUSHIGE, T. *et al.* Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. **Am J Cardiol**, v. 89, n. 4, p. 395-398, 2002.

GALLIS, H.A.; DREW, R.H.; PICKARD, W.W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. **Rev Infect Dis**, v. 12, n. 2, p. 308-329, 1990.

GAMA, M.E.A. *et al.* Subclinical form of the american visceral leishmaniose. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 889-893, 2004.

GARCÉS, J.M. *et al.* Bacterial infection as a presenting manifestation of visceral leishmaniasis. **Rev Infect Dis**, v. 12, n. 3, p. 518-9, May-Jun. 1990.

GARCIA-MULLER, R. *et al.* Eletrocardiographic evaluation of the cardiotoxicity of N-methylglucamine antimonate (R glucantime). **Arch Inst Cardiol Mex**, v. 52, n. 2, p. 155-9, Mar-Apr, 1982.

GARSON JR, A. Ventricular arrhythmias. *In*: GILLETTE, P.C.; GARSON JR., A. (eds). **Pediatric arrhythmias: electrophysiology and pacing**. W.B. Saunders Company, pp. 427-500, 1990.

GENARO, O. Leishmaniose visceral Americana. *In*: NEVES, D.P. **Parasitologia humana**. São Paulo: Atheneu, 11. ed, v. 9, p. 64-81, 2005.

GIGLIOTTI, F. *et al.* Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. **J Infect Dis**, v. 156, n. 5, p. 784-789, 1987.

GRASSER, R.A. *et al.* Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. **Clin Infect Dis**, v. 18, p. 83-89, 1994.

GRECH, V. *et al.* Visceral leishmaniasis in Malta--an 18 year paediatric, population based study. **Arch Dis Child**, v. 82, n. 5, p. 381-5, May, 2000.

GUERRA, J.A. *et al.* Visceral leishmaniasis among Indians of the State of Roraima, Brazil: clinical and epidemiologic aspects of the cases observed from 1989 to 1993. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 37, n. 4, p. 305-11, Jul-Aug. 2004.

GUVEN, H. Evaluation of children with a large pericardial effusion and cardiac tamponade. **Acta Cardiol**, v. 62, n. 2, p. 129-33, 2007.

GUYTON, A.C. Contração do músculo esquelético. *In*: GUYTON, A.C. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 8. ed., p. 60-71, 1992.

HAMM, C.W.; KATUS, H.A. New biochemical markers for myocardial cell injury. **Curr Opin Cardiol**, v. 10, p. 355-60, 1995.

HAMMER, S. *et al.* Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. **Thorac Cardiovasc Surg**, v. 49, n. 6, p. 349-54, 2001.

HARADA, K. *et al.* Assessment of global left ventricular function by tissue dopler imaging. **Am J Cardiol**, v. 88, p. 15, p. 927-932, 2001.

HARMS, G.; SCHÖNIAN, G.; FELDMEIERS, H. Leishmaniasis in Germany. **Emerg Infect Dis**, v. 9, n. 7, p. 872-5, Jul. 2003.

HARRISON, L.H. *et al.* Reciprocal relationships between undernutrition and the parasitic disease visceral leishmaniasis. **Rev Infect Dis**, v. 8, n. 3, p. 447-53, May-Jun. 1986.

HENDERSON, A.; JOLLIFFE, D. Cardiac effects of sodium stibogluconate. **Br J Clin Pharmacol**, v. 19, p. 73-77, 1985.

HERWALDT, B.L. Leishmaniasis. **Lancet**, v. 354, n. 9185, p. 1191-9, Oct. 1999.

HIÇSÖNMEZ, G.; JAMA, H.; ÖZSOYLU, S. Severe leucopenia during treatment of visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 82, n. 3, p. 417, 1988.

HIÇSÖNMEZ, G.; ÖZSOYLU, S. Studies of the anemia of kala-azar in 68 childhood cases. **Clin Pediatr**, v. 16, p. 733-736, 1977.

HILLIS, W.S.; BIRNIE, D.; DOCHERTY, A. Troponin T and myocardial damage. **Br J Cardiol**, v. 22, p. 16-21, 1993.

HIRSCH, R. *et al.* Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. **J Pediatr**, v. 130, p. 872-7, 1997.

HOEPRICH, P.D. Clinical use de amphotericin B and devivatives: Lore, mystique and fact. **Clin Infect Dis**, v. 14, n. 1, p. 114-119, 1992.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE **Censo Demográfico 2000**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em abril de 2010.

JERONIMO, S.M., *et al.* An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v.88, n.4, Jul-Aug, p.386-8. 1994.

JHA, T.K. Drug unresponsiveness & combination therapy for kala-zar. **Indian J Med Res**, v. 123, p. 389-398, 2006.

KABBANI, M.S.; NAJM, H.; GODMAN, M. Five children with purulent pericarditis and review of the literature. **Ann Trop Paediatr**, v. 24, n. 1, p. 95-101, 2004.

KADIVAR, M.R. *et al.* Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. **East Mediterr Health J**, v. 6, n. 5-6, p. 879-83, Sep-Nov. 2000.

KANNANKERIL, P.J.; PAHL, E.; WAX, D.F. Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization. **Am J Cardiol**, v. 90, n. 10, p. 1128-32, 2002.

KAREN, S.; RHEUBAN, M.D. Pericardial diseases. *In*: ALLEN, H.D. *et al.* **Moss and Adam's heart diseases in infants, children, and adolescents**: including the fetus and young adults. 7th ed, p. 1290-1299, 2008.

KARP, C.L. *et al.* In vivo cytokine profiles in patients with kala-azar. Marked elevation of both interleukin-10 and interferon-gamma. **J Clin Invest**, v. 91, n. 4, p. 1644-8, Apr. 1993.

KHALDI, F. *et al.* Severe forms of liver involvement in visceral leishmaniasis. Apropos of 7 cases. **Arch Fr Pediatr**, v.47, n.4, Apr, p.257-60. 1990.

KOTWAL, J., BATRA VV, SAXENA R *et al.* Hematological changes in visceral leishmaniasis. **J Assoc Physicians India**, v. 48, n. 3, p. 363-4, Mar. 2000.

KRASEMANN, T. *et al.* Changes of the corrected QT interval in healthy boys and girls over day and night. **Eur Heart J**, v. 30, n. 2, p. 202-208, 2009.

KURYSHEV, Y.A. *et al.* Antimony- based antileishmanial compounds prolong the cardiac action potencial by an increase in cardiac calcium currents. **Mol Pharmacol**, v. 69, n. 4, p. 1216-1225, Apr. 2006.

LAINSON, R.; RANGEL, E.F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, p. 811-27, Dec. 2005.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, 33:159-74, 1977.

LANG, R.M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in conjunction with the

European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 18, p. 1440-1463, 2005.

LAWN, S.D. *et al.* Eletrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travelers. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, v. 100, p. 264-269, 2006.

LEVY, P.Y. *et al.* Molecular analysis of pericardial fluid: a 7-year experience. **Eur Heart J**, v. 27, n. 16, p. 1942-6, 2006.

LIEKE, T. *et al.* Leishmania surface protein gp63 binds directly to human natural killer cells and inhibits proliferation. **Clin Experiment Immunol**, v. 53, n. 2, p. 221-230, 2008.

LIPSHULTZ, S.E. *et al.* Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. **Circulation**, v. 96, p. 2641-8, 1997.

LITA, G. *et al.* Pediatric visceral leishmaniasis in Albania. **Int J Infect Dis**, v. 6, n. 1, p. 66-8, Mar. 2002.

LOPES, N.H.M. *et al.* Análise da dispersão do intervalo QT em pacientes com infarto agudo do miocárdio: efeito da reperfusão coronariana. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 2, p. 91-98, 2006.

LUKES, J. *et al.* Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 104, n. 22, p. 9375-80, May 29. 2007.

MACCOURDY, D.K.; FREDERIC, M.; ELKINTON, J.R. Renal tubular acidosis due to amphotericin B. **N Engl J Med**, v. 278, n. 3, p. 124-131, 1968.

MACFARLANE, P.W.; MCLAUGHLIN, S.C.; RODGER, J.C. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. **Circulation**, v. 98, p. 2160-2167, 1998.

MACIEL, B.L. *et al.* Association of nutritional status with the response to infection with *Leishmania chagasi*. **Am J Trop Med Hyg**, v. 79, n. 4, p. 591-8, Oct. 2008.

MADDUX, M.S.; BARRIERE, S.L. A review of complications of amphotericin-B therapy: recommendations for preventions and management. **Drug Intellig Clin Pharm**, v. 14, p. 177-181, 1980.

MAIA-ELKHOURY, A.N.S. *et al.* Análise dos registros de Leishmaniose visceral pelo método de captura e recaptura. **Rev Saúde Públ**, v. 41, n. 6, p. 931-7, 2007.

MALLA, N.; MAHAJAN, R.C. Pathophysiology of visceral leishmaniasis – some recent concepts. **Indian J Med Res**, v. 123, n. 3, p. 267-274, 2006.

MAKAROV, L.; KOMOLIATOVA, V. Microvolt T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, v.15,

n.2, p. 138-144, 2010.

MANSON-BAHR, P.E.C.; APTED, F.I.C. Leishmaniasis. *In*: MANSON-BAHR, P.E.C.; APTED, F.I.C. (Ed.). **Manson's tropical diseases**. London: Bailliere Tindall, p. 93-115, 1982.

MATOUSSI, N. *et al.* Cardiotoxicity of n-methyl-glucamine antimoniate (Glucantime): a case report. **Ed Mal Infect**, v. 37, suppl 3, p. S257-9, 2007.

MEYERHOFF, A. U. S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. **Clin Infect Dis**, v. 28, p. 42-48, 1999.

MIGONE, L.E. Un cas de Kala-azar à Asuncion (Paraguay). **Bull Soc Pathol Exot**, v. 6, p. 118-120, 1913.

MILLER, J.M.; ZIPES, DP. Diagnosis of cardiac arrhythmias. *In*: BRAUNWALD, E. (ed. 8^a) **A textbook of cardiovascular medicine**. Philadelphia, W. B. Saunders Company, p. 763-778, 2008.

MINODIER, P. *et al.* First-line liposomal amphotericin B for pediatric visceral leishmaniasis in southern France. **Arch Pediatr**, v. 12, n. 7, p. 1102-8, Jul. 2005.

MINODIER, P. *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis in children. **Med Trop (Mars)**, v. 67, n. 1, p. 73-8, Fev. 2007.

MISHRA, P. *et al.* Disseminated intravascular coagulation as an unusual presentation of Kala-azar: report of two cases. **Scand J Infect Dis**, v. 36, n. 6-7, p. 519-21, 2004.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Models for discrete longitudinal data**. New York: Springer-Verlag, 2005.

MONT, L. *et al.* Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.42, n. 7, p. 808-813, 2003.

MONTGOMERY, V.L.; SULLIVAN, J.E.; BUCHINO, J.J. Prognostic value of pré- and postoperative cardiac troponin I measurement in children having cardiac surgery. **Pediatr Dev Pathol**, v. 3, n. 1, p. 53-60, 2000.

MORAIS, C.F. *et al.* Alterações morfológicas cardíacas no curso da leishmaniose visceral humana – Estudo baseado em 16 casos de necropsia. **Arq Bras Cardiol**, v. 51, n. 6, p. 441-445, 1988.

MUIGAI, R. *et al.* Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis. **Lancet**, v. 2, p. 476-479, 1983.

MURRAY, H.W. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. **Am J Trop Med Hyg**, v. 71, p. 787-94, 2004.

OLIVARES, J.L. *et al.* Electrocardiographic and echocardiographic findings in children with overweight and obesity. **Med Clin (Barc)**, v.125, n.3, p. 93-94, 2005a.

OLIVARES, J.L. *et al.* Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. **Eur J Pediatr**, v.164, n.6, p. 383-386, 2005b.

OLIVEIRA, A.L. *et al.* Emergent outbreak of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n. 5, p. 446-50, Sep-Oct. 2006.

OLIVEIRA, A.L. *et al.* Severe adverse reactions to meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis: a report of 13 cases in the southwestern region of Brasil. **Trop Doct**, v. 39, n. 3, p. 180-2, 2009.

OLIVEIRA, C.D., *et al.* Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. **Cad Saúde Pública**, v. 17, n. 5, p. 1231-9, Sep-Oct. 2001.

OLLIARO, P.I. *et al.* Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. **The Lancet Infection Dis**, v. 5, p. 763-774, 2005.

ORTEGA-CARNICER, J. *et al.* Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. **J Electrocardiol**, v. 30, n. 2, p. 143-5, Apr. 1997.

OTTO, C.M. **Fundamentos de ecocardiografia clínica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 3. ed., 2005, 487 p.

PASTORINO, A.C. *et al.* **Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects**. **J Pediatr (Rio J)**, v. 78, n. 2, p. 120-7, Mar-Apr. 2002.

PEARSON, R.D.; SOUSA, A.D.Q. Leishmania Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucocutaneous Leishmaniasis. *In*: MANDELL, D. *al.* (Ed.). **Principles and practice of infectious diseases**. New York, Edimburgh, London, Melbourne, Tokyo: Churchill Livingstone Inc, v.2, p. 2428-2442, 1995.

PEDRAS, M.J. *et al.* Comparative evaluation of direct agglutination test, rK39 and soluble antigen ELISA and IFAT for the diagnosis of visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 2, p. 172-8, Feb. 2008.

PEDROSA, C.M.; DA ROCHA, E.M. Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in Alagoas, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 37, n. 4, p. 300-4, Jul-Aug. 2004.

PENNA, H.A. Leishmaniose visceral no Brasil. **Bras Méd**, v. 48, p. 949-950, 1934.

PISCOPO, T.V.; MALLIA AZZOPARDI, C. Leishmaniasis. **Postgrad Med J**, v. 83, n. 976, p. 649-57, Feb. 2007.

POLAT, T.B. *et al.* QT dispersion in acute rheumatic fever. **Cardiol Young**, v. 16, p. 141-146, 2006.

PRATA, A.R. **Quadro clínico e laboratorial do calazar**. Faculdade de Medicina, Universidade da Bahia, Salvador, Bahia, 1957.

PRATA, A.R. Treatment of kala-azar with amphotericin B. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 57, p. 266-268, 1963.

QUEIROZ, M.J.; ALVES, J.G.B.; CORREIA, J.B. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 2, p. 141-6, Mar-Apr. 2004.

RASO, P.; SIQUEIRA, J.T. Subsídio ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral com especial referência às lesões pulmonares e cardíacas. **Hospital**, v. 65, p. 145-163, 1964.

RATHORE, M.H., BUKSH, D; HASSAN, M. Visceral leishmaniasis in Pakistani children. **South Med J**, 133 v. 89, n. 5, p. 491-3, May. 1996.

RESENDE, S.M. *et al.* Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral americana na Gerência Regional de Saúde de Montes Claros-MG, de 2003/2008. **Boletim Epidemiológico da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais**. Ano XII n.1: 11 – 14, 2009.

REY, L.C. *et al.* American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. **J Pediatr (Rio J)**, v. 81, n. 1, p. 73-8, Jan-Feb. 2005.

RIBEIRO, A.L.P. *et al.* Eletrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimonial meglumine. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 3, p. 297-301, 1999.

RIBEIRO, A.L.P. Eletrocardiografia dinâmica (Holter). Revisão atualizada. **Rev Med Minas Gerais**, v. 16, n. 2, p. 96-102, 2006.

RIJNBEEK, P.R. *et al.* New normal limits for the paediatric electrocardiogram. **Eur Heart J**, v. 22, p. 702-711, 2001.

RITMEIJER, K. *et al.* A comparison of miltefosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis in an Ethiopian population with high prevalence of HIV infection. **Clin Infect Dis**, v. 43, p. 357-364, 2006.

ROBERSON, D.A.; CUI, W. Right ventricular tei index in children: effect of method, age, body surface area, and heart rate. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 20, n. 6, p. 764-770, 2007.

RODRIGUES, A.M. *et al.* Possible cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors during treatment of American tegumentary leishmaniasis with meglumine antimoniate. **Acta Tropica**, v. 102, v. 113-118,

2007.

ROODPEYMA, S.; SADEGHIAN, N. Acute pericarditis in childhood: a 10-year experience. **Pediatr Cardiol**, v. 21, p. 4, p. 363-7, 2000.

ROMERO, H.D. *et al.* Comparative study of serologic tests for the diagnosis of asymptomatic visceral leishmaniasis in an endemic area. **Am J Trop Med Hyg**, v. 81, n. 1, p. 27-33, 2009.

SADEGHIAN, G.; ZIAEI, H.; SADEGHI, M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. **Ann Acad Med Singapore**, v. 37, p. 916-8, 2008.

SAHN, D.J. *et al.* Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, v. 58, p. 1072-83, 1978.

SALDANHA, A.C. *et al.* Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 33, n. 4, p. 383-8, jul-ago. 2000.

SALDANHA, A.C.R. *et al.* Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I Eficácia e segurança. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, n. 4, p. 383-387, 1999.

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

SAMPAIO, R.N.R. *et al.* Morte súbita causada por glucantime. **An Bras Dermatol**, v. 63, p. 35-37, 1988.

SAMPAIO, R.N.R. *et al.* The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40 mg Sb V/kg/day, 12/12 hs, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 30, n. 6, p. 457-463, 1997.

SANFILIPPO, A.J.; WEYMAN, A.E. Pericardial disease. *In: Principles and Practice of Echocardiography*. Weyman, AE. 2. ed, Lea & Febiger, p. 1102-1134, 1994.

SARAIVA, L.C.R.; SANTOS, C.L.; AGUIAR, M.I.R. Dispersão do intervalo QT na cardite reumática. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 6, p. e209-e212, 2006.

SCNES. **Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde**. 2004. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em abril de 2010.

SEAMAN, J. *et al.* Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. **Ann Intern Med**, v. 124, n. 7, p. 664-72, Apr. 1996.

SEGURA, I.; GARCÍA-BOLAO, I. Meglumine antimoniate, amiodarone and torsades de pointes: a case report. **Ressuscitation**, v. 42, p. 65-68, 1999.

SEMIZEL, E. *et al.* The effect of age and gender on the alectrocardiogram in children. **Cardiol Young**, v. 18, p. 26-40, 2008.

SHRIVASTAVA, R. *et al.* Echocardiographic evaluation of cardiac status in Indian visceral leishmaniasis patients. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 101, n. 5, p. 429-32, 2007.

SILVA, A.R. *et al.* Visceral leishmaniasis (kala-azar) on Ilha de Sao Luis, Maranhao. Brazil: its evolution and outlook. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 30, n. 5, p. 359-68, Sep-Oct. 1997.

SILVA, E.S. *et al.* Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 3, p. 285-91, Apr. 2001.

SILVA, M.R.; STEWART, J.M.; COSTA, C.H. Sensitivity of bone marrow aspirates in the diagnosis of visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 72, n. 6, p. 811-4, Jun. 2005.

SIM / SINASC. **Sistema de Informações sobre Mortalidade / Sistema de Informações de Nascidos Vivos**. 2003. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em abril de 2010.

SINGH, K. *et al.* Clinical and laboratory study of kala-azar in children in Nepal. **J Trop Pediatr**, v. 45, n. 2, p. 95-7, Apr. 1999.

SINGH, N. *et al.* Age-influenced population kinetics and immunological responses of *Leishmania donovani* in hamsters. **Parasitol Res**, v. 101, n. 4, p. 919-24, Sep. 2007.

SINGH, S. New developments in diagnosis of leishmaniasis. **Indian J Med Res**, v. 123, p. 311-330, 2006.

SINGH, U.K. *et al.* Miltefosine in children with visceral leishmaniasis: a prospective, multicentric, cross-sectional study. **Indian J Pediatr**, v. 73, n. 12, p. 1077-80, 2006.

SINHA, A.K. *et al.* Incidence of megaloblastic anaemia and its correction in leishmaniasis - a prospective study at BPKIHS hospital, Nepal. **Indian J Pathol Microbiol**, v. 49, n. 4, p. 528-31, Oct. 2006.

SMITH, S.C. *et al.* Elevations of cardiac Troponin I associated with myocarditis. **Circulation**, v. 95, n. 1, p. 163-168, 1997.

STANLEY, A.C.; ENGWERDA, C.R. Balancing immunity and pathology in visceral leishmaniasis. **Immunol Cell Biol**, v. 85, n. 2, p. 138-47, Feb-Mar. 2007.

SUESAOWALAK, M. *et al.* Chlamydophila pneumoniae myopericarditis in a child. **Pediatr Cardiol**, v. 30, n. 3, p. 336-9, 2009.

SUNDAR, S. *et al.* Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. **Clin Infect Dis**, v. 38, p. 377-83, 2004.

SUNDAR, S. *et al.* Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. **Lancet**, v. 351, n. 9102, p. 563-5, Feb 21. 1998a.

SUNDAR, S. *et al.* A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. **Am J Trop Med Hyg**, v. 59, n. 1, p. 139-143, 1998b.

SUNDAR, S. *et al.* Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. **N Engl J Med**, v. 347, n. 22, p. 1739-1746, 2002a.

SUNDAR, S. *et al.* Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: a multicenter study. **Am J Trop Med Hyg**, v. 66, p. 143-6, 2002b.

SUNDAR, S. *et al.* Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 00, n. S1, p. S26-33, 2006.

SUNDAR, S. *et al.* Short-course of oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. **Clin Infect Diseases**, v. 31, p. 1110-1113, 2000.

SUNDAR, S. *et al.* Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. **Clin Infect Dis**, v. 37, p. 800-4, 2003a.

SUNDAR, S. *et al.* Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. **Pediatr J Infect Dis**, v. 22, n. 5, p. 434-8, 2003b.

SUNDAR, S.; MURRAY, H.W. Availability of miltefosine for the treatment of kala-azar in India. **Bull World Health Organ**, v. 83, p. 394-395, 2005.

SUNDAR, S.; RAY, M. Advances in the treatment of leishmaniasis. **Curr Opin Infect Dis**, v. 15, p. 593-8, 2002a.

SUNDAR, S.; RAY, M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. **Clin Diagn Lab Immunol**, v. 9, n. 5, p. 951-8, Sep. 2002b.

SURAWICZ, B. Dispersion of Refractoriness in Ventricular Arrhythmias. *In*: ZIPES, D.P. **Cardiac electrophysiology from cell to bedside**. W.B. Saunders Company, p. 377-385, 1990.

TAGGART, D.P. *et al.* Effects of age and ischemic times on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations. **J Thorac Cardiovas Surg**, v. 113, p. 728-35, 1997.

TANIR, G.; ÖZKAN, A.T.; DAĞLAR, E. Pediatric visceral Leishmaniasis in Turkey. **Pediatr Int**, v. 48, n. 1, p. 66-9, Feb. 2006.

TAPPAREL, C. *et al.* Pneumonia and pericarditis in a child with HRV-C infection: a case report. **J Clin Virol**, v. 45, n. 2, p. 157-60, 2009.

TAVLI, V. *et al.* Assessment of myocardial involvement using cardiac troponin I and echocardiography in rheumatic carditis in Izmir, Turkey. **Pediatr Int**, v. 50, p. 62-64, 2008.

THAKUR, C.P. *et al.* Aminosidine plus sodium stibogluconate for the treatment of Indian kala-azar - a randomized dose-finding clinical trial. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, p. 219-223, 1995.

THAKUR, C.P. *et al.* Amphotericin B desoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with new modes of administration and precautions: a study of 938 cases. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 93, p. 319-23, 1999.

THAKUR, C.P. *et al.* Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomized dose-finding study. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 90, p. 319-22, 1996.

THAKUR, C.P. Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 78, n. 3, p. 391-8, 1984.

THAKUR, C.P. *et al.* Evaluation of amphotericin B as a first line drug in comparison to sodium stibogluconate in the treatment of fresh cases of kala-azar. **Indian J Med Res**, v. 97, p. 170-175, 1993.

THAKUR, C.P.; NARAYAN, S. A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 98, n. 2, p. 129-138, 2004.

THAKUR, C.P.; NARAYAN, S.; RAJAN, A. Epidemiological, clinical & pharmacological study of antimony-resistant visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Indian J Med Res**, v. 120, p. 166-172, 2004.

THEODOS, C.M.; RIBEIRO, J.M.; TITUS, R.G. Analysis of enhancing effect of sand fly saliva on Leishmania infection in mice. **Infect Immun**, v. 59, n. 5, p. 1592-1598, 1991.

THIRU, Y. *et al.* A myocardial cytotoxic process is involved in the cardiac dysfunction of meningococcal septic shock. **Crit Care Med**, v. 28, n. 8, p. 2979-83, 2000.

THOMPSON, J.L. *et al.* Pericardiectomy for pericarditis in the pediatric population. **Ann Thorac Surg**, v. 8, n. 5, p. 1546-50, 2009.

TOMASSONI, G., *et al.* QT prolongation and dispersion in myocardial ischemia

and infarction. **J Eletrocardiol**, v. 30, p. 187-90, 1998.

TUON, F.F. *et al.* In situ immune responses to interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. **Parasite Immunol**, v. 31, n. 2, p. 98-103, Feb. 2009.

TUTAR, H.E. *et al.* Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. **Heart**, v. 80, p. 77-79, 1998.

TUTAR, H.E. *et al.* The changing aetiological spectrum of pericarditis in children. **Ann Trop Paediatr**, v. 22, n. 3, p. 251-6, 2002.

VAN HARE, G.F.; DUBIN, A.M. The normal electrocardiogram. *In*: ALLEN, H.D. *et al.* Moss and Adam's heart diseases in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adults. 7th ed, p. 253-268, 2008.

VERESS, B. *et al.* Morphology of the spleen and lymph nodes in fatal visceral leishmaniasis. **Immunology**, v. 33, p. 605-610, 1977.

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

WERNECK, G.L. *et al.* The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Trop**, v. 83, n. 1, p. 13-8, Jul. 2002.

WHO. World Health Organization. **Control of the leishmaniasis**. Geneva: WHO Tech Rep Ser 793, 1990.

WHO. World Health Organization. **The World Health Report**. Geneva, p. 192-197, 2002.

WHO. **World Health Organization**. 2009b. Disponível em: www.who.int/ith/en. Acesso em maio de 2010.

WHO. World Health Organization. **Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection**. WHO: Addis Ababa, Ethiopia, p. 32, p. 2007.

WHO/TDR. **World Health Organization/ Research on diseases of poverty**. 2009a. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm>. Acesso em maio de 2010.

WILSON, M.E. *et al.* Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. **Microb Pathog**, v. 38, n. 4, p. 147-60, Apr. 2005.

WILSON, M.W. *et al.* Macrophage receptors of *Leishmania*. *In*: KORKONEN, T.K.; HIOVI, T.; MAKELA, P.H. (eds) **Molecular recognition in host-parasite interactions**. New York - Plenum, p. 17-30, 1992.

ZANONI, L.Z. *et al.* Antimony Containing Drug and ECG Abnormalities in Children with Visceral Leishmaniasis. **Biol Trace Elem Res**, v. 132, n. 1-3, p. 35-40, Dec. 2009.

ZIJLSTRA, E.E. *et al.* Kala-azar: a comparative study of parasitological methods and the direct agglutination test in diagnosis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 86, n. 5, p. 505-7, Sep-Oct. 1992.

ZIJLSTRA, E.E. *et al.* Kala-azar in displaced people from southern Sudan: epidemiological, clinical and therapeutic findings. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 85, n. 3, p. 365-9, May-Jun. 1991.

ZOGHBI, W.A. *et al.* Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 16, p. 777-802, 2003.

APÊNDICES E ANEXO

APÊNDICE A - Ficha estruturada para identificação dos pacientes

1. Identificação

Nº do paciente no estudo: _____ Nº do prontuário: _____

Nome: _____ Gênero: ___M ___F

Data de nascimento: __/__/__ Data da admissão: __/__/__ Data da alta: __/__/__

Procedência: _____ Município: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

2. Avaliação/triagem pré-estudo

As avaliações de triagem para verificar a conformidade com os critérios de inclusão/exclusão incluirão:

História clínica:	História clínica geral (dados demográficos, alergia a medicamentos, antecedentes médicos e cirúrgicos relevantes), medicação concomitante, antecedente de leishmaniose, tratamentos anteriores.
Exame físico:	Pressão arterial, pulso, peso, altura, temperatura, frequência e ausculta cardíaca e respiratória, tamanho do fígado e do baço, ingurgitamento jugular devem ser registrados. O fígado e o baço devem ser medidos da margem costal até a ponta do órgão.
Exames clínicos de laboratório:	Hemograma completo, plaquetas, VHS. Bioquímica sérica: Na, K, ureia, creatinina, ALT, AST, fosfatase alcalina, atividade de protrombina, proteínas totais, albumina, globulina, gama globulina, bilirrubinas, amilase, lípase, CK-MB, troponina I. Urinálise (registro apenas de sangue e proteínas). Radiografia do tórax PA e perfil esquerdo, eletrocardiograma, ecoDopplercardiograma, Holter. Mielograma, imunofluorescência indireta para leishmania e teste de TRALd.

Todos os exames serão executados e revisados em laboratórios validados. Valores anormais (valores fora da faixa normal do laboratório - três vezes os valores de referência) deverão ser indicados especificamente nos registros do paciente.

Uma segunda avaliação para verificar a conformidade com os critérios de inclusão/exclusão será necessária caso o período entre a avaliação de triagem e a administração da primeira dose do medicamento seja superior a uma semana. Ela incluirá as variáveis conforme indicado acima para a avaliação de triagem.

3. Avaliações durante estudo

Os pacientes serão hospitalizados durante todo o período de tratamento

GRUPO I - Antimoniato N-metil glucamina

Variáveis de eficácia:	
Tamanho do baço	Dias 5, 10, 15, 20
Temperatura	Dias 5, 10, 15, 20
Variáveis referentes à segurança:	
Parâmetros vitais	Dias 1, 5, 10, 15, 20
Eventos adversos - ECG, Holter, ecodoppler, radiografia de tórax	Dias 10, 20
Laboratoriais - hemograma - bioquímica - urina	Dias 5, 10, 15, 20 Dias 5, 10, 15, 20 Dia 20

GRUPO II – Associação de antimoniato N-metil glucamina e desoxicolato de anfotericina B

Variáveis de eficácia:	
Tamanho do baço	Dias 3, 7
Temperatura	Dias 3, 7
Variáveis referentes à segurança:	
Parâmetros vitais	Dias 1, 3, 7
Eventos adversos - ECG, Holter, ecodoppler, radiografia tórax	Dias 3, 7
Laboratoriais - hemograma - bioquímica - urina	Dias 3, 7 Dias 3, 7 Dia 7

GRUPO III – Anfotericina B

Variáveis de eficácia:	
Tamanho do baço	Dias 7, 14
Temperatura	Dias 7, 14
Variáveis referentes à segurança:	
Parâmetros vitais	Dias 1, 7, 14
Eventos adversos - ECG, Holter, ecodoppler, radiografia tórax	Dias 7, 14
Laboratoriais - hemograma - bioquímica - urina	Dias 7, 14 Dias 7, 14 Dia 14

4. Avaliações ao final do tratamento

Variáveis de eficácia:	Tamanho do baço Temperatura
Variáveis referentes à segurança:	Parâmetros vitais. Eventos adversos. Laboratoriais (hemograma, bioquímica, urina).
Avaliação global:	Razões para interrupção, resposta ao tratamento estudado, avaliação global da tolerabilidade.

5. Avaliações durante as visitas de retorno (seguimento)

Segurança:	Os eventos adversos que persistirem ao final do tratamento e para os quais a relação causal com o medicamento estudado não pode ser excluída serão acompanhados até o seu desaparecimento para fins de avaliação de sua reversibilidade. Os intervalos serão adaptados de acordo com o tipo e intensidade, mas não devem ser superiores a 30 dias.
-------------------	--

6. Avaliação após 1 mês e 2 meses de acompanhamento

Variáveis de eficácia:	Sem sinais e sintomas atribuíveis à leishmaniose visceral (inclusive laboratoriais, esplenomegalia, temperatura); aspirado da medula óssea, se sinal(is)/sintoma(s) presentes
Variáveis referentes à segurança:	Parâmetros vitais Eventos adversos Laboratoriais (hemograma, bioquímica)
Avaliação global:	Resultados do estudo/resposta ao tratamento.

7. Avaliação após 6 meses e 12 meses de acompanhamento

Variáveis de eficácia:	Sem sinais e sintomas atribuíveis à leishmaniose visceral (inclusive laboratoriais, esplenomegalia, temperatura); aspirado da medula óssea, se sinal (is)/sintoma(s) presentes
Variáveis referentes à segurança:	Parâmetros vitais Laboratoriais (hemograma, bioquímica)
Avaliação global:	Resultados do estudo/resposta ao tratamento.

8. Fluxograma

FLUXOGRAMA					
	Consultas				
	1	2	3	4	5
Avaliação	Antes do trat.	Meio do trat.	Fim do trat.	30 dias após trat.	60 dias após trat.
Consentimento informado	X				
História clínica	X				
Antecedente de leishmaniose	X				
Exame parasitológico (medula óssea)	X				
Parâmetros vitais	X	X	X	X	X
Tamanho do baço	X	X	X	X	X
Temperatura	X	X	X	X	X
Hemograma	X	X	X	X	X
Bioquímica	X	X	X	X	X
Exame de urina	X	X	X	X	X
ECG	X	X	X	X	X
EcoDopplercardiograma	X	X	X	X	X
Holter	X	X	X	X	X
Radiografia do tórax	X	X	X	X	X
Medicação		Diariamente			
Tolerabilidade (global)		X	X		
Doenças concomitantes	X	Monitoramento das doenças concomitantes			
Tratamento concomitante	X	Documentação de qualquer alteração			
Eventos adversos	X	Documentação na medida em que ocorrerem			

APÊNDICE B - Ficha estruturada para informações de eletrocardiograma

Variáveis estudadas. Paciente n°: _____

ELETROCARDIOGRAMA PARÂMETROS	1ª	2	3ª	4ª	5ª
1. Ritmo: <input type="checkbox"/> Sinusal <input type="checkbox"/> Arritmia Sinusal Respiratória <input type="checkbox"/> Fibrilação Atrial <input type="checkbox"/> Outro					
2. Frequência Cardíaca: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/> Diminuído Valor _____ bpm					
3. PRi: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/> Diminuído Valor _____ seg					
4. QRS: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/> Diminuído Valor _____ seg					
5. QTc: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Aumentado <input type="checkbox"/> Diminuído Valor _____ seg					
6. Morfologia de onda P: <input type="checkbox"/> SAE <input type="checkbox"/> SAD <input type="checkbox"/> Normal					
7. Presença de onda Q patológica: <input type="checkbox"/> Sim _____ mm <input type="checkbox"/> Não					
8. Presença de bloqueio átrio-ventricular: <input type="checkbox"/> 1º Grau <input type="checkbox"/> 2º Grau Mobitz 1 <input type="checkbox"/> 2º Grau Mobitz 2 <input type="checkbox"/> 2º Grau 2:1 <input type="checkbox"/> 3º Grau BAVT <input type="checkbox"/> Ausente					
9. Sobrecarga de câmaras: <input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> AE <input type="checkbox"/> VD <input type="checkbox"/> VE <input type="checkbox"/> Ausente					
10. Presença de bloqueio de ramos: <input type="checkbox"/> BCRD <input type="checkbox"/> BCRE <input type="checkbox"/> HBAE <input type="checkbox"/> HBPE <input type="checkbox"/> Ausente					
11. Supradesnivelamento ST: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
12. Infradesnivelamento ST: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
13. Outras disritmias _____					
14. Dispersão do intervalo QTc: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor _____					
15. Dispersão do intervalo QT: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Valor _____					

	1Ausente 2Discreta 3Leve 4Moderada 5Importante	1Ausente 2Discreta 3Leve 4Moderada 5Importante	1Ausente 2Discreta 3Leve 4Moderada 5Importante	1Ausente 2Discreta 3Leve 4Moderada 5Importante	1Ausente 2Discreta 3Leve 4Moderada 5Importante
Dilatação AE					
Dilatação AD					
Dilatação VE					
Dilatação VD					
Disfunção sistólica VE					
Disfunção diastólica VE 1. Ausente 2. RDA 3. Pseudonormal 4. Restritivo 5. Inconclusivo					
Disfunção sistólica VD					
Disfunção diastólica VD 1. Ausente 2. RDA 3.Pseudonormal 4.Restritivo 5. Inconclusivo					
Regurgitação valva pulmonar					
Regurgitação valva tricúspide					
Regurgitação valva mitral					
Regurgitação valva aórtica					
Déficit contrátil segmentar					
Hipertrofia					
Derrame pericárdico					
Hipertensão pulmonar					
Outras alterações morfológicas					
Qual alteração					

APÊNDICE D - Ficha estruturada para informações de Holter 24 horas

Variáveis estudadas. Paciente n°: _____

1.0.Frequência cardíaca média _____bpm					
1.1.Frequência cardíaca mínima _____bpm					
1.2.Frequência cardíaca máxima _____bpm					
2.0.Presença de arritmia: <input type="checkbox"/> Supraventricular <input type="checkbox"/> Ventricular <input type="checkbox"/> Ausente					
2.1.Presença de arritmia: Qual _____					
3.Bloqueio de ramos: <input type="checkbox"/> BCRD <input type="checkbox"/> BCRE <input type="checkbox"/> Ausente					
4.0.Distúrbio de condução AV: <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Intermitente <input type="checkbox"/> Ausente					
4.1.Distúrbio de condução AV: <input type="checkbox"/> BAV 1º Grau <input type="checkbox"/> BAV 2º Grau Mobitz 1 <input type="checkbox"/> BAV 2º Grau Mobitz 2 <input type="checkbox"/> BAV 2º Grau 2:1 <input type="checkbox"/> BAV 3º Grau					
5.Presença de pausa acima de 2 segundos: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
6.Supradesnivelamento do segmento ST: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
7.Infradesnivelamento do segmento ST: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
8.0.Prolongamento do QTc: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não					
8.1.Prolongamento do QTc: Valor _____					

APÊNDICE E - Ficha estruturada para informações de radiografia de tórax

Variáveis estudadas, em radiografia em PA. Paciente n°: _____

1. Cardiomegalia: Sim Não

2. Congestão pulmonar: Sim Não

3. Outras alterações _____

APÊNDICE F - Ficha estruturada para informações de Troponina I e CK-MB

Paciente n°: _____

1. Dosagem de CK MB: _____ Valor normal: Sim Não2. Dosagem de TROPONINA I: _____ Valor normal: Sim Não

APÊNDICE G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA DE 0 A 11ANOS (PAIS OU RESPONSÁVEIS)

Título do Projeto de Pesquisa:

"EFEITOS DO TRATAMENTO COM MILTEFOSINA, ANFOTERICINA B, ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA E ASSOCIAÇÃO ANFOTERICINA B E ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA SOBRE O APARELHO CARDIOVASCULAR DE PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL".

Instituição envolvida

Este estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros.

Introdução

O médico já lhe informou que seu(sua) filho(a) tem leishmaniose visceral (calazar), uma doença que causa febre, anemia, perda de peso, aumento da barriga devido ao aumento do fígado e do baço e estado de fraqueza progressiva.

O tratamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério de Saúde do Brasil é o metilglucamina administrado por injeções no músculo ou na veia, por período que varia de 20 a 28 dias. Este tratamento resulta em reações de moderada intensidade a intolerável. Os efeitos dependem da dose e do tempo de tratamento e incluem: dor nos músculos e nas juntas, além de possíveis danos ao fígado, coração, pâncreas e intestino. No Brasil, a eficácia do tratamento com 20 dias de metilglucamina é superior a 95%. A droga de segunda escolha no Brasil é a anfotericina B, que também é de uso injetável, associada a reações importantes como febre durante a aplicação e possíveis danos ao coração e rins.

Recentemente, foram realizados estudos na Índia em pacientes com leishmaniose visceral (calazar) com outra droga, a miltefosina. Esta droga foi igualmente eficaz, com índice de cura de 93,4%. Ela é administrada via oral e as reações mais frequentes foram desconforto gastrointestinal passageiro, vômito, diarreia e danos ao fígado e rins e raramente há necessidade de interromper a medicação. No geral, essas reações foram passageiras, de intensidade leve a moderada e desapareceram ao final do tratamento, não necessitando de ajuste da dose ou interrupção do tratamento. A miltefosina é a primeira droga oral eficaz no tratamento da doença, o que por si só já é uma grande vantagem sobre os outros medicamentos existentes para o tratamento, todos injetáveis.

Estamos convidando seu(sua) filho(a) para participar deste estudo e se houver concordância com a participação será solicitado que você assine este formulário, do qual você receberá uma cópia para guardar.

Objetivos

O estudo pretende avaliar se a miltefosina, na mesma dose usada na Índia,

seria também segura e eficaz no tratamento da leishmaniose visceral causada pela *L. (L.) chagasi*, o agente etiológico da doença no Brasil. Na Índia, o agente etiológico é a *L. (L.) donovani*. É necessário também esclarecer que, do ponto de vista racial, é esperado que os resultados do tratamento no Brasil sejam semelhantes aos resultados na Índia.

Por este motivo, seu(sua) filho(a) está sendo convidado a participar de um estudo que visa a conhecer mais profundamente a eficácia e os efeitos sobre o coração do tratamento da leishmaniose visceral (calazar) com miltefosina.

Procedimentos

Antes de iniciado o tratamento, será colhida história médica geral, realizado exame físico completo e colhido sangue na veia para realização dos exames de laboratório. Todos os resultados de exames de laboratório que fazem parte deste estudo estarão à sua disposição.

Os pacientes receberão uma dose da medicação de acordo com o peso, pela manhã, via oral, durante 28 dias. Deverão permanecer internados durante todo o tratamento. Para avaliar os efeitos sobre o coração, serão realizados os seguintes exames: dosagem sérica de CK-MB e de troponina I, radiografia de tórax, eletrocardiograma, Holter e ecoDopplercardiograma.

Riscos e desconfortos

Esse medicamento foi usado em um elevado número de pacientes na Índia e os seus efeitos não foram importantes. Além do mais, quando a miltefosina foi comparada à anfotericina B, seus efeitos foram menos frequentes e mais leves. Os possíveis riscos do retorno da doença por falha de tratamento serão conhecidos pelo seguimento cuidadoso aos pacientes. Em caso de nova infecção ou de falha no tratamento, os pacientes receberão novo tratamento com anfotericina B lipossomal (AmBisome) para diminuir o tempo de internação hospitalar e diminuir o tempo de tratamento que, neste caso, terá duração de sete dias.

Se seu(sua) filho(a) sofrer algum dano como resultado da participação neste estudo, haverá tratamento disponível, como descrito no Item V.6 da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, que afirma que “os sujeitos de um estudo que venham a sofrer qualquer tipo de dano, previsto ou não no consentimento informado e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm o direito de ser compensados. Os custos desse tratamento serão cobertos pelo patrocinador. Você será atentamente observado pelos médicos da pesquisa durante toda a duração da mesma. Se seu(sua) filho(a) tiver alguma reação grave ao medicamento do estudo, será imediatamente tratado. Você terá conhecimento de qualquer informação nova, descoberta durante o estudo, que possa fazer com que você mude de ideia”.

Benefícios

A participação de seu(sua) filho(a) no estudo pode resultar na cura de sua doença, mas pode não ocorrer nenhuma vantagem com a participação. Entretanto, ele(a) será beneficiado(a) com revisões clínicas regulares. Além do mais, os resultados podem ser úteis para o tratamento de futuros pacientes com leishmaniose visceral e, portanto, maior número de crianças poderá ser beneficiado com a opção do tratamento oral.

Participação voluntária

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Seu(sua) filho(a) pode desistir de participar a qualquer momento. Caso não queira participar ou resolva retirar-se do estudo, isto não trará prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento no hospital, sem perda dos benefícios do atendimento a que ele(a) tem direito.

Você pode perguntar ao médico mencionado abaixo qualquer questão relacionada ao estudo. O médico se compromete a manter informação atualizada durante o estudo. Você não terá que pagar consultas ou exames de laboratório.

Confidencialidade

Todas as informações obtidas serão mantidas em poder do pesquisador principal e a participação do(a) seu(sua) filho(a) no estudo será confidencial. Apenas pessoas envolvidas terão acesso a essas informações. Os dados de identificação pessoal são informações confidenciais e, por isso, serão retirados das fichas relativas à pesquisa, guardadas em arquivo separado, e um número de identificação será usado em todos os formulários.

Se você deseja conversar sobre o estudo ou achar que não foi bem tratado ou, por alguma razão, foi prejudicado, você deve entrar em contato com o pesquisador principal, Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, no telefone: (0xx31)3409-9772, e com a Professora Taiza de Castro Costa Diamantino, Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros-MG, no telefone: (0xx38)3224-8312. Além disso, se você tiver qualquer pergunta sobre seus direitos como participante desta pesquisa, poderá, ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, *Campus Pampulha*, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901, telefones (0xx31)34994592 e 34994027.

Se você concorda voluntariamente que seu(sua) filho(a) participe do estudo, assinie seu nome abaixo.

—
Assinatura dos pais ou responsáveis legais

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

APÊNDICE H - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA DE 12 A 17 ANOS (PAIS OU RESPONSÁVEIS)

Título do Projeto de Pesquisa:

"EFEITOS DO TRATAMENTO COM MILTEFOSINA, ANFOTERICINA B, ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA E ASSOCIAÇÃO ANFOTERICINA B E ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA SOBRE O APARELHO CARDIOVASCULAR DE PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL".

Instituição envolvida

Este estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros.

Introdução

O médico já lhe informou que seu(sua) filho(a) tem leishmaniose visceral (calazar), uma doença que causa febre, anemia, perda de peso, aumento da barriga devido ao aumento do fígado e do baço e estado de fraqueza progressiva.

O tratamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério de Saúde do Brasil é o metilglucamina administrado por injeções no músculo ou na veia, por período que varia de 20 a 28 dias. Este tratamento resulta em reações de moderada intensidade a intolerável. Os efeitos dependem da dose e do tempo de tratamento e incluem: dor nos músculos e nas juntas, além de possíveis danos ao fígado, coração, pâncreas e intestino. No Brasil, a eficácia do tratamento com 20 dias de metilglucamina é superior a 95%. A droga de segunda escolha no Brasil é a anfotericina B, que também é de uso injetável, associada a reações importantes como febre durante a aplicação e possíveis danos ao coração e rins.

Recentemente, foram realizados estudos na Índia em pacientes com leishmaniose visceral (calazar) com outra droga, a miltefosina. Esta droga foi igualmente eficaz, com índice de cura de 93,4%. Ela é administrada via oral e as reações mais frequentes foram desconforto gastrointestinal passageiro, vômito, diarreia e danos ao fígado e rins e raramente há necessidade de interromper a medicação. No geral, essas reações foram passageiras, de intensidade leve a moderada e desapareceram ao final do tratamento, não necessitando de ajuste da dose ou interrupção do tratamento. A miltefosina é a primeira droga oral eficaz no tratamento da doença, o que por si só já é uma grande vantagem sobre os outros medicamentos existentes para o tratamento, todos injetáveis.

Estamos convidando seu(sua) filho(a) para participar deste estudo e se houver concordância com a participação será solicitado que você assine este formulário, do qual você receberá uma cópia para guardar.

Objetivos

O estudo pretende avaliar se a miltefosina, na mesma dose usada na Índia, seria também segura e eficaz no tratamento da leishmaniose visceral causada pela *L. (L.) chagasi*, o agente etiológico da doença no Brasil. Na Índia, o agente

etiológico é a *L. (L.) donovani*. É necessário também esclarecer que, do ponto de vista racial, é esperado que os resultados do tratamento no Brasil sejam semelhantes aos resultados na Índia.

Por este motivo, seu(sua) filho(a) está sendo convidado a participar de um estudo que visa a conhecer mais profundamente a eficácia e os efeitos sobre o coração do tratamento da leishmaniose visceral (calazar) com miltefosina.

Procedimentos

Antes de iniciado o tratamento, será colhida história médica geral, realizado exame físico completo e colhido sangue na veia para realização dos exames de laboratório. Todos os resultados de exames de laboratório que fazem parte deste estudo estarão à sua disposição.

Os pacientes receberão uma dose da medicação de acordo com o peso, pela manhã, via oral, durante 28 dias. Deverão permanecer internados durante todo o tratamento. Para avaliar os efeitos sobre o coração, serão realizados os seguintes exames: dosagem sérica de CK-MB e de troponina I, radiografia de tórax, eletrocardiograma, Holter e ecoDopplercardiograma.

Riscos e desconfortos

Esse medicamento foi usado em um elevado número de pacientes na Índia e os seus efeitos não foram importantes. Além do mais, quando a miltefosina foi comparada à anfotericina B, seus efeitos foram menos frequentes e mais leves. Os possíveis riscos do retorno da doença por falha de tratamento serão conhecidos pelo seguimento cuidadoso aos pacientes. Em caso de nova infecção ou de falha no tratamento, os pacientes receberão novo tratamento com anfotericina B lipossomal (AmBisome) para diminuir o tempo de internação hospitalar e diminuir o tempo de tratamento que, neste caso, terá duração de sete dias.

Se seu(sua) filho(a) sofrer algum dano como resultado da participação neste estudo, haverá tratamento disponível, como descrito no Item V.6 da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, que afirma que “os sujeitos de um estudo que venham a sofrer qualquer tipo de dano, previsto ou não no consentimento informado e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm o direito de ser compensados. Os custos desse tratamento serão cobertos pelo patrocinador. Você será atentamente observado pelos médicos da pesquisa durante toda a duração da mesma. Se seu(sua) filho(a) tiver alguma reação grave ao medicamento do estudo, será imediatamente tratado. Você terá conhecimento de qualquer informação nova, descoberta durante o estudo, que possa fazer com que você mude de ideia”.

Benefícios

A participação de seu(sua) filho(a) no estudo pode resultar na cura de sua doença, mas pode não ocorrer nenhuma vantagem com a participação. Entretanto, ele(a) será beneficiado(a) com revisões clínicas regulares. Além do mais, os resultados podem ser úteis para o tratamento de futuros pacientes com leishmaniose visceral e, portanto, maior número de crianças poderá ser beneficiado com a opção do tratamento oral.

Participação voluntária

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Seu(sua) filho(a) pode desistir de participar a qualquer momento. Caso não queira participar ou resolva retirar-se do estudo, isto não trará prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento no hospital, sem perda dos benefícios do atendimento a que ele(a) tem direito.

Você pode perguntar ao médico mencionado abaixo qualquer questão relacionada ao estudo. O médico se compromete a manter informação atualizada durante o estudo. Você não terá que pagar consultas ou exames de laboratório.

Confidencialidade

Todas as informações obtidas serão mantidas em poder do pesquisador principal e a participação do(a) seu(sua) filho(a) no estudo será confidencial. Apenas pessoas envolvidas terão acesso a essas informações. Os dados de identificação pessoal são informações confidenciais e, por isso, serão retirados das fichas relativas à pesquisa, guardadas em arquivo separado, e um número de identificação será usado em todos os formulários.

Se você deseja conversar sobre o estudo ou achar que não foi bem tratado ou, por alguma razão, foi prejudicado, você deve entrar em contato com o pesquisador principal, Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, no telefone: (0xx31)3409-9772, e com a Professora Taiza de Castro Costa Diamantino, Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros-MG, no telefone: (0xx38)3224-8312. Além disso, se você tiver qualquer pergunta sobre seus direitos como participante desta pesquisa, poderá, ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, *Campus* Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901, telefones (0xx31)34994592 e 34994027.

Se você concorda voluntariamente que seu(sua) filho(a) participe do estudo, assinie seu nome abaixo.

—
Assinatura dos pais ou responsáveis legais

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA DE 12 A 17 ANOS (PACIENTE)

Título do Projeto de Pesquisa:

"EFEITOS DO TRATAMENTO COM MILTEFOSINA, ANFOTERICINA B, ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA E ASSOCIAÇÃO ANFOTERICINA B E ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA SOBRE O APARELHO CARDIOVASCULAR DE PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL".

Instituição envolvida

Este estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros.

Introdução

O médico já lhe informou que você tem leishmaniose visceral (calazar), uma doença que causa febre, anemia, perda de peso, aumento da barriga devido ao aumento do fígado e do baço e estado de fraqueza progressiva.

O tratamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério de Saúde do Brasil é o metilglucamina administrado por injeções no músculo ou na veia, por período que varia de 20 a 28 dias. Este tratamento resulta em reações de moderada intensidade a intolerável. Os efeitos dependem da dose e do tempo de tratamento e incluem: dor nos músculos e nas juntas, além de possíveis danos ao fígado, coração, pâncreas e intestino. No Brasil, a eficácia do tratamento com 20 dias de metilglucamina é superior a 95%. A droga de segunda escolha no Brasil é a anfotericina B, que também é de uso injetável, associada a reações importantes como febre durante a aplicação e possíveis danos ao coração e rins.

Recentemente, foram realizados estudos na Índia em pacientes com leishmaniose visceral (calazar) com outra droga, a miltefosina. Esta droga foi igualmente eficaz, com índice de cura de 93,4%. Ela é administrada via oral e as reações mais frequentes foram desconforto gastrointestinal passageiro, vômito, diarreia e danos ao fígado e rins e raramente há necessidade de interromper a medicação. No geral, essas reações foram passageiras, de intensidade leve a moderada e desapareceram ao final do tratamento, não necessitando de ajuste da dose ou interrupção do tratamento. A miltefosina é a primeira droga oral eficaz no tratamento da doença, o que por si só já é uma grande vantagem sobre os outros medicamentos existentes para o tratamento, todos injetáveis.

Estamos convidando você para participar deste estudo e, se houver concordância com a participação, será solicitado que você assine este formulário, do qual você receberá uma cópia para guardar.

Objetivos

O estudo pretende avaliar se a miltefosina, na mesma dose usada na Índia, seria também segura e eficaz no tratamento da leishmaniose visceral causada pela *L. (L.) chagasi*, o agente etiológico da doença no Brasil. Na Índia, o agente etiológico é a *L. (L.) donovani*. É necessário também esclarecer que, do ponto de

vista racial, é esperado que os resultados do tratamento no Brasil sejam semelhantes aos resultados na Índia.

Por este motivo, você está sendo convidado a participar de um estudo que visa a conhecer mais profundamente a eficácia e os efeitos do tratamento da leishmaniose visceral (calazar) com miltefosina, sobre o coração.

Procedimentos

Antes de iniciado o tratamento, será colhida história médica geral, realizado exame físico completo e colhido sangue na veia para realização dos exames de laboratório. Todos os resultados de exames de laboratório que fazem parte deste estudo estarão à sua disposição.

Os pacientes receberão uma dose da medicação de acordo com o peso, pela manhã, via oral, durante 28 dias. Deverão permanecer internados durante todo o tratamento. Para avaliar os efeitos sobre o coração, serão realizados os seguintes exames: dosagem sérica de CK-MB e de troponina I, radiografia de tórax, eletrocardiograma, Holter e ecoDopplercardiograma.

Riscos e desconfortos

Esse medicamento foi usado em um elevado número de pacientes na Índia e os seus efeitos não foram importantes. Além do mais, quando a miltefosina foi comparada à anfotericina B, seus efeitos foram menos frequentes e mais leves. Os possíveis riscos do retorno da doença por falha de tratamento serão conhecidos pelo seguimento cuidadoso aos pacientes. Em caso de nova infecção ou de falha no tratamento, os pacientes receberão novo tratamento com anfotericina B lipossomal (AmBisome) para diminuir o tempo de internação hospitalar e diminuir o tempo de tratamento que, neste caso, terá duração de sete dias.

Se você sofrer algum dano como resultado da participação neste estudo, haverá tratamento disponível, como descrito no Item V.6 da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, que afirma que “os sujeitos de um estudo que venham a sofrer qualquer tipo de dano, previsto ou não no consentimento informado e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm o direito de ser compensados. Os custos desse tratamento serão cobertos pelo patrocinador. Você será atentamente observado pelos médicos da pesquisa durante toda a duração da mesma. Se você tiver alguma reação grave ao medicamento do estudo, você será imediatamente tratado. Você terá conhecimento de qualquer informação nova, descoberta durante o estudo, que possa fazer com que você mude de ideia”.

Benefícios

A sua participação no estudo pode resultar na cura de sua doença, mas pode não ocorrer nenhuma vantagem com a participação. Entretanto, você será beneficiado com revisões clínicas regulares. Além do mais, os resultados deste estudo podem ser úteis para o tratamento de futuros pacientes com leishmaniose visceral e, portanto, um maior número de crianças poderá ser beneficiado com a opção do tratamento oral.

Participação voluntária

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento. Caso não queira participar ou resolva retirar-se do

estudo, isto não trará prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento no hospital, sem perda dos benefícios do atendimento a que você tem direito.

Você pode perguntar ao médico, mencionado abaixo, qualquer questão relacionada ao estudo. O médico se compromete a manter informação atualizada durante a pesquisa. Você não terá que pagar consultas ou exames de laboratório.

Confidencialidade

Todas as informações obtidas serão mantidas em poder do pesquisador principal e a sua participação no estudo será confidencial. Apenas pessoas envolvidas terão acesso a essas informações. Os dados de identificação pessoal são informações confidenciais e, por isso, serão retirados das fichas relativas ao estudo e guardadas em arquivo separado e um número de identificação será usado em todos os formulários.

Se você deseja conversar sobre o estudo ou achar que não foi bem tratado ou, por alguma razão, foi prejudicado, você deve entrar em contato com o pesquisador principal, Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, no telefone: (0xx31)3409-9772 e com a Professora Taiza de Castro Costa Diamantino, Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros - MG, no telefone: (0xx38)3224-8312. Além disso, se você tiver qualquer pergunta sobre seus direitos como participante desta pesquisa, poderá, ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901, telefones (0xx31)34994592 e 34994027.

Se você concorda voluntariamente em participar do estudo assine seu nome abaixo.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

APÊNDICE J - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO SUBGRUPO FAIXA ETÁRIA DE 18 E 19 ANOS (PACIENTE)

Título do Projeto de Pesquisa:

"EFEITOS DO TRATAMENTO COM MILTEFOSINA, ANFOTERICINA B, ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA E ASSOCIAÇÃO ANFOTERICINA B E ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA SOBRE O APARELHO CARDIOVASCULAR DE PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL".

Instituição envolvida

Este estudo será desenvolvido no Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros.

Introdução

O médico já lhe informou que você tem leishmaniose visceral (calazar), uma doença que causa febre, anemia, perda de peso, aumento da barriga devido ao aumento do fígado e do baço e estado de fraqueza progressiva.

O tratamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério de Saúde do Brasil é o metilglucamina administrado por injeções no músculo ou na veia, por período que varia de 20 a 28 dias. Este tratamento resulta em reações de moderada intensidade a intolerável. Os efeitos dependem da dose e do tempo de tratamento e incluem: dor nos músculos e nas juntas, além de possíveis danos ao fígado, coração, pâncreas e intestino. No Brasil, a eficácia do tratamento com 20 dias de metilglucamina é superior a 95%. A droga de segunda escolha no Brasil é a anfotericina B, que também é de uso injetável, associada a reações importantes como febre durante a aplicação e possíveis danos ao coração e rins.

Recentemente, foram realizados estudos na Índia em pacientes com leishmaniose visceral (calazar) com outra droga, a miltefosina. Esta droga foi igualmente eficaz, com índice de cura de 93,4%. Ela é administrada via oral e as reações mais frequentes foram desconforto gastrointestinal passageiro, vômito, diarreia e danos ao fígado e rins e raramente há necessidade de interromper a medicação. No geral, essas reações foram passageiras, de intensidade leve a moderada e desapareceram ao final do tratamento, não necessitando de ajuste da dose ou interrupção do tratamento. A miltefosina é a primeira droga oral eficaz no tratamento da doença, o que por si só já é uma grande vantagem sobre os outros medicamentos existentes para o tratamento, todos injetáveis.

Estamos convidando você para participar deste estudo e, se houver concordância com a participação, será solicitado que você assine este formulário, do qual você receberá uma cópia para guardar.

Objetivos

O estudo pretende avaliar se a miltefosina, na mesma dose usada na Índia, seria também segura e eficaz no tratamento da leishmaniose visceral causada pela *L. (L.) chagasi*, o agente etiológico da doença no Brasil. Na Índia, o agente etiológico é a *L. (L.) donovani*. É necessário também esclarecer que, do ponto de

vista racial, é esperado que os resultados do tratamento no Brasil sejam semelhantes aos resultados na Índia.

Por este motivo, você está sendo convidado a participar de um estudo que visa a conhecer mais profundamente a eficácia e os efeitos do tratamento da leishmaniose visceral (calazar) com miltefosina, sobre o coração.

Procedimentos

Antes de iniciado o tratamento, será colhida história médica geral, realizado exame físico completo e colhido sangue na veia para realização dos exames de laboratório. Todos os resultados de exames de laboratório que fazem parte deste estudo estarão à sua disposição.

Os pacientes receberão uma dose da medicação de acordo com o peso, pela manhã, via oral, durante 28 dias. Deverão permanecer internados durante todo o tratamento. Para avaliar os efeitos sobre o coração, serão realizados os seguintes exames: dosagem sérica de CK-MB e de troponina I, radiografia de tórax, eletrocardiograma, Holter e ecoDopplercardiograma.

Riscos e desconfortos

Esse medicamento foi usado em um elevado número de pacientes na Índia e os seus efeitos não foram importantes. Além do mais, quando a miltefosina foi comparada à anfotericina B, seus efeitos foram menos frequentes e mais leves. Os possíveis riscos do retorno da doença por falha de tratamento serão conhecidos pelo seguimento cuidadoso aos pacientes. Em caso de nova infecção ou de falha no tratamento, os pacientes receberão novo tratamento com anfotericina B lipossomal (AmBisome) para diminuir o tempo de internação hospitalar e diminuir o tempo de tratamento que, neste caso, terá duração de sete dias.

Se você sofrer algum dano como resultado da participação neste estudo, haverá tratamento disponível, como descrito no Item V.6 da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, que afirma que “os sujeitos de um estudo que venham a sofrer qualquer tipo de dano, previsto ou não no consentimento informado e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm o direito de ser compensados. Os custos desse tratamento serão cobertos pelo patrocinador. Você será atentamente observado pelos médicos do estudo durante toda a duração do mesmo. Se você tiver alguma reação grave ao medicamento do estudo, você será imediatamente tratado. Você terá conhecimento de qualquer informação nova, descoberta durante o estudo que possa fazer com que você mude de ideia”.

Benefícios

A sua participação no estudo pode resultar na cura de sua doença, mas pode não ocorrer nenhuma vantagem com a participação. Entretanto, você será beneficiado(a) com revisões clínicas regulares. Além do mais, os resultados deste estudo podem ser úteis para o tratamento de futuros pacientes com leishmaniose visceral e, portanto, maior número de crianças poderá ser beneficiado com a opção do tratamento oral.

Participação voluntária

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento. Caso não queira participar ou resolva retirar-se do estudo, isto não trará prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento no

hospital, sem perda dos benefícios do atendimento a que você tem direito.

Você pode perguntar ao médico, mencionado abaixo, qualquer questão relacionada ao estudo. O médico se compromete a manter informação atualizada durante o estudo. Você não terá que pagar consultas ou exames de laboratório.

Confidencialidade

Todas as informações obtidas serão mantidas em poder do pesquisador principal e a sua participação no estudo será confidencial. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a essas informações. Os dados de identificação pessoal são informações confidenciais e, por isso, serão retirados das fichas relativas ao estudo e guardadas em arquivo separado e um número de identificação será usado em todos os formulários.

Se você deseja conversar sobre o estudo ou achar que não foi bem tratado ou, por alguma razão, foi prejudicado, você deve entrar em contato com o pesquisador principal, Professora Cleonice de Carvalho Coelho Mota, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, no telefone: (0xx31)3409-9772 e com a Professora Taiza de Castro Costa Diamantino, Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros - MG, no telefone: (0xx38)3224-8312. Além disso, se você tiver qualquer pergunta sobre seus direitos como participante desta pesquisa, poderá ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270901, telefone (0xx31)34994592 e 34994027.

Se você concorda voluntariamente em participar do estudo, assine seu nome abaixo.

Assinatura do paciente

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador

Data: ____/____/____

APÊNDICE K – TABELAS

TABELA 37

Associação da dispersão do intervalo de QTc, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Pré								
Valor - p	0,738	0,730	0,749	0,753	0,747	0,441	0,752	0,746
Coefficiente	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,3	-0,1	-0,1
OR	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,7	0,9	0,9
IC 95%	0,4 a 1,9	0,4 a 1,9	0,4 a 1,9	0,4 a 1,9	0,4 a 1,9	0,3 a 1,7	0,4 a 2,0	0,4 a 1,9
Meio								
Valor - p	0,930	0,922	0,933	0,938	0,934	0,345	0,938	0,933
Coefficiente	-0,04	-0,04	-0,03	-0,03	-0,03	-0,4	-0,03	-0,03
OR	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,7	1,0	1,0
IC 95%	0,4 a 2,1	0,4 a 2,1	0,4 a 2,1	0,4 a 2,1	0,4 a 2,1	0,3 a 1,6	0,4 a 2,1	0,4 a 2,1
Após 30 dias								
Valor - p	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,004	0,007	0,007
Coefficiente	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6	-1,9	-1,6	-1,6
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
IC 95%	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,04 a 0,5	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7
Após 60 dias								
Valor - p	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,006	0,007	0,007
Coefficiente	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6	-1,6
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
IC 95%	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,7	0,1 a 0,6	0,1 a 0,7	0,1 a 0,1
Parâmetros da covariável¹								
	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Muda com o tempo	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Codificação	0, metilglucamina + anfotericina	0, Não	0, Feminino	0, Não		0, Normal	0, Normal	0, Normal
	1, metilglucamina 2, anfotericina	1, Sim	1, Masculino	1, Sim	-	1, Alterado	1, Alterado	1, Alterado
Valor - p	0,907	0,464	0,345	0,505	0,773	0,616	0,554	0,046
Coefficiente	-0,04	0,2	-0,3	0,2	-0,1	-0,02	0,3	0,9
OR	1,0	1,3	0,7	1,2	0,9	1,0	1,3	0,2
IC 95%	0,5 a 2,0	0,6 a 2,7	0,4 a 1,4	0,7 a 2,2	0,4 a 1,7	0,9 a 1,1	0,6 a 3,1	1,02 a 5,6

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 38
Associação da dispersão do intervalo de QT considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Valor-p	0,357	0,356	0,367	0,373	0,365	0,173	0,367	0,364
Coefficiente	-0,4	-0,4	-0,4	-0,3	-0,4	-0,6	-0,4	-0,4
OR	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
IC 95%	0,3 a 1,5	0,3 a 1,5	0,3 a 1,5	0,3 a 1,5	0,3 a 1,5	0,3 a 1,3	0,3 a 1,5	0,3 a 1,5
Meio								
Valor-p	0,788	0,796	0,785	0,778	0,784	0,484	0,779	0,787
Coefficiente	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-0,3	0,1	0,1
OR	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	0,8	1,1	1,1
IC 95%	0,5 a 2,3	0,5 a 2,3	0,5 a 2,3	0,5 a 2,3	0,5 a 2,3	0,4 a 1,7	0,5 a 2,3	0,5 a 2,3
Após 30 dias								
Valor-p	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001	0,002	0,002
Coefficiente	-1,8	-1,8	-1,8	-1,8	-1,8	-2,2	-1,8	-1,8
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
IC 95%	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,03 a 0,4	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5
Após 60 dias								
Valor-p	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Coefficiente	-1,8	-1,8	-1,8	-1,8	-1,8	1,9	-1,8	-1,8
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
IC 95%	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5	0,1 a 0,5
Parâmetros da covariável ¹	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Muda c/ o tempo								
Codificação	0, metilglucamina + anfotericina	0, Não	0, Feminino	0, Não		0, Normal	0, Normal	0, Normal
	1, metilglucamina	1, Sim	1, Masculino	1, Sim	-	1, Alterado	1, Alterado	1, Alterado
	2, anfotericina							
Valor-p	0,800	0,203	0,424	0,234	0,602	0,457	0,566	0,041
Coefficiente	0,1	0,4	-0,2	0,3	-0,2	-0,03	0,2	0,9
OR	1,1	1,6	0,8	1,4	0,8	1,0	1,3	2,4
IC 95%	0,5 a 2,1	0,8 a 3,1	0,4 a 1,4	0,8 a 2,5	0,4 a 1,7	0,9 a 1,1	0,6 a 2,9	1,04 a 5,5
								0,1 a 4,5

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 39
Associação da CK-MB considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo,
leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Pré								
Valor - p	0,289	0,272	0,271	0,284	0,296	0,219	0,302	0,285
Coeficiente	1,1	1,2	1,2	1,2	1,1	1,8	1,1	1,2
OR	3,1	3,3	3,3	3,2	3,0	5,7	3,0	3,2
IC 95%	0,4 a 25,7	0,4 a 26,9	0,4 a 26,9	0,4 a 25,9	0,4 a 24,6	0,4 a 92,6	0,4 a 24,0	0,4 a 25,9
Meio								
Valor - p	0,680	0,670	0,670	0,676	0,683	0,355	0,688	0,678
Coeficiente	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,4	0,5	0,5
OR	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	3,8	1,6	1,6
IC 95%	0,2 a 15,7	0,2 a 15,8	0,2 a 15,8	0,2 a 15,7	0,2 a 15,3	0,2 a 66,9	0,2 a 15,1	0,2 a 15,7
Após 30 dias								
Valor - p	0,670	0,661	0,661	0,670	0,674	0,591	0,675	0,667
Coeficiente	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,5	0,5
OR	1,6	1,7	1,7	1,6	1,6	2,3	1,6	1,6
IC 95%	0,2 a 15,9	0,2 a 16,0	0,2 a 16,0	0,2 a 15,9	0,2 a 15,5	0,1 a 46,4	0,2 a 15,3	0,2 a 15,9
Após 60 dias								
Valor - p	0,276	0,260	0,259	0,276	0,282	0,130	0,285	0,271
Coeficiente	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	2,1	1,1	1,2
OR	3,2	3,4	3,4	3,2	3,1	8,3	3,1	3,3
IC 95%	0,4 a 26,5	0,4 a 27,6	0,4 a 27,6	0,4 a 26,4	0,4 a 25,3	0,5 a 128,8	0,4 a 24,8	0,4 a 26,7
Parâmetros da covariável¹								
Muda c/ o tempo	Não		Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Codificação	0, metilglucamina + anfotericina		0, Não	0, Feminino	0, Não	0, Normal	0, Normal	0, Normal
	1, metilglucamina		1, Sim	1, Masculino	1, Sim	1, Alterado	1, Alterado	1, Alterado
	2, anfotericina				-			
Valor - p	0,681	0,694	0,995	0,920	0,622	0,401	0,997	0,998
Coeficiente	0,6	0,5	0,01	-0,1	-0,8	-0,4	-15,7	-14,6
OR	1,7	1,7	1,0	0,9	0,5	0,7	0,0	0,0
IC 95%	0,1 a 24,3	0,1 a 25,7	0,1 a 14,9	0,1 a 10,4	0,02 a 9,7	0,6 a 1,2	0,01 a 78,2	...

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios. CK-MB - Creatinoquinase-MB.

TABELA 40
Associação da extrasístole supraventricular considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Pré								
Valor - p	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Coefficiente	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1	-1,2	-1,1	-1,1
OR	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
IC 95%	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7
Meio								
Valor - p	0,060	0,058	0,058	0,058	0,058	0,034	0,058	0,059
Coefficiente	-0,6	-0,6	-0,6	-0,6	-0,6	-0,8	-0,6	-0,6
OR	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
IC 95%	0,2 a 1,03	0,3a 1,02	0,3a 1,02	0,3a 1,02	0,3a 1,02	0,2 a 0,9	0,3 a 1,02	0,3 a 1,02
Após 30 dias								
Valor - p	0,587	0,585	0,585	0,585	0,585	0,539	0,585	0,586
Coefficiente	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
OR	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
IC 95%	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,7	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6
Após 60 dias								
Valor - p	0,587	0,585	0,585	0,585	0,585	0,539	0,585	0,586
Coefficiente	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2
OR	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
IC 95%	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,7	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6
Parâmetros da covariável¹								
Muda com o tempo		Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Codificação	0, metilglucamina + anfotericina	0, Não	0, Feminino	0, Não		0, Normal	0, Normal	0, Normal
	1, metilglucamina	1, Sim	1, Masculino	1, Sim	-	1, Alterado	1, Alterado	1, Alterado
	2, anfotericina							
Valor - p	0,413	0,086	0,386	0,362	0,228	0,648	0,451	0,107
Coefficiente	-0,3	0,6	-0,3	0,2	0,3	-0,04	-0,4	-1,6
OR	0,8	1,8	0,8	1,3	1,4	0,9	0,7	0,8
IC 95%	0,4 a 1,4	0,9 a 3,3	0,4 a 1,4	0,8 a 2,2	0,7 a 2,6	0,8 a 1,03	0,3 a 2,0	0,3 a 1,8

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 41
Associação de extrassístoles, considerando o tempo de acompanhamento, e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Pré								
Valor - p	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,003	0,004	0,004
Coeficiente	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	-1,2	-1,0	-1,0
OR	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4
IC 95%	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7	0,2 a 0,7
Meio								
Valor - p	0,031	0,030	0,031	0,030	0,031	0,047	0,031	0,031
Coeficiente	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8
OR	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
IC 95%	0,2 a 0,9	0,2 a 0,9	0,2 a 0,9	0,2 a 0,9	0,2 a 0,9	0,2 a 0,99	0,2 a 0,9	0,2 a 0,9
Após 30 dias								
Valor - p	0,445	0,445	0,445	0,445	0,445	0,524	0,445	0,446
Coeficiente	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3
OR	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
IC 95%	0,4 a 1,5	0,4 a 1,5	0,4 a 1,5	0,4 a 1,5	0,4 a 1,5	0,4 a 1,7	0,4 a 1,5	0,4 a 1,5
Após 60 dias								
Valor - p	0,566	0,565	0,566	0,566	0,566	0,524	0,566	0,567
Coeficiente	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,2	-0,3	-0,2	-0,2
OR	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
IC 95%	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6	0,4 a 1,7	0,4 a 1,6	0,4 a 1,6
Parâmetros da covariável¹								
	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Muda c/ o Codificação	Não 0, metilglucamina + anfortericina 1, metilglucamina 2, anfortericina	Não 0, Não 1, Sim	Não 0, Feminino 1, Masculino	Não 0, Não 1, Sim	Não - -	Sim 0, Normal 1, Alterado	Sim 0, Normal 1, Alterado	Não 0, Normal 1, Alterado
Valor - p	0,584	0,316	0,763	0,435	0,767	0,943	0,572	0,260
Coeficiente	-0,2	0,4	-0,1	0,2	0,1	-0,003	-0,3	-0,6
OR	0,8	1,5	0,9	1,3	1,1	1,0	0,8	0,6
IC 95%	0,4 a 1,7	0,7 a 3,0	0,5 a 1,7	0,7 a 2,3	0,5 a 2,3	0,9 a 1,1	0,3 a 2,0	0,2 a 1,5
								0,02 a 1,1

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 42

Associação de alterações de repolarização ventricular do tipo onda T lábil, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade	
Tempo¹ Pré									
Valor - p	0,019	0,020	0,019	0,021	0,020	0,011	0,019	0,019	
Coeficiente	-1,8	-1,8	-1,8	-1,7	-1,8	-2,6	-1,8	-1,8	
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	
IC 95%	0,04 a 0,74	0,04 a 0,76	0,04 a 0,75	0,04 a 0,77	0,04 a 0,76	0,01 a 0,56	0,04 a 0,74	0,04 a 0,75	
Meio									
Valor - p	0,042	0,044	0,043	0,046	0,045	0,070	0,042	0,043	
Coeficiente	-1,5	-1,5	-1,5	-1,4	-1,4	-1,6	-1,5	-1,5	
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
IC 95%	0,05 a 0,95	0,06 a 0,96	0,05 a 0,96	0,06 a 0,97	0,06 a 0,97	0,04 a 1,14	0,05 a 0,95	0,06 a 0,96	
Após 30 dias									
Valor - p	0,043	0,045	0,044	0,046	0,046	0,029	0,043	0,044	
Coeficiente	-1,5	-1,5	-1,5	-1,4	-1,4	-2,0	-1,5	-1,5	
OR	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	
IC 95%	0,06 a 0,95	0,06 a 0,97	0,06 a 0,96	0,06 a 0,98	0,06 a 0,98	0,02 a 0,81	0,05 a 0,95	0,06 a 0,96	
Após 60 dias									
Valor - p	0,009	0,009	0,009	0,010	0,010	0,011	0,009	0,009	
Coeficiente	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2,1	-2,5	-2,1	-2,1	
OR	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
IC 95%	0,02 a 0,58	0,03 a 0,60	0,02 a 0,59	0,03 a 0,61	0,03 a 0,61	0,01 a 0,56	0,02 a 0,58	0,02 a 0,59	
Parâmetros da covariável¹	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade	
Muda c/ o tempo	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	
Codificação	0, metilglucamina + anfotericina	0, Não	0,Feminino	0, Não		0, Normal	0, Normal	0, Normal	
	1, metilglucamina	1, Sim	1,Masculino	1, Sim	-	1, Alterado	1, Alterado	1, Alterado	
	2, anfotericina								
Valor - p	0,684	0,817	0,608	0,775	0,493	0,258	0,822	0,855	
Coeficiente	0,6	-0,4	0,7	-0,4	-1,2	0,1	-1,0	0,4	
OR	1,8	0,7	2,1	0,7	0,3	1,2	0,4	1,5	
IC 95%	0,11 a 29,84	0,02 a 18,45	0,12 a 36,23	0,1 a 8,0	0,01 a 9,64	0,90 a 1,48	0,00 a 1773,1	0,03 a 84,16	0,03 a 2.240,9

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 43
Associação do distúrbio de condução átrio-ventricular, considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade	
Tempo²									
Pré									
Valor - p	0,519	0,519	0,491	0,491	0,507	0,724	0,486	0,508	
Coefficiente	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,3	0,5	0,5	
OR	1,6	1,6	1,7	1,7	1,6	1,3	1,7	1,6	
IC 95%	0,4 a 7,1	0,4 a 7,1	0,4 a 7,5	0,4 a 7,3	0,4 a 7,1	0,3 a 6,4	0,4 a 7,7	0,4 a 7,1	
Meio									
Valor - p	0,316	0,316	0,305	0,316	0,321	0,469	0,306	0,321	
Coefficiente	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,8	0,7	
OR	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	1,7	2,1	2,1	
IC 95%	0,5 a 8,8	0,5 a 8,6	0,5 a 9,1	0,5 a 8,6	0,5 a 8,6	0,4 a 7,9	0,5 a 9,2	0,5 a 8,6	
Após 30 dias									
Valor - p	0,650	0,650	0,648	0,651	0,651	0,326	0,646	0,651	
Coefficiente	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-0,4	-1,2	-0,4	-0,4	
OR	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,3	0,6	0,7	
IC 95%	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	0,1 a 4,1	
Após 60 dias									
Valor - p	0,333	0,333	0,330	0,334	0,334	0,326	0,327	0,334	
Coefficiente	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1	-1,1	-1,2	-1,2	-1,1	
OR	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	
IC 95%	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	0,03 a 3,2	
Parâmetros da covariável²									
Muda com o Codificação	Não 0, metilglucamina + anfotericina 1, metilglucamina 2, anfotericina	Não 0, Não 1, Sim	Não 0, Feminino 1, Masculino	Não 0, Não 1, Sim	Não - -	Sim 0, Normal 1, Alterado	Sim 0, Normal 1, Alterado	Não 0, Normal 1, Alterado	
Valor - p	0,497	0,186	0,497	0,333	0,890	0,004	0,001	0,991	
Coefficiente	-0,5	0,8	-0,6	-2,1	-0,7	1,7	1,9	-14,5	
OR	0,6	2,1	0,6	0,1	0,5	5,4	6,6	0,0	
IC 95%	0,1 a 2,6	0,7 a 6,7	0,2 a 1,5	0,03 a 0,5	0,1 a 2,1	0,9 a 1,1	1,7 a 16,6	2,2 a 19,7	0,0 a Inf.

2: Regressão logística padrão (sem efeitos aleatórios).

TABELA 44

Associação do derrame pericárdico considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Pré								
Valor - p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Coeficiente	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	4,7	3,8	3,8
OR	45,2	45,2	45,2	45,2	45,2	107,4	45,1	45,0
IC 95%	7,3 a 276,7	7,3 a 276,7	7,3 a 276,7	7,3 a 276,7	7,3 a 276,7	9,4 a 1.220,8	7,4 a 275,1	7,4 a 275,0
Meio								
Valor - p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
Coeficiente	2,7	2,7	2,7	2,7	2,7	3,1	2,7	2,7
OR	14,8	14,6	14,8	14,8	14,8	23,2	14,7	14,7
IC 95%	3,3 a 67,1	3,3 a 65,9	3,3 a 67,1	3,3 a 67,1	3,3 a 67,1	3,4 a 156,5	3,3 a 66,1	3,3 a 66,0
Após 30 dias								
Valor - p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Coeficiente	-5,4	-5,4	-5,4	-5,4	-5,4	-5,3	-5,4	-5,4
OR	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,0	0,0
IC 95%	0,001 a 0,06	0,001 a 0,06	0,001 a 0,06	0,001 a 0,06	0,001 a 0,06	0,001 a 0,09	0,001 a 0,06	0,001 a 0,06
Parâmetros da covariável ¹	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Muda com o tempo	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Codificação	0, metilglucamina + anfotericina	0, Não	0, Feminino	0, Não		0, Normal	0, Normal	0, Normal
	1, metilglucamina	1, Sim	1, Masculino	1, Sim	-	1, Alterado	1, Alterado	1, Alterado
	2, anfotericina							
Valor - p	0,007	0,273	0,385	0,361	0,467	0,140	0,975	0,838
Coeficiente	-4,2	-1,6	1,1	1,4	-0,1	-3,3	-0,1	0,7
OR	0,02	0,2	2,8	4,1	0,9	0,04	0,9	2,1
IC 95%	0,001 a 0,3	0,01 a 3,4	0,3 a 29,9	0,2 a 81,5	0,7 a 1,2	0,0 a 3,0	0,02 a 54,5	0,0 a 2.823,4

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 45

Associação de Raio-X de tórax considerando o tempo de acompanhamento e as covariáveis grupo, leishmaniose grave, gênero, infecções associadas, idade e estado nutricional

Covariável	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Tempo¹								
Pré								
Valor - p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Coeficiente	3,0	3,0	3,0	3,0	3,1	2,9	3,0	3,0
OR	20,0	20,0	20,0	20,0	21,5	17,4	20,0	20,0
IC 95%	6,6 a 60,6	6,6 a 60,7	6,6 a 60,7	6,6 a 60,7	7,0 a 65,7	5,9 a 51,5	6,6 a 60,6	6,6 a 60,2
Meio								
Valor - p	0,006	0,006	0,006	0,006	0,005	0,016	0,006	0,006
Coeficiente	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,4	1,6	1,6
OR	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,0	4,9	4,9
IC 95%	1,6 a 15,3	1,6 a 15,3	1,6 a 15,4	1,6 a 15,3	1,6 a 15,3	1,3 a 12,2	1,6 a 15,3	1,6 a 15,2
Parâmetros da covariável¹	Grupo	Leishmaniose visceral grave	Gênero	Infecções associadas	Idade (anos)	Escore Z peso/altura	Escore Z peso/idade	Escore Z altura/idade
Muda com o tempo	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
Codificação	0, metilgluca.+anfotericina 1, metilglucamina 2, anfotericina	0, Não 1, Sim	0, Feminino 1, Masculino	0, Não 1, Sim	-	0, Normal 1, Alterado	0, Normal 1, Alterado	0, Normal 1, Alterado
Valor - p	0,669	0,701	0,270	0,520	0,033	0,014	0,987	0,415
Coeficiente	0,2	0,2	-0,6	0,3	1,2	-0,2	-0,7	-15,6
OR	1,3	1,3	0,6	1,4	3,2	0,8	1,0	0,0
IC 95%	0,4 a 4,0	0,4 a 4,0	0,2 a 1,6	0,5 a 3,5	1,1 a 9,5	0,7 a 0,9	0,3 a 3,7	0,1 a 2,8

1: Modelo de regressão logística com efeitos aleatórios.

TABELA 46
Avaliação do Kappa

Kappa	Avaliação
< 0,20	Pobre
0,21 a 0,40	Razoável
0,41 a 0,60	Moderada
0,61 a 0,80	Boa
0,80 a 1,00	Muito boa

TABELA 47

Descrição das variáveis relacionadas ao ecocardiograma dos pacientes com leishmaniose visceral, Montes Claros, 2007-2010

Variável	1ª medida							2ª medida							Média entre as duas medidas						
	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.
SIV																					
Início	7	0	5,3	0,9	4,0	5,0	8,0	78	0	5,3	1,0	3,0	5,0	8,0	78	0	5,3	0,9	3,5	5,0	8,0
Meio	7	2	5,4	1,1	4,0	5,0	9,0	76	2	5,3	1,0	4,0	5,0	9,0	76	2	5,3	1,0	4,0	5,0	9,0
Fim	7	3	5,3	1,0	4,0	5,0	8,0	75	3	5,3	1,0	4,0	5,0	9,0	75	3	5,3	1,0	4,0	5,0	8,5
30 dias após fim	7	3	5,4	1,1	4,0	5,0	9,0	75	3	5,4	1,0	4,0	5,0	9,0	75	3	5,4	1,0	4,0	5,0	9,0
60 dias após fim	7	3	5,3	1,0	4,0	5,0	9,0	75	3	5,2	1,1	4,0	5,0	8,0	75	3	5,3	1,0	4,0	5,0	8,5
DDVE																					
Início	7	0	32,4	6,7	20,0	32,0	54,0	78	0	32,2	6,6	21,0	31,0	52,0	78	0	32,3	6,6	20,5	31,8	52,5
Meio	7	2	32,7	6,1	20,0	32,0	54,0	76	2	32,7	6,2	20,0	32,0	54,0	76	2	32,7	6,1	20,0	31,8	54,0
Fim	7	3	33,2	6,4	19,0	32,0	54,0	75	3	33,4	6,4	20,0	33,0	54,0	75	3	33,3	6,4	19,5	33,0	54,0
30 dias após fim	7	3	32,8	6,2	20,0	32,0	54,0	75	3	32,9	6,1	21,0	32,0	54,0	75	3	32,9	6,1	20,5	32,0	54,0
60 dias após fim	7	3	32,9	5,9	22,0	33,0	51,0	75	3	33,1	6,0	22,0	32,0	52,0	75	3	33,0	6,0	22,0	32,0	51,0
PP																					
Início	7	0	5,2	1,1	4,0	5,0	8,0	78	0	5,2	1,0	3,0	5,0	8,0	78	0	5,2	1,0	3,5	5,0	8,0
Meio	7	2	5,2	1,1	4,0	5,0	8,0	76	2	5,2	1,0	4,0	5,0	8,0	76	2	5,2	1,0	4,0	5,0	8,0
Fim	7	3	5,1	1,1	4,0	5,0	8,0	75	3	5,2	1,1	4,0	5,0	8,0	75	3	5,2	1,1	4,0	5,0	8,0
30 dias após fim	7	3	5,2	1,1	3,0	5,0	8,0	75	3	5,2	1,1	3,0	5,0	8,0	75	3	5,2	1,1	3,0	5,0	8,0
60 dias após fim	7	3	5,2	1,1	4,0	5,0	8,0	75	3	5,1	1,1	4,0	5,0	8,0	75	3	5,1	1,1	4,0	5,0	8,0
DSVE																					
Início	7	0	19,6	4,3	11,0	19,0	34,0	78	0	19,5	4,2	11,0	19,0	33,0	78	0	19,5	4,2	11,0	19,5	33,5
Meio	7	2	19,5	4,3	12,0	19,0	34,0	76	2	19,4	4,2	12,0	19,0	35,0	76	2	19,4	4,2	12,0	19,0	34,5
Fim	7	3	19,9	4,2	13,0	19,0	33,0	75	3	19,9	4,2	12,0	20,0	34,0	75	3	19,9	4,1	13,0	19,5	33,0
30 dias após fim	7	3	20,1	4,5	12,0	19,0	36,0	75	3	20,2	4,5	12,0	19,0	37,0	75	3	20,1	4,4	12,0	19,0	36,5
60 dias após fim	7	3	19,8	4,1	13,0	19,0	33,0	75	3	20,0	4,1	13,0	20,0	34,0	75	3	19,9	4,1	13,0	19,5	33,5
DDVD																					
Início	7	0	12,7	3,0	7,0	12,0	22,0	78	0	12,7	3,1	7,0	12,5	22,0	78	0	12,7	2,9	8,0	12,5	21,0
Meio	7	2	12,4	3,1	1,0	12,0	21,0	76	2	12,3	3,5	1,0	12,0	21,0	76	2	12,3	3,1	1,0	12,0	21,0
Fim	7	3	12,6	2,8	7,0	12,0	26,0	75	3	12,6	2,5	9,0	12,0	23,0	75	3	12,6	2,4	9,0	12,5	24,5
30 dias após fim	7	3	12,0	2,6	7,0	12,0	19,0	75	3	12,1	2,6	7,0	12,0	19,0	75	3	12,0	2,4	7,5	12,0	19,0
60 dias após fim	7	3	12,3	3,1	7,0	12,0	22,0	75	3	12,0	2,7	6,0	12,0	22,0	75	3	12,2	2,7	7,0	11,5	22,0

Continua Tab. 47

Variável	1ª medida							2ª medida						Média entre as duas medidas								
	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	
AO																						
Início	7	0	18,0	3,5	13,0	17,0	29,0	78	0	18,1	3,5	13,0	17,0	30,0	78	0	18,0	3,5	13,0	17,0	29,5	
Meio	7	2	18,1	3,5	13,0	17,0	29,0	76	2	18,2	3,5	12,0	17,0	31,0	76	2	18,1	3,5	12,5	17,3	30,0	
Fim	7	3	18,3	3,2	14,0	18,0	28,0	75	3	18,2	3,4	13,0	17,0	30,0	75	3	18,3	3,3	13,5	17,5	29,0	
30 dias após fim	7	3	18,5	3,3	13,0	18,0	28,0	75	3	18,5	3,3	13,0	18,0	28,0	75	3	18,5	3,2	13,5	18,0	28,0	
60 dias após fim	7	3	18,6	3,4	13,0	18,0	31,0	75	3	18,6	3,2	13,0	18,0	29,0	75	3	18,6	3,3	13,0	18,0	30,0	
AE																						
Início	7	0	22,6	4,4	13,0	22,0	36,0	78	0	22,6	4,4	14,0	22,0	37,0	78	0	22,6	4,3	13,5	22,0	36,5	
Meio	7	2	23,5	4,1	15,0	23,0	38,0	76	2	23,5	4,3	15,0	22,0	38,0	76	2	23,5	4,2	15,0	22,5	38,0	
Fim	7	3	23,2	4,3	16,0	22,0	38,0	75	3	23,4	4,3	16,0	23,0	38,0	75	3	23,3	4,3	16,5	22,5	38,0	
30 dias após fim	7	3	23,0	3,9	17,0	22,0	36,0	75	3	23,0	3,8	17,0	22,0	36,0	75	3	23,0	3,9	17,0	22,0	36,0	
60 dias após fim	7	3	22,5	4,8	2,0	22,0	39,0	75	3	22,6	4,9	2,0	22,0	41,0	75	3	22,5	4,8	2,0	22,0	38,0	
FE																						
Início	7	0	71,3	4,9	62,0	72,0	83,0	78	0	71,1	4,8	61,0	71,0	83,0	78	0	71,2	4,5	62,0	71,3	82,5	
Meio	7	2	72,5	5,2	58,0	73,0	83,0	76	2	73,1	4,5	62,0	73,0	85,0	76	2	72,8	4,5	60,0	73,0	83,0	
Fim	7	3	72,0	4,0	61,0	72,0	79,0	75	3	72,1	5,3	60,0	72,0	95,0	75	3	72,1	4,1	62,5	72,0	84,0	
30 dias após fim	7	3	70,5	5,4	58,0	71,0	81,0	75	3	70,6	4,9	60,0	71,0	80,0	75	3	70,5	4,7	60,5	71,0	80,0	
60 dias após fim	7	3	71,6	4,9	61,0	72,0	81,0	75	3	71,1	4,5	60,0	71,0	81,0	75	3	71,3	4,3	61,5	72,0	79,5	
FSVE																						
Início	7	0	39,5	4,0	32,0	40,0	51,0	78	0	39,5	4,1	32,0	39,0	50,0	78	0	39,5	3,7	32,0	39,5	50,5	
Meio	7	2	40,7	4,2	30,0	41,0	50,0	76	2	41,2	3,8	33,0	41,0	52,0	76	2	40,9	3,7	31,5	40,5	50,5	
Fim	7	3	40,6	5,3	32,0	40,0	76,0	75	3	40,9	5,9	31,0	40,0	70,0	75	3	40,8	5,1	33,5	40,0	71,0	
30 dias após fim	7	3	38,9	4,2	30,0	39,0	49,0	75	3	38,8	3,7	32,0	39,0	47,0	75	3	38,9	3,6	32,0	39,0	47,0	
60 dias após fim	7	3	39,9	4,0	32,0	40,0	49,0	74	4	39,4	3,7	31,0	40,0	49,0	75	3	39,7	3,5	32,0	40,0	46,5	
MASSA VE																						
Início	7	0	61,2	12,	39,0	60,5	91,0	78	0	61,1	12,6	39,0	60,5	95,0	78	0	61,2	12,2	39,0	60,0	93,0	
Meio	7	2	62,5	11,	43,0	62,0	94,0	76	2	62,3	10,8	44,0	62,5	94,0	76	2	62,4	10,8	43,5	62,0	94,0	
Fim	7	3	63,8	11,	43,0	63,0	91,0	75	3	64,8	12,1	44,0	63,0	97,0	75	3	64,3	11,6	44,0	63,5	94,0	
30 dias após fim	7	3	62,1	13,	5,0	62,0	95,0	75	3	62,7	11,7	42,0	61,0	97,0	75	3	62,4	11,9	25,0	62,0	93,0	
60 dias após fim	7	3	62,8	12,	43,0	62,0	95,0	75	3	62,6	11,4	43,0	61,0	92,0	75	3	62,7	11,6	43,0	62,5	93,5	

Continua Tab. 47

Variável	1ª medida							2ª medida						Média entre as duas medidas								
	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	
E																						
Início	78	0	101,6	20,	12,0	102,0	156,0	78	0	103,6	18,9	60,0	103,	156,0	78	0	102,6	18,5	60,0	102,	156,0	
Meio	76	2	107,7	17,	48,0	110,5	146,0	76	2	106,7	18,3	49,0	110,	150,0	76	2	107,2	17,7	48,5	110,	148,0	
Fim	75	3	109,8	15,	66,0	110,0	140,0	75	3	108,9	16,4	70,0	109,	152,0	75	3	109,4	15,8	68,0	109,	146,0	
30 dias após fim	75	3	101,6	14,	63,0	102,0	144,0	75	3	101,2	14,1	64,0	103,	128,0	75	3	101,4	13,9	63,5	102,	134,5	
60 dias após fim	75	3	100,0	15,	71,0	99,0	136,0	75	3	99,2	14,2	68,0	100,	132,0	75	3	99,6	14,6	70,5	99,5	134,0	
A																						
Início	45	33	62,5	16,	33,0	58,0	107,0	45	33	63,9	18,8	29,0	57,0	106,0	45	33	63,2	17,2	32,0	59,0	106,5	
Meio	52	26	63,5	18,	38,0	60,0	125,0	52	26	62,9	19,3	36,0	60,5	125,0	52	26	63,2	18,5	37,5	59,8	125,0	
Fim	57	21	65,5	14,	40,0	64,0	99,0	57	21	65,6	13,4	39,0	64,0	109,0	57	21	65,6	13,0	41,0	64,5	104,0	
30 dias após fim	58	20	62,1	15,	8,3	61,5	107,0	58	20	61,5	13,6	27,0	62,0	93,0	58	20	61,8	14,0	32,2	63,0	100,0	
60 dias após fim	65	13	63,5	14,	36,0	62,0	101,0	65	13	62,8	14,2	34,0	63,0	97,0	65	13	63,2	13,6	37,0	62,0	99,0	
Relação E/A																						
Início	45	33	1,6	0,5	1,1	1,6	3,3	45	33	1,7	0,5	1,0	1,6	3,6	45	33	1,7	0,5	1,1	1,6	3,5	
Meio	52	26	1,8	0,4	1,1	1,7	3,2	52	26	1,8	0,5	1,1	1,7	3,4	52	26	1,8	0,5	1,1	1,7	3,3	
Fim	57	21	1,8	0,4	1,1	1,7	2,9	57	21	1,7	0,4	1,1	1,7	3,4	57	21	1,8	0,4	1,1	1,7	3,2	
30 dias após fim	58	20	1,6	0,3	1,1	1,7	2,5	58	20	1,7	0,4	1,1	1,7	3,4	58	20	1,7	0,4	1,1	1,7	2,8	
60 dias após fim	64	14	1,7	0,4	1,1	1,6	2,9	64	14	1,6	0,4	1,1	1,6	2,6	64	14	1,7	0,4	1,1	1,6	2,8	
Tempo de																						
Início	78	0	172,0	30,	100,0	170,0	250,0	78	0	172,1	27,9	110,0	170,	230,0	78	0	172,0	22,1	105,	170,	210,0	
Meio	76	2	178,3	32,	110,0	185,0	250,0	76	2	182,9	27,3	110,0	190,	250,0	76	2	180,6	24,6	110,	185,	250,0	
Fim	75	3	173,2	27,	120,0	170,0	230,0	75	3	177,1	28,1	110,0	170,	230,0	75	3	175,1	22,8	120,	180,	220,0	
30 dias após fim	75	3	178,3	31,	110,0	190,0	230,0	75	3	176,9	24,5	110,0	170,	230,0	75	3	177,6	22,5	120,	180,	220,0	
60 dias após fim	75	3	174,8	29,	110,0	170,0	230,0	75	3	177,9	30,4	110,0	190,	230,0	75	3	176,3	25,0	120,	180,	230,0	
TRIV																						
Início	78	0	50,6	8,0	30,0	50,0	70,0	78	0	51,2	8,8	30,0	50,0	70,0	78	0	50,9	8,0	30,0	50,0	70,0	
Meio	76	2	53,4	8,4	40,0	50,0	70,0	76	2	53,6	8,3	40,0	50,0	70,0	76	2	53,5	7,9	40,0	55,0	70,0	
Fim	75	3	51,7	9,2	30,0	50,0	80,0	75	3	52,0	9,9	30,0	50,0	80,0	75	3	51,9	9,3	30,0	50,0	80,0	
30 dias após fim	75	3	54,7	8,8	40,0	50,0	70,0	75	3	55,1	9,1	40,0	50,0	70,0	75	3	54,9	8,5	40,0	55,0	70,0	
60 dias após fim	75	3	54,5	9,3	40,0	60,0	70,0	75	3	54,9	9,2	40,0	60,0	70,0	75	3	54,7	9,0	40,0	55,0	70,0	

Continua Tab. 47

Variável	1ª medida							2ª medida						Média entre as duas medidas							
	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.
A duração - a duração																					
Início	6	72	13,3	8,2	10,0	10,0	30,0	5	73	12,0	4,5	10,0	10,0	20,0	8	70	11,9	5,3	10,0	10,0	25,0
Meio	8	70	12,5	4,6	10,0	10,0	20,0	9	69	12,2	4,4	10,0	10,0	20,0	11	67	12,7	4,1	10,0	10,0	20,0
Fim	8	70	17,5	7,1	10,0	20,0	30,0	11	67	20,9	7,0	10,0	20,0	30,0	12	66	19,2	7,0	10,0	20,0	30,0
30 dias após fim	7	71	25,7	33,1	10,0	10,0	100,0	10	68	22,0	24,9	10,0	10,0	90,0	10	68	22,0	26,1	10,0	12,5	95,0
60 dias após fim	11	67	16,4	10,3	10,0	10,0	40,0	8	70	18,8	8,4	10,0	20,0	30,0	11	67	16,4	9,0	10,0	10,0	35,0
Em																					
Início	78	0	13,1	2,7	8,0	13,0	19,5	78	0	13,2	3,0	8,4	12,7	21,0	78	0	13,1	2,8	8,6	12,7	19,7
Meio	76	2	13,2	2,5	8,7	12,8	21,2	76	2	13,2	2,5	8,3	13,0	19,8	76	2	13,2	2,5	8,6	12,9	19,8
Fim	75	3	12,7	1,9	8,5	12,9	18,4	75	3	12,5	1,9	7,8	12,7	16,9	75	3	12,6	1,9	8,2	12,7	17,6
30 dias após fim	75	3	12,2	2,3	7,9	12,0	20,9	75	3	12,1	2,1	7,9	11,9	19,9	75	3	12,2	2,2	7,9	11,8	20,4
60 dias após fim	75	3	12,4	2,0	8,3	12,4	18,2	75	3	12,3	2,1	8,2	12,2	19,7	75	3	12,3	2,0	8,3	12,3	19,0
Am																					
Início	44	34	7,0	1,7	4,6	6,9	12,1	44	34	7,1	1,6	3,7	6,9	12,9	44	34	7,0	1,6	4,5	6,8	12,5
Meio	52	26	7,1	1,6	5,0	6,8	12,7	52	26	7,2	1,6	5,1	6,5	11,2	52	26	7,1	1,5	5,3	6,8	12,0
Fim	57	21	7,0	1,4	4,8	6,9	10,8	57	21	6,9	1,4	4,5	6,8	10,8	57	21	6,9	1,3	4,7	6,9	10,8
30 dias após fim	59	19	6,5	1,2	4,0	6,4	10,3	59	19	6,6	1,4	4,3	6,6	12,0	59	19	6,6	1,3	4,3	6,4	11,2
60 dias após fim	64	14	6,5	1,3	4,2	6,4	10,7	64	14	6,5	1,2	4,4	6,4	10,3	64	14	6,5	1,2	4,4	6,4	10,5
Em/Am																					
Início	44	34	1,9	0,4	1,2	1,8	2,7	44	34	1,9	0,5	1,1	1,7	3,2	44	34	1,9	0,4	1,2	1,8	2,9
Meio	52	26	1,9	0,4	1,2	1,9	2,9	52	26	1,9	0,4	1,2	1,8	3,1	52	26	1,9	0,4	1,2	1,8	2,9
Fim	57	21	1,9	0,4	1,2	1,9	2,8	57	21	1,9	0,4	1,2	1,9	2,9	57	21	1,9	0,4	1,2	1,9	2,7
30 dias após fim	59	19	1,9	0,5	1,3	1,9	3,1	59	19	1,9	0,5	1,3	1,8	2,9	59	19	1,9	0,4	1,3	1,9	3,0
60 dias após fim	64	14	2,0	0,5	1,2	2,0	3,1	64	14	2,0	0,5	1,1	2,0	3,3	64	14	2,0	0,4	1,2	2,0	2,9
E/Em																					
Início	78	0	8,3	2,3	4,6	8,0	19,7	78	0	8,2	2,2	4,0	7,9	18,5	78	0	8,3	2,2	4,3	7,8	19,1
Meio	76	2	8,3	1,8	4,1	8,2	12,0	76	2	8,3	1,9	3,7	8,0	12,9	76	2	8,3	1,8	3,9	8,1	12,2
Fim	75	3	8,7	1,6	5,3	8,6	12,4	75	3	8,9	1,7	5,2	8,8	13,6	75	3	8,8	1,6	5,3	8,7	13,0
30 dias após fim	75	3	8,5	1,8	5,0	8,2	13,6	75	3	8,6	1,8	5,2	8,4	13,6	75	3	8,5	1,8	5,2	8,4	13,6
60 dias após fim	75	3	8,2	1,6	5,4	8,1	13,3	75	3	8,2	1,6	5,4	8,0	13,3	75	3	8,2	1,6	5,4	8,0	13,3
VPs/VPd																					
Início	78	0	1,1	0,2	0,6	1,2	2,0	78	0	1,1	0,3	0,6	1,1	2,1	78	0	1,1	0,3	0,6	1,2	2,1
Meio	76	2	1,1	0,2	0,7	1,1	1,7	76	2	1,1	0,2	0,7	1,1	1,8	76	2	1,1	0,2	0,7	1,2	1,8
Fim	75	3	1,1	0,2	0,7	1,1	1,7	75	3	1,1	0,2	0,7	1,1	1,7	75	3	1,1	0,2	0,7	1,1	1,6
30 dias após fim	75	3	1,1	0,2	0,7	1,1	1,5	75	3	1,0	0,2	0,7	1,1	1,5	75	3	1,1	0,2	0,7	1,1	1,5
60 dias após fim	75	3	1,1	0,2	0,6	1,1	1,6	75	3	1,1	0,2	0,5	1,1	1,6	75	3	1,1	0,2	0,6	1,1	1,6

Continua Tab. 47

Variável	1ª medida							2ª medida							Média entre as duas medidas						
	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.
VPa																					
Início	18	60	26,8	6,1	15,0	26,0	35,0	18	60	26,9	6,9	15,0	27,5	35,0	18	60	26,8	6,3	15,0	27,8	35,0
Meio	24	54	26,2	5,0	16,0	26,0	35,0	24	54	26,8	5,0	19,0	27,0	35,0	24	54	26,5	4,8	17,5	26,3	35,0
Fim	24	54	25,8	5,8	17,0	26,0	35,0	24	54	26,7	6,2	16,0	27,0	35,0	24	54	26,2	5,9	17,0	26,3	35,0
30 dias após fim	17	61	27,6	5,7	18,0	29,0	35,0	17	61	26,7	6,2	16,0	25,0	35,0	17	61	27,2	5,8	17,5	26,5	35,0
60 dias após fim	18	60	25,9	6,2	15,0	25,5	35,0	18	60	26,9	6,4	16,0	27,0	35,0	18	60	26,4	6,1	16,0	26,0	35,0
Tei VE																					
Início	70	8	0,3	0,1	0,1	0,4	0,4	70	8	0,3	0,1	0,1	0,4	0,4	70	8	0,3	0,1	0,1	0,4	0,4
Meio	73	5	0,4	0,1	0,2	0,4	0,4	73	5	0,4	0,1	0,2	0,4	0,4	73	5	0,4	0,1	0,2	0,4	0,4
Fim	72	6	0,3	0,1	0,2	0,4	0,4	72	6	0,3	0,1	0,2	0,4	0,4	72	6	0,3	0,1	0,2	0,4	0,4
30 dias após fim	75	3	0,3	0,1	0,1	0,4	0,4	75	3	0,3	0,1	0,1	0,4	0,4	75	3	0,3	0,1	0,1	0,4	0,4
60 dias após fim	75	3	0,3	0,1	0,1	0,3	0,5	75	3	0,3	0,1	0,1	0,3	0,5	75	3	0,3	0,1	0,1	0,3	0,5
Volume AE																					
Início	78	0	21,2	4,3	12,0	20,0	32,0	78	0	21,4	4,3	13,0	21,0	32,0	78	0	21,3	4,2	12,5	21,0	32,0
Meio	76	2	22,4	3,9	15,0	23,0	30,0	76	2	22,1	4,5	2,0	22,0	30,0	76	2	22,3	4,0	11,0	22,5	30,0
Fim	75	3	22,7	3,6	15,0	23,0	31,0	75	3	23,0	3,6	15,0	23,0	31,0	75	3	22,9	3,5	15,0	23,0	31,0
30 dias após fim	75	3	21,7	3,7	15,0	22,0	30,0	75	3	21,7	3,6	15,0	21,0	30,0	75	3	21,7	3,6	15,0	21,5	30,0
60 dias após fim	75	3	21,9	3,5	14,0	22,0	29,0	75	3	22,0	3,6	14,0	22,0	29,0	75	3	21,9	3,5	14,0	21,5	29,0
Tempo ativação sistólica VE																					
Início	78	0	106,5	14,1	70,0	110,0	140,0	78	0	108,5	13,9	80,0	110,0	140,0	78	0	107,5	13,6	80,0	110,0	140,0
Meio	76	2	107,6	15,0	90,0	110,0	160,0	76	2	107,1	12,5	90,0	110,0	140,0	76	2	107,4	13,4	90,0	110,0	150,0
Fim	75	3	108,0	15,0	80,0	110,0	160,0	75	3	109,5	16,6	80,0	110,0	150,0	75	3	108,7	15,5	80,0	110,0	155,0
30 dias após fim	75	3	111,7	13,9	80,0	110,0	140,0	75	3	111,9	13,3	80,0	110,0	140,0	75	3	111,8	13,3	80,0	110,0	135,0
60 dias após fim	75	3	107,9	13,6	80,0	110,0	140,0	75	3	108,4	13,3	80,0	110,0	140,0	75	3	108,1	13,2	80,0	110,0	140,0
Tei VD																					
Início	70	8	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	70	8	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	70	8	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4
Meio	73	5	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	73	5	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	73	5	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4
Fim	72	6	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	72	6	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	72	6	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4
30 dias após fim	75	3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	75	3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4	75	3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,4
60 dias após fim	75	3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	75	3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	75	3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3
Tempo ativação sistólica VD																					
Início	78	0	110,1	14,9	80,0	110,0	150,0	78	0	111,5	15,0	80,0	110,0	160,0	78	0	110,8	14,5	80,0	110,0	155,0
Meio	76	2	107,5	14,5	80,0	110,0	150,0	76	2	109,3	13,1	90,0	110,0	150,0	76	2	108,4	13,2	85,0	110,0	150,0
Fim	75	3	109,3	15,7	80,0	110,0	160,0	75	3	110,0	15,7	80,0	110,0	160,0	75	3	109,7	15,4	80,0	110,0	160,0
30 dias após fim	75	3	110,8	13,9	90,0	110,0	140,0	75	3	113,7	15,3	90,0	110,0	150,0	75	3	112,3	14,3	90,0	110,0	145,0
60 dias após fim	75	3	110,4	14,1	80,0	110,0	150,0	75	3	112,7	13,6	90,0	110,0	150,0	75	3	111,5	13,5	85,0	110,0	150,0

Continua Tab. 47

Variável	1ª medida							2ª medida						Média entre as duas medidas							
	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.	n	n*	Média	DP	Mín.	Med.	Máx.
Em VD																					
Início	78	0	20,1	5,0	12,3	19,0	34,0	78	0	20,1	5,3	11,1	19,5	34,0	78	0	20,1	5,1	11,7	19,3	33,5
Meio	76	2	20,0	4,7	12,8	18,9	35,9	76	2	19,8	4,9	13,0	18,1	36,9	76	2	19,9	4,8	12,9	18,6	36,4
Fim	75	3	19,3	4,3	10,8	18,5	30,2	75	3	19,3	4,7	10,4	18,4	32,0	75	3	19,3	4,5	10,6	18,5	30,8
30 dias após fim	75	3	16,9	3,8	9,5	16,3	29,1	75	3	16,7	3,7	9,0	16,2	29,1	75	3	16,8	3,7	9,3	16,4	29,1
60 dias após fim	75	3	17,1	3,7	10,8	16,5	29,9	75	3	17,0	3,8	11,0	16,2	31,6	75	3	17,0	3,7	10,9	16,3	30,8
Am VD																					
Início	44	34	11,3	3,6	5,4	10,6	22,3	44	34	10,7	3,4	5,4	10,2	19,8	44	34	11,0	3,4	5,4	10,5	21,1
Meio	50	28	11,1	3,8	1,4	10,5	25,0	50	28	11,2	3,5	5,8	10,5	23,5	50	28	11,1	3,5	5,8	10,1	24,3
Fim	57	21	12,1	2,6	6,6	12,2	22,0	57	21	11,8	2,5	6,8	11,8	18,3	57	21	12,0	2,5	6,7	12,1	20,2
30 dias após fim	60	18	11,0	2,2	7,5	10,9	18,0	60	18	11,0	2,1	6,1	11,1	15,3	60	18	11,0	2,0	6,8	11,3	16,7
60 dias após fim	63	15	10,8	2,1	7,2	10,5	16,2	63	15	10,9	2,1	5,7	10,8	15,9	63	15	10,9	2,0	6,5	10,7	15,7
Em/Am VD																					
Início	44	34	1,7	0,5	0,8	1,6	3,3	44	34	1,8	0,5	0,9	1,7	3,3	44	34	1,7	0,5	0,9	1,6	3,3
Meio	50	28	1,7	0,4	1,1	1,7	3,0	50	28	1,7	0,4	1,1	1,6	2,9	50	28	1,7	0,4	1,2	1,7	3,0
Fim	57	21	1,5	0,4	0,8	1,5	2,8	57	21	1,6	0,4	0,8	1,5	3,3	57	21	1,6	0,4	0,8	1,5	3,1
30 dias após fim	60	18	1,5	0,3	0,9	1,4	2,3	60	18	1,5	0,3	0,9	1,4	2,5	60	18	1,5	0,3	0,9	1,4	2,4
60 dias após fim	63	15	1,5	0,3	1,1	1,5	2,8	63	15	1,5	0,3	1,0	1,4	2,7	63	15	1,5	0,3	1,1	1,5	2,8
E/Em VD																					
Início	78	0	3,7	0,8	2,4	3,8	6,1	78	0	3,8	0,8	2,4	3,8	6,1	78	0	3,8	0,8	2,4	3,7	6,1
Meio	76	2	4,3	4,2	1,8	3,9	40,0	76	2	3,9	0,9	1,8	3,9	6,9	76	2	4,1	2,3	1,8	3,9	22,1
Fim	75	3	4,0	0,8	2,3	3,9	6,6	75	3	4,0	0,9	2,3	4,0	6,9	75	3	4,0	0,9	2,3	4,0	6,8
30 dias após fim	75	3	4,1	1,1	2,2	4,0	9,4	75	3	4,2	1,1	2,2	4,0	10,0	75	3	4,2	1,1	2,2	4,0	9,7
60 dias após fim	75	3	4,0	1,1	2,0	3,9	9,3	75	3	4,0	1,1	1,9	3,9	9,1	75	3	4,0	1,1	2,0	3,9	9,2
Doppler tecidual S																					
Início	78	0	14,4	3,1	8,4	14,3	26,9	78	0	14,3	3,2	2,8	14,0	26,9	78	0	14,3	3,0	7,6	14,1	26,9
Meio	76	2	14,3	2,9	8,8	14,0	21,7	76	2	14,2	2,8	5,5	14,2	20,5	76	2	14,3	2,8	7,2	14,0	20,3
Fim	75	3	13,9	2,5	8,4	13,7	19,5	75	3	13,7	2,6	8,8	13,4	20,1	75	3	13,8	2,5	8,6	13,7	19,7
30 dias após fim	75	3	13,1	2,4	8,2	13,0	21,0	75	3	13,2	2,1	8,1	13,0	18,6	75	3	13,2	2,2	8,2	13,0	19,8
60 dias após fim	75	3	13,2	1,9	8,3	13,2	17,6	75	3	13,2	1,9	9,5	13,2	18,3	75	3	13,2	1,9	8,9	13,2	18,0

n: número de observações; n*: sem informação; DP: desvio-padrão; 1ºQ: 1º Quartil; 3º Q: 3º Quartil.

SIV: septo interventricular, DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo, PP: parede posterior DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo, DDVD: diâmetro diastólico de ventrículo direito, AO: aorta AE: átrio esquerdo, FE: fração de ejeção, FSVE: fração de encurtamento de ventrículo esquerdo, VE: ventrículo esquerdo, TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico, VP: veia pulmonar, Tei: índice de desempenho, VD: ventrículo direito.

TABELA 48

Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para dispersão do intervalo QT considerando o tempo de acompanhamento

Covariáveis	Valor-p				Final
Catégoricas					
Tempo					
Pré	0,361	0,360	0,359	0,369	0,367
Meio	0,782	0,789	0,783	0,778	0,779
30 dias	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
60 dias	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Grupo					
Metilglucamina	0,884	0,904	0,970	X	X
Anfotericina	0,439	0,288	0,306	X	X
Gênero	0,243	0,323	X	0,192	X
Escore Z peso/idade	0,044	X	0,056	0,034	0,041

X: Sem significância estatística.

TABELA 49

Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para extrassístole supraventricular, considerando o tempo de acompanhamento

Covariáveis	Valor-p				
Catégoricas					
Tempo					
Pré	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
Meio	0,061	0,061	0,060	0,060	0,058
30 dias	0,588	0,588	0,587	0,586	0,584
60 dias	0,588	0,588	0,587	0,586	0,584
Grupo					
Metilglucamina	0,266	0,257	0,453	X	X
Anfotericina	0,170	0,164	0,110	X	X
Escore Z altura/idade					
Alterado	0,117	0,111	X	0,150	X
Quantitativas					
Idade	0,988	X	0,742	0,362	X

X: Sem significância estatística.

TABELA 50

Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para distúrbio de condução átrio-ventricular, considerando o tempo de acompanhamento

Covariáveis		Valor-p			
Categóricas				I	II
Tempo					
Pré	0,697	0,461	0,498	0,463	0,708
Meio	0,433	0,273	0,300	0,282	0,446
30 dias	0,305	0,629	0,646	0,636	0,316
60 dias	0,305	0,305	0,328	0,314	0,316
Grupo					
Metilglucamina	X	0,053	0,287	X	X
Anfotericina	X	0,940	0,504	X	X
Escore Z peso/altura					
Alterado	0,314	X	X	X	0,002
Escore Z peso/idade					
Alterado	0,026	<0,001	X	<0,001	X
Gênero					
Masculino	0,008	0,001	0,007	0,003	0,008

X: Sem significância estatística.

TABELA 51

Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para derrame do pericárdio, considerando o tempo de acompanhamento

Covariáveis		Valor-p			
Categóricas					
Tempo					
Pré	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Meio	0,001	<0,001	0,001	0,001	<0,001
30 dias	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Grupo					
Metilglucamina	0,008	0,007	0,007	0,009	0,007
Anfotericina	0,172	0,273	0,174	0,292	0,273
Leishmaniose grave					
Sim	0,282	X	0,300	X	X
Escore Z peso/altura	0,060	X	X	0,060	X

X: Sem significância estatística.

TABELA 52

Valor-p das covariáveis do modelo multivariado para Raio-X
do tórax, considerando o tempo de acompanhamento

Covariáveis	Valor-p	I	II
Categóricas			
Tempo			
Pré	<0,001	<0,001	<0,001
Meio	0,005	0,005	0,006
Infecções associadas			
Sim	0,087	X	0,033
Quantitativas			
Idade	0,027	0,014	X

X: Sem significância estatística.

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 92/08

**Interessado(a): Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de junho de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Efeitos do tratamento com miltefosina, anfotericina B, antimoniato de N-Metil glucamina e associação anfotericina B e antimoniato de N-Metil glucamina sobre o aparelho cardiovascular de portadores de Leishmaniose visceral"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO

Montes Claros, 03 de março de 2004

Processo N° 090

Título do Projeto: “Estudo Clínico para Avaliação da Eficácia e Segurança da Miltefosina administrada por Via Oral a Pacientes com Leishmaniose Visceral no Brasil”.

Coordenador: Prof. Silvio Fernando Guimarães de Carvalho

Relator: Profa. Vânia Silva Vilas Bôas Vieira Lopes

Histórico

O projeto tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia da miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral no Brasil. A Leishmaniose visceral é uma doença associada a elevada letalidade quando não tratada. No Brasil os antimoniais são as drogas de primeira escolha para o tratamento da doença. Estudos realizados na Índia com a miltefosina demonstram ser esta droga altamente eficaz no tratamento da doença e segura do ponto de vista de efeitos colaterais. Estes estudos demonstraram ser a miltefosina eficaz no tratamento da doença, mesmo em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com antimoniais. Os pacientes brasileiros, semelhante o que vem sendo realizado no vale do Bihar na Índia, com calazar serão tratados com miltefosina (Impávido), para verificar se os resultados obtidos na Índia, também podem ser confirmados no Brasil.

De forma semelhante ao que ocorre na Índia, o Brasil é também endêmico para leishmaniose visceral. Entretanto, os índices de resistência do parasita aos antimoniais ou de não resposta clínica aos mesmos são extremamente baixos. A miltefosina é a primeira droga oral eficaz no tratamento da doença. Apesar de se tratar de um estudo não controlado, acredita-se que os riscos adicionais de participação dos voluntários no mesmo serão menores que o tratamento padrão da leishmaniose com antimoniais ou anfotericina B.

O projeto foi aprovado no Departamento de Saúde da Mulher e da Criança e enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes, sendo analisado “*ad referendum*” pela presidência deste Comitê em 03/03/04.

Mérito

Trata-se de um projeto de relevância científica que procurará avaliar aspectos referentes segurança e eficácia do uso da miltefosina no tratamento da leishmaniose. A leishmaniose visceral é uma doença associada a elevada letalidade quando não tratada. No Brasil os antimoniais ainda são a primeira escolha para o tratamento da doença.

doença com um alto grau de efeitos colaterais. A miltefosina é a primeira droga oral eficaz no tratamento da doença, o que por si só já é uma grande vantagem sob os outros medicamentos, todos injetáveis. Seus principais para-efeitos são ligados ao sistema gastrointestinal e os efeitos adversos hepáticos e renais, menos frequentes, raramente implicam na suspensão da medicação.

Parecer

O Comitê de Ética da Unimontes, analisou o processo 090 e entende que o mesmo está completo e dentro das normas do Comitê e das Resoluções do Conselho Nacional da Saúde/Ministério da Saúde. Sendo assim, somos pela **APROVAÇÃO** do projeto.



Prof. Vânia Silva Vilas Boas Vieira Lopes
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes