

DORCAS LAMOUNIER COSTA

FATORES DE PROGNÓSTICO NA LEISHMANIOSE VISCERAL:

**Alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune,
aos distúrbios da coagulação e à morte.**

Belo Horizonte

2009

DORCAS LAMOUNIER COSTA

**FATORES DE PROGNÓSTICO NA LEISHMANIOSE VISCERAL:
Alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune,
aos distúrbios da coagulação e à morte.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Regina Lunardi Rocha

Co-orientador: Carlos Henrique Nery Costa

Belo Horizonte

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Profa. Elisabeth Ribeiro da Silva

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador)

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior Antônio Luiz de Pinho Ribeiro (Sub coordenador)

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo Amorim Corrêa

Jader Bernardo Camponizzi (Representante Discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, com sincero reconhecimento,

À Professora **Regina Lunardi Rocha**, pela amizade e incentivo, pela: alegria, pelo primeiro passo. Ao Professor **Manoel Otávio da Costa Rocha** pelo acolhimento e apoio, pela competência na condução dos problemas que pareciam insolúveis e pela confiança depositada. À **Maria do Socorro Cruz** pelos primeiros ensinamentos no laboratório. À **Aldina Barral** e ao **Manoel Barral Netto** pela parceria e pelo entusiasmo. Ao **Johan Van Weyenbergh** pelas sugestões e pelos testes de citocinas. À **Daniella Moura** e à **Vivianny Vasconcelos** e aos demais **Residentes de Infectologia** da Universidade Federal do Piauí, pela colaboração na captação de pacientes e coleta de dados. À **Dra Zulmira Martins**, pela companhia no ambulatório de infectologia pediátrica, suprimindo a minha ausência com disponibilidade irrestrita. Ao **Alexandre Silva**, ao **Fernando Silva**, à **Danielle Zacarias**, ao **Jailthon Silva**, à **Daniela Lemos** e ao **Humberto Feitosa** pelo apoio no Laboratório de Pesquisas em Leishmanioses. Ao **José Fontes** pelos exames bioquímicos. À **Rayssa Carvalho**, à **Juqueline Rocha Cristal** e ao **Adelino Lima Neto**, pelas horas divididas nas bancadas dos laboratórios. À **Ana Nilce Elkhoury**, pela responsabilidade compartilhada. À **Christiany Marysa de Castro**, **George Luiz Costa** e ao **José Mendes de Sousa** pela incansável busca de prontuários. À **Maria Lúcia Nascimento** pelas informações da vigilância epidemiológica. À **Regina Miguel** pela gentileza na resolução das demandas burocráticas. Ao **Paulo Miranda**, pessoa adorável, pela gentileza na tradução dos artigos publicados em russo. Ao **Simão Pedro Lamounier** e à **Cecília Lamounier**, irmão e sobrinha amados, pela revisão ortográfica.

Ao **Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella**, pelas portas abertas; aos colegas de trabalho, pela solicitude e incentivo e a todos os **funcionários** pela cooperação com as demandas da pesquisa que se somaram à árdua rotina de trabalho de cada um. À **Universidade Federal do Piauí**, pelo estímulo. Aos colegas pediatras do **Departamento Materno-Infantil**, pela compreensão sem questionamentos.

À **Universidade Federal de Minas Gerais** pela oportunidade. À **Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**, pela luz e direção.

Aos **pacientes, aos seus pais e aos seus responsáveis**, pela infinita bondade que os motivou a participar deste estudo sabendo que nenhum benefício teriam; por acreditarem nas boas intenções. A cada um deles, meu agradecimento e meu profundo respeito.

À **Ana Luísa**, ao **Pedro** e ao **Henrique**, filhos adorados, pelo ânimo de vida. Ao **Pedro**, pela assistência e pela disponibilidade. Ao **Carlos Henrique**, orientador e companheiro querido, pelo entusiasmo e pela dedicação. Pelo brilho. Por inquietar minha alma com curiosidades.

*Ao meu pai,
presença permanente.
À minha mãe,
com carinho.*

*Se podes olhar, vê.
Se podes ver, repara.
José Saramago*

APRESENTAÇÃO

A epidemia urbana de leishmaniose visceral que se iniciou em Teresina no início da década de 1980 e se expandiu rapidamente para outras cidades brasileiras apresentou-se como doença nova, rapidamente progressiva e com elevado potencial de letalidade.

Diante da pouca efetividade das ações voltadas à eliminação de reservatórios e de vetores e da crescente letalidade que se observava em diversas regiões do país, iniciou-se a percepção de que algo novo acontecia e demandava novos conhecimentos. O tema recebeu especial destaque na Reunião de Pesquisa Aplicada em Chagas e Leishmaniose em 2002, em Uberaba/MG quando foi realizada a primeira reunião sobre leishmaniose visceral grave. Propunha-se, ao final, a realização de estudos diagnósticos e terapêuticos, a criação de grupo de trabalho para a elaboração de normas baseadas em evidências científicas e a realização de oficina de trabalho com a participação de representantes de instituições de ensino e pesquisa, sociedades científicas e rede de serviços promovida pelo Programa de Controle de Leishmanioses. Desta forma em 2003 formou-se o comitê assessor em leishmaniose grave, composto por cientistas e especialistas de diversas regiões do país, com a finalidade de elaborar normas para a identificação do paciente com leishmaniose visceral grave e propor medidas para a redução da letalidade.

Os trabalhos deste comitê apontavam, desde o início, a falta de evidências científicas para apoiar recomendações diagnósticas e terapêuticas e a necessidade de construí-las. E foi assim que na Reunião de Pesquisa Aplicada em Chagas e Leishmaniose em 2004, novamente em Uberaba/MG foi criado o grupo de estudos em leishmaniose visceral com a finalidade de promover a pesquisa científica na área. Nesta ocasião a Professora Regina Lunardi Rocha sugeriu-me que estudássemos os fatores associados à letalidade da leishmaniose visceral com atenção para os distúrbios da coagulação. Convite aceito, neste mesmo ano o projeto preliminar desta tese foi elaborado e aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais sob o título “A Coagulação na Leishmaniose Visceral”.

Iniciadas as primeiras etapas do trabalho, impressionou-nos a riqueza de informações ao nosso alcance, em um hospital que recebe entre 300 e 400 pacientes com leishmaniose visceral por ano. Decidimos ampliar os objetivos e construir um banco de dados, e o projeto definitivo foi registrado em 2005 sob o título: “Influência do genótipo de *Leishmania chagasi*

sobre a patogenia da leishmaniose visceral” sob a orientação conjunta da Professora Regina Lunardi Rocha e do Professor Carlos Henrique Nery Costa.

Hoje, o banco de dados e de material biológico, que permanece em construção, já conta com mais de 1300 pacientes e tem aproximadamente 800 cepas de *Leishmania* congeladas. Este é o primeiro estudo derivado do projeto maior. Duas outras teses já estão em fase de conclusão, e diversos trabalhos certamente ainda virão. Nosso interesse é contribuir para a compreensão deste fenômeno e para a redução do sofrimento a ele associado.

Este trabalho foi realizado com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq – Brasil.

RESUMO

Introdução: A leishmaniose visceral (LV) pode se manifestar desde infecções assintomáticas à doença fatal. A síndrome frequentemente inclui febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Os fatores de risco para a morte e a patogênese dos distúrbios são pouco conhecidos. O objetivo do presente estudo é investigar os aspectos clínicos, os marcadores de inflamação e de coagulação intravascular disseminada (CID) em pacientes com LV e desenvolver um modelo de prognóstico para morte. **Pacientes e Métodos:** Estudo de coorte hospitalar aberta composto por 883 pacientes, conduzido de setembro de 2005 a agosto de 2008. Os 314 lactentes da coorte foram analisados separadamente. Dois estudos caso-coorte foram delineados para investigar os distúrbios de coagulação e a resposta inflamatória. Marcadores de CID foram investigados em 185 pacientes. Os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e marcadores da resposta inflamatória inespecífica foram medidos em 134 pacientes. **Resultados:** A grande maioria dos participantes (92,5%) foi tratada com sucesso; 66 (7,5%) pacientes morreram. A letalidade geral foi 7,5%. Os lactentes com menos de um ano, os adultos e os pacientes co-infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) apresentaram maior morbidade e letalidade. A desnutrição foi mais prevalente entre os adultos e não se associou aos distúrbios da coagulação ou à morte, mas a perda ponderal recente esteve relacionada à morte. Os principais sinais, sintomas e síndromes associados à morte foram icterícia, vômitos, diarreia, edema, adinamia, anorexia, tosse, infecções bacterianas e sangramentos. O risco de morte foi elevado em pacientes com trombocitopenia, leucopenia, anemia, baixa taxa de filtração glomerular e elevação das enzimas hepáticas. Altos níveis de dímero-D foram vistos em 183 (98,9%) pacientes e níveis elevados de fibrinopeptídeo A (FPA) foram encontrados em 67 (63,8%) pacientes. A reação de aglutinação em látex foi positiva para produtos de degradação de fibrina (PDF) em 121 (65,7%) pacientes. Os níveis de dímero-D e a positividade de PDF foram mais altos em pacientes com sangramentos. Níveis elevados da proteína C reativa ultrasensível (PCR_{ultra}) foram encontrados em 85 (68,6%) pacientes e a velocidade de hemossedimentação (VHS) estava acima de 10mm em 154 (90,6%) pacientes. A PCR_{ultra} correlacionou-se à presença de sangramento digestivo e de infecção bacteriana. Os níveis de citocinas associaram-se à presença de icterícia, desconforto respiratório, vômitos, edema e diarreia. Os pacientes com desfecho letal apresentaram níveis mais altos de IL-6 e IFN- γ . Pacientes com sangramento apresentaram níveis mais altos de IL-1 β , IL-6, CXCL-8 e

IFN γ . Os níveis de citocinas não se associaram à presença de infecções bacterianas. Um sistema de escores clínicos para a predição de morte foi construído. **Conclusões:** A LV foi especialmente grave em lactentes e adultos. A maior parte dos pacientes apresentou ativação clínica ou sub-clínica da coagulação. As infecções bacterianas exacerbam a inflamação e contribuem para desencadear sangramentos. Os altos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-8, IL-1 β , IL-10 e IFN- γ podem induzir quadros de anemia grave, neutropenia, desconforto respiratório, hepatite, dano renal e intestinal, diarreia e vômitos. O sistema de escores mostrou-se promissor para a identificação de pacientes com risco elevado de morte.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; *Leishmania infantum*; citocinas; coagulação intravascular disseminada; inflamação; síndrome de resposta inflamatória sistêmica .

SUMMARY

Background: Visceral leishmaniasis (VL), may present from asymptomatic or oligosymptomatic infection to a devastating and fatal disease and the syndrome frequently encompasses fever, weight loss, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. The risk factors for death and the pathogenesis of the disturbances are poorly recognized. The aim of this work is to investigate the clinical aspects, the markers of inflammation and disseminated intravascular coagulation (DIC) in VL patients and to develop a prognostic score system model for death.

Patients and Methods: An open hospital based cohort of 883 was conducted from September 2005 to August 2008. A sub group of 314 infants was described in detail. Two case-cohort studies were designed to investigate the bleeding disorders and the immune response. Markers for disseminated intravascular coagulation were evaluated in 185 patients. Serum levels of pro-inflammatory cytokines and markers of unspecific inflammatory response were measured in 134 patients of the inflammation case-control study.

Results: Most patients (92.5%) were successfully treated but 66 (7.5%) patients died. Mortality rate was 7.5%. Infants, oldest patients and HIV co-infected patients had the most severe disease with a higher mortality. Malnutrition was more frequent in adults and not associated to bleeding events or death but recent weight loss was related to death. The signs and symptoms associated to death were jaundice, vomiting, diarrhea, edema, lethargy, anorexia, cough, bacterial infections and bleeding events. Risk of death was higher in patients with thrombocytopenia, leucopenia, anemia, low glomerular filtration rate e increased liver enzymes. High levels of D-dimer were seen in 183 (98.9%) patients and high levels of FPA were seen in 67(63.8%) patients. FDP latex agglutination was positive in 121(65.7%) cases. Levels of D-dimer and positivity of FDP latex agglutination were higher in patients with bleeding disorders. Elevated levels of ultra sensitive C-reactive protein (CRP_{high}) were seen in 85 (68.6%) patients and the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was over 10 mm ($\mu=61,1\text{mm}$) in 154 (90.6%). The CRP_{high} was correlated to digestive bleeding and bacterial infections. Cytokines levels were associated with jaundice, respiratory distress, vomiting, edema and diarrhea. Levels of IL-6, CXCL-8 and IFN- γ were higher among deceased patients. Patients with bleeding had higher levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and IFN- γ . Cytokines levels were not associated with bacterial infections without hemorrhages. A prognostic score system model for death prediction is presented.

Conclusions: VL was especially severe in infants and adults. Most VL patients present coagulation activation. Bacterial infections are co-factors that exacerbate

inflammation and bursts hemorrhages. High levels of the pro-inflammatory cytokines IL-8, IL-1 β , IL-10 and IFN- γ are correlated to anemia, neutropenia, respiratory distress, hepatitis, renal and intestinal injury, diarrhea and vomits. The prognostic model may be helpful in identifying patients at high risk of death.

Key words: Visceral leishmaniasis; *Leishmania infantum* ; cytokine; disseminated intravascular coagulation; inflammation; systemic inflammatory response syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pag
FIGURA 01 A Diagrama representativo da formação da população de pacientes com LV na coorte do estudo clínico e nos estudos caso-coorte para avaliação da coagulação sanguínea e da resposta inflamatória. Teresina, 2005-2008.....	135
FIGURA 02 A Pirâmide populacional dos pacientes com leishmaniose visceral por idade e sexo. Teresina. 2005-2008.....	136
FIGURA 03 A Distribuição da letalidade por idade entre 883 pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	137
FIGURA 04 A Distribuição dos escores Z para os índices antropométricos altura/idade, peso/idade e peso/altura de indivíduos até 20 anos de idade e para o índice de massa corpórea (IMC) em indivíduos acima de dois anos de idade. Teresina, 2005-2008.	138
FIGURA 05 A Curva de distribuição de peso em relação à idade. Meninos, zero a três anos. Teresina, 2005-2008.....	139
FIGURA 06 A Curva de distribuição de peso em relação à idade. Meninas, zero a três anos. Teresina, 2005-2008.....	139
FIGURA 07 A Curva de distribuição de peso em relação à idade. Meninos, dois a 20 anos. Teresina, 2005-2008.	140
FIGURA 08 A Curva de distribuição de peso em relação à idade. Meninas, dois a 20 anos. Teresina, 2005-2008.	140
FIGURA 09 A Curva de distribuição de índices de massa corpórea (IMC). Meninos, dois a 20 anos. Teresina, 2005-2008.....	141
FIGURA 10 A Curva de distribuição de índices de massa corpórea (IMC). Meninas, dois a 20 anos. Teresina, 2005-2008.....	141
FIGURA 11 A Pirâmide populacional de crianças até cinco anos com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.	142
FIGURA 12 A Níveis plasmáticos de dímero D (ng/ml) em 185 pacientes com leishmaniose visceral, divididos pela presença de sangramento ou de infecção bacteriana. Teresina, 2005-2008.....	143
FIGURA 13 A Sensibilidade e especificidade em função da probabilidade de morte por leishmaniose visceral. Modelo de prognóstico composto pelas	

	variáveis referentes aos eventos clínicos presentes à admissão. Teresina, 2005-2008.....	144
FIGURA 14 A	Sensibilidade e especificidade em função da probabilidade de morte por leishmaniose visceral. Modelo de prognóstico composto pelas variáveis referentes aos eventos clínicos laboratoriais presentes à admissão. Teresina, 2005-2008.....	145
FIGURA 15 A	Área sob a curva ROC do modelo de predição de morte em pacientes com leishmaniose visceral através das variáveis referentes aos eventos clínicos presentes à admissão e das variáveis referentes aos eventos clínicos presentes à admissão, somadas aos exames laboratoriais. Teresina, 2005-2008.	146
FIGURA 16 A	Área sob a curva ROC do modelo de predição de morte em pacientes com leishmaniose visceral através das variáveis referentes aos eventos clínicos presentes à admissão e das variáveis referentes aos eventos clínicos presentes à admissão, somadas aos exames laboratoriais. Valores de probabilidades reagrupados para gerar uma escala de cinco pontos. Teresina, 2005-2008.....	147
FIGURA 17A	Área sob a curva ROC do modelo de predição de morte em pacientes com leishmaniose visceral através das variáveis referentes aos eventos clínicos e laboratoriais, presentes à admissão no modelo com 22 pontos e no modelo com valores de probabilidades reagrupados para gerar uma escala de cinco pontos. Teresina, 2005-2008.	148
FIGURA 18 A	Probabilidade de morte e de sobrevivência em função da pontuação de escores alcançada. Modelo de prognóstico composto pelas variáveis referentes aos eventos clínicos presentes à admissão. Teresina, 2005-2008.....	149

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 A	Características gerais dos pacientes com leishmaniose visceral da população de estudo clínico, da população de estudo da coagulação sanguínea e da população de estudo da atividade inflamatória. Teresina, 2005-2008.....	150
TABELA 02 A	Relação da idade com a duração da doença, tempo de hospitalização, maior temperatura axilar aferida e peso corporal perdido em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	151
TABELA 03 A	Avaliação nutricional de crianças e adolescentes com leishmaniose visceral em percentis segundo os critérios adotados pelo Ministério da Saúde, Brasil, de acordo com a idade. Teresina, 2005-2008.....	152
TABELA 04 A	Pacientes com <i>escore z</i> inferior a menos dois para os indicadores peso em relação à idade, altura em relação à idade, peso em relação à altura e índice de massa corpórea, de acordo com a idade. Teresina, 2005-2008.....	153
TABELA 05 A	Síndromes clínicas, sinais e sintomas associados à morte em pacientes com leishmaniose visceral: Análise univariada. Teresina, 2005-2008.....	154
TABELA 06 A	Associação de sinais, sintomas ou síndromes clínicas à morte em pacientes com sangramento ou com infecção bacteriana. Teresina, 2005-2008.....	155
TABELA 07 A	Correlações entre a extensão do baço e do fígado em valores não corrigidos e em valores corrigidos pela superfície corporal com o peso, estatura e idade do paciente. Teresina, 2005-2008.....	156
TABELA 08 A	Correlação da extensão do baço e da extensão do fígado com variáveis clínicas e laboratoriais associadas à gravidade em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	157
TABELA 09 A	Alterações laboratoriais associadas à morte em pacientes com leishmaniose visceral: Análise univariada. Teresina, 2005-2008.....	158
TABELA 10 A	Eventos presentes nas horas que antecederam imediatamente ao óbito	

	em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	159
TABELA 11 A	Características gerais de crianças com menos de cinco anos de idade com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	160
TABELA 12 A	Síndromes clínicas, sinais e sintomas associados aos lactentes com leishmaniose visceral: análise univariada. Teresina, 2005-2008.....	161
TABELA 13 A	Síndromes clínicas, sinais e sintomas associados à morte em crianças com menos de dois anos e em pacientes com mais de dois anos de idade com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	162
TABELA 14 A	Síndromes clínicas, sinais e sintomas associados a morte em crianças com menos de dois anos de idade com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.	163
TABELA 15 A	Alterações laboratoriais associadas à morte em crianças com menos de dois anos de idade com leishmaniose visceral: análise univariada. Teresina, 2005-2008.....	164
TABELA 16 A	Risco de morte baseado nos eventos clínicos presentes à admissão hospitalar e nos resultados dos exames laboratoriais em pacientes com leishmaniose visceral: análises univariada e multivariada. Teresina, 2005-2008.....	165
TABELA 17 A	Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	166
TABELA 18 A	Modelo de predição de morte em pacientes com leishmaniose visceral baseado nas variáveis clínicas significantes na análise multivariada. Teresina, 2005-2008.	167
TABELA 19 A	Modelo de predição de morte por leishmaniose visceral baseado nas variáveis clínicas significantes na análise multivariada: probabilidades reagrupadas em uma escala de cinco pontos. Teresina, 2005-2008.....	168
TABELA 20 A	Modelo de predição de morte em pacientes com leishmaniose visceral baseado nas variáveis clínicas e nos principais exames laboratoriais significantes na análise multivariada. Teresina, 2005-2008.....	169
TABELA 21 A	Modelo de predição de morte por leishmaniose visceral baseado nas	

	variáveis clínicas e nos principais exames laboratoriais significantes na análise multivariada: probabilidades reagrupadas para gerar uma escala de cinco pontos. Teresina, 2005-2008.....	170
TABELA 22 A	Características dos pacientes com leishmaniose visceral aleatorizados para o estudo caso-coorte de coagulação. Teresina, 2005-2008.....	171
TABELA 23 A	Níveis plasmáticos dos marcadores de coagulação em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	172
TABELA 24 A	Resultados do teste de quantificação de produtos de degradação da fibrina em pacientes com leishmaniose visceral distribuídos pela presença de sangramento ou infecção bacteriana. Teresina, 2005-2008.	173
TABELA 25 A	Características gerais dos pacientes do estudo caso-coorte para a avaliação da resposta inflamatória. Teresina, 2005-2008.....	174
TABELA 26 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral: sobreviventes e com desfecho letal. Teresina, 2005-2008.....	175
TABELA 27 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os sinais associados à morte. 1-Vômitos. Teresina, 2005-2008.	176
TABELA 28 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com sinais associados à morte. 2- Diarreia. Teresina, 2005-2008.	177
TABELA 29 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com sinais associados à morte. 3- Edema. Teresina, 2005-2008.....	178
TABELA 30 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com sinais associados à morte. 4- Dispneia. Teresina, 2005-2008.	179
TABELA 31 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com sinais associados à morte. 5- Icterícia. Teresina, 2005-2008.....	180
TABELA 32 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose	

	visceral de acordo com sinais associados à morte. 6- HIV/AIDS. Teresina, 2005-2008.....	181
TABELA 33 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com sinais associados à morte. 7- Infecções bacterianas. Teresina, 2005-2008.....	182
TABELA 34 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com sinais associados à morte. 8- Sangramento. Teresina, 2005-2008.....	183
TABELA 35 A	Concentrações plasmáticas de citocinas pela presença de sangramentos e de infecções bacterianas. Teresina, 2005-2008.....	184
TABELA 36 A	Correlação da extensão do baço e da extensão do fígado de pacientes com leishmaniose visceral corrigidas pela superfície corporal com os níveis de citocinas plasmáticas. Teresina, 2005-2008.....	185
TABELA 37 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os níveis de neutrófilos séricos. Teresina, 2005-2008.....	186
TABELA 38 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os níveis de linfócitos séricos. Teresina, 2005-2008.....	187
TABELA 39 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os níveis de hemoglobina sérica. Teresina, 2005-2008.....	188
TABELA 40 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os níveis de plaquetas séricas. Teresina, 2005-2008.....	189
TABELA 41 A	Concentrações plasmáticas de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral de acordo com a idade. Teresina, 2005-2008.....	190
TABELA 42 A	Correlação entre os níveis de citocinas e as manifestações clínicas e laboratoriais associadas à morte em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	191
TABELA 43 A	Correlações mútuas entre os níveis de citocinas e células sanguíneas	

	em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	192
TABELA 44 A	Correlações mútuas entre os níveis de citocinas em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	193
TABELA 45 A	Correlação entre as concentrações plasmáticas de citocinas e os marcadores da resposta inflamatória e da coagulação intravascular em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	194
TABELA 46 A	Correlação entre as concentrações plasmáticas de citocinas e as apresentações de sangramentos em pacientes com leishmaniose visceral. Teresina, 2005-2008.....	195

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
Arg1	enzima arginase
células NK	Células <i>natural killer</i>
CID	Coagulação intravascular disseminada
CXCL	Quimiocina em que as duas cisteínas da extremidade N-terminal estão separadas por um outro aminoácido.
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio imunoenzimático (<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
FPA	Fibrinopeptídeo A
FT	Fator tecidual
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HMGB1	<i>High mobility group box 1</i>
IC95%	Intervalo de confiança com 95% de probabilidade
IDTNP	Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella
IFN- γ	Interferon γ
IFN- γ R1	Receptor-1 de Interferon γ
IL	Interleucina (citocina)
IMC	Índice de massa corpórea
J	Índice de Youden
LPA	Lesão pulmonar aguda
LV	Leishmaniose visceral
MF	Monômeros de fibrina
NNN	Novy-MacNeal-Nicole
NOS2	Enzima óxido nítrico sintase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI	Inibidor do ativador de plasminogênio
PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCR _{ultra}	Proteína C reativa ultrasensível
PDF	Produtos da degradação da fibrina
r	Coefficiente de correlação
RO	Razão de <i>odds</i> (razão de chances ou razão dos produtos cruzados)
ROC (curva)	<i>Receiver-Operator Characteristic</i>

RR	Risco relativo
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda
sin.	Sinônimo
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TAFI	Inibidor de fibrinólise ativado por trombina (<i>thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i>)
TFPI	Via inibidora do fator tecidual (<i>tissue factor pathway inhibitor</i>)
TGF- β	Fator transformador de crescimento- <i>beta</i>
Th1/ Th2	Linfócitos (timo-dependentes auxiliares) T <i>helper</i> CD4+ da subclasse funcional 1/2
Th2	Linfócitos T <i>helper</i> CD4+ da subclasse funcional 1
TLRs	Receptores <i>Toll-like</i>
TM	Trombomodulina
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPI	Universidade Federal do Piauí
UK	Unidade Karmen
Valor de p	Probabilidade de significância
VPN	Valor preditivo do teste negativo
VPP	Valor preditivo do teste positivo
μ	Média
σ	Desvio-padrão
®	Marca registrada

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO.....	22
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	25
2.1 Manifestações clínicas na leishmaniose visceral americana.....	25
2.2 Diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral	29
2.3 Citocinas proinflamatórias na leishmaniose visceral.....	32
2.3.1 Propriedades e ações das citocinas estudadas.....	34
2.4 Interação <i>Leishmania</i>-hospedeiro.....	37
2.5 Imunopatogenia da leishmaniose visceral.....	41
2.6 Manifestações hematológicas e coagulação na leishmaniose visceral.....	41
2.7 Coagulação intravascular disseminada.....	43
3. OBJETIVOS.....	48
3.1 Objetivo geral.....	48
3.2 Objetivos específicos.....	48
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	49
4.1 Área geográfica do estudo.....	49
4.2 Local da pesquisa.....	49
4.3 Considerações éticas.....	50
4.4 Delineamento do estudo.....	51
4.4.1 <i>Design</i> do estudo.....	51
4.4.2 População de estudo.....	51
4.4.2.1 População do estudo clínico geral.....	51
4.4.2.1.1 Critérios de inclusão.....	51
4.4.2.1.2 Critérios de exclusão.....	52
4.4.2.1.3 Definições.....	52
4.4.2.2 População do estudo clínico de lactentes.....	54
4.4.2.3 População do estudo para a avaliação da coagulação sanguínea.....	54
4.4.2.4 População do estudo para a avaliação da resposta inflamatória.....	54

4.4.3 Mensuração da exposição.....	54
4.4.3.1 Pacientes.....	54
4.4.3.2 Procedimentos.....	55
4.4.3.3 Exames hematológicos, bioquímicos, imunológicos e parasitológicos.....	56
4.4.3.3.1 Exames complementares gerais.....	56
4.4.3.3.2 Exames complementares específicos.....	56
4.4.3.3.3 Exames microbiológicos.....	57
4.4.3.3.4 Exames de imagem.....	57
4.4.3.3.5 Triagem do vírus da imunodeficiência adquirida.....	57
4.4.3.3.6 Exames complementares da coagulação sanguínea.....	57
4.4.3.3.7 Exames complementares da resposta inflamatória.....	58
4.5 Cálculo amostral.....	59
4.5.1 Constituição da coorte do estudo clínico geral e do modelo de prognóstico.....	59
4.5.2 Constituição da coorte do estudo de lactentes.....	59
4.5.3 Constituição da coorte do estudo para avaliação da coagulação sanguínea.....	59
4.5.4 Constituição da coorte do estudo para avaliação da resposta inflamatória.....	60
4.6 Análise estatística.....	60
4.6.1 Procedimentos gerais.....	61
4.6.2 Estudo de prognóstico da LV.....	62
4.6.2.1 Manipulação das variáveis.....	62
4.6.2.2 Procedimentos da modelagem do estudo de prognóstico.....	63
5. RESULTADOS.....	64
5.1 Estudo clínico geral.....	64
5.1.1 Características clínicas gerais dos pacientes.....	64
5.1.2 Avaliação nutricional.....	65
5.1.3 Infecção pelo HIV e AIDS.....	67
5.1.4 Sinais, sintomas e síndromes clínicas.....	67
5.1.5 Alterações laboratoriais.....	71
5.2 Estudo clínico de lactentes.....	72
5.2.1 Sinais, sintomas e síndromes clínicas.....	72

5.2.2 Características clínicas dos lactentes.....	73
5.2.3 Características laboratoriais dos lactentes.....	73
5.3 Modelo de prognóstico e sistema de escores.....	75
5.4 Estudo da coagulação sanguínea.....	79
5.4.1 Avaliação global da coagulação.....	80
5.4.2 Dímero D.....	80
5.4.3 Fibrinopeptídeo A.....	81
5.4.4 Fibrinogênio.....	81
5.4.5 Produto de degradação da fibrina.....	81
5.5 Atividade inflamatória na leishmaniose visceral	82
10.1 Citocinas e óbito.....	84
10.2 Citocinas séricas, manifestações hemorrágicas e infecções bacterianas.....	84
10.3 Citocinas e idade.....	85
6. DISCUSSÃO.....	85
7. CONCLUSÕES.....	110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112
APÊNDICE.....	135
Figuras e gráficos.....	135
Tabelas.....	150
ANEXOS.....	196
Parecer do Comitê de Ética da UFPI.....	196
Certificado de apresentação para apreciação ética – CAAE.....	197
Termos de consentimento livre e esclarecido - TCLE.....	198
TCLE para crianças, adolescentes e pessoas incapacitadas de decidir.....	198
TCLE para adultos.....	202
TCLE para inclusão <i>post mortem</i> em projeto de pesquisa.....	206
Questionário estruturado para informações clínicas.....	207
Valores de referência dos testes laboratoriais.....	212
Declaração de aprovação.....	214
Ata da defesa da tese.....	215