

**ALEXANDRE SÉRGIO DA COSTA BRAGA**

**“FATORES ASSOCIADOS À EVOLUÇÃO CLÍNICA  
DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS  
HOSPITALIZADAS EM CENTRO DE REFERÊNCIA  
DE BELO HORIZONTE, 2001 A 2005”**

**Belo Horizonte  
Faculdade de Medicina - UFMG  
2007**

**ALEXANDRE SÉRGIO DA COSTA BRAGA**

**“FATORES ASSOCIADOS À EVOLUÇÃO CLÍNICA  
DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM CRIANÇAS  
HOSPITALIZADAS EM CENTRO DE REFERÊNCIA  
DE BELO HORIZONTE, 2001 A 2005”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre.  
Orientadora: Doutora Ana Lúcia Teles Rabello  
Co-orientadora: Doutora Heliane Brant Machado Freire

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**  
**2007**

**Espaço para ficha catalográfica**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Professor Ronaldo Tadeu Pena

Vice-reitora: Professora Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de pós-graduação: Professor Jaime Arturo Ramirez

Pró-reitor de pesquisa: Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

## **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Professor Francisco José Penna

Vice-diretor: Professor Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Professor Carlos Faria S. Amaral

Sub-coordenador do Centro de Pós-graduação: Professor João Lúcio dos S. Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Professora Cleonice de Carvalho C. Mota

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenador: Professor Joel Alves Lamounier

Sub-coordenador: Professor Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado:

Professora Ana Cristina Simões e Silva

Professor Francisco José Penna

Professora Ivani Novato Silva

Professor Lincoln Marcelo Silveira Freire

Professor Marco Antônio Duarte

Professora Regina Lunardi Rocha

## Ficha de aprovação da dissertação

À minha mãe, verdadeira guerreira, que me convenceu que tudo é possível.  
À minha amada esposa Karine, responsável pelos maiores momentos de alegria.

## AGRADECIMENTOS

A paixão pela docência e a responsabilidade intrínseca de ensinar me levaram a percorrer essa árdua estrada, para um dia merecer a denominação de Mestre. Com o tempo, esse caminho transformou-se num dos mais gratificantes por onde transitei, nem tanto pelo acúmulo de conhecimento, mas sim, pela descoberta e redescoberta de grandes seres humanos.

Por tudo, agradeço:

À Dr<sup>a</sup> Ana Rabello, que com ética e pensamento elegantes me ensinou muito sobre a arte das Ciências;

À Dr<sup>a</sup> Heliane Brant, eterno exemplo de caráter, saber científico e compromisso na formação de Médicos;

Ao Prof. Eugênio Goulart, pela disponibilidade e grandeza de sua simplicidade, capaz de transformar a enfadonha estatística em conversa agradável;

Às amigas Tália Assis e Vanessa Pascoal do Laboratório de Pesquisas Clínicas René Rachou- Fiocruz, pelo apoio técnico- científico;

Aos profissionais do Centro Geral de Pediatria, minha segunda morada, em especial aos amigos da DIP, à Dr<sup>a</sup> Rosângela Figueiredo, que me contagiou inúmeras vezes com sua alegria e raciocínio clínico e ao Dr. Inácio Carvalho, excelente preceptor de enfermagem, melhor ainda de vida.

Finalmente às amigas Fabiana e Renata, companheiras de residência de infectologia pediátrica, onde a idéia deste trabalho se iniciou e terminou entre muitas reuniões e cafés da tarde.

“A reflexão crítica sobre a prática se torna uma exigência da relação Teoria/Prática sem a qual a teoria pode ir virando blablablá e a prática, ativismo”.

*Paulo Freire*



## RESUMO

Com o objetivo de descrever as características clínico-epidemiológicas e evolutivas das crianças hospitalizadas por leishmaniose visceral (LV) em centro de referência de Belo Horizonte, realizou-se estudo retrospectivo através da análise sistematizada de prontuários, avaliando-se aspectos demográficos, clínicos, terapêuticos e laboratoriais das crianças internadas no Centro Geral de Pediatria- FHEMIG, entre janeiro de 2001 a dezembro de 2005. Foram incluídas crianças menores de 12 anos, com clínica compatível e exame complementar confirmatório para LV (reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e/ou pesquisa do parasito em aspirado de medula óssea ou órgãos). Os pacientes foram classificados em dois grupos: evolução satisfatória ou insatisfatória, definida pela presença de sangramento diferente de epistaxe e/ou infecção bacteriana sistêmica e/ou neutrófilos  $< 500$  céls/mm<sup>3</sup>. Dos 259 prontuários, 250 foram elegíveis para o estudo, perfazendo 63,5 % (250/394) dos pacientes com faixa etária semelhante com LV, notificados em Belo Horizonte no período. A idade média foi de 4 anos, sendo que 52% eram do sexo masculino. Os pacientes residentes em região urbana representaram 86,8% da casuística. Febre e esplenomegalia estavam presentes em 93,6% e 98,4% dos casos, respectivamente. A positividade da RIFI foi de 95,9% e da pesquisa de *Leishmania* spp. em aspirado de medula óssea em 71,1%. O tratamento inicial utilizado em 96,4% das crianças foi o antimoniato de meglumina, eficaz em 94,6% dos pacientes. Regressão do fígado, baço e redução dos valores de AST foram observados entre cinco a 10 dias após o início do tratamento nos pacientes que apresentaram evolução satisfatória, sinais não observados naqueles com evolução insatisfatória. A letalidade geral foi de 3,6%, sendo os fatores edema, sangramento ou icterícia à admissão associados à maior letalidade. O estudo aponta para possíveis indicadores de evolução da LV, identificáveis à admissão e durante os primeiros dez dias de tratamento, que podem auxiliar na abordagem clínica destes pacientes.

**Unitermos:** leishmaniose visceral, calazar, crianças, Belo Horizonte

## ABSTRACT

The objective of this study was to describe the clinical and epidemiological features, the treatment measures and the evolution of the children with visceral leishmaniasis (VL) admitted in a referral hospital in Belo Horizonte. A retrospective study was carried out through a systemized analysis from medical records where demographic, clinical, therapeutic and laboratorial aspects were evaluated in children hospitalized in the General Center of Pediatrics - FHEMIG, from January 2001 to December 2005. Up to twelve year old children with compatible clinical presentation and confirmatory laboratorial examination for VL (indirect immunofluorescence (RIFI) and/or search of parasite in organs' or bone marrow samples) were included. The patients were classified in two groups: satisfactory and unsatisfactory evolution, defined by bleeding, except epistaxe and/or systemic bacterial infection and/or neutrophylus  $< 500$  céls/mm<sup>3</sup>. From 259 medical records, 250 were eligible for this study, a total of 63.5% (250/394) of the cases of VL reported in Belo Horizonte, considering the same period and same age range. The mean age was 4 years, being 52% male. The patients who lived in urban areas represented 86.8% of the sample. Fever and splenomegaly were present in 93.6% and 98,4% of the cases respectively. The positivity of the RIFI was 95.9% and of the parasitological methods of 71.1%. The meglumine antimoniate was the first line treatment used in 96.4% of the children, with efficacy of 94.6%. Between five and 10 days after the beginning of treatment, a regression of the liver, spleen and an improvement of the AST were observed in patients with satisfactory evolution, signs not observed in the group of patients with unsatisfactory evolution. The overall lethality was 3.6% and edema, bleeding, jaundice to the admission were factors associated to higher lethality. This study points to indicators of clinical evolution of VL, present at the moment of admission and during the first ten days of treatment that may be useful for the clinical management of these patients.

**Key-words:** visceral leishmaniasis, kala-azar, children, Belo Horizonte

## LISTA DE TABELAS

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> – Manifestações clínicas e aspectos laboratoriais iniciais dos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....  | 43 |
| <b>Tabela 2</b> – Dados hematológicos e principais parâmetros bioquímicas à admissão dos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....  | 44 |
| <b>Tabela 3</b> – Positividade dos métodos diagnósticos para calazar nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....  | 45 |
| <b>Tabela 4</b> - Eventos adversos relacionados à administração das drogas leishmanicidas nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....   | 46 |
| <b>Tabela 5</b> – Suporte clínico utilizado nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....   | 48 |
| <b>Tabela 6</b> – Associação de variáveis clínico-demográficas relatada pelos responsáveis dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001- 2005.....  | 52 |
| <b>Tabela 7</b> – Associação de variáveis clínicas verificadas pelos médicos assistentes à admissão e padrão da febre após início do tratamento específico dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005..... | 53 |
| <b>Tabela 8</b> – Associação de parâmetros laboratoriais à admissão dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....  | 54 |

---

## LISTA DE TABELAS

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 9</b> – Comparação de dimensão do fígado, baço, parâmetros hematológicos e bioquímicos no início, com 5 a 10 dias e ao final da internação entre crianças que apresentaram evolução satisfatória e insatisfatória, internadas por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001- 2005..... | 58 |
| <b>Tabela 10</b> – Associação entre intercorrência durante internação dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....  | 60 |
| <b>Tabela 11</b> – Associação entre necessidade de intervenções terapêuticas dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.....   | 61 |
| <b>Tabela 12</b> - Casos de leishmaniose visceral notificados em crianças menores de 14 anos no Brasil, Minas Gerais e Belo Horizonte e pacientes com menos de 12 anos internados no CGP- FHEMIG, 2001-2005.....   | 63 |
| <b>Tabela 13</b> – Descrição de dados de anamnese à admissão hospitalar observados no presente trabalho e relatados por outros autores.....  | 66 |
| <b>Tabela 14</b> – Descrição de dados ao exame clínico observados no presente trabalho e relatados por outros autores.....   | 66 |
| <b>Tabela 15</b> – Apresentação das médias de variáveis hematológicas à admissão, função hepática e tempo de início de doença antes da internação entre o presente trabalho e relatados por outros autores.....  | 67 |

---

## LISTA DE FIGURAS

---

|  |    |
|--|----|
| <b>Fig.1</b> Distribuição anual de casos e óbitos em crianças internadas por leishmaniose visceral no CGP- FHEMIG, 2001- 2005.....   | 41 |
| <b>Fig. 2</b> Distribuição percentual de infecções nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP- FHEMIG, 2001-2005..... | 47 |

---

## **GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACV – Aparelho cardio-vascular

ALT – Alanina aminotransferase

AR – Aparelho respiratório

AST – Aspartato de aminotransferase

ATB - Antibiótico

BT – Bilirrubina total

BD – Bilirrubina direta

CGP – Centro Geral de Pediatria

CPqRR – Centro de Pesquisas Clínicas René Rachou

CTI – Centro de Terapia Intensiva

DAT – Teste de aglutinação direta

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DP – Desvio-padrão

ECA – Estatuto da Criança e do Adolescente

ELISA – Ensaio imunoenzimático

FHEMIG – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

GM- CSF - Fator de Estimulação de Colônia de Macrófago e Granulócito

HIV – Vírus da imunodeficiência adquirida (do inglês: Human Immunodeficiency Virus)

IFN- $\gamma$  - Interferon gama

HAART – Terapia anti-retroviral altamente eficaz (do inglês: Highly active antiretroviral therapy)

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

KW – Teste de Kruskal Wallis

IC – Intervalo de confiança

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-10 – Interleucina 10

IL-12 – Interleucina 12

LT – Leishmaniose tegumentar

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LV – Leishmaniose visceral

MS – Ministério da Saúde

NCHS - National Center of Health Statistics

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR - *Odds ratio*

PBH – Prefeitura de Belo Horizonte

PCR – Reação de cadeia de polimerase

RIFI – Reação de imunofluorescência indireta

RMBH – Região metropolitana de Belo Horizonte

SAME - Serviço de Arquivo Médico-Hospitalares

SF0,9% - Soro Fisiológico 0,9%

Sb<sup>5+</sup> - Antimoniato pentavalente

SINAN - Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SRE – Sistema retículo- endotelial

X<sup>2</sup> - Qui-quadrado

WAZ - Escore z peso/idade

## SUMÁRIO

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1- INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>1.1 Leishmanioses: aspectos gerais</b> .....   | <b>19</b> |
| <b>1.2 Leishmaniose visceral</b> .....  | <b>20</b> |
| <b>1.2.1 Patogenia</b> .....  | <b>22</b> |
| <b>1.2.2 Manifestações clínicas</b> .....   | <b>23</b> |
| <b>1.2.3 Diagnóstico</b> .....  | <b>24</b> |
| <b>1.2.4 Tratamento</b> .....   | <b>25</b> |
| <b>1.2.5 Letalidade e aspectos evolutivos</b> .....   | <b>28</b> |
| <br>  |           |
| <b>2- OBJETIVOS</b> .....   | <b>31</b> |
| <br>  |           |
| <b>3- METODOLOGIA</b> .....   | <b>33</b> |
| <b>3.1 Delineamento e local do estudo</b> .....   | <b>34</b> |
| <b>3.2 Definições</b> .....   | <b>34</b> |
| <b>3.3 Prontuário</b> .....   | <b>35</b> |
| <b>3.4 Delineamento da pesquisa</b> .....   | <b>37</b> |
| <b>3.5 Tratamento estatístico</b> .....   | <b>38</b> |
| <b>3.6 Aspectos éticos</b> .....  | <b>39</b> |
| <br>  |           |
| <b>4- RESULTADOS</b> .....  | <b>40</b> |
| <b>4.1 Variáveis da entrevista, exame físico e exames complementares à<br/>admissão</b> ..... | <b>41</b> |
| <b>4.2 Diagnóstico da leishmaniose visceral</b> .....   | <b>44</b> |

---



---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4.3 Evolução geral.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>4.3.1 Tratamento específico para leishmaniose visceral.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>4.3.2 Intercorrências clínicas e tratamento de suporte.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>4.3.3 Recidivas.....</b>   | <b>48</b> |
| <b>4.3.4 Óbitos.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>4.4 Comparação entre os pacientes que evoluíram de forma satisfatória e insatisfatória.....</b>                  | <b>50</b> |
| <b>4.4.1 Início dos sintomas, tempo para diagnóstico, início do tratamento específico, tempo de internação.....</b> | <b>50</b> |
| <b>4.4.2 Aspectos clínicos à admissão.....</b>  | <b>50</b> |
| <b>4.4.3 Aspectos laboratoriais à admissão.....</b>   | <b>54</b> |
| <b>4.4.4 Aspectos evolutivos.....</b>   | <b>56</b> |
| <b>4.4.5 Intercorrências e tratamento suportivo.....</b>  | <b>60</b> |
| <b>5- DISCUSSÃO.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>6- CONCLUSÕES.....</b>   | <b>75</b> |
| <b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>   | <b>79</b> |
| <b>APÊNDICE 1 .....</b>   | <b>85</b> |

---

## **1. INTRODUÇÃO**

## 1- INTRODUÇÃO

### 1.1 Leishmanioses: aspectos gerais

As Leishmanioses compreendem um espectro de doenças infecciosas, causadas por parasitos pertencentes à ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania* que agrupa espécies de protozoários intracelulares obrigatórios, unicelulares, heteroxenos, encontrados nas formas promastigota (flagelada, alongada e losangular, livre ou aderida ao trato digestivo dos hospedeiros invertebrados) e amastigota (aflagelada, ovalada, que normalmente habita o interior de células do sistema retículo endotelial [SRE], reproduz-se por divisão binária dentro dos fagolisossomos) (MICHALICK & GENARO, 2005).

São descritas 21 espécies com potencial patogênico para o homem. Dependendo da espécie infectante a doença pode manifestar-se como: leishmaniose tegumentar (LT), compreendendo os subtipos: cutâneo, muco-cutâneo e mucoso difuso e leishmaniose visceral (LV) ou calazar. Na apresentação sistêmica, são descritos, principalmente, três agentes: *L. (L.) donovani* na Ásia e África, *L. (L.) infantum* no Mediterrâneo, China e norte da África e *L. (L.) chagasi* na América Latina (SINGH et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE [MS], 2006a; SINGH, 2006; MS, 2007a).

As leishmanioses compreendem umas das dez endemias mundiais prioritárias da Organização Mundial de Saúde (OMS), estando presentes em 88 países em quatro continentes. Apesar desse destaque, continua sendo uma das doenças mais negligenciadas pelo setor privado, com investimento insuficiente por parte principalmente da indústria farmacêutica, certamente devido à pequena perspectiva de retorno financeiro e condição sócio-econômica da população acometida. Estima-se que anualmente 1,5 a 2 milhões de pessoas desenvolvam doença sintomática (1 a 1,5 milhão de LT e 0,5 milhão de LV), sendo a incidência de infecção maior e variável, quando infecções sub-clínicas são incluídas. Aproximadamente 90% dos casos de LT são encontrados no Afeganistão, Paquistão, Síria, Arábia Saudita, Argélia, Iran, Brasil e Peru, do mesmo modo, mais de 90% dos casos de LV ocorrem na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. Estima-se em 70 mil o número de mortes causadas por leishmanioses por ano (DESJEUX, 1996, 2004; MURRAY et al., 2005; OLLIARO et al., 2005).

Os parasitos são transmitidos pela picada de fêmeas de insetos dípteros da família *Psychodidae* do gênero *Lutzomya* no Novo Mundo e *Phlebotomus* no Velho Mundo. São insetos de pequeno porte (1 a 3 mm de comprimento), possuem corpo revestido por pelos e coloração clara (castanho claro ou cor de palha), facilmente reconhecidos pelo seu comportamento, ao voar em pequenos saltos e pousar com as asas entreabertas. Em nosso meio, são conhecidos como mosquito palha, asa-dura, cangalha, birigui, entre

outros. No Brasil, o principal vetor responsável pela transmissão da LV é o *Lutzomyia longipalpis*, mas recentemente o *L. cruzi* foi incriminado como vetor no estado do Mato Grosso do Sul (MS, 2006a). Estes insetos, são capazes de invadir casas e abrigos de animais, adaptando-se a vários tipos de ambientes, inclusive o peridomicílio. Vários reservatórios de protozoários têm sido identificados, sendo o cão em regiões urbanas a principal fonte de infecção. No ambiente silvestre, destacam-se as raposas e os marsupiais. O homem insere-se no ciclo epidemiológico como hospedeiro eventual, mas, em situações de epidemias pode ser considerado reservatório, podendo ocorrer transmissão homem-vetor-homem, sem necessidade de canídeos (PASTORINO, 2003), fato comumente observado na Índia, porém descrito no Brasil somente em pesquisa (COSTA et al., 2000), desconhecendo-se a importância do fato como complicador da transmissão na população geral.

## 1.2 Leishmaniose visceral

Leishman e Donovan, em 1903, descreveram o protozoário, agente do calazar indiano. O primeiro caso autóctone brasileiro de LV foi descrito por Migone (1913), no Paraguai, através de necropsia de um paciente proveniente de Boa Esperança, Mato Grosso. Henrique Penna (1934) examinou 47.000 amostras de fígado de pacientes falecidos devido à febre amarela e foram identificados 41 casos de LV através desse levantamento. Esse resultado sugeriu maior incidência da doença na Região Nordeste, o que motivou Evandro Chagas (1936) a ir para essa região, com intuito de investigar a nova doença. Em 1936, é descrito o primeiro caso *in vivo*, num jovem residente em Aracaju, SE (CHAGAS, 1936).

A mudança da transmissão da *Leishmania (L.) chagasi* de áreas rurais para urbanas e periurbanas tem ocorrido ao longo do tempo. Vários fatores podem ter contribuído para essa mudança de distribuição geográfica, como a migração e as alterações ambientais. Períodos cíclicos de estiagem associados ao fenômeno climático *El Niño* também estão envolvidos no impacto ecológico do desmatamento e da ocupação das margens fluviais para fins de habitação. Associado a esses fatores, a *Lu. longipalpis* adaptou-se às moradias urbanas e às condições de superpovoamento em conglomerados urbanos, aumentando sua eficiência como vetor (FRANKE *apud* REY et al., 2005).

Os parasitos são transmitidos pela picada de fêmeas de insetos da espécie *Lutzomyia longipalpis*. A *Lu. longipalpis* é contaminada durante o repasto sanguíneo em animal infectado através das formas amastigotas. Essas ao atingirem o intestino médio, transformam-se em promastigotas e em torno do terceiro dia chegam à probóscida do vetor, sendo então, inoculadas quando o inseto pica um novo mamífero. Essas formas

são, posteriormente, fagocitadas por células do SRE, iniciando sua fase de parasitismo no novo hospedeiro. Outras formas menos comuns de transmissão são representadas por acidentes de laboratório, transfusão sanguínea, transmissão vertical e pelo compartilhamento de agulhas contaminadas para uso de drogas ilícitas injetáveis. Nas últimas décadas, tem sido relatada a associação de infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pelos protozoários do gênero *Leishmania* spp, caracterizando a co-infecção *Leishmania*/HIV, que tem papel importante na expansão das leishmanioses, principalmente na Europa (ALVAR et al., 1997; CRUZ et al., 2007). No Brasil, casos de co-infecção têm sido descritos desde 1987, com registro dessa modalidade em 12 estados, predominando a forma cutânea em relação à visceral (1,5:1) (RABELLO et al., 2003; MICHALICK & GENARO, 2005; REY et al., 2005; MS, 2006a).

A LV é uma doença endêmica com registro de surtos freqüentes. Inicialmente, sua ocorrência era limitada a áreas rurais e a pequenas localidades urbanas, mas, atualmente, encontra-se em franca expansão para grandes centros. Assim, observou-se no início da década de 80 um surto epidêmico em Teresina (PI) e, de lá para cá, a infecção apresentou urbanização importante em São Luís (MA), Fortaleza (CE), Natal (RN), Aracaju (SE), Belo Horizonte (MG), Santarém (PA), Corumbá (MS), Campo Grande (MS), Palmas (TO) e Araçatuba (SP). A LV está distribuída em 19 dos 27 estados da federação, atingindo quatro das cinco regiões brasileiras. Sua maior incidência encontra-se no Nordeste, com aproximadamente 70% do total de casos, seguido pela região Sudeste, região Norte, e região Centro-Oeste. Tem-se registrado em média cerca de 3.300 casos por ano nos últimos cinco anos (MS, 2007b)

As estratégias de controle do MS são centradas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos, redução da população de flebotômíneos, eliminação dos reservatórios e atividades de educação em saúde. Em relação aos insetos, o controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual é a medida de controle vetorial recomendada no âmbito da proteção coletiva. A medida deve ser empregada em áreas com registro do primeiro caso autóctone de LV humano, imediatamente após a investigação entomológica, assim como locais onde a transmissão é moderada ou intensa. No caso dos reservatórios caninos, quando esses animais são sororreagentes e/ou apresentam exame parasitológico positivo, a eutanásia deve ser realizada (DESJEUX, 1996, 2004; MS, 2006a).

Belo Horizonte, município com alta densidade populacional, vem sofrendo com a ocorrência da LV. Segundo informação contida no site da Prefeitura de Belo Horizonte (PBH, 2005), existem 320 agentes de zoonoses que trabalham exclusivamente nas ações de controle da doença. São realizados inquéritos caninos censitários e amostrais nas nove regionais, assim como o controle vetorial. As ações são direcionadas de acordo

com a realidade epidemiológica existente, priorizando ações programadas que visam atingir principalmente áreas de maior ocorrência de casos humanos e caninos.

### 1.2.1 Patogenia

A disseminação das leishmânias, ocorre por via hematogênica e/ou linfática. Esse parasito com tropismo por células do SRE, penetra no macrófago, transforma-se em amastigota e concentra seu parasitismo em órgãos onde essas células são numerosas, como medula óssea, baço e fígado. Na medula, causa destruição traduzida por hipoplasia medular e conseqüente pancitopenia periférica. No baço, é observada esplenomegalia exuberante devido à congestão dos sinusóides e hiperplasia do SRE, principalmente de macrófagos e plasmócitos, contrapondo-se à hipocelularidade nas zonas T-dependentes, com diminuição da celularidade linfocitária. No fígado, observa-se hepatomegalia com hipertrofia e hiperplasia difusa das células de Kupffer, normalmente com preservação da histoarquitetura dos lóbulos hepáticos, apesar de casos de hepatite fulminante serem descritos como complicações não usuais, mas possíveis (BADARÓ & DUARTE, 2005; BARANWAL et al., 2007).

A disfunção imunológica com acentuada alteração no perfil da imunidade celular e humoral é marca característica da LV (MURRAY et al., 2005), resultado decorrente do comprometimento dos macrófagos, células fundamentais na ativação dos linfócitos T CD4+. Devido ao fato da *Leishmania* spp. ser um parasito intracelular obrigatório dos macrófagos, os mecanismos de escape dos potentes processos oxidativos dos fagócitos destinados a destruir microorganismos são importantes. Observa-se o desequilíbrio no perfil de resposta imune mediada por linfócitos T, com diminuição da produção de citocinas que direcionam a resposta imune para o perfil Th1 (celular) (interferon gama [IFN- $\gamma$ ] e interleucina [IL]- 2) e o aumento das citocinas que direcionam para o perfil Th2 (humoral) (IL-4 e IL-10) (PASTORINO, 2003; MURRAY et al., 2005; VITELLI-AVELAR et al., 2005).

A IL-12, envolvida na ativação de células *natural killer* e linfócitos T, tem papel fundamental na produção de IFN- $\gamma$  e conseqüentemente na regulação da resposta imunológica na LV. Estudos recentes revelaram que a produção de IL-12 e IFN- $\gamma$  é bloqueada com adição de IL-10. Em contraposição, a adição de IL-12 reverte o padrão da resposta de produção de citocina para o tipo Th1 (BADARÓ et al., 1994; MURRAY, 2004).

Segundo Chang et al. (2003) existem dois grupos principais de moléculas do parasito com funções distintas. O primeiro grupo consiste de produtos secretados e de superfície, responsáveis pela invasão/evasão dos macrófagos, permitindo crescimento lento e contínuo dentro dos fagolisossomos, e mesmo quando ocorre multiplicação

intensa dentro dos macrófagos, não há destruição maciça dessas células, não sendo então implicadas como fator direto de virulência para o hospedeiro. O segundo grupo inclui moléculas intracelulares, referidas como patoantígenos. Estas, quando liberadas pelas leishmânias, causam a desorganização da resposta celular privilegiando a resposta humoral. O antígeno k39 é um exemplo desse segundo grupo, pois essa proteína induz grande produção de gamaglobulina, no entanto, essas são incapazes de atingirem seu alvo, as formas amastigotas dentro dos macrófagos, causando desarranjo na resposta imune do hospedeiro, inclusive havendo correlação direta dos títulos de anticorpos anti-k39 e o parasitismo na medula óssea.

A resistência natural a este parasito já foi relacionada a existência de um único gene (Lsh) em camundongos, acreditando-se que algum gene semelhante deva existir em humanos (PASTORINO, 2003). Não existe diferença de susceptibilidade entre sexo e raça, apenas crianças e idosos são mais susceptíveis, sendo que crianças desnutridas apresentam risco nove vezes maior de adquirirem a infecção (BADARÓ et al., 1986a).

### **1.2.2 Manifestações clínicas**

Os sinais e sintomas irão depender da relação que se estabelece entre parasito-hospedeiro. Em um dos pólos, indivíduos hiperérgicos, capazes de destruir as leishmânias; em outro, pessoas anérgicas, nas quais o parasito se desenvolve, resultando nas manifestações sistêmicas clássicas da doença.

O período de incubação da doença é bastante variável, 10 dias a 24 meses, com média entre dois a seis meses e, geralmente, apresentando evolução insidiosa. O primeiro sinal de visceralização é febre baixa recorrente, com dois ou três picos diários, que persiste com remissões durante toda infecção. Esplenomegalia é o achado mais importante e comum no calazar e em geral a dimensão do órgão tem relação proporcional com o tempo de doença. Em pacientes não tratados, ocorre progressiva desnutrição multifatorial devido à inapetência, presença de vômitos, diarreia e o próprio catabolismo decorrente da doença, sendo causa importante do aumento da susceptibilidade a infecções secundárias (ANDRADE et al., 1990; SEAMAN et al., 1996).

Do ponto de vista clínico e laboratorial, a LV pode ser dividida em quatro formas, conforme as características apresentadas pelos pacientes: (1) assintomática, (2) subclínica ou oligossintomática com progressão para cura, (3) subclínica ou oligossintomática com progressão para a forma clássica e a (4) clássica (BADARÓ et al. 1986a e b). Somente uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve a forma clássica da LV.

### 1.2.3 Diagnóstico

A suspeita diagnóstica da moléstia é feita através da história clínica, valorizando-se a procedência do indivíduo associada à história de hepatoesplenomegalia febril. Exames complementares inespecíficos também podem sugerir acometimento por *Leishmania* spp. O hemograma pode indicar anemia normocítica e normocromômica, plaquetopenia, leucopenia com neutropenia, ausência de eosinófilos e linfocitose relativa. Observa-se também hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia resultando em inversão da relação albumina/globulina. Aumento discreto das aminotransferases hepáticas é achado comum, porém hiperbilirrubinemia e distúrbio de coagulação são achados infreqüentes e relacionados com pior prognóstico (REY, 2000; WERNECK et al, 2003; BARANWAL et al, 2007).

A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o método de diagnóstico sorológico padronizado pelo MS. Títulos  $\geq 1:80$  são considerados positivos e 1:40, duvidosos. Nesta situação, o MS (2006a) orienta repetir o teste em 30 dias. A sorologia apresenta boa sensibilidade (82 a 95%) e especificidade (78 a 92%). Reações cruzadas podem ocorrer com doença de Chagas, leishmaniose tegumentar, esquistossomose, tuberculose e malária (DUXBURY & SUADUN, 1964; SENGUPTA, 1969; CAHIL, 1970; MANSON-BAHR, 1987). A RIFI detecta anticorpos em infecções recentes e pode persistir positiva por anos após a cura (MANSON-BAHR, 1987). O ensaio imunoenzimático (ELISA) se mostra tão sensível quanto a RIFI com os diversos antígenos utilizados, já a especificidade, depende do antígeno empregado. Este método é pouco utilizado no Brasil.

Considerando que a insuficiência de especificidade é desvantagem comum aos métodos que utilizam antígenos não-purificados, alguns antígenos purificados, sintéticos ou recombinantes foram identificados. Entre estes, a proteína recombinante K39 (rK39), uma seqüência de 39 aminoácidos clonada da região quinase de *L. chagasi*, complexo donovani-específico (BURNS et al., 1993), foi a mais amplamente avaliada. O antígeno rK39 apresentou sensibilidade de 98 a 99% e especificidade de 100% utilizando rK39-ELISA, no Sudão e Brasil (BURNS et al., 1993; BADARÓ et al., 1996). O hospedeiro produz anticorpos contra esta proteína na fase aguda da doença. Badaró et al. (1996) sugerem que a presença de anticorpos contra o antígeno rK39 em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos está associada ao desenvolvimento de doença, sendo considerada instrumento preditor. Utilizando antígenos rK39 em formato de imunocromatografia de fluxo lateral, foi desenvolvido um teste rápido, que pode ser realizado à beira do leito, com uma gota de sangue colhida da polpa digital, com resultado em 20 minutos, apresentando, no Brasil, sensibilidade de 90% e especificidade de 100% (CARVALHO et al., 2003).



O teste de aglutinação direta (DAT) utiliza antígenos de *L. (L.) donovani* e, após a aglutinação com anticorpos, é realizada leitura direta, dispensando equipamentos sofisticados. Utilizado em outros continentes, traz como inovação uma forma liofilizada do reagente em detrimento da forma líquida tradicional, que demanda resfriamento para ser acondicionada. Desta forma, possibilita o transporte para o campo sem perder sua eficiência e apresenta sensibilidade em torno de 92% e especificidade de 99,7% (MEREDITH et al., 1995).

Alternativa de diagnóstico recai na detecção do parasito ou partículas do mesmo. A pesquisa de parasitos em medula óssea é o método mais utilizado em nosso meio, apresentando sensibilidade de 52-89% (ZIJLSTRA et al, 1992). A punção esplênica, apesar de maior sensibilidade 95% (BADARÓ et al., 1996), é menos utilizada por ser tecnicamente mais complexa, necessitando profissional experiente, estando também contra-indicada se os valores de plaquetas estão abaixo de 40.000/dL e o tempo de protrombina menor que 60% devido ao maior risco de hemorragia. Cultivo do aspirado de medula óssea em meios especiais para leishmânias aumenta a sensibilidade, devendo manter observação por pelo menos 30 dias, sendo que a positividade geralmente ocorre entre 5 a 15 dias. A cultura também pode ser realizada utilizando-se o sangue periférico, mas não é encorajadora, mesmo no paciente HIV, devido à baixa positividade (MS, 2004, 2006a).

A técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR), realizada com amostras da medula óssea, baço, linfonodos e sangue periférico constitui avanço importante no diagnóstico da LV. Sua sensibilidade em sangue periférico gira em torno de 94%, com especificidade de 100% (DISCH et al., 2004), variando com a área endêmica, tipo de amostra, alvo do DNA utilizado para amplificação, método de extração do DNA, entre outras (MS, 2006a). Tem como vantagem a possibilidade de se dispensar o aspirado de medula óssea, método invasivo e trabalhoso, que requer profissional especializado.

#### 1.2.4 Tratamento

A primeira droga eficaz contra leishmaniose foi o antimoniato trivalente. O primeiro antimoniato pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) sintetizado foi o *ureastibamine*, descoberto em 1912, com relato de eficácia contra *Leishmania donovani* por Bramhchari, na Índia em 1922. Essa descoberta salvou milhões de vidas de indianos, merecendo o prêmio *Nobel Prize* em 1929 (SINGH et al., 2004). Nos anos de 1920 e 1930 surgiram diferentes formas de  $Sb^{5+}$ , propiciando diminuição do tempo de tratamento parenteral. Os derivados pentavalentes hoje em uso (estibogluconato sódico - Pentostan® e antimoniato de N-metil glucamina - Glucantime®) foram introduzidos na década de 40. Ainda naquela época, diaminas aromáticas (pentamidina e hidroxistilbamidina) foram largamente usadas, e em 1960, o desoxicolato de anfotericina B foi testado na LV pela primeira vez

por Prata (1963). Na época, ambos foram considerados sem vantagem adicional sobre o  $Sb^{5+}$  devido ao custo elevado, alta toxicidade, longa duração. Além disso, a pentamidina apresentava eficácia heterogênea nas regiões endêmicas e a anfotericina B permaneceu essencialmente não testada. Durante os anos 80, alguns agentes orais foram testados, como o alopurinol e cetoconazol, sem resultados consistentes, mesmo quando foi associado o primeiro ao  $Sb^{5+}$  (MURRAY, 2000).

Nos anos 90, vários estudos levaram à redescoberta de drogas consideradas de segunda linha, à identificação de um possível agente ativo oral e à combinação de drogas, incluindo imunoterapia. Concomitantemente, alguns obstáculos tornaram-se evidentes, como o desenvolvimento de resistência para a terapia com  $Sb^{5+}$ , co-infecção com HIV e custo proibitivo de novas classes de drogas. Nesta década, enquanto a falha terapêutica primária com  $Sb^{5+}$  era de 5 a 10% mundialmente, na Índia (estado do Bihar) variava de 37 a 64%. Assim, após várias tentativas de ajustes de dose e tempo de tratamento, o  $Sb^{5+}$  foi substituído pela anfotericina B na Índia, com efetividade próxima de 100%. Na mesma época, a OMS recomendou o aumento da dose diária do  $Sb^{5+}$  para 20mg/Kg (até 850mg/dia) por 20 dias ou mais, nas outras regiões do mundo onde o  $Sb^{5+}$  continua a ser a droga de escolha.

No Brasil, a única formulação de  $Sb^{5+}$  disponível é o Glucantime® (ampolas de 405mg  $Sb^{5+}$ /5mL), sendo recomendado pelo MS (2006a e b) o esquema de 20mg/Kg/dia (máximo de 2 a 3 ampolas/dia) por no mínimo 20 dias e máximo 40 dias, por via endovenosa ou intramuscular.

O desoxicolato de anfotericina B é o mais potente agente anti-*Leishmania* disponível comercialmente, atuando através da sua ligação ao ergosterol presente na membrana plasmática do parasito. Em crianças, a dose total preconizada é de 15 a 25mg/Kg, sendo recomendável sua administração em dias consecutivos ou alternados na dose de 1 mg/kg/dia (máximo de 50 mg/dia), tendo como maior inconveniente seus inúmeros e freqüentes efeitos colaterais tais como flebite, reações infusionais e nefrotoxicidade variável (azotemia, cilindrúria, hipopotassemia, acidose tubular, entre outros) (GALLIS et al., 1990). Na tentativa de diminuir esses efeitos e aumentar sua eficácia, a anfotericina B foi incorporada a partículas lipídicas artificiais, que são fagocitadas predominantemente pelos macrófagos do SRE. Tais formulações (anfotericina B lipossomal, dispersão coloidal e complexo lipídico), de acordo com o MS, são indicadas aos pacientes com quadros graves de LV, que desenvolveram insuficiência renal ou cardiotoxicidade durante o uso de Glucantime® ou que não apresentaram resposta terapêutica com as drogas de primeira e segunda escolha. A posologia indicada é 3 mg/kg/dia por 7 dias ou 4 mg/Kg/dia por 5 dias (MS, 2006 a e b). A maior limitação do uso das formulações lipídicas é sua fármaco-economia, pois o alto custo de tais

apresentações não é diretamente compensado pela redução da permanência hospitalar em países onde os recursos gastos com hospitalização são baixos. Em alguns países da Europa, como na Itália, vêm sendo utilizada como droga de primeira escolha (MURRAY, 2000, 2004; MS, 2006a).

Predizer com acurácia qual paciente tratado e aparentemente curado, está destinado a apresentar recaída não é ainda possível. Entretanto, algumas evidências sugerem que a falha em demonstrar queda substancial nos títulos de anticorpo anti-rK39 ou a persistência do DNA do parasito detectado por PCR nos tecidos envolvidos podem ser marcadores para o risco de recaída após o tratamento (MURRAY, 2000; KUMAR et al., 2001).

Com a epidemia do HIV, a co-infecção é um desafio importante, pois o mecanismo de ação do  $Sb^{5+}$  é dependente das células T, levando a maior chance de falha do tratamento no paciente com infecção avançada pelo HIV. Ao contrário, a anfotericina B é célula T independente, com os primeiros relatos de alto índice de cura inicial aparente. Nesta situação, o MS (2004) preconiza o Glucantime® como primeira escolha, nas doses habituais, mas amplia o tempo de tratamento para mínimo de 30 dias, ficando a anfotericina B como opção após dois esquemas completos de  $Sb^{5+}$  sem resposta satisfatória (febre persistente após uma semana de tratamento, parâmetros laboratoriais sem melhora, não redução das visceromegalias). A recaída é esperada com ambos os tratamentos após sua descontinuidade, sendo a profilaxia secundária não estabelecida definitivamente. A reconstituição imune com o uso de terapia antiretroviral altamente efetiva (HAART) pode diminuir a possibilidade de recidiva. A recomendação do uso do antimoniato, como medicamento de primeira escolha, será alterada a partir da revisão do Manual Co-infecção Leishmania-HIV, realizada em 2007 por especialistas ligados ao MS, indicando como droga inicial, no caso dos pacientes com SIDA, o desoxicolato de anfotericina B (comunicação pessoal: RABELLO, 2007).

A identificação de uma droga oral eficaz tem sido buscada ao longo dos anos. Testes recentes com cetoconazol, fluconazol, atovaquona e WR6026 (análogo da primaquina) tiveram resultados desapontadores. Mas, na Índia, resultados promissores foram obtidos com a miltefosina, um agente anti-neoplásico derivado de fosfolípídeo, já com estudos em fase IV, apresentando como efeitos colaterais mais evidentes os relacionados ao trato gastrointestinal e como limitante prático o grande potencial teratogênico que restringe o uso em mulheres em idade reprodutiva (JHA et al., 1999; SUNDAR et al., 2002; OLLIARO et al., 2005). No Brasil, em estudo ainda em andamento, quando a droga foi utilizada por 28 dias em maiores de 12 anos houve sucesso terapêutico, fato não observado no grupo com idade inferior, onde todos recidivaram (comunicação pessoal: CARVALHO, 2007).

Infelizmente, como a LV é uma doença de países em desenvolvimento, o custo do tratamento merece ser avaliado criteriosamente, considerando-o, na maioria das vezes, em escala populacional e não apenas o indivíduo. Pelo exposto anteriormente, a melhor droga na atualidade considerando-se a elevada eficácia e o menor número de eventos adversos é a anfotericina B lipossomal. Cascio et al. (2002), em trabalho realizado na Sicília (Itália), reafirmam o antimoniato como droga de primeira escolha, devido à efetividade e ao baixo custo, porém terminam o texto ressaltando a possibilidade da anfotericina B lipossomal assumir o lugar do anterior, justificado pela maior eficácia e segurança do fármaco, apesar do elevado custo.

Com o melhor entendimento da resposta imune na LV, estudos utilizando imunomoduladores representam alvos potenciais para o tratamento. O IFN- $\gamma$ , por induzir a defesa do hospedeiro contra as infecções intracelulares, foi a primeira citocina a ser utilizada na LV. Estudo piloto, conduzido no Brasil, Quênia e Índia, usando diariamente IFN- $\gamma$  e Sb<sup>5+</sup>, mostrou resposta terapêutica rápida, com aumento da eficácia geral, porém tal resultado não se repetiu em estudo subsequente na Índia, o que foi justificado pela emergência de alto nível de resistência ao Sb<sup>5+</sup>. O Fator de Estimulação de Colônia de Macrófago e Granulócito (GM-CSF) foi utilizado em estudo randomizado, com crianças brasileiras, associado ao Sb<sup>5+</sup>, tendo sido bem tolerado, sem exacerbar infecções, com recuperação dos leucócitos periféricos e redução das infecções secundárias. Contudo, não aumentou a eficácia da resposta anti-*Leishmania* do Sb<sup>5+</sup>. Outra citocina em estudo, a IL-12, tem apresentado sucesso na infecção experimental em conjunto com o Sb<sup>5+</sup> (MURRAY, 2004).

### **1.2.5 Letalidade e aspectos evolutivos**

Uma das maiores preocupações com a LV é sua elevada letalidade, que se aproxima de 100% nos pacientes não tratados. Mesmo com a instituição do tratamento, 1 a 5% dos indivíduos morrem devido à resistência a quimioterapia, toxicidade dos medicamentos ou complicações da doença, principalmente quando essa é diagnosticada tardiamente (MURRAY, 2000). A letalidade observada no Brasil nos últimos anos, em torno de 10%, tem sido maior do que a relatada pela literatura mundial, de acordo com os registros oficiais (MS, 2003; WERNECK et al., 2003).

Alguns fatores de risco para o pior prognóstico da doença são bem estabelecidos, como baixa idade, desnutrição prévia, tempo de doença clinicamente manifesta, assim como anemia intensa, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia. A letalidade nos pacientes internados está relacionada à ocorrência de infecções secundárias, como

pneumonia e sepse, assim como a fenômenos hemorrágicos (SEAMAN et al., 1996; REY, 2000; WERNECK et al., 2003).

O MS em 2005, elaborou um manual para abordagem dos casos graves de calazar para orientação de conduta em pacientes com leishmaniose visceral, uma nova versão do mesmo foi publicada em 2006 (MS, 2006b). Foram considerados aspectos relacionados a sinais de alerta, de gravidade e de indicação de internação. Como sinais de alerta, encontram-se idade entre seis e 12 meses e no caso de adultos, idade compreendida entre 50 e 65 anos. Também estão incluídas, nessa categoria, a suspeita de infecção bacteriana, recidiva ou reativação da LV, a presença de diarreia ou vômitos, o edema localizado e a presença de febre por mais de 60 dias. Os sinais de gravidade incluem idade inferior a seis meses ou adultos com mais de 65 anos, presença de icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema generalizado, sinais de toxemia, desnutrição grave e a presença de qualquer co-morbidade, inclusive infecção bacteriana. A hospitalização é recomendada para todos os pacientes com algum sinal de alerta ou gravidade. Além disso, recomenda-se a internação de todos aqueles que apresentem contagem de leucócitos totais abaixo de  $1.000 \text{ céls/mm}^3$ , de neutrófilos menor do que  $500 \text{ céls/mm}^3$ , plaquetopenia inferior a  $50.000 \text{ U/mm}^3$ , valor de hemoglobina menor do que  $7,0 \text{ g/dL}$ , creatinina sérica acima de duas vezes o maior valor de referência, atividade de protrombina menor do que 70%, bilirrubina total acima do maior valor de referência, dosagens de enzimas hepáticas (aminotransferases) cinco vezes o maior valor de referência e de albumina menor do que  $2,5 \text{ g/dL}$ . Apesar de conter alguns parâmetros ainda sem definitiva comprovação na literatura, os critérios devem ser utilizados como orientação e não como forma única de conduta. Como exemplo, em pacientes pediátricos, seria mais prudente a internação das crianças com leucócitos menores do que  $2.000 \text{ céls/mm}^3$  e neutrófilos abaixo de  $1.000 \text{ céls/mm}^3$ . Também em relação à hemoglobina, albumina e até mesmo protrombina, níveis menores poderiam ser tolerados, dependendo da clínica e de outros exames complementares. O manual do MS está em processo de revisão e é possível que alguns destes parâmetros sejam alterados (comunicação pessoal: RABELLO, 2007).

No Brasil, é escassa a informação sobre os aspectos evolutivos e os determinantes de morbidade e letalidade da leishmaniose visceral, inclusive na população pediátrica.

Alguns estudos nacionais abordaram os aspectos clínicos possivelmente relacionados ao prognóstico da LV em crianças, com faixas etárias diversas, porém compreendidas entre zero a 15 anos. Casuísticas expressivas de áreas endêmicas foram avaliadas por Rey et al. (2005) no Ceará, totalizando 450 crianças, Queiroz et al. (2004) em Pernambuco, com 431 pacientes e Pedrosa et al. (2004) no estado de Alagoas, com

530 indivíduos, todos trabalhos apresentando letalidade elevada, de 8,7%, 10,2% e 12,6%, respectivamente. Estudos também foram elaborados em áreas não endêmicas, com número menor de crianças, realizados por Pastorino et al. (2002) em São Paulo e Campos (1995) em Brasília, ambos com amostra pouco menor do que 80 pacientes. A letalidade encontrada por esses autores também foi maior que a relatada pela literatura mundial, sendo 6,4% para o primeiro e 9,3% para o segundo. Esses autores destacam a importância da suspeição diagnóstica de LV nessas localidades, especialmente se os pacientes forem procedentes da Bahia, Piauí, Minas Gerais e Goiás. Os autores destacaram como fatores relacionados à gravidade, infecção secundária, hemorragia, icterícia, desnutrição, baixa idade. Rey et al. (2005) definiram a força das associações, destacando sangramentos (OR = 7,22) e icterícia (OR = 3,76), seguidos por edema e infecção, ambos com OR = 3,34 e desnutrição (OR = 2,04). As causas diretas de óbitos também se mostraram semelhantes nos trabalhos citados com outros da literatura internacional, como infecção, hemorragia, insuficiência hepática e alterações cardíacas.

Cascio et al (2002), na Itália, analisaram retrospectivamente 111 crianças internadas em hospital na Sicília, entre 1980 a 2000, e mesmo que seu grupo de estudo apresentasse a menor média de idade em comparação com as demais casuísticas revistas (1,7 anos), não foram registrados óbitos. Vários fatores possivelmente contribuíram para a ausência de letalidade, como melhor nível sócio-econômico, facilidade de acesso ao sistema de saúde, menor tempo até o diagnóstico, que foi de duas semanas, inferior ao de seis, oito ou até mesmo 24 semanas relatados pelos autores brasileiros (PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ et al., 2004; REY et al., 2005).

Em Minas Gerais, nos anos de 2001 a 2005, foram notificados, na faixa etária de zero a 14 anos, 959 casos de calazar, resultando em 45 óbitos. Em Belo Horizonte, considerando-se os mesmos parâmetros, foram notificados 394 casos de LV, sendo que 20 desses pacientes faleceram (MS, 2007b)

Concluindo, alguns aspectos têm sido apontados como possíveis causas da elevada letalidade da doença, como a possível demora do reconhecimento da doença e seu diagnóstico, as diferenças em virulência das cepas, o aumento do número de casos de co-infecção *Leishmania*/HIV e a toxicidade dos medicamentos. Este estudo pretende contribuir para a redução dessa lacuna do conhecimento, buscando identificar os fatores associados à evolução da LV, pela revisão da casuística de crianças hospitalizadas em centro de referência, diagnóstico e tratamento de doenças infecto-contagiosas de Minas Gerais.

## **2. OBJETIVOS**

## **2- OBJETIVOS**

### ***Objetivo geral***

- Descrever aspectos sócio-demográficos, clínicos, laboratoriais e evolutivos da leishmaniose visceral em centro de referência do estado de Minas Gerais, no período de 2001 a 2005.

### **Objetivos específicos**

- Descrever apresentação e evolução clínica, métodos de definição diagnóstica e opções terapêuticas durante a internação;

- Analisar possíveis variáveis da apresentação clínico-laboratorial associados à evolução satisfatória ou insatisfatória;

- Analisar os fatores associados à evolução da LV com os descritos em estudos pediátricos e comparar com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde como sinais de alerta, gravidade e indicadores de internação.



### **3. METODOLOGIA**

### 3- METODOLOGIA

#### 3.1 Delineamento e local do estudo

Trata-se de estudo retrospectivo de 250 crianças com o diagnóstico de LV, internados no Centro Geral de Pediatria (CGP)-Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2005. Essa fundação foi criada em 1977 e atualmente mantém uma rede de 20 unidades assistenciais que prestam atendimento médico-hospitalar à população de todo estado.

O CGP, fundado em 1982, localiza-se em Belo Horizonte e é a única unidade pública de Minas Gerais que se dedica exclusivamente ao atendimento infantil, compreendendo a faixa etária de zero a 13 anos. Nele são realizadas mais de 100.000 consultas por ano, sendo encaminhados para internação cerca de 10.500 pacientes. Possui 181 leitos e estrutura ambulatorial para atender 400 consultas/dia, em urgências/emergências clínica, pediatria geral, pacientes com necessidade de cuidados terciários, servindo como referência para todo estado para crianças com doenças infecto-contagiosas e parasitárias.

#### 3.2 Definições

##### **Criança**

A definição de criança utilizada neste estudo, foi a estabelecida pela Lei nº 8.069 de 13 de Julho de 1.990, que instituiu o Estatuto da Criança e do Adolescente definindo no art.2: “*Considera-se criança, para os efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquela entre doze e dezoito anos de idade*”. Nesta pesquisa foram incluídos pacientes menores de 12 anos.

##### **Casos de leishmaniose visceral**

No presente estudo, foi considerado caso de LV o paciente que preencheu pelo menos um dos seguintes critérios:

- Pacientes com soro reativo na reação de imunofluorescência indireta (RIFI  $\geq$  1:40 até o ano de 2004 e  $\geq$  1:80 a partir de 2005) para leishmaniose e que apresentaram manifestações clínico-laboratoriais compatíveis com a doença (febre, hepatomegalia, esplenomegalia; citopenia, anemia, plaquetopenia)
- Pacientes com diagnóstico parasitológico (identificação da *Leishmania* spp. no exame direto) através do aspirado de medula óssea ou da biópsia de outros órgãos.

**Recidiva**

Foi considerada recidiva de LV, quando o paciente apresentou dados clínico-laboratoriais compatíveis com LV até 12 meses após tratamento específico e cura clínica (MS, 2003).

**Desnutrido grave**

Foi considerado desnutrido grave aquele paciente com *score Z* (peso/ idade) menor que - 2 desvios-padrão (DP) e/ou presença de edema ao exame clínico e/ou albumina menor que 2,0 g/dL.

**3.3 Prontuário**

A busca dos prontuários foi guiada através de catálogos no Serviço de Arquivo Médico-Hospitalares (SAME). Os dados foram obtidos através da análise minuciosa dos prontuários, sendo coletados pelo autor através de ficha clínica padronizada, contendo identificação do paciente, dados demográficos, evolução clínica e exames complementares. As informações foram registradas em formulário semi-estruturado antes de serem transferidos para o banco de dados (Apêndice 1).

**Metodologia geral para preenchimento**

Informações relacionadas à LV relatada pelos responsáveis pela criança ou pelo médico assistente, foram registradas em campos fechados, com três alternativas de resposta:

- 1- sim, se foi relatado o sintoma/sinal em questão;
- 2- não, se foi negado o sintoma/sinal em questão;
- 9- ignorado, se não havia registro desse sintoma/sinal.

**Dados demográficos e de identificação**

Foram registrados inicialmente o número identificador do prontuário e a data da internação, ou seja, quando ocorreu o diagnóstico e/ou o tratamento do primeiro episódio da LV. Posteriormente, através do prontuário, foi obtido o nome do paciente, datas de nascimento e de alta hospitalar. Através da subtração da data da admissão pela de nascimento foi calculada a idade dos pacientes em meses. A procedência foi categorizada em: 1- Belo Horizonte, 2- Região Metropolitana de Belo Horizonte, 3- Interior de Minas Gerais e 4- Outros estados.

### ***Dados do exame clínico***

Dados da entrevista foram registrados no período da admissão. Foram obtidas informações do exame físico nesse momento e em mais dois períodos. O primeiro período traz dados da história natural da LV, permitindo identificar sua apresentação sem influência de medidas terapêuticas específicas. O segundo período foi compreendido entre o quinto e o décimo dia após início do tratamento específico para calazar. Esse tempo foi escolhido devido à melhora que os pacientes usualmente experimentam na primeira semana de tratamento. O último período foi relativo ao momento da alta hospitalar ou óbito, fornecendo dados clínicos após o maior tempo de intervenção terapêutica, não coincidindo, na maioria dos casos, com o final do tratamento.

### ***Variáveis***

#### ***Anamnese***

As variáveis investigadas foram: tempo de início dos sintomas, febre, prostração, desidratação, palidez, icterícia, emagrecimento, edema, hiporexia, tosse, diarreia, vômitos, distensão ou dor abdominal, hemorragia e linfadenomegalia.

#### ***Exame físico***

Os sinais investigados foram: febre, prostração, desidratação, palidez, icterícia, alteração da perfusão capilar periférica, emagrecimento, edema, hemorragia, alteração do aparelho respiratório ou cardiovascular, medida do fígado e do baço, linfadenomegalia.

### ***Exames laboratoriais***

#### ***Específicos para leishmaniose visceral***

Os exames de diagnóstico sorológico para LV foram realizados pelo Centro de Referência em Leishmaniose do CPqRR, sendo a RIFI realizada por atividade de rotina segundo a técnica de Disch et al. (2004). Foram considerados positivos os títulos iguais ou superiores a 1:40 até 2004 e após 2005 valores maiores ou iguais a 1:80, de acordo com as normas do MS.

A análise dos aspirados de medula óssea foi realizada por hematologista vinculada ao Hemominas, que presta acessoria ao CGP- FHEMIG.

#### ***Inespecíficos***

Os exames complementares foram realizados no laboratório do CGP- FHEMIG, sendo analisados em três momentos, à admissão, entre o quinto e o décimo dia de tratamento específico e à alta ou óbito.

Foram avaliados: hemograma (dados quantitativos da série vermelha, branca e plaquetária), proteínas totais e frações, marcadores de lesão hepática (ALT, AST, bilirrubinas), escórias renais (uréia e creatinina), coagulograma, amilase, proteína C reativa e finalmente, o eletrocardiograma (ECG).

### **Tratamento**

#### **Específico para leishmaniose visceral**

Em relação ao tratamento específico para calazar foram avaliadas as razões para não utilizar antimoniato (Glucantime®) como droga de primeira escolha, total de dias administrado durante a internação e o tempo total preconizado após a alta hospitalar. A avaliação dos efeitos adversos mais importantes do antimoniato e da anfotericina B foram pesquisados e finalmente, os motivos para substituição do medicamento inicial.

#### **Suporte terapêutico para complicações**

Foi avaliada a necessidade de tratamento complementar através de transfusão de derivados sanguíneos, suplemento de oxigênio, uso de broncodilatadores, corticóides, antimicrobianos, suporte hemodinâmico, assim como necessidade de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

### **3.4 Delineamento da pesquisa**

#### **Crítérios de inclusão**

Casos de leishmaniose visceral em menores de 12 anos.

#### **Crítérios de exclusão**

Crianças que tiveram internações em outros serviços, vindo para o CGP-FHEMIG a partir da primeira ou mais recidivas.

#### **Parâmetros hematológicos e bioquímicos**

**Anemia** foi definida pelos níveis de hemoglobina menores do que 10g/dL, **leucopenia** pela leucometria menor do que 5.000 céls/mm<sup>3</sup>, **plaquetopenia** pelos níveis de plaquetas menores do que 150.000 U/mm<sup>3</sup>, **linfopenia** pela contagem de linfócitos totais menor do que 1.000 céls/mm<sup>3</sup>, **hipergamaglobulinemia** pelos valores de globulinas maiores do que 3,0 g/dL, **hipoalbuminemia** pela dosagem de albumina menor do que 3,5 g/dL e **hiperbilirrubinemia** pelos valores de bilirrubinas totais maiores do que 1,2 mg/dL. Foi considerada **pancitopenia** a associação de anemia, leucopenia e plaquetopenia. **Microcitose** e **hipocrômia** quando o volume corpuscular médio era

menor do que 76 fl e a concentração de hemoglobina corpuscular média menor do que 33 g/dL, respectivamente. **Hipopotassemia** e **hipomagnessemia** quando a dosagem de potássio sérico era menor do que 3,5 mEq/L e de magnésio menor do que 1,5 mEq/L, respectivamente (RAVEL, 1997).

### ***Evolução satisfatória e insatisfatória***

Os pacientes foram classificados em dois grupos, indivíduos que evoluíram de forma satisfatória e insatisfatória. Nesse último, foram consideradas aquelas crianças que apresentaram pelo menos um dos seguintes fatores: sepse, pneumonia ou infecção urinária e/ou qualquer tipo de hemorragia, com exceção de epistaxe, e/ou contagem de neutrófilos totais menor do que 500 céls/mm<sup>3</sup>. Os demais indivíduos foram classificados no grupo de evolução satisfatória. O grupo com evolução insatisfatória foi subdividido em insatisfatória 1, quando os óbitos foram incluídos e insatisfatória 2 quando esses foram excluídos. Os pacientes foram avaliados em relação aos parâmetros clínico-laboratoriais à admissão, após 5 a 10 dias de tratamento específico para LV e a alta hospitalar ou óbito, sendo realizadas comparações evolutivas entre pacientes do mesmo grupo, assim como entre os grupos.

### ***Crítérios de elegibilidade***

Foram considerados elegíveis para a pesquisa os pacientes com o diagnóstico de LV admitidos no CGP-FHEMIG de janeiro de 2001 a dezembro de 2005.

Considerando-se os critérios de elegibilidade, dos 259 prontuários avaliados, nove foram excluídos, pois três pacientes haviam sido primariamente tratados em outros hospitais e os outros seis tinham idade superior a 12 anos, permanecendo 250 crianças para análise final.

### **3.5 Tratamento estatístico**

As variáveis categóricas foram descritas quanto à frequência relativa e intervalos de confiança (IC). As variáveis contínuas foram descritas através de medidas de tendência central e de dispersão segundo a distribuição dos dados: média e desvio padrão (DP) para variáveis de distribuição normal e mediana para variáveis de distribuição não normal.

O Teste de Bartlett e a inspeção visual de histogramas de distribuição foram utilizados para testarem a normalidade na distribuição dos dados contínuos.

A associação univariada entre a ocorrência e o tipo de evolução (satisfatória ou insatisfatória), ou seja, desfecho primário e variáveis categóricas foram avaliadas através

do teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com correção de *Yates* ou teste exato de *Fisher*, quando o valor esperado era menor do que 5 em uma ou mais caselas da tabela 2x2. Foi calculado o risco relativo e o intervalo de IC 95% como medida da magnitude do efeito univariado de cada variável categórica no risco de ocorrência do desfecho. Os dados contínuos foram comparados através do teste *t* de *Student* para variáveis de distribuição normal ou do teste de *Kruskal Wallis (KW)* para dados de distribuição não normal. As mudanças nos valores de variáveis contínuas através dos tempos foram comparadas através do teste *t* de *Student* para amostras pareadas em caso de distribuições normais e o teste de *Kruskal Wallis (KW)* para distribuições não normais.

O programa Epi Info (versão 6.04, Centers for Disease Control, Atlanta, Geórgia, Estados Unidos da América) foi utilizado para confecção do banco de dados, comparação de médias e medianas, cálculo dos intervalos de confiança e dos riscos relativos.

A avaliação Nutricional foi efetuada através do Epi Info utilizando seu aplicativo Epinut, que tem como padrão de referência a curva NCHS (National Center of Health Statistics).

### **3.6 Aspectos éticos**

Os aspectos éticos da pesquisa seguiram os princípios da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas René Rachou- Fiocruz, ao Comitê de Ética em Pesquisas do Centro Geral de Pediatria- FHEMIG e à Câmara Departamental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Todos emitiram pareceres favoráveis, sem ressalvas para a execução da pesquisa.

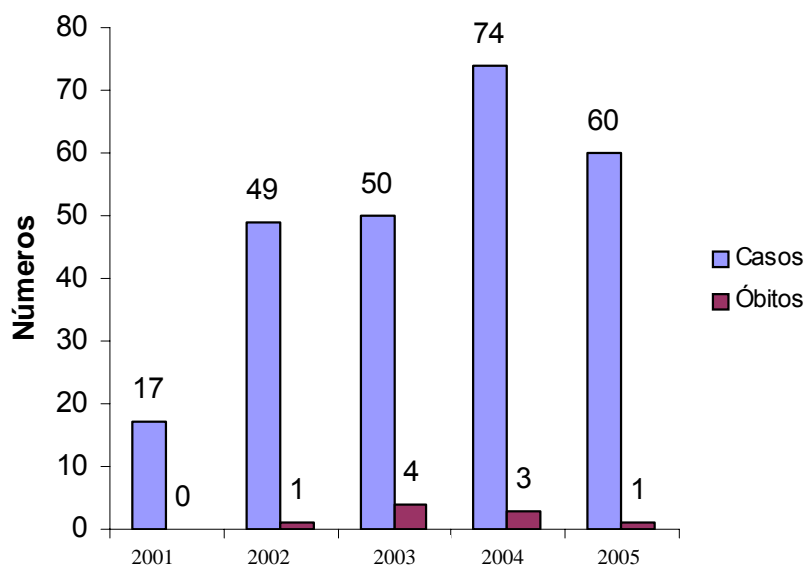
## **4. RESULTADOS**



## 4- RESULTADOS

### 4.1 Variáveis da entrevista, exame físico e exames complementares à admissão

A distribuição dos casos e óbitos ao longo dos anos está representada na figura 1. O maior número de casos ocorreu no ano de 2004 e a maior letalidade foi observada em 2003.



**Fig.1** Distribuição anual de casos e óbitos em crianças internadas por leishmaniose visceral no CGP- FHEMIG, 2001-2005

A idade média foi de quatro anos, variando de 3,6 meses a 11,6 anos, onde os menores de cinco anos representaram 71,2% dos casos e 9,2% das crianças eram menores de um ano. Em relação ao gênero, 52% das crianças eram do sexo masculino.

A maioria dos pacientes procedia de Belo Horizonte (39,6%) ou região metropolitana de BH (47,2%), o restante do interior de Minas Gerais (12,8%) e apenas um paciente do estado da Bahia.

Vinte oito pacientes apresentavam algum tipo de co-morbidade segundo relato dos responsáveis: asma (21), paralisia cerebral (2), drepanocitose, esquistossomose, hepatite C, toxoplasmose congênita e doenças de Von Willebrand.

O tempo de início dos sintomas até a hospitalização variou de dois a 300 dias, com mediana de 17,5 dias e média de 30,6 dias (DP= 38), sendo que 80% dos casos relataram aparecimento de sintomatologia por período igual ou menor do que 30 dias. A média do tempo de internação foi de 15,4 dias (DP  $\pm$  9,5), variando de dois a 81 dias, sendo que 59,3% dos pacientes, excluindo-se os óbitos, receberam alta com menos de duas semanas e 32,4% com 10 dias ou menos.

Na tab. 1 são listados os sintomas referidos pelos familiares, com destaque para: febre (98,8%), hiporexia (52,8%), distensão abdominal (44,8%) e prostração (42,4%). Entre os sinais apresentados à admissão, os mais freqüentes foram: esplenomegalia (98,4%), hepatomegalia (97,2%) e palidez (94,0%). Em relação à situação nutricional, verificou-se desnutrição grave em 76 pacientes (30,4%). Visceromegalia foi achado freqüente, com média da hepatimetria de 4,3 cm (DP  $\pm$  2,0 cm), variando de 0,5 a 10,0 cm. A dimensão do baço variou de 0,5 a 20 cm, com média de 6,4 cm (DP  $\pm$  3,4 cm). O fígado não foi palpado em sete pacientes, o baço em dois e, em outros dois, não foi possível recuperar a informação referente ao tamanho do baço.

Precedendo o tratamento, a maioria dos pacientes apresentava alterações hematológicas: hemoglobina entre 7 e 10 g/dL em 52,8% e menor do que 7 g/dL em 39,2%, anemia microcítica e hipocrômica em 53,6%; contagem de plaquetas entre 50.000 e 150.000 U/mm<sup>3</sup> em 65,6% e menor do que 50.000 U/mm<sup>3</sup> em 20,8%; leucócitos totais entre 1.000 e 5.000 céls/mm<sup>3</sup> em 77,6% e menor do que 1.000 céls/mm<sup>3</sup> em 0,8%. Somente 6,8% (17 pacientes) apresentaram neutropenia grave (neutrófilos totais < 500 céls/mm<sup>3</sup>). Pancitopenia foi observada em 66,8% dos pacientes no momento da admissão. Os exames bioquímicos foram solicitados com menor freqüência. Albumina sérica entre 2,5 g/dL e 3,5 g/dL foi observada em 43,3% das crianças e 53,2% delas apresentaram menos que 2,5 g/dL. Apenas 9,7% dos pacientes (22/226) apresentaram AST dentro dos valores de referência, em relação à ALT, 30,7% (69/225) ficaram compreendidos nesse intervalo. Em 20,8% e 10,7% dos pacientes com exames disponíveis, os valores de AST e ALT, respectivamente, superaram cinco vezes o valor de referência. Registrou-se alteração dos valores de referência de bilirrubina total em 13,5% (15/111), de fosfatase alcalina em 60,3% (85/141) e de coagulograma em 66,0% (70/106) das crianças. Considerando-se as provas de função renal e de amilase, a maioria estava dentro da normalidade. Os dados hematológicos e as principais parâmetros bioquímicos referentes à admissão dos pacientes são apresentados nas tab. 1 e 2.

**Tabela 1** – Manifestações clínicas e aspectos laboratoriais iniciais dos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Anamnese                         | % (N)      | Sinais                        | % (N)      | Parâmetros Laboratoriais           | % (N)      | Nº de dados válidos |
|----------------------------------|------------|-------------------------------|------------|------------------------------------|------------|---------------------|
| Febre                            | 98,8 (247) | Esplenomegalia                | 98,4 (246) | Anemia                             | 93,6 (236) | 250                 |
| Hiporexia                        | 52,8 (132) | Hepatomegalia                 | 97,2 (243) | Microcitose                        | 76,7 (191) | 249                 |
| Distensão abdominal              | 44,8 (112) | Palidez                       | 94,0 (235) | Hipocromia                         | 71,1 (177) | 249                 |
| Prostração                       | 42,4(106)  | Alteração do ACV <sup>4</sup> | 29,2 (73)  | Leucopenia                         | 78,4 (196) | 250                 |
| Dor Abdominal                    | 28,4 (71)  | Febre                         | 28,8 (72)  | Neutropenia                        | 33,6 (84)  | 250                 |
| Emagrecimento                    | 26,4 (66)  | Prostração                    | 25,6 (64)  | Plaquetopenia                      | 86,4 (216) | 249                 |
| Tosse                            | 24,0 (60)  | Adenomegalia                  | 17,2 (43)  | Linfopenia                         | 14,8 (37)  | 250                 |
| Vômitos                          | 23,6 (59)  | Edema                         | 13,6 (34)  | Hipergamaglobulinemia              | 92,6 (137) | 148                 |
| Palidez                          | 12,4 (31)  | Emagrecimento                 | 8,8 (22)   | Hipoalbuminemia                    | 88,0 (139) | 158                 |
| Edema                            | 10,8 (27)  | Alteração do AR <sup>5</sup>  | 5,6 (14)   | Hiperbilirrubinemia                | 13,5 (15)  | 111                 |
| Diarréia                         | 10,8 (27)  | Icterícia                     | 5,2 (13)   | Elevação AST <sup>7</sup>          | 90,3 (204) | 226                 |
| Hemorragia <sup>1</sup>          | 7,2 (18)   | Hemorragia <sup>6</sup>       | 4,8 (12)   | Elevação ALT <sup>7</sup>          | 69,3 (156) | 225                 |
| Músculo-esquelético <sup>2</sup> | 7,2 (18)   | Desidratação                  | 2,4 (6)    | Elevação fosfatase <sup>7</sup>    | 60,3 (85)  | 141                 |
| Icterícia                        | 2,8 (7)    | Má perfusão periférica        | 1,2 (3)    | Atividade protrombina <sup>8</sup> | 67,9 (72)  | 106                 |
| Outros <sup>3</sup>              | 15,2 (38)  |                               |            |                                    |            |                     |

1- Hemorragia: pele/mucosa (14 pacientes), aparelho respiratório (1 paciente), trato gastrointestinal (1 paciente), trato gênito-urinário (3 pacientes).

2- Dor em membros inferiores, astenia, mialgia, artralgia.

3- Cefaléia, dispnéia, otalgia, adenomegalia, calafrio, dor torácica, irritabilidade, náusea.

4- ACV: aparelho cardiovascular: taquicardia, sopros cardíacos, pulsos periféricos alterados.

5- AR: aparelho respiratório: taquipnéia, dispnéia, sibilos, crepitações.

6- Hemorragia: pele/mucosa (11 pacientes), aparelho gênito-urinário (1 paciente).

7- Maior que os valores de referência.

8- Menor do que 70%.

**Tabela 2** – Dados hematológicos e principais parâmetros bioquímicas à admissão dos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Exames laboratoriais                       | Média ( $\pm$ DP)      | Mínimo - Máximo | N <sup>o</sup> de dados válidos |
|--|------------------------|-----------------|---------------------------------|
| Hemoglobina (g/dL)                         | 7,3 ( $\pm$ 1,7)       | 2,1 – 12,3      | 250                             |
| VCM (fl)                                   | 70,4 ( $\pm$ 7,0)      | 50,4 – 84,0     | 249                             |
| CHCM (g/dL)                                | 31,9 ( $\pm$ 1,6)      | 25,5 – 36,5     | 249                             |
| Leucócitos totais (cél/s/mm <sup>3</sup> ) | 3.869 ( $\pm$ 2.273)   | 900 – 26.600    | 250                             |
| Linfócitos (cél/s/mm <sup>3</sup> )        | 2.220 ( $\pm$ 1.460)   | 230 – 15.960    | 250                             |
| Neutrófilos (cél/s/mm <sup>3</sup> )       | 1.479 ( $\pm$ 992)     | 170 – 9.310     | 250                             |
| Plaquetas (U/mm <sup>3</sup> )             | 94.353 ( $\pm$ 53.900) | 9.000 – 356.000 | 249                             |
| AST (mg/dL)                                | 234,0 ( $\pm$ 610,0)   | 12 – 7.081      | 226                             |
| ALT (mg/dL)                                | 106,0 ( $\pm$ 199)     | 9 – 1.958       | 225                             |
| Albumina (g/dL)                            | 2,3 ( $\pm$ 0,6)       | 0,7 – 4,5       | 158                             |
| Globulina (g/dL)                           | 4,8 ( $\pm$ 1,1)       | 2,4 – 9,1       | 148                             |
| Fosfatase alcalina (U/L)                   | 215,0 ( $\pm$ 172)     | 31 – 1.163      | 141                             |
| Creatinina (mg/dL)                         | 0,5 ( $\pm$ 0,2)       | 0,1 – 1,3       | 181                             |
| Atividade protrombina (%)                  | 59 ( $\pm$ 23)         | 6 – 100         | 106                             |
| Bilirrubina total (mg/dL)                  | 1,4 ( $\pm$ 3,0)       | 0,2 – 22,7      | 111                             |
| Proteína c reativa (mg/dL)                 | 134,4 ( $\pm$ 116,4)   | 0,5 – 821,9     | 211                             |

#### 4.2 Diagnóstico da leishmaniose visceral

A tab. 3 mostra a positividade dos exames diagnósticos para LV na casuística avaliada. Os 250 pacientes tiveram o diagnóstico de leishmaniose visceral confirmados por pelo menos um exame específico.

Dos 14 pacientes que não foram diagnosticados pela primeira RIFI, seis apresentaram segunda RIFI positiva, outros quatro tinham o diagnóstico prévio pela pesquisa do parasito em aspirado de medula óssea e nos seis restantes, a pesquisa do parasito foi positiva posteriormente. Apenas um paciente apresentou grande dificuldade de diagnóstico após a internação, pois a primeira RIFI foi negativa. Como a criança tinha apenas 3,5 meses e apresentava comprometimento hepático grave, foi realizada biópsia hepática para descartar outras doenças, sendo que esse exame foi positivo para *Leishmania* spp. No entanto, dois dias antes do resultado histológico, o valor da segunda RIFI foi positivo.

O diagnóstico foi obtido em 90,4% (224/250) dos pacientes apenas pela clínica, exames inespecíficos compatíveis e RIFI positiva para LV. A média para o diagnóstico foi de 3,6 dias após a internação.

**Tabela 3** – Positividade dos métodos diagnósticos para calazar nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| <b>Métodos laboratoriais</b> | <b>Positivo/exames solicitados</b> | <b>Positividade</b> |
|------------------------------|------------------------------------|---------------------|
| Aspirado de medula óssea     | 32/45 <sup>1</sup>                 | 71,1%               |
| RIFI primeira amostra        | 236/246 <sup>2</sup>               | 95,9%               |
| RIFI segunda amostra         | 15/22 <sup>3</sup>                 | 68,2%               |

1- O resultado da pesquisa de leishmânia na medula não estava disponível no prontuário de cinco pacientes.

2- Foram avaliados 248 pacientes com RIFI, porém não foi possível recuperar o resultado de dois, em cinco crianças o resultado foi negativo e inconclusivo em outras cinco.

3- Foram avaliados 22 pacientes com RIFI, porém o resultado foi negativo em duas crianças e cinco foram inconclusivo.

Eletrocardiograma pré-tratamento foi realizado em 220 pacientes (88,0%), e outro, para controle de tratamento em 166 (66,4%). Alteração do exame foi observada em apenas quatro pacientes, com alargamento do intervalo QT corrigido, um desses antes do início do tratamento específico, optando-se pela terapêutica nesses casos com anfotericina B.

### **4.3 Evolução geral**

#### **4.3.1 Tratamento específico para leishmaniose visceral**

O tempo médio para início da terapia específica para leishmaniose após a admissão foi de 3,5 dias. O tratamento inicial para LV foi a N-metil-glucamina (Glucantime®) em 241 pacientes (96,4%), com média de tempo de administração em regime hospitalar de 11,3 dias (1 a 33 dias) e o tempo total de prescrição de 20 a 40 dias, média de 28 dias. Apenas nove crianças (3,6%) iniciaram o tratamento com desoxicolato de anfotericina B. Os motivos para não se iniciar o tratamento com Glucantime® foram alterações hepáticas (aminotransferases elevadas ou hiperbilirrubinemia), renais (hematúria ou escórias renais elevadas) e baixa idade (um paciente com três e outro com oito meses).

Eventos adversos ocorreram em 31 pacientes, sendo a maior frequência associada ao uso de anfotericina B (52,4%), observação relevante devido ao fato que 91,2% (228/250) dos pacientes utilizaram apenas antimoniato. Destaque para hipopotassemia observada em 61,9% (13/21) dos pacientes tratados com anfotericina B (Tab. 4).

**Tabela 4-** Eventos adversos relacionados a administração das drogas leishmanicidas nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

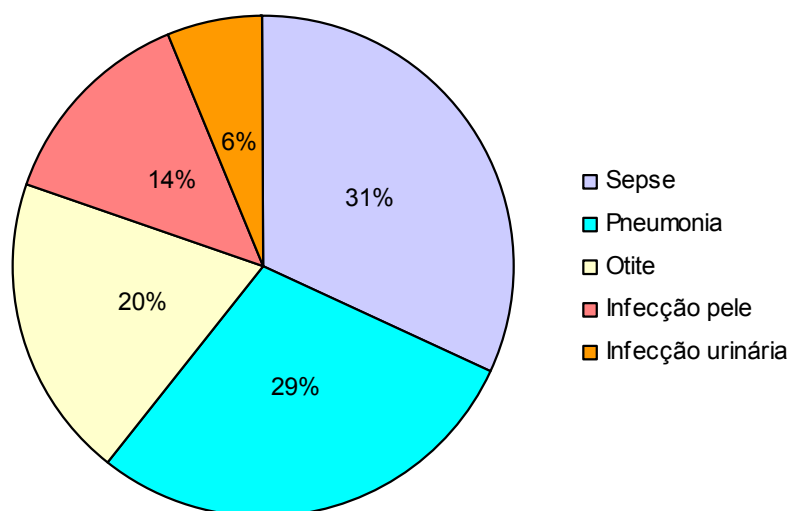
| Eventos adversos               | Nº de eventos |                |
|--------------------------------|---------------|----------------|
|                                | Glucantime®   | Anfotericina B |
| Mialgia/Artralgia              | 1             | 0              |
| Náuseas/Vômitos                | 2             | 0              |
| Elevação das aminotransferases | 1             | 0              |
| Elevação de escórias renais    | 0             | 1              |
| Elevação amilase/lipase        | 2             | 0              |
| Alterações cardíacas           | 6             | 0              |
| Reação à infusão da droga      | 3             | 3              |
| Hipopotassemia                 | 3             | 13             |
| Hipomagnesemia                 | 2             | 5              |
| Total                          | 20            | 22             |

Para 13 pacientes houve necessidade de troca de medicação inicial, sendo que para 12 o Glucantime® foi substituído pelo desoxicolato de anfotericina B. Um paciente que recebeu anfotericina B convencional como primeira escolha, precisou ter a medicação substituída por anfotericina B lipossomal. O tempo médio para mudança de medicamento foi de cinco dias, mínimo de dois e máximo de 30 dias, sendo essa média obtida pela exclusão do paciente com tempo máximo para substituição, que foi de 30 dias. As causas para substituição da medicação foram várias, sendo que apenas três pacientes apresentaram motivo único. Gravidade clínica, entendida como paciente instável do ponto de vista respiratório e/ou hemodinâmico (10), falha com tratamento anterior com Glucantime® (5), distúrbio da função hepática, ou seja, elevação das aminotransferases, bilirrubina ou anormalidades do coagulograma (6), alterações eletrocardiográficas, com prolongamento do intervalo QT corrigido (3), elevação de escórias renais (1) e baixa idade (1).

#### 4.3.2 Intercorrências clínicas e tratamento de suporte

Uma ou mais intercorrências ocorreram durante o tratamento de 144 pacientes (57,6%). Anemia descompensada foi o evento mais encontrado, acometendo 31,2% (78) dos pacientes, seguida por infecção com 23,2% (58), neutropênia febril com 22% (55), hemorragia com 16,4% (41), broncoespasmo com 15,2% (38) e insuficiência cardíaca com 4,8% (12). Dois pacientes apresentaram insuficiência hepática, apenas uma criança insuficiência renal e quatro tiveram crise convulsiva.

Em 23,2% das crianças (58/250) foi diagnosticado algum tipo de infecção bacteriana, sendo que em 13,8% (8/58) ocorreu acometimento de mais de um foco. Houve predomínio de sepse (36,2%) e pneumonia (32,8%), seguidas por infecções de vias aéreas superiores (22,4%), pele (15,5%) e, infecção urinária (6,9%) (Figura 2). Apenas nove pacientes apresentaram hemocultura positiva, sendo cinco por Gram negativos (*Acinetobacter*, *E.coli*, *Klebsiella sp.* e *Pseudomonas sp.*) e quatro por Gram positivos (*S.pneumoniae*, *S.aureus*).



**Fig. 2** Distribuição percentual de infecções nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP- FHEMIG, 2001- 2005.

Algum tipo de sangramento ocorreu em 43 (17,2%) pacientes. A transfusão de qualquer derivado sanguíneo foi necessária para 82 pacientes (32,8%). Concentrado de hemácias foi administrado para 78 pacientes (31,2%). Foram necessárias 22 (8,8%) transfusões de plaquetas e 23 (9,2%) de plasma.

Na tab. 5 são relacionados os suportes clínicos adicionais, sendo indicados para 55,6% (139) das crianças, destacando-se o uso de antimicrobianos, hemoderivados, broncodilatadores e diuréticos.

**Tabela 5** – Suporte clínico utilizado nos pacientes internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Suporte Clínico                      | Nº de eventos |
|--------------------------------------|---------------|
| Concentrado de hemácias              | 78            |
| Antibiótico para neutropênico febril | 54            |
| Broncodilatador                      | 50            |
| Antibiótico para infecção localizada | 46            |
| Diuréticos                           | 43            |
| Vitamina K                           | 32            |
| Suplemento de oxigênio               | 31            |
| Plasma                               | 23            |
| Concentrado de plaquetas             | 22            |
| Expansão com SF 0,9%                 | 18            |
| Reposição de potássio                | 16            |
| Aminas vasoativas                    | 15            |
| Digoxina                             | 7             |
| Reposição de magnésio                | 7             |
| Corticóide                           | 7             |
| Ranitidina                           | 7             |

Alguns pacientes precisaram receber albumina, anticonvulsivantes, lactulose e neomicina, porém em frequência menor do que sete eventos.

O tempo médio para regressão da febre após o início do tratamento foi de 5,6 dias ( $DP \pm 3,8$  dias), variando de um a 26 dias, sendo que 72,3% (154/213) dos pacientes estavam afebris com menos de sete dias. Foram excluídos dessa análise, 17 pacientes que se encontravam afebris antes do início do tratamento, 11 pacientes que receberam alta com febre e nove pacientes que faleceram.

#### 4.3.3 Recidivas

Cinco pacientes preencheram os critérios para diagnóstico de recidiva, todos com recidiva única dentro do período avaliado. O intervalo entre as reinternações variou de 14 dias a 10 meses. Os cinco pacientes eram do sexo masculino, com idade média de três anos (um ano e seis meses a cinco anos e nove meses). Os principais sinais e sintomas registrados à admissão foram semelhantes aos dos pacientes com primo-infecção. Apenas um paciente apresentou escore Z (peso/idade) menor que  $-2 DP$  ( $-2,34 DP$ ), além disso, no prontuário dessa mesma criança havia o relato de edema. Todos apresentavam hemoglobina menor do que 10 g/dL, no entanto, apenas um com nível inferior a 7 g/dL. Plaquetopenia foi detectada em três crianças. Nenhum paciente



apresentou neutrófilos totais abaixo de 1.000 céls/mm<sup>3</sup> e apenas um foi considerado leucopênico (4.300 céls/mm<sup>3</sup>). Todos receberam Glucantime® como tratamento inicial no primeiro episódio da doença e quatro reiniciaram o tratamento da recidiva com o antimoniato e apenas um com desoxicolato de anfotericina B. Duas crianças que estavam recebendo tratamento com Glucantime® tiveram alterado o esquema terapêutico, uma pelo acréscimo de alopurinol e a outra pela substituição por anfotericina B, ambas com a justificativa de falha terapêutica. Nenhum desses pacientes evoluiu para o óbito e eles não apresentaram critérios na primeira internação para serem incluídos como pacientes com evolução insatisfatória.

#### 4.3.4 Óbitos

Nove pacientes (3,6%) evoluíram para o óbito, com idade média de dois anos. Três apresentavam asma como doença de base. Um paciente procedia do interior do estado, o restante era de BH ou da RMBH. Os pacientes faleceram, em média, após 15 dias de internação (5 a 32 dias). Nenhuma dessas crianças apresentou escore Z (peso/idade) menor que - 2 DP.

À admissão, foi evidenciado sangramento em três pacientes, edema em seis, icterícia em três e hepatoesplenomegalia em todos. Hepatimetria variou de 4 a 10 cm (média 6,1 cm) e o baço de 4 a 14 cm (média 7,4 cm). Foram detectadas as seguintes alterações hematológicas: 77,8% com hemoglobina menor do que 7 g/dL e plaquetas menor do que 50.000 U/mm<sup>3</sup>, 66,6% com leucócitos totais menores ou iguais a 3.000 céls/mm<sup>3</sup> e 88,9% com neutrófilos totais inferiores a 1.000 céls/mm<sup>3</sup>. Sete pacientes tinham AST maior que sete vezes o valor de referência. Quanto a ALT, apenas quatro pacientes apresentaram valores superiores a cinco vezes o valor de referência. Bilirrubina total encontrava-se alterada em cinco pacientes, fosfatase alcalina em seis. Dos sete coagulogramas solicitados à internação, todos estavam alterados. Glucantime® foi o medicamento utilizado como primeira escolha em seis desses pacientes, no entanto, para quatro o medicamento foi substituído para desoxicolato de anfotericina B, por motivos diversos: a) gravidade do quadro clínico (4), entendido como instabilidade respiratória e/ou hemodinâmica, b) falha terapêutica (3), representada pela não resposta entre cinco a sete dias de tratamento com Glucantime®, c) elevação de aminotransferases (2) e d) alteração eletrocardiográfica (1). Os outros três pacientes iniciaram tratamento com desoxicolato de anfotericina B: a) gravidade clínica (3), b) aminotransferases elevadas (3), c) escórias renais elevadas (1). Houve relato de sepse em sete pacientes que evoluíram para óbito e em oito, a palavra choque constava no atestado de óbito como choque séptico (5), choque refratário (1) e choque sem especificação (2). Em três, foi

citado algum termo referente à hemorragia: distúrbio de coagulação (1), hemorragia (1), coagulação intravascular disseminada (1). Insuficiência hepática foi descrita em apenas um paciente, assim como desnutrição, ascaridíase e insuficiência cardíaca congestiva. Como causa final de falecimento foram mencionadas três causas: falência de múltiplos órgãos (6), choque (2) e insuficiência cardíaca congestiva (1).

#### **4.4 Comparação entre os pacientes que evoluíram de forma satisfatória e insatisfatória**

Na tentativa de se criar um *score* preditor para avaliar aqueles pacientes com possibilidade de evoluir de forma insatisfatória, foram avaliados vários quesitos como: tempo para diagnóstico e início do tratamento, informações dos responsáveis, alterações ao exame físico, intercorrências durante internação, parâmetros laboratoriais e necessidade de tratamento suportivo.

##### **4.4.1 Início dos sintomas, tempo para diagnóstico, início do tratamento específico e tempo de internação**

Houve diferença em relação ao tempo de doença antes da internação. O grupo com evolução satisfatória apresentou mediana de 15 dias (variando de 2 a 300 dias) e insatisfatória mediana de 21 dias (variando de 2 a 180 dias), sendo esse achado estatisticamente significativo (KW= 4,34;  $p= 0,0373$ ). No entanto, após a internação, não ocorreu diferença de tempo de diagnóstico e início do tratamento específico, pois ambos apresentaram média de três dias para realização do diagnóstico ( $p= 0,9733$ ; KW= 0,0001), e pacientes com evolução insatisfatória iniciaram a medicação em média após 3,9 dias de internação e o grupo de evolução satisfatória após 3,3 dias ( $p= 0,4185$ ; KW= 0,64). Os pacientes com evolução insatisfatória apresentaram mediana de permanência hospitalar de 23,5 dias contra 12,0 dias do grupo com evolução satisfatória (KW= 54,53;  $p= 0,0000$ )

##### **4.4.2 Aspectos clínicos à admissão**

As frequências das manifestações clínicas em todos os pacientes, estratificadas entre crianças com evolução satisfatória e insatisfatória, estão mostradas nas tab. 6 e 7. A comparação entre os grupos foi feita utilizando o teste do  $X^2$  ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Algumas informações fornecidas pelos pais foram associadas com maior chance de evolução insatisfatória como: idade menor que 18 meses, icterícia, edema e hemorragia. Outras tiveram associação significativa como fatores de proteção: proceder de Belo Horizonte ou da RMBH e apresentar dor abdominal. Ao exame clínico admissional, houve maior chance de apresentar evolução insatisfatória aquele paciente

que manifestasse sinais de desidratação, má perfusão capilar periférica, icterícia, edema, hemorragia, alteração do aparelho respiratório e fígado maior que 4,5 cm. Após início do tratamento, evolução insatisfatória esteve associada a demorar tempo superior a sete dias para ficar afebril, retorno da febre após ter ficado cinco dias afebril e ter mais de 13 dias de internação.

**Tabela 6** – Associação de variáveis clínico-demográficas relatada pelos responsáveis dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Evolução            |             |                |              |      |              |                |
|---------------------|-------------|----------------|--------------|------|--------------|----------------|
| Variáveis           | Categoria   | Insatisfatória | Satisfatória | RR   | IC 95%       | p <sup>1</sup> |
| <u>Idade</u>        | ≤ 6         | 3              | 4            | 1,65 | 0,68 a 3,99  | 0,3848         |
| (meses)             | ≥ 6         | 63             | 180          |      |              |                |
|                     | < 12*       | 10             | 13           | 1,76 | 1,05 a 2,96  | 0,0889         |
|                     | ≥ 12        | 56             | 171          |      |              |                |
|                     | < 18        | 23             | 27           | 2,14 | 1,43 a 3,19  | <b>0,0009</b>  |
|                     | ≥ 18        | 43             | 157          |      |              |                |
| Procedência         | BH e RMBH   | 52             | 165          | 0,56 | 0,36 a 0,90  | <b>0,0424</b>  |
|                     | Interior/OE | 14             | 19           |      |              |                |
| <u>Início dos</u>   | > 20        | 35             | 72           | 1,54 | 1,01 a 2,33  | 0,0598         |
| <u>sintomas</u>     | ≤ 20        | 30             | 111          |      |              |                |
| (dias)              | > 40        | 18             | 29           | 1,64 | 1,05 a 2,55  | 0,0563         |
|                     | ≤ 40        | 47             | 154          |      |              |                |
|                     | > 60*       | 8              | 16           | 1,31 | 0,71 a 2,41  | 0,5547         |
|                     | ≤ 60        | 57             | 167          |      |              |                |
| <u>Co-morbidade</u> | SIM         | 10             | 19           | 1,35 | 0,78 a 2,35  | 0,4232         |
|                     | NÃO         | 52             | 152          |      |              |                |
| Prostração          | SIM         | 32             | 74           | 1,28 | 0,85 a 1,93  | 0,3073         |
|                     | NÃO         | 34             | 110          |      |              |                |
| Emagrecido          | SIM         | 16             | 50           | 0,89 | 0,55 a 1,45  | 0,7636         |
|                     | NÃO         | 50             | 134          |      |              |                |
| Hiporexia           | SIM         | 32             | 100          | 0,84 | 0,56 a 1,27  | 0,4998         |
|                     | NÃO         | 34             | 84           |      |              |                |
| Distensão           | SIM         | 32             | 80           | 1,16 | 0,77 a 1,75  | 0,5772         |
| abdominal           | NÃO         | 34             | 104          |      |              |                |
| Tosse               | SIM         | 21             | 39           | 1,48 | 0,96 a 2,27  | 0,1175         |
|                     | NÃO         | 45             | 145          |      |              |                |
| <u>Icterícia</u>    | SIM         | 5              | 2            | 2,85 | 1,70 a 4,77  | <b>0,0151</b>  |
|                     | NÃO         | 61             | 182          |      |              |                |
| <u>Edema</u>        | SIM         | 15             | 12           | 2,43 | 1,60 a 3,68  | <b>0,0007</b>  |
|                     | NÃO         | 51             | 172          |      |              |                |
| Dor abdominal       | SIM         | 11             | 60           | 0,50 | 0,28 a 0,91  | <b>0,0212</b>  |
|                     | NÃO         | 55             | 124          |      |              |                |
| <u>Hemorragia</u>   | SIM         | 10             | 8            | 2,30 | 1,44 a 3,69  | <b>0,0094</b>  |
|                     | NÃO         | 56             | 176          |      |              |                |
| <u>Vômitos</u>      | SIM*        | 16             | 43           | 1,04 | 0,64 a 1,68  | 0,9795         |
|                     | NÃO         | 50             | 141          |      |              |                |
| <u>Diarréia</u>     | SIM*        | 10             | 17           | 1,47 | 0,86 a 2,53  | 0,2729         |
|                     | NÃO         | 56             | 167          |      |              |                |
| Palidez             | SIM         | 65             | 170          | 4,15 | 0,62 a 27,87 | 0,1260         |
|                     | NÃO         | 1              | 14           |      |              |                |

Obs.: 1- Foram utilizados o teste do  $\chi^2$  ou de Fisher, para amostra reduzida (valor esperado menor do que 5 em uma ou mais caselas)

2- Variáveis definidas pelo MS como sinais de gravidade (grifadas) ou de alerta (\*)

3- Em negrito estão assinalados os valores de "p" com associação significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 7** – Associação de variáveis clínicas verificadas pelos médicos assistentes à admissão e padrão da febre após início do tratamento específico dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Variáveis                  | Categoria | Evolução       |              | RR   | IC 95%       | P             |
|----------------------------|-----------|----------------|--------------|------|--------------|---------------|
|                            |           | Insatisfatória | Satisfatória |      |              |               |
| <u>Desnutrição</u>         | < - 2DP   | 8              | 14           | 1,43 | 0,79 a 2,59  | 0,3915        |
|                            | ≥ - 2 DP  | 58             | 170          |      |              |               |
| Prostração                 | SIM       | 21             | 43           | 1,36 | 0,88 a 2,09  | 0,2361        |
|                            | NÃO       | 45             | 141          |      |              |               |
| Palidez                    | SIM       | 65             | 170          | 4,15 | 0,62 a 27,87 | 0,1260        |
|                            | NÃO       | 1              | 14           |      |              |               |
| Emagrecido                 | SIM       | 8              | 14           | 1,43 | 0,79 a 2,59  | 0,3915        |
|                            | NÃO       | 58             | 170          |      |              |               |
| Alteração ACV <sup>1</sup> | SIM*      | 22             | 51           | 1,21 | 0,79 a 1,87  | 0,4820        |
|                            | NÃO       | 44             | 133          |      |              |               |
| Desidratado                | SIM       | 6              | 0            | 4,07 | 3,26 a 5,07  | <b>0,0003</b> |
|                            | NÃO       | 60             | 184          |      |              |               |
| <u>Ictericia</u>           | SIM       | 8              | 5            | 2,51 | 1,55 a 4,08  | <b>0,0066</b> |
|                            | NÃO       | 58             | 179          |      |              |               |
| <u>Má perfusão</u>         | SIM       | 3              | 0            | 3,92 | 3,17 a 4,85  | <b>0,0178</b> |
|                            | NÃO       | 63             | 184          |      |              |               |
| <u>Edema</u>               | SIM       | 24             | 10           | 3,63 | 2,56 a 5,14  | <b>0,0000</b> |
|                            | NÃO       | 42             | 174          |      |              |               |
| <u>Hemorragia</u>          | SIM       | 10             | 2            | 3,54 | 2,52 a 4,98  | <b>0,0000</b> |
|                            | NÃO       | 56             | 182          |      |              |               |
| Alteração AR <sup>2</sup>  | SIM       | 10             | 4            | 3,01 | 2,01 a 4,50  | <b>0,0004</b> |
|                            | NÃO       | 56             | 180          |      |              |               |
| Tamanho fígado (cm)        | > 4,5     | 36             | 67           | 1,71 | 1,13 a 2,59  | <b>0,0154</b> |
|                            | ≤ 4,5     | 30             | 117          |      |              |               |
| Tamanho baço (cm)          | > 6,5     | 34             | 75           | 1,40 | 0,92 a 2,12  | 0,1514        |
|                            | ≤ 6,5     | 31             | 108          |      |              |               |
| Afebril (dias)             | ≥ 7       | 18             | 25           | 2,80 | 1,67 a 4,70  | <b>0,0003</b> |
|                            | < 7       | 23             | 131          |      |              |               |
| Retorno febre após 5 dias  | SIM       | 15             | 5            | 3,38 | 2,38 a 4,80  | <b>0,0000</b> |
|                            | NÃO       | 51             | 179          |      |              |               |
| Tempo internação (dias)    | > 13      | 53             | 65           | 4,56 | 2,62 a 7,93  | <b>0,0000</b> |
|                            | ≤ 13      | 13             | 119          |      |              |               |

1- ACV: aparelho cardiovascular: taquicardia, sopros cardíacos, pulsos periféricos alterados.

2- AR: aparelho respiratório: taquipnéia, dispnéia, sibilos, creptações.

Obs.: 1- Foram utilizados o teste do  $X^2$  ou de *Fisher*, para amostra reduzida (valor esperado menor do que 5 em uma ou mais caselas)

2- Variáveis definidas pelo MS como sinais de gravidade (grifadas) ou de alerta (\*)

3- Em negrito estão assinalados os valores de "p" com associação significativa ( $p < 0,05$ ).

#### 4.4.3 Aspectos laboratoriais à admissão

A tab. 8 mostra a estratificação dos primeiros exames laboratoriais realizados à admissão para os pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória, comparados através do teste  $X^2$  e *Fisher*. Níveis de hemoglobinas menores foram mais comuns nos pacientes com evolução insatisfatória, assim como, maior frequência de microcitose, hipocromia, neutropenia e plaquetopenia. Apesar do menor número de crianças avaliadas, algumas alterações bioquímicas foram mais comuns no grupo de evolução insatisfatória, como elevação das aminotrasferases, bilirrubinas, alterações do coagulograma, e aumento da proteína total com elevação das globulinas e diminuição da albumina.

**Tabela 8** – Associação de parâmetros laboratoriais à admissão dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Variáveis                                    | Categoria          | Evolução       |              | RR   | IC 95%       | P             |
|--|--------------------|----------------|--------------|------|--------------|---------------|
|  |                    | Insatisfatória | Satisfatória |      |              |               |
| Hemoglobina<br>(g/dL)                        | < 9,0              | 63             | 151          | 3,53 | 1,17 a 10,65 | <b>0,0141</b> |
|  | ≥ 9,0              | 3              | 33           |      |              |               |
|  | <u>&lt; 7,0</u>    | 39             | 59           | 2,24 | 1,47 a 3,41  | <b>0,0002</b> |
|  | ≥ 7,0              | 27             | 125          |      |              |               |
| VCM (fl)<br>(Mediana)                        | < 71               | 41             | 84           | 1,69 | 1,09 a 2,63  | <b>0,0231</b> |
|  | ≥ 71               | 24             | 100          |      |              |               |
| CHCM (g/dL)<br>(Percentil 25)                | < 31               | 19             | 35           | 1,49 | 0,96 a 2,32  | 0,1231        |
|  | ≥ 31               | 46             | 149          |      |              |               |
| Leucócitos<br>(/mm <sup>3</sup> ) (Mediana)  | < 3.500            | 38             | 85           | 1,40 | 0,92 a 2,13  | 0,1490        |
|  | ≥ 3.500            | 28             | 99           |      |              |               |
|  | <u>&lt; 1.000</u>  | 1              | 1            | 1,91 | 0,47 a 7,75  | 0,4591        |
|  | ≥ 1.000            | 65             | 183          |      |              |               |
| Neutrófilos<br>(/mm <sup>3</sup> ) (Mediana) | < 1.300            | 44             | 79           | 2,07 | 1,32 a 3,23  | <b>0,0016</b> |
|  | ≥ 1.300            | 22             | 105          |      |              |               |
|  | < 1.000            | 35             | 49           | 2,23 | 1,49 a 3,35  | <b>0,0002</b> |
|  | ≥ 1.000            | 31             | 135          |      |              |               |
|  | <u>&lt; 500</u>    | 17             | 0            | 4,76 | 3,71 a 6,10  | <b>0,0000</b> |
| ≥ 500  | 49                 | 184            |              |      |              |               |
| Linfócitos<br>(/mm <sup>3</sup> ) (Mediana)  | < 2.000            | 28             | 99           | 0,71 | 0,47 a 1,09  | 0,1490        |
|  | ≥ 2.000            | 38             | 85           |      |              |               |
| Plaquetas<br>(U/mm <sup>3</sup> ) (Mediana)  | < 85.000           | 44             | 74           | 2,22 | 1,42 a 3,47  | <b>0,0004</b> |
|  | ≥ 85.000           | 22             | 109          |      |              |               |
|  | <u>&lt; 50.000</u> | 28             | 24           | 2,79 | 1,91 a 4,08  | <b>0,0000</b> |
|  | ≥ 50.000           | 38             | 159          |      |              |               |

**Tabela 8** – (Continuação) Associação de parâmetros laboratoriais à admissão dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Variáveis                    | Categoria       | Evolução       |              | RR   | IC 95%       | P             |
|------------------------------|-----------------|----------------|--------------|------|--------------|---------------|
|                              |                 | Insatisfatória | Satisfatória |      |              |               |
| Uréia (mg/dL)                | > 40            | 3              | 1            | 2,56 | 1,39 a 4,73  | 0,0835        |
| (VR <sup>1</sup> )           | ≤ 40            | 50             | 121          |      |              |               |
| Creatinina                   | > 1,2           | 1              | 0            | 3,33 | 2,67 a 4,17  | 0,3039        |
| (mg/dL) (> VR <sup>1</sup> ) | ≤ 1,2           | 54             | 126          |      |              |               |
| AST (mg/dL)                  | > 110           | 30             | 57           | 1,50 | 0,98 a 2,28  | 0,0843        |
| (3 vezes VR <sup>1</sup> )   | ≤ 110           | 32             | 107          |      |              |               |
| AST (mg/dL)                  | <u>&gt; 185</u> | 23             | 24           | 2,25 | 1,50 a 3,36  | <b>0,0004</b> |
| (5 vezes VR <sup>1</sup> )   | ≤ 185           | 39             | 140          |      |              |               |
| ALT (mg/dL)                  | > 105           | 20             | 28           | 1,76 | 1,15 a 2,69  | <b>0,0223</b> |
| (3 vezes VR <sup>1</sup> )   | ≤ 105           | 42             | 135          |      |              |               |
| ALT (mg/dL)                  | <u>≥ 175</u>    | 13             | 11           | 2,22 | 1,43 a 3,45  | <b>0,0044</b> |
| (5 vezes VR <sup>1</sup> )   | ≤ 175           | 49             | 152          |      |              |               |
| BT (mg/dL)                   | <u>&gt; 1,3</u> | 12             | 3            | 2,84 | 1,89 a 4,28  | <b>0,0003</b> |
| (> VR <sup>1</sup> )         | ≤ 1,3           | 27             | 69           |      |              |               |
| BD (mg/dL)                   | > 0,5           | 16             | 4            | 3,13 | 2,07 a 4,74  | <b>0,0000</b> |
| (> VR <sup>1</sup> )         | ≤ 0,5           | 23             | 67           |      |              |               |
| AP <sup>2</sup> (%)          | < 60            | 30             | 23           | 1,88 | 1,17 a 3,01  | <b>0,0108</b> |
|                              | ≥ 60            | 16             | 37           |      |              |               |
| AP <sup>2</sup> (%)          | <u>≤ 70</u>     | 36             | 36           | 1,70 | 0,96 a 3,01  | 0,0740        |
|                              | ≥ 70            | 10             | 24           |      |              |               |
| RNI                          | > 1,2           | 39             | 41           | 1,81 | 0,92 a 3,55  | 0,0849        |
| (VR <sup>1</sup> )           | ≤ 1,2           | 7              | 19           |      |              |               |
| RNI                          | > 1,8           | 25             | 6            | 2,88 | 1,93 a 4,30  | <b>0,0000</b> |
| (1,5 maior VR <sup>1</sup> ) | ≤ 1,8           | 21             | 54           |      |              |               |
| PTTA (segundos)              | > 47            | 26             | 20           | 1,70 | 1,09 a 2,63  | <b>0,0285</b> |
| (VR <sup>1</sup> 37" +10)    | ≤ 47            | 20             | 40           |      |              |               |
| Proteínas totais             | < 6,0           | 20             | 23           | 1,99 | 1,24 a 3,18  | <b>0,0093</b> |
| (VR <sup>1</sup> )           | ≥ 6,0           | 25             | 82           |      |              |               |
| Globulina (g/dL)             | < 3,0           | 37             | 100          | 0,50 | 0,27 a 0,91  | 0,0800        |
|                              | ≥ 3,0           | 6              | 5            |      |              |               |
| Albumina (g/dL)              | <u>≤ 2,5</u>    | 40             | 44           | 5,87 | 2,64 a 13,06 | <b>0,0000</b> |
| (Mediana)                    | ≥ 2,5           | 6              | 68           |      |              |               |

1-Valor de referência.

2- Atividade de protronbina

Obs.: 1- Foram utilizados o teste do X<sup>2</sup> ou de Fisher, para amostra reduzida (valor esperado menor do que 5 em uma ou mais caselas)

2- Variáveis definidas pelo MS como indicação de internação (grifadas).

3- Em negrito estão assinalados os valores de "p" com associação significativa (p < 0,05).

#### **4.4.4 Aspectos evolutivos**

A tab. 9 mostra uma comparação, em diferentes momentos da internação, do indivíduo com ele próprio, assim como a comparação entre os grupos que foram classificados como evolução satisfatória ou insatisfatória. O grupo de evolução insatisfatória foi analisado com a inclusão dos pacientes que evoluíram para o óbito (insatisfatória 1) e excluindo-se estes casos (insatisfatória 2).

##### ***Clínicos***

Houve diferença significativa entre o tamanho do fígado à admissão e após cinco a 10 dias de tratamento entre os pacientes que evoluíram de forma satisfatória e insatisfatória (1 e 2), porém essa diferença estatística ao final da internação ocorreu apenas no grupo em que os óbitos foram incluídos (insatisfatória 1). A regressão do fígado foi significativa nos três grupos ao final da internação, no entanto, com cinco a 10 dias de tratamento esse fato ocorreu apenas no grupo com evolução satisfatória.

A diferença da esplenomegalia à admissão só foi significativa entre os grupos satisfatória e insatisfatória quando os óbitos foram incluídos (insatisfatória 1), no entanto, após cinco a 10 dias de tratamento, a significância estava presente inclusive no grupo sem os óbitos (insatisfatória 2). A involução do tamanho do baço apresentou comportamento semelhante ao do fígado, sendo significativa nos três grupos ao final da internação, porém após cinco a 10 dias regrediu significativamente apenas no grupo com evolução satisfatória.

##### ***Laboratoriais***

Houve melhora progressiva e significativa dos níveis de hemoglobina em todos os grupos durante a internação. Diferença estatística foi constatada à admissão e ao final da internação entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2), curiosamente com os grupos de evolução insatisfatória (1 e 2) com níveis de hemoglobina maiores do que aquele com evolução satisfatória à alta. Após cinco a 10 dias de tratamento a diferença que havia à admissão não persistiu entre os grupos com evolução satisfatória e insatisfatória (1 e 2).

Não ocorreu diferença estatística em relação ao total de leucócitos à admissão e após cinco a 10 dias de tratamento entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2), isso apenas ocorreu ao final da internação, com o grupo que evoluiu de forma insatisfatória (1 e 2) apresentando os maiores valores. O aumento progressivo das células brancas aconteceu significativamente em todos os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2).



A contagem de neutrófilos foi significativamente menor no grupo com evolução insatisfatória (1 e 2) à admissão, porém ao final da internação essa relação havia sido invertida, ou seja, o grupo com evolução satisfatória é que apresentava menor número de segmentados nesse momento.

Aumento progressivo com diferença significativa ocorreu com os linfócitos entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2). Foi constatada diferença entre o grupo de evolução satisfatória e insatisfatória (1 e 2) apenas ao final da internação, com o primeiro apresentando os menores valores.

O número de plaquetas foi significativamente diferente entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2) na admissão e após cinco a 10 dias de tratamento. Todos apresentaram melhora progressiva da plaquetopenia durante a internação.

Diferença de aspartato- aminotransferase sérica (AST) ocorreu entre o grupo de evolução satisfatória e insatisfatória quando os óbitos foram incluídos (insatisfatória 1), tanto na admissão quanto após cinco a 10 dias de tratamento. Diminuição dos valores dessas enzimas foi detectada ao final da internação em todos os grupos, mas após cinco a 10 dias de tratamento apenas no grupo de evolução satisfatória.

Somente o grupo com evolução insatisfatória, incluindo os óbitos (insatisfatória 1), apresentou diferença estatística durante a admissão em relação ao grupo com evolução satisfatória comparando-se a alanina- aminotransferase sérica (ALT), sendo mais elevada no primeiro. Os valores dessas enzimas permaneceram praticamente estáveis em todos os momentos, exceto no grupo com evolução insatisfatória, excluindo-se os óbitos (insatisfatória 2), que apresentou melhora ao final da internação quando comparado com a admissão.

A albumina se mostrou diferentemente significativa entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2) à admissão e após cinco a 10 dias de tratamento, com os menores valores no grupo com evolução insatisfatória. Todos os grupos apresentaram melhora significativa dos níveis de albumina no decorrer da internação.

Em todos os momentos avaliados ocorreu diferença significativa entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2) em relação aos valores de bilirrubina, com o grupo que apresentou evolução insatisfatória que compreendia os óbitos (insatisfatória 1), com os maiores valores.

A atividade de protrombina foi significativamente menor no grupo com evolução insatisfatória (1 e 2) à admissão e após cinco a 10 dias de tratamento. O grupo com evolução insatisfatória (1 e 2) apresentou melhora dos parâmetros, independentemente da inclusão dos óbitos na análise.

Não houve diferença significativa entre os grupos (satisfatória e insatisfatória 1 e 2) em relação à creatinina sérica, independente do momento avaliado.

**Tabela 9** – Comparação de dimensão do fígado, baço, parâmetros hematológicos e bioquímicos no início, com 5 a 10 dias e ao final da internação entre crianças que apresentaram evolução satisfatória e insatisfatória, internadas por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001- 2005.

| Variáveis                               | Satisfatória<br>mediana (184) | t-pareado <sup>1</sup><br>valor p(n) | Insatisfatória 1*<br>mediana (66) | t-pareado <sup>1</sup><br>valor p(n) | Sat. X Insat.1<br>KW | Sat. X Insat.1<br>p (250) | Insatisfatória 2*<br>mediana (57) | t-pareado <sup>1</sup><br>valor p(n) | Sat. X Insat.2<br>KW | Sat. X Insat.2<br>p (241) |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>Tamanho fígado (cm)</b>              |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 4,0 (184)                     |                                      | 5,0 (66)                          |                                      | 11,79                | <b>0,0006 (250)</b>       | 5,0 (57)                          |                                      | 7,54                 | <b>0,0060 (241)</b>       |
| 5-10 dias                               | 4,0 (170)                     | <b>0,0003 (170)</b>                  | 5,0 (62)                          | 0,8571 (62)                          | 22,81                | <b>0,0000 (232)</b>       | 5,0 (57)                          | 0,5216 (57)                          | 20,15                | <b>0,0000 (227)</b>       |
| Final <sup>2</sup>                      | 3,0 (183)                     | <b>0,0000 (183)</b>                  | 4,0 (65)                          | <b>0,0023 (65)</b>                   | 8,81                 | <b>0,0030 (248)</b>       | 3,5 (57)                          | <b>0,0002 (57)</b>                   | 3,34                 | 0,0675 (240)              |
| <b>Tamanho baço (cm)</b>                |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 6,0 (183)                     |                                      | 7,0 (65)                          |                                      | 4,24                 | <b>0,0395 (248)</b>       | 7,0 (56)                          |                                      | 3,48                 | 0,0620 (239)              |
| 5-10 dias                               | 5,0 (169)                     | <b>0,0000 (168)</b>                  | 7,0 (59)                          | 0,9103 (59)                          | 11,85                | <b>0,0006 (228)</b>       | 6,5 (55)                          | 0,9271 (55)                          | 9,73                 | <b>0,0018 (224)</b>       |
| Final <sup>2</sup>                      | 4,0 (183)                     | <b>0,0000 (182)</b>                  | 4,5 (64)                          | <b>0,0000 (64)</b>                   | 0,46                 | 0,4967 (247)              | 4,0 (56)                          | <b>0,0000 (56)</b>                   | 0,01                 | 0,9258 (239)              |
| <b>Hemoglobina (g/dL)</b>               |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 7,7 (184)                     |                                      | 6,4 (66)                          |                                      | 22,05                | <b>0,0000 (250)</b>       | 6,5 (57)                          |                                      | 15,42                | <b>0,0001 (241)</b>       |
| 5-10 dias                               | 8,3 (128)                     | <b>0,0000 (128)</b>                  | 8,3 (61)                          | <b>0,0000 (61)</b>                   | 0,02                 | 0,8981 (189)              | 8,3 (55)                          | <b>0,0000 (55)</b>                   | 0,01                 | 0,9224 (183)              |
| Final <sup>2</sup>                      | 8,7 (128)                     | <b>0,0000 (128)</b>                  | 9,0 (60)                          | <b>0,0000 (60)</b>                   | 4,38                 | <b>0,0364 (188)</b>       | 9,2 (51)                          | <b>0,0000 (51)</b>                   | 9,39                 | <b>0,0022 (179)</b>       |
| <b>Leucócitos (cél/mm<sup>3</sup>)</b>  |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 3.550 (184)                   |                                      | 3.150 (66)                        |                                      | 3,51                 | 0,0611 (250)              | 3.200 (57)                        |                                      | 1,91                 | 0,1676 (241)              |
| 5-10 dias                               | 4.850 (128)                   | <b>0,0000 (128)</b>                  | 4.400 (61)                        | <b>0,0000 (61)</b>                   | 1,39                 | 0,2389 (189)              | 4.400 (55)                        | <b>0,0000 (55)</b>                   | 1,70                 | 0,1926 (183)              |
| Final <sup>2</sup>                      | 5.150 (128)                   | <b>0,0000 (128)</b>                  | 6.800 (60)                        | <b>0,0000 (60)</b>                   | 9,25                 | <b>0,0024 (188)</b>       | 6.900 (51)                        | <b>0,0000 (51)</b>                   | 10,74                | <b>0,0010 (179)</b>       |
| <b>Neutrófilos (cél/mm<sup>3</sup>)</b> |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 1.406 (184)                   |                                      | 888 (66)                          |                                      | 20,07                | <b>0,0000 (250)</b>       | 1.020 (57)                        |                                      | 15,38                | <b>0,0001 (241)</b>       |
| 5-10 dias                               | 1.980 (127)                   | <b>0,0000 (127)</b>                  | 1.728 (61)                        | <b>0,0000 (61)</b>                   | 2,57                 | 0,1092 (188)              | 1.728 (55)                        | <b>0,0000 (55)</b>                   | 3,32                 | 0,0683 (182)              |
| Final <sup>2</sup>                      | 2.370 (126)                   | <b>0,0000 (126)</b>                  | 2.941 (60)                        | <b>0,0000 (60)</b>                   | 4,67                 | <b>0,0309 (186)</b>       | 2.967 (51)                        | <b>0,0000 (51)</b>                   | 5,24                 | <b>0,0221 (177)</b>       |
| <b>Linfócitos (cél/mm<sup>3</sup>)</b>  |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 1.922 (184)                   |                                      | 2.135 (66)                        |                                      | 0,23                 | 0,6290 (250)              | 2.160 (57)                        |                                      | 0,49                 | 0,4825 (241)              |
| 5-10 dias                               | 2.471 (128)                   | <b>0,0000 (127)</b>                  | 2.520 (61)                        | <b>0,0001 (61)</b>                   | 0,12                 | 0,7254 (189)              | 2.520 (55)                        | <b>0,0058 (55)</b>                   | 0,14                 | 0,7047 (183)              |
| Final <sup>2</sup>                      | 2.552 (128)                   | <b>0,0000 (127)</b>                  | 3.254 (60)                        | <b>0,0000 (60)</b>                   | 5,54                 | <b>0,0186 (188)</b>       | 3.312 (51)                        | <b>0,0000 (51)</b>                   | 7,39                 | <b>0,0067 (179)</b>       |
| <b>Plaquetas (U/mm<sup>3</sup>)</b>     |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                           |                                   |                                      |                      |                           |
| Início                                  | 92.000 (183)                  |                                      | 64.000 (66)                       |                                      | 20,95                | <b>0,0000 (249)</b>       | 65.000 (57)                       |                                      | 12,96                | <b>0,0003 (240)</b>       |
| 5-10 dias                               | 207.000 (128)                 | <b>0,0000 (127)</b>                  | 99.000 (61)                       | <b>0,0000 (61)</b>                   | 31,14                | <b>0,0000 (189)</b>       | 106.000 (55)                      | <b>0,0000 (55)</b>                   | 27,31                | <b>0,0000 (183)</b>       |
| Final <sup>2</sup>                      | 244.000 (128)                 | <b>0,0000 (127)</b>                  | 229.000 (60)                      | <b>0,0000 (60)</b>                   | 1,43                 | 0,2316 (188)              | 251.000 (51)                      | <b>0,0000 (51)</b>                   | 0,26                 | 0,6136 (179)              |

**Tabela 9** – (Continuação) Comparação de dimensão do fígado, baço, parâmetros hematológicos e bioquímicos no início, com 5 a 10 dias e ao final da internação entre crianças que apresentaram evolução satisfatória e insatisfatória, internadas por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001- 2005.

| Variáveis                        | Satisfatória<br>mediana (184) | t-pareado <sup>1</sup><br>valor p(n) | Insatisfatória 1*<br>mediana (66) | t-pareado <sup>1</sup><br>valor p(n) | Sat. X Insat.1<br>KW | Sat. X Insat.1<br>p 1 (250) | Insatisfatória 2*<br>mediana (57) | t-pareado <sup>1</sup><br>valor p(n) | Sat. X Insat.2<br>KW | Sat. X Insat.2<br>p 2 (241) |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>AST (mg/dL)</b>               |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                             |                                   |                                      |                      |                             |
| Início                           | 91,0 (164)                    |                                      | 106,5 (62)                        |                                      | 7,63                 | <b>0,0058 (226)</b>         | 94,0 (53)                         |                                      | 2,57                 | 0,1092 (217)                |
| 5-10 dias                        | 61,0 (111)                    | <b>0,0389 (105)</b>                  | 95,0 (51)                         | 0,0810 (49)                          | 5,21                 | <b>0,0224 (162)</b>         | 85,0 (45)                         | 0,2328 (43)                          | 2,75                 | 0,0971 (156)                |
| Final <sup>2</sup>               | 55,0 (109)                    | <b>0,0011 (103)</b>                  | 59,0 (43)                         | <b>0,0419 (42)</b>                   | 0,60                 | 0,4405 (152)                | 53,0 (36)                         | <b>0,0359 (35)</b>                   | 0,18                 | 0,6686 (145)                |
| <b>ALT (mg/dL)</b>               |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                             |                                   |                                      |                      |                             |
| Início                           | 47,0 (163)                    |                                      | 60,5 (62)                         |                                      | 6,61                 | <b>0,0102 (225)</b>         | 53,0 (53)                         |                                      | 3,50                 | 0,0613 (216)                |
| 5-10 dias                        | 56,0 (111)                    | 0,9667 (105)                         | 66,0 (51)                         | 0,3977 (49)                          | 1,23                 | 0,2682 (162)                | 65,0 (45)                         | 0,6595 (43)                          | 0,65                 | 0,4214 (156)                |
| Final <sup>2</sup>               | 51,0 (109)                    | 0,3915 (103)                         | 56,0 (43)                         | 0,0656 (42)                          | 0,47                 | 0,4931 (152)                | 54,0 (36)                         | <b>0,0324 (35)</b>                   | 0,00                 | 0,9780 (145)                |
| <b>Albumina (g/dL)</b>           |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                             |                                   |                                      |                      |                             |
| Início                           | 2,5 (112)                     |                                      | 1,9 (46)                          |                                      | 36,84                | <b>0,0000 (158)</b>         | 1,9 (39)                          |                                      | 28,88                | <b>0,0000 (151)</b>         |
| 5-10 dias                        | 2,7 (49)                      | <b>0,0008 (31)</b>                   | 2,1 (21)                          | <b>0,0021 (19)</b>                   | 10,61                | <b>0,0011 (70)</b>          | 2,2 (18)                          | <b>0,0064 (16)</b>                   | 8,87                 | <b>0,0029 (67)</b>          |
| Final <sup>2</sup>               | 2,8 (49)                      | <b>0,0000 (32)</b>                   | 2,8 (21)                          | <b>0,0001 (14)</b>                   | 0,62                 | 0,4326 (70)                 | 2,8 (20)                          | <b>0,0002 (13)</b>                   | 0,27                 | 0,6046 (69)                 |
| <b>Bilirrubina total (mg/dL)</b> |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                             |                                   |                                      |                      |                             |
| Início                           | 0,4 (72)                      |                                      | 0,7 (39)                          |                                      | 15,23                | <b>0,0001 (111)</b>         | 0,6 (31)                          |                                      | 10,68                | <b>0,0011 (103)</b>         |
| 5-10 dias                        | 0,3 (27)                      | <b>0,0394 (20)</b>                   | 1,7 (19)                          | 0,1878 (16)                          | 18,64                | <b>0,0000 (46)</b>          | 0,7 (15)                          | 0,1869 (12)                          | 13,38                | <b>0,0003 (42)</b>          |
| Final <sup>2</sup>               | 0,3 (30)                      | <b>0,0413 (19)</b>                   | 2,2 (20)                          | 0,6101 (17)                          | 28,34                | <b>0,0000 (50)</b>          | 1,0 (14)                          | <b>0,0301 (12)</b>                   | 20,28                | <b>0,0000 (44)</b>          |
| <b>Atividade protrombina (%)</b> |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                             |                                   |                                      |                      |                             |
| Início                           | 64,0 (60)                     |                                      | 43,0 (46)                         |                                      | 15,72                | <b>0,0001 (106)</b>         | 56,4 (30)                         |                                      | 4,94                 | <b>0,0262 (99)</b>          |
| 5-10 dias                        | 79,8 (24)                     | <b>0,0205 (14)</b>                   | 59,0 (29)                         | <b>0,0005 (28)</b>                   | 9,29                 | <b>0,0023 (53)</b>          | 60,6 (25)                         | <b>0,0027 (24)</b>                   | 6,01                 | <b>0,0143 (49)</b>          |
| Final <sup>2</sup>               | 80,0 (20)                     | 0,3541 (9)                           | 69,0 (22)                         | <b>0,0001 (19)</b>                   | 2,48                 | 0,1154 (42)                 | 77,0(15)                          | <b>0,0007 (14)</b>                   | 0,08                 | 0,7769 (35)                 |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>        |                               |                                      |                                   |                                      |                      |                             |                                   |                                      |                      |                             |
| Início                           | 0,5 (126)                     |                                      | 0,4 (55)                          |                                      | 3,19                 | 0,0740 (181)                | 0,4 (47)                          |                                      | 1,77                 | 0,1833 (173)                |
| 5-10 dias                        | 0,4 (97)                      | 0,7760 (80)                          | 0,4 (48)                          | 0,0962 (39)                          | 0,26                 | 0,6136 (145)                | 0,4 (44)                          | 0,3515 (35)                          | 0,64                 | 0,4250 (141)                |
| Final <sup>2</sup>               | 0,4 (99)                      | 0,5461 (82)                          | 0,5 (46)                          | 0,1102 (41)                          | 1,28                 | 0,2579 (145)                | 0,4 (39)                          | 0,9260 (35)                          | 0,02                 | 0,8942 (138)                |

\* Insatisfatória 1 inclui todos os indivíduos classificados como evolução insatisfatória, enquanto insatisfatória 2 são os mesmos indivíduos excluindo-se os óbitos.

1- Compara valores do mesmo indivíduo no momento inicial e após 5 a 10 dias de tratamento, assim como novamente no momento inicial com o final da internação.

2- Final da internação - Alta hospitalar ou óbito.

#### 4.4.5 Intercorrências e tratamento suportivo

Anemia descompensada e neutropenia febril foram mais comuns nas crianças com evolução insatisfatória, como mostrado na tab. 10, assim como infecção e hemorragia.

**Tabela 10** – Associação entre intercorrência durante internação dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Variáveis            | Categoria | Evolução       |              | RR   | IC 95%       | P             |
|----------------------|-----------|----------------|--------------|------|--------------|---------------|
|                      |           | Insatisfatória | Satisfatória |      |              |               |
| Anemia descompensada | SIM       | 47             | 33           | 5,26 | 3,31 a 8,34  | <b>0,0000</b> |
|                      | NÃO       | 19             | 151          |      |              |               |
| Hemorragia           | SIM       | 35             | 6            | 5,76 | 4,06 a 8,16  | <b>0,0000</b> |
|                      | NÃO       | 31             | 178          |      |              |               |
| Infecção             | SIM       | 46             | 12           | 7,61 | 4,93 a 11,76 | <b>0,0000</b> |
|                      | NÃO       | 20             | 172          |      |              |               |
| Neutropenia febril   | SIM       | 36             | 19           | 4,25 | 2,91 a 6,23  | <b>0,0000</b> |
|                      | NÃO       | 30             | 165          |      |              |               |
| Broncoespasmo        | SIM       | 13             | 25           | 1,37 | 0,83 a 2,25  | 0,3238        |
|                      | NÃO       | 53             | 159          |      |              |               |

Obs. 1- Foram utilizados o teste do  $X^2$  ou de Fisher, para amostra reduzida (valor esperado menor do que 5 em uma ou mais caselas)

2- Em negrito estão assinalados os valores de "p" com associação significativa ( $p < 0,05$ ).

Como esperado, o grupo com evolução satisfatória, necessitou de menos intervenções terapêuticas. Apenas o uso de corticóide não demonstrou diferença estatística entre os dois grupos ( $p = 0,0813$ ).

**Tabela 11** – Associação entre necessidade de intervenções terapêuticas dos pacientes com evolução satisfatória e insatisfatória internados por leishmaniose visceral no CGP-FHEMIG, 2001-2005.

| Variáveis                             | Categoria | Evolução       |              | RR   | IC 95%      | P             |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|---------------------------------------|-----------|----------------|--------------|------|-------------|---------------|---------------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|---------------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|---------------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|---------------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|---------------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|---------------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|-------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|-------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|------------------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|----------------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|----------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|----------------|-----|----|----|------|-------------|---------------|-----|----|-----|----------------|-----|----|---|------|-------------|
|                                       |           | Insatisfatória | Satisfatória |      |             |               |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Transfusão de hemoderivado            | SIM       | 49             | 33           | 5,91 | 3,64 a 9,59 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 17             | 151          |      |             |               | Concentrado de hemácias               | SIM | 46 | 32 | 5,07 | 3,23 a 7,97 | <b>0,0000</b> | NÃO | 20 | 152 | Concentrado de plaquetas              | SIM | 22 | 0  | 5,18 | 3,97 a 6,76 | <b>0,0000</b> | NÃO | 44 | 184 | Plasma                                | SIM | 23 | 0  | 5,28 | 4,03 a 6,91 | <b>0,0000</b> | NÃO | 43 | 184 | Vitamina K                            | SIM | 26 | 6  | 4,43 | 3,20 a 6,13 | <b>0,0000</b> | NÃO | 40 | 178 | Suplemento de oxigênio                | SIM | 28 | 3  | 5,21 | 3,81 a 7,11 | <b>0,0000</b> | NÃO | 38 | 181 | Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM | 23 | 27 | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> | NÃO | 43 | 157 | Corticóide                    | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9% | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético      | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI | SIM | 14 | 0 | 4,54 | 3,57 a 5,77 |
| Concentrado de hemácias               | SIM       | 46             | 32           | 5,07 | 3,23 a 7,97 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 20             | 152          |      |             |               | Concentrado de plaquetas              | SIM | 22 | 0  | 5,18 | 3,97 a 6,76 | <b>0,0000</b> | NÃO | 44 | 184 | Plasma                                | SIM | 23 | 0  | 5,28 | 4,03 a 6,91 | <b>0,0000</b> | NÃO | 43 | 184 | Vitamina K                            | SIM | 26 | 6  | 4,43 | 3,20 a 6,13 | <b>0,0000</b> | NÃO | 40 | 178 | Suplemento de oxigênio                | SIM | 28 | 3  | 5,21 | 3,81 a 7,11 | <b>0,0000</b> | NÃO | 38 | 181 | Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM | 23 | 27 | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> | NÃO | 43 | 157 | Corticóide                            | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada  | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%         | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas       | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético      | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                |     |    |   |      |             |
| Concentrado de plaquetas              | SIM       | 22             | 0            | 5,18 | 3,97 a 6,76 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 44             | 184          |      |             |               | Plasma                                | SIM | 23 | 0  | 5,28 | 4,03 a 6,91 | <b>0,0000</b> | NÃO | 43 | 184 | Vitamina K                            | SIM | 26 | 6  | 4,43 | 3,20 a 6,13 | <b>0,0000</b> | NÃO | 40 | 178 | Suplemento de oxigênio                | SIM | 28 | 3  | 5,21 | 3,81 a 7,11 | <b>0,0000</b> | NÃO | 38 | 181 | Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM | 23 | 27 | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> | NÃO | 43 | 157 | Corticóide                            | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico         | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada  | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%          | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas               | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético            | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Plasma                                | SIM       | 23             | 0            | 5,28 | 4,03 a 6,91 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 43             | 184          |      |             |               | Vitamina K                            | SIM | 26 | 6  | 4,43 | 3,20 a 6,13 | <b>0,0000</b> | NÃO | 40 | 178 | Suplemento de oxigênio                | SIM | 28 | 3  | 5,21 | 3,81 a 7,11 | <b>0,0000</b> | NÃO | 38 | 181 | Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM | 23 | 27 | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> | NÃO | 43 | 157 | Corticóide                            | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico         | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada          | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%          | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                    | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI       | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Vitamina K                            | SIM       | 26             | 6            | 4,43 | 3,20 a 6,13 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 40             | 178          |      |             |               | Suplemento de oxigênio                | SIM | 28 | 3  | 5,21 | 3,81 a 7,11 | <b>0,0000</b> | NÃO | 38 | 181 | Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM | 23 | 27 | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> | NÃO | 43 | 157 | Corticóide                            | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico         | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada          | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%                  | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                     | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI               | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Suplemento de oxigênio                | SIM       | 28             | 3            | 5,21 | 3,81 a 7,11 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 38             | 181          |      |             |               | Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM | 23 | 27 | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> | NÃO | 43 | 157 | Corticóide                            | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico         | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada          | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%                  | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                        | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                     | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Broncodilatador $\beta$ 2 adrenérgico | SIM       | 23             | 27           | 2,14 | 1,43 a 3,19 | <b>0,0009</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 43             | 157          |      |             |               | Corticóide                            | SIM | 4  | 3  | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        | NÃO | 62 | 181 | Antibiótico para neutropênico         | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada          | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%                  | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                        | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                             | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Corticóide                            | SIM       | 4              | 3            | 2,24 | 1,14 a 4,41 | 0,0813        |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 62             | 181          |      |             |               | Antibiótico para neutropênico         | SIM | 34 | 20 | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> | NÃO | 32 | 164 | Antibiótico infec.localizada          | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%                  | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                        | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                             | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                        | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Antibiótico para neutropênico         | SIM       | 34             | 20           | 3,86 | 2,64 a 5,62 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 32             | 164          |      |             |               | Antibiótico infec.localizada          | SIM | 35 | 11 | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> | NÃO | 31 | 173 | Expansão com SF 0,9%                  | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                        | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                             | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                        | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Antibiótico infec.localizada          | SIM       | 35             | 11           | 5,01 | 3,48 a 7,19 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 31             | 173          |      |             |               | Expansão com SF 0,9%                  | SIM | 15 | 3  | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 181 | Aminvasoativas                        | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                             | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                        | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Expansão com SF 0,9%                  | SIM       | 15             | 3            | 3,79 | 2,76 a 5,21 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 51             | 181          |      |             |               | Aminvasoativas                        | SIM | 15 | 0  | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> | NÃO | 51 | 184 | Diurético                             | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                        | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Aminvasoativas                        | SIM       | 15             | 0            | 4,61 | 3,61 a 5,87 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 51             | 184          |      |             |               | Diurético                             | SIM | 33 | 10 | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> | NÃO | 33 | 174 | Tratamento CTI                        | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Diurético                             | SIM       | 33             | 10           | 4,81 | 3,38 a 6,85 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 33             | 174          |      |             |               | Tratamento CTI                        | SIM | 14 | 0  | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> | NÃO | 52 | 184 |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
| Tratamento CTI                        | SIM       | 14             | 0            | 4,54 | 3,57 a 5,77 | <b>0,0000</b> |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |
|                                       | NÃO       | 52             | 184          |      |             |               |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                                       |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                               |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                              |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                      |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |    |      |             |               |     |    |     |                |     |    |   |      |             |

Obs. 1- Foram utilizados o teste do  $X^2$  ou de Fisher, para amostra reduzida (valor esperado menor do que 5 em uma ou mais caselas)

2- Em negrito estão assinalados os valores de "p" com associação significativa ( $p < 0,05$ ).

## **5. DISCUSSÃO**

Segundo dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação -SINAN (www.saude.gov.br/sinanweb), ocorreram no Brasil 10.206 casos de LV em menores de 14 anos, no período de 2001 a 2005. Minas Gerais contribuiu com aproximadamente 10% desse total. O número de crianças internadas no CGP- FHEMIG correspondeu a aproximadamente 25% dos casos notificados no estado e a 63,5% dos casos de LV em pessoas com menos de 14 anos notificados em Belo Horizonte, no período. A maior incidência observada no hospital no ano de 2004 (74 casos) coincidiu com a tendência estadual (345) e da capital (117). Importante salientar que nesse estudo foram avaliadas crianças menores de 12 anos, mas a estratificação disponível dos casos notificados utiliza a faixa etária de 14 anos, limitando a inferência da representatividade da amostra, que, provavelmente, é maior entre os pacientes com idade inferior a 12 anos.

**Tabela 12-** Casos de leishmaniose visceral notificados em crianças menores de 14 anos no Brasil, Minas Gerais e Belo Horizonte e pacientes com menos de 12 anos internados no CGP- FHEMIG, 2001-2005.

| Ano   | Brasil        | Minas Gerais | Belo Horizonte | CGP- FHEMIG |
|-------|---------------|--------------|----------------|-------------|
| 2001  | 1.803         | 79           | 25             | 17          |
| 2002  | 1.620         | 164          | 62             | 49          |
| 2003  | 2.123         | 211          | 80             | 50          |
| 2004  | 2.316         | <b>345</b>   | <b>117</b>     | <b>74</b>   |
| 2005  | 2.344         | 240          | 110            | 60          |
| TOTAL | <b>10.206</b> | <b>1.039</b> | 394            | <b>250</b>  |

A média de idade de quatro anos foi também observada por outros autores que estudaram LV em crianças, com a maior incidência dos casos ocorrendo em menores de cinco anos (BADARÓ et al., 1986a; REY, 2000; PASTORINO et al., 2002; QUEIROZ et al., 2004; REY et al., 2005). O maior acometimento nessa faixa etária pode ser atribuído à imaturidade do sistema imune, agravada pela desnutrição, comum em áreas endêmicas, além da maior exposição ao vetor no peridomicílio (CAMPOS, 1995; MS, 2006a). O acometimento de menores de 12 meses é preocupante devido ao maior risco desses pacientes desenvolverem complicações. A incidência de casos nessa faixa etária varia entre os trabalhos analisados de 4,7% (PEDROSA et al., 2004) a 17% (CASCIO et al., 2002). Em dois outros estudos, a incidência fica em torno de 9% (QUEIROZ et al., 2004; REY et al., 2005), coincidindo com a verificada pela presente pesquisa. Foi observada discreta predominância do sexo masculino (52%), o que também é apontado por Rey et al. (2005) e Pedrosa et al. (2004), com 53% e 57,9%, respectivamente. Uma possível explicação para esse fato seria a interferência hormonal (COSTA et al., 1990).

A periurbanização da LV no Piauí, prevista por Costa et al. (1990), através do estudo da epidemia de 1980 a 1986, decorrente da migração de pessoas e animais para

as regiões metropolitanas, associada às precárias condições de vida na periferia das grandes cidades. Esta desorganização do ambiente favoreceria o crescimento do vetor e a contaminação dos cães, explicando o aumento da incidência de casos encontrada neste estudo e por outros autores nas regiões metropolitanas (JERÔNIMO et al., 2000; REY et al., 2005).

No presente estudo, vinte e oito pacientes apresentaram co-morbidades, sendo a mais freqüente a asma, relatada para 21 crianças, sendo que apenas nove necessitaram de droga beta 2 adrenérgica. Pelas informações contidas nos prontuários, não foi possível caracterizar a intensidade dos sintomas, o que limitou possíveis inferências sobre a associação desta co-morbidade com a gravidade da LV. As outras doenças foram encontradas em número muito reduzido, impossibilitando análises.

Na literatura científica o relato de tempo entre o início da sintomatologia e a internação varia segundo os autores, sendo duas semanas (CASCIO et al., 2002), seis semanas (QUEIROZ et al., 2004), oito semanas (REY et al., 2005) e 5,6 meses (PASTORINO et al., 2002). A média encontrada neste trabalho (30 dias) é mais próxima da observada por autores que realizaram projetos de pesquisa da LV em áreas endêmicas. É possível que o menor tempo até a internação se deva à maior suspeição diagnóstica pelos profissionais da atenção básica e ao acesso aos serviços de referência relativamente mais fácil do que em algumas regiões do país. Pastorino et al. (2002) atribuem a demora do diagnóstico observada em sua casuística à necessidade que os pacientes tiveram de sair do próprio estado, para receberem tratamento em São Paulo. Por outro lado, Cascio et al. (2002) na Itália, relataram o menor tempo até o diagnóstico, provavelmente por lidar com uma população mais esclarecida e um melhor sistema de saúde.

Nesta pesquisa, o tempo médio de internação foi de 15,4 dias, semelhante aos 11,2 dias descritos por Queiroz et al. (2004) em Fortaleza e bem inferior ao relatado por Rey et al. (2005), Pastorino et al. (2002) e Campos (1995) de 28, 29 e 46 dias, respectivamente. Na presente casuística, quando os óbitos foram excluídos, aproximadamente um quinto dos pacientes (18,7%) recebeu alta com oito dias ou menos de internação, o que levanta a discussão se não seria possível o tratamento ambulatorial desses pacientes desde o início, evitando a exposição dos mesmos aos riscos do ambiente hospitalar.

À admissão, os principais achados clínicos foram esplenomegalia, aumento hepático e palidez, em freqüência semelhante às encontradas por outros autores (CAMPOS, 1995; PASTORINO, et al., 2002; QUEIROZ et al., 2004; REY et al., 2005). Linfadenomegalia foi pouco detectada (17,2%), ao contrário da observado na Índia por Murray (2000) e por Pedrosa et al. (2002) (86%) em levantamento realizado em Alagoas. Relatos de distensão abdominal (44,8%) e emagrecimento (26,4%) foram menos



freqüentes neste estudo do que as relatadas por Pastorino et al. (2002) de 82,1% e 71,8%, respectivamente. Esta diferença pode ser explicada pela diferença de tempo entre início dos sintomas e internação, maior na casuística daqueles autores, pois o maior volume abdominal devido à hepatoesplenomegalia é mais comum naqueles pacientes com evolução mais prolongada.

A LV contribui significativamente para o balanço calórico negativo e crianças desnutridas podem apresentar risco de adoecimento nove vezes maior do que as demais (BADARÓ et al., 1986a). A porcentagem de crianças gravemente desnutridas (30,4%) foi semelhante à encontrada por Queiroz et al. (2004), de 44,5%, fato explicado provavelmente pelo tempo de adoecimento e pela utilização de critérios compatíveis. Analisando a procedência dos indivíduos deste estudo, em que 86,8% procediam da capital ou da RMBH, em relação à observada em Pernambuco, onde 82,5% das crianças eram provenientes do interior do estado, pode-se suspeitar que as condições sócio-econômicas dos conglomerados não sejam diferentes das encontradas no interior, pois a desnutrição dos grupos foi semelhante.

A hepatomegalia à admissão assim como a esplenomegalia são proporcionais ao tempo de doença, fato constatado quando comparamos os valores encontrados por Cascio et al (2002) na Itália (tamanho do fígado 3,0 cm e baço 4,0 cm) e Pastorino et al (2002) em São Paulo (tamanho do fígado 5,3 cm e baço 10,5 cm). No primeiro estudo, o tempo médio da doença até o diagnóstico foi de 15 dias e no segundo, de 5,6 meses. No presente trabalho, foi encontrado valores intermediários, sendo o tempo de doença até o diagnóstico (30 dias) mais semelhante ao observado por Cascio et al. (2002), como também foram as dimensões dos órgãos (tamanho do fígado 4,4 cm e baço 6,4cm).

Nas tab. 13 e 14 estão resumidos aspectos da história e do exame clínico descritos por diferentes autores no Brasil e por Cascio et al. (2002), que estudaram crianças italianas. Quase todos os estudos foram realizados através da análise retrospectiva de prontuários, exceto Pedrosa et al. (2004) que realizaram estudo prospectivo e Pastorino et al. (2002) que analisaram metade da amostra retrospectivamente e metade de forma prospectiva (coorte concorrente). As limitações inerentes ao estudo das crianças do CGP- FHEMIG, em Belo Horizonte, provavelmente foram semelhantes às encontradas pelos demais pesquisadores que desenvolveram trabalhos de revisão de prontuário, ou seja, preenchimento incompleto, falta de padronização das medidas e termos utilizados, protocolos sujeitos a muita variação dependendo da conduta médica, etc. Para reduzir as limitações, usou-se um protocolo de busca objetivo, com coleta de variáveis realizada por um único pesquisador e análise de dados menos sujeitos à subjetividade.

**Tabela 13** – Descrição de dados de anamnese à admissão hospitalar observados no presente trabalho e relatados por outros autores.

| Dados da anamnese            | Braga, 2007 | Rey, 2005  | Pedrosa, 2004 | Queiroz, 2004 | Cascio, 2002 | Pastorino, 2002 |
|------------------------------|-------------|------------|---------------|---------------|--------------|-----------------|
|                              | (250)       | (450)      | (530)         | (431)         | (111)        | (78)            |
|                              | % (n)       | % (n)      | % (n)         | % (n)         | % (n)        | % (n)           |
| Febre                        | 98,8 (247)  | 96,0 (432) | 96,8 (513)    | 95,6 (412)    | 100,0 (111)  | 96,1 (75)       |
| Disten. Abdom <sup>1</sup> . | 44,8 (112)  | 76,0 (342) | 72,6 (385)    | 64,3 (277)    | —            | 82,1 (64)       |
| Palidez                      | 12,4 (31)   | —          | —             | 58,0 (250)    | —            | —               |
| Anorexia                     | 52,8 (132)  | 49,0 (221) | 61,9 (328)    | 49,9 (215)    | —            | 38,5 (30)       |
| Tosse                        | 24,0 (60)   | 11,3 (51)  | —             | 42,0 (181)    | —            | —               |
| Emagrecimento                | 26,4 (66)   | 44,0(197)  | 69,8 (370)    | 37,8 (163)    | —            | 71,8 (56)       |
| Astenia                      | 7,2 (18)    | 47,0 (210) | 66,0 (350)    | 37,8 (163)    | —            | 61,5 (48)       |
| Dor abdominal                | 28,4 (71)   | —          | —             | 16,9 (73)     | —            | —               |
| Diarréia                     | 10,8 (27)   | 9,1 (41)   | —             | 12,8 (55)     | —            | —               |
| Edema                        | 10,8 (27)   | —          | —             | 16,5 (71)     | —            | —               |

1- Distensão abdominal.

**Tabela 14** – Descrição de dados ao exame clínico observados no presente trabalho e relatados por outros autores.

| Achados clínicos  | Braga, 2007 | Rey, 2005  | Pedrosa, 2004 | Queiroz, 2004 | Cascio, 2002 | Pastorino, 2002 |
|-------------------|-------------|------------|---------------|---------------|--------------|-----------------|
|                   | (250)       | (450)      | (530)         | (431)         | (111)        | (78)            |
|                   | % (n)       | % (n)      | % (n)         | % (n)         | % (n)        | % (n)           |
| Esplenomegalia    | 98,4 (246)  | 99,0 (436) | 94,9 (503)    | 97,0 (418)    | 100,0 (111)  | 100,0 (78)      |
| Palidez           | 94,0 (235)  | 86,0 (387) | 98,9 (524)    | 91,2 (393)    | —            | 98,7 (77)       |
| Hepatomegalia     | 97,2 (243)  | 95,0 (406) | 100,0 (530)   | 87,2 (376)    | 90,1 (101)   | 98,7 (77)       |
| Desnutrição grave | 30,4 (76)   | 7,0 (30)   | —             | 26,9 (116)    | 15,0 (17)    | —               |
| Edema             | 13,6 (34)   | 28,0 (128) | —             | 16,0 (69)     | —            | 17,9 (14)       |
| Hemorragia        | 4,8 (12)    | 9,0 (42)   | —             | 11,4 (49)     | —            | 28,2 (22)       |
| Icterícia         | 5,2 (13)    | 7,0 (33)   | —             | 4,4 (19)      | —            | 6,4 (5)         |
| Linfadenomegalia  | 17,2 (43)   | —          | 86,0 (456)    | —             | —            | —               |

Pancitopenia foi detectada em 66,8% dos pacientes, confirmando que anemia, plaquetopenia e leucopenia nem sempre se apresentam integralmente. Anemia (93,6%) foi o achado mais comum, geralmente associada à microcitose (76,7%) e hipocromia (71,1%), sinalizando para a provável contribuição da carência de ferro e outros micronutrientes e possíveis parasitoses, fatores que se somam aos próprios do calazar, como hiperesplenismo, distúrbios de absorção e maior catabolismo. Leucopenia foi freqüente (78,4%), com neutropenia moderada ( $\geq 500$  e  $< 1.000$  céls/mm<sup>3</sup>) em 26,8% das crianças e grave ( $< 500$  céls/mm<sup>3</sup>) em apenas 6,8%, ocorrência inferior à encontrada por Rey et al. (2005), Queiroz et al. (2004) e Pastorino et al. (2002), com valores de 18%, 15,9% e 18%, respectivamente. Em relação às plaquetas, observou-se maior freqüência de plaquetopenia (86,4%). A baixa do número de plaquetas nos dois últimos trabalhos ficou entre 60 e 70%.

Na tab. 15, demonstra-se que em relação aos parâmetros hematológicos à admissão, não existe discrepância entre os resultados obtidos no presente trabalho com os demais autores, apesar das diferenças entre o início dos sintomas e a internação. Comportamento diferente é notável com os parâmetros de função hepática, pois no presente trabalho observou-se piores valores quando comparados aos relatados por Cascio et al. (2002), o que poderia ser explicado pelo menor tempo de diagnóstico relatado por esses autores, mas poderia ser também explicado pela diferença entre as cepas de leishmânias causadoras do calazar no Brasil e no mediterrâneo.

**Tabela 15** – Apresentação das médias de variáveis hematológicas à admissão, função hepática e tempo de início de doença antes da internação entre o presente trabalho e relatados por outros autores.

| Variáveis laboratoriais                        | Braga,<br>2007<br>(250) | Rey,<br>2005<br>(450) | Queiroz,<br>2004<br>(431) | Cascio,<br>2002<br>(111) | Pastorino,<br>2002<br>(78) | Campos,<br>1995<br>(75) |
|--|-------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Hemoglobina (g/dL)                             | 7,3                     | 6,2                   | 6,1                       | 7,8                      | 6,9                        | 7,3                     |
| Global de leucócitos (cél/mm <sup>3</sup> )    | 3.869                   | 3.281                 | 3.516                     | 4.300                    | 3.325                      | 3.572                   |
| Neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> )             | 1.479                   | 1.174                 | 1.215                     | 1.000                    | 1.250                      | 1.395                   |
| Linfócitos (cél/mm <sup>3</sup> )              | 2.220                   | —                     | —                         | —                        | —                          | 2.190                   |
| Plaquetas (U/mm <sup>3</sup> )                 | 94.353                  | 125.760               | 118.641                   | 110.000                  | 92.985                     | 88.843                  |
| Atividade de protrombina (%)                   | 59,0                    | 68,9                  | —                         | —                        | —                          | —                       |
| Globulina (g/dL)                               | 4,8                     | 4,2                   | —                         | 2,3                      | —                          | 4,0                     |
| Albumina (g/dL)                                | 2,3                     | —                     | —                         | 3,3                      | 2,6                        | 2,7                     |
| AST (U/dL)                                     | 234,0                   | —                     | —                         | 53,0                     | —                          | 51,0                    |
| ALT (U/dL)                                     | 106,0                   | —                     | —                         | 33,0                     | —                          | 28,0                    |
| Média do início da sintomatologia<br>(semanas) | 4,4                     | 7,9                   | 6,1                       | 2,0                      | 24,0                       | 12,8                    |

Na casuística avaliada, a sensibilidade da RIFI (95,9%) e da pesquisa de *Leishmania* spp. em aspirado de medula óssea (71,1%) foram semelhantes às descritas na literatura (SINGH, 2006). Importante observar que na casuística do CGP-FHEMIG, o diagnóstico de LV foi definido com maior frequência através da sorologia, diferente do relatado por outros autores, como Rey et al. (2005), onde 69 pacientes dos 450 foram diagnosticados apenas pela RIFI ou Queiroz et al. (2002) que utilizaram o mielograma como método de diagnóstico em 72,2% (311/431) dos pacientes. O CGP- FHEMIG, considerou história epidemiológica e clínica, exames físico e complementares inespecíficos e sorologia positiva na definição diagnóstica de 90,4% dos pacientes. Essa conduta é apoiada no Manual de LV (Secretaria do Estado de Minas Gerais, 2000; MS, 2003, 2006a), que considera a possibilidade de início do tratamento em pacientes de região endêmica, com sintomatologia, hemograma, proteínas totais e frações compatíveis com calazar, com RIFI positiva. Além disso, há rigorosa observação da resposta clínica na

primeira semana e caso não ocorra melhora após instituição do tratamento específico nesse período, a punção de medula óssea é solicitada para excluir a possibilidade de outras causas de hepatoesplenomegalia febril ou confirmar o diagnóstico de LV através do encontro do parasito.

O tempo médio para início do tratamento específico após a internação foi menor na casuística do CGP-FHEMIG (3,5 dias) quando comparado com o descrito em Fortaleza (6 dias) (REY et al., 2005), diferença talvez atribuível à diferenças de fluxograma diagnóstico dos serviços.

O  $Sb^{5+}$  foi utilizado como tratamento inicial para a maioria dos pacientes (96,4%), com eficácia de 94,2%, comparável ao relatado por Rey et al. (2005) e Campos (1995) que obtiveram sucesso terapêutico em 91% dos casos, ou mesmo por Cascio et al. (2002) que alcançaram êxito em porcentagem ainda maior, próxima a 98,0%. A escolha do medicamento obedece às recomendações do MS e da OMS, nas áreas onde as leishmânias são sensíveis a esse fármaco (WHO/TDR, 2005; MS, 2006a). Os dois órgãos alertam quanto aos potenciais efeitos adversos dos antimoniais. No presente estudo, a toxicidade cardíaca foi rara, detectada apenas em seis pacientes. A média de internação de 15 dias pode ter sido insuficiente para detectar a cardiotoxicidade, mais comum após a segunda semana de tratamento (CHULAY et al., 1985; MS, 2006a), mas tratando-se de hospital referência, é possível que os pacientes tivessem sido reinternados em caso de complicações, fato não registrado nos prontuários analisados. Outros efeitos adversos foram constatados, obrigando inclusive a substituição do Glucantime® pela anfotericina B, no entanto, nenhum dos efeitos foi identificado como causa direta de óbito pelos médicos assistentes (SANTOS et al., 2002).

Apesar da recomendação do MS (2006) de não se utilizar antimoniato naqueles pacientes com aminotransferases maiores do que cinco vezes o valor de referência, esse fato ocorreu em trinta e oito crianças das quarenta e sete que apresentaram AST maior do que 185 mg/dL. Entre os pacientes que utilizaram Glucantime® a despeito dos elevados níveis de aminotransferases, cinco faleceram. Desses, para três houve mudança para anfotericina B após a administração de dose única de antimoniato. Das 35 crianças que continuaram a utilizar o antimoniato, trinta e três receberam alta hospitalar e apenas duas faleceram, ambas com cinco dias de internação e com os menores níveis de aminotransferases, entre os pacientes que foram a óbito (194 e 295 mg/dL). A observação sugere que níveis maiores de enzimas hepáticas podem ser tolerados com relativa segurança, pois não houve diferença significativa entre os pacientes que sobreviveram e aqueles que foram a óbito quando foi comparada a mediana de AST entre os dois grupos ( $p= 0,5033$ ).

O Glucantime® foi substituído pelo desoxicolato de anfotericina B em 5% dos pacientes, percentual semelhante aos 4% descritos por Rey et al. (2005) e inferior aos 15,9% informados por Pastorino et al. (2002), autores que estudaram pacientes com maior tempo de doença, apresentando as maiores visceromegalias. Cascio et al. (2002), relataram troca de medicação em apenas 2% das crianças, no entanto, foram os que informaram a maior porcentagem de início da terapêutica com anfotericina B (10,2%).

A média para resolução da febre (5,5 dias) foi pouco maior à encontrada por Queiroz et al. (2004) de três dias e Cascio et al. (2002), de dois dias, e menor do que a relatada por Pastorino et al. (2002), que encontraram média de 10 dias. Tal aspecto poderia ser explicado pelo fato dos pacientes desse último trabalho apresentarem tempo de doença superior (5,6 meses) aos demais.

A anemia descompensada, indicada pela necessidade de transfusão de concentrado de hemácias, foi a intercorrência clínica mais comum (31,2%), ficando entre os valores de 24,4% e 39,4% descritos por Pastorino et al. (2002) e Queiroz et al. (2004), respectivamente. Curiosamente, o primeiro autor descreve o maior tempo médio de doença antes da internação, e diferente do esperado, os pacientes receberam transfusão sanguínea com menor freqüência.

A presença de infecções bacterianas (23,2%) nessa população pediátrica com LV foi menor do que a freqüência observada em outros estudos, como 49% descrito por Rey et al. (2005), 52,5% por Pastorino et al. (2002) e 62,7% por Campos (1995). Discordante também foi o tipo de infecção mais comum, pois na presente casuística predominaram os casos de sepse (36,2%) seguidos por pneumonia e em outros trabalhos, essa última é que incidiu com maior freqüência (CAMPOS, 1995; REY et al., 2005). Apesar da elevada freqüência de sepse, em apenas 13,8% houve isolamento do agente. Há que se destacar que o presente trabalho não permitiu a distinção da natureza nosocomial ou comunitária de tais infecções, não sendo possível analisar com segurança o impacto de tais ocorrências. Desnutrição, anemia, leucopenia, possível alteração na função dos neutrófilos ou na produção de anticorpos têm sido implicados na elevada incidência de infecções na LV (PASTORINO et al., 2002).

Sangramentos ocorreram em 17,2% (43/250) das crianças. Foi necessária a administração de plasma para 9,2% (23/250) dos pacientes e de concentrado de plaquetas para 8,8%, sendo que 7,2% (18/250) das crianças necessitaram receber os dois derivados sanguíneos. Semelhante achado foi descrito por Queiroz et al. (2004) em relação à necessidade de transfusão de plaquetas, onde aproximadamente 10% dos pacientes precisaram dessa intervenção.

A letalidade constatada (3,6%) foi inferior à encontrada por Campos (1995), de 9,3%, Rey et al. (2005), de 8,7%, Queiroz et al. (2004), de 10,2%, Pastorino et al. (2002),

de 6,4% e Pedrosa et al. (2004), de 12,6%. Cascio et al (2002), estudando crianças internadas na Sicília, não constatarem nenhum óbito, sendo que a maioria dos indivíduos (89,2%), como salientado anteriormente, foi tratada com Glucantime®. Maior tempo de doença, idade inferior a um ano e desnutrição são prováveis agravantes da infecção (REY, 2000, MS, 2006b).

O MS (2006a) recomenda, nos casos de recidiva, a repetição do tratamento com Glucantime®, na mesma dose do tratamento anterior (20 mg/Kg/dia), porém ampliando o tempo para 40 dias. Só a partir da segunda recidiva é caracterizada falha terapêutica, recomendando-se a adoção de droga de segunda linha, no caso, a anfotericina B. No presente trabalho, os cinco pacientes que apresentaram recidiva haviam recebido antimoniato na primeira internação e apenas dois responderam satisfatoriamente a esse esquema no segundo tratamento. Nenhum desses pacientes evoluiu para o óbito ou apresentou complicações graves. Os dados sugerem a necessidade de estudo prospectivo com pacientes apresentando recidiva para avaliação do melhor esquema terapêutico.

Neste estudo, optou-se por classificar os indivíduos em dois grupos, evolução satisfatória e insatisfatória, considerando hemorragia diferente de epistaxe e/ou infecção bacteriana secundária diferente de acometimento de pele e/ou possuir contagem de neutrófilos totais menor do que 500 céls/mm<sup>3</sup>, que são sinais de pior prognóstico. Sangramentos e/ou infecções são os principais fatores associados à evolução para o óbito em estudos realizados em diferentes regiões do mundo (CAMPOS, 1995; SEAMAN et al., 1996; SANTOS et al., 2002; WERNECK et al., 2003; COLLIN et al., 2006; BARANWAL et al., 2007).

Nesta casuística, o tempo de diagnóstico após a internação não diferiu entre os grupos de pacientes com evolução insatisfatória e satisfatória ( $p > 0,05$ ), no entanto, apresentar maior tempo de doença foi estatisticamente diferente entre os dois grupos ( $p < 0,05$ ), 28,9 dias  $\pm$  39,0 para o grupo que apresentou evolução satisfatória e 35,3 dias  $\pm$  35,1 para o grupo que apresentou evolução insatisfatória, como descrito por Werneck et al. (2003).

Vários fatores implicados com pior evolução foram analisados entre os dois grupos através do cálculo do risco relativo. Com o cálculo da idade das crianças, observou-se que pacientes com menos de 18 meses apresentaram risco maior de evolução insatisfatória, diferente da idade de risco descrita por outros autores, em que o grupo de maior risco possui menos de 12 meses (SANTOS et al., 2002; REY et al., 2005) ou tem menos do que seis meses (MS, 2006b). É possível que ausência de significância estatística se deva ao número de crianças com idade inferior a 12 meses. Entre as informações obtidas pela anamnese, icterícia, edema e hemorragia foram reafirmados

como fatores de pior prognóstico (SEAMAN et al., 1996; PASTORINO et al., 2002; BARANWAL et al., 2007). As crianças com icterícia apresentaram o maior risco de má evolução. Entre as variáveis citadas anteriormente, é interessante observar que apesar do pequeno número de pacientes com esse sinal relatado pelos pais (7), apenas um não apresentou nível de bilirrubina maior do que 3 mg/dL, valor relacionado com a alteração de coloração da pele, demonstrando que as informações, nesse sentido, são confiáveis. Em quatro crianças com níveis de bilirrubina maiores do que 5 mg/dL, não havia informação sobre icterícia ao exame clínico.

Dois aspectos foram expressivos como fator de proteção, ser procedente de Belo Horizonte ou da RMBH e apresentar dor abdominal. O primeiro fator pode ser explicado pela maior facilidade de acesso à assistência médica na capital ou arredores em relação ao interior, fato constatado por Pastorino et al. (2002) em São Paulo e Campos (1995) em Brasília, que trataram indivíduos provenientes de outros estados. Desconforto abdominal pode ter desencadeado a procura mais precoce ao serviço de saúde, porém outros fatores devem estar envolvidos, pois essa variável quando comparada com tempo de início dos sintomas não foi significativa ( $p=0,1999$ ).

Em relação ao exame clínico à admissão, os pacientes com desidratação (6) e má perfusão capilar periférica (3) apresentaram maior risco de evoluir insatisfatoriamente, porém o número de crianças com essas duas alterações foi pequeno, limitando inferências. Icterícia, edema e hemorragia foram fatores associados à evolução insatisfatória, sendo edema o fator que apresentou o maior risco. Houve boa correlação na avaliação de presença de edema entre exame físico e laboratorial, pois dos 24 pacientes onde foi possível fazer a associação desse sinal com o valor de albumina, apenas dois tiveram níveis maiores do que 2,5 g/dL.

A resposta terapêutica satisfatória é observada normalmente na primeira semana de tratamento (MURRAY et al., 2005). A demora para o paciente ficar afebril poderia relacionar-se com o maior tempo de doença, fato não observado na atual casuística quando se comparou a mediana do tempo para desaparecimento de febre entre pacientes com mais ou com menos de 30 dias de doença (KW = 0,50;  $p=0,4776$ ). No entanto, a duração da febre foi maior em crianças mais novas, comparando-se a mediana de idade entre os pacientes que apresentaram tempo de febre maior do que sete dias (KW= 9,72;  $p=0,0018$ ). Foi também significativa a maior frequência de infecções nos pacientes menores de 18 meses (RR = 3,31;  $p=0,0000$ ).

O retorno da febre, após seu desaparecimento por cinco dias após o início do tratamento, foi associado ao aparecimento de infecção secundária (RR= 13,24;  $p=0,0000$ ), sendo que essas complicações bacterianas são descritas como fator de risco para pior evolução clínica (ANDRADE et al., 1990). A permanência hospitalar por mais de

13 dias foi associada ao risco de evolução insatisfatoriamente, dado que reflete a maior frequência de intercorrências e necessidade de hospitalização pela gravidade do quadro.

Vários exames complementares à admissão apresentaram diferença significativa entre os dois grupos. Valores de hemoglobina menor do que 7g/dL foram associados com evolução insatisfatória nesta casuística, valor considerado como indicador de internação pelo manual do MS (2006). Porém níveis maiores que este, como 9 g/dL, também se apresentaram associados à pior prognóstico ( $p= 0,0141$ ). Neutropenia moderada (neutrófilos  $< 1.000$  céls/mm<sup>3</sup>) também mostrou associação com evolução insatisfatória. Devido à possibilidade de ocorrer um viés nessa observação, pois um dos critérios de inclusão no grupo de evolução insatisfatória foi apresentar valores de neutrófilos menores do que 500 céls/mm<sup>3</sup>. A análise foi refeita sem os pacientes que apresentavam este critério e a associação não foi significativa ( $p= 0,2259$ ). Apesar desse fato, pacientes com neutrófilos abaixo de 1.000 céls/mm<sup>3</sup> com tendência a queda, são mais propensos a desenvolverem infecções bacterianas graves (MENDES et al., 2007). Plaquetopenia também é classicamente associada a piores evoluções clínicas. O manual do Ministério da Saúde (2006) coloca como necessária a internação de indivíduos com contagem de plaquetas menor do que 50.000 U/mm<sup>3</sup>, no entanto, nesta casuística a associação entre evolução insatisfatória já ocorreu com contagem de 85.000 U/mm<sup>3</sup>, sugerindo que se esses pacientes não forem internados, no mínimo devem ser acompanhados de maneira ambulatorial mais cuidadosa. Pacientes com AST ou ALT maiores do que cinco vezes o valor de referência, tiveram maior risco de evoluírem insatisfatoriamente, como alertado pelo MS (2006), no entanto, ALT maior do que três vezes o valor de referência também foi fator associado à evolução insatisfatória. Comprometimento hepático e associação com evolução insatisfatória também foram observadas naquelas crianças com dosagens de bilirrubina maiores do que os valores de referência, assim como atividade de protrombina menor do que 60%. A atividade de protrombina menor do que 70%, valor recomendado pelo MS (2006b) como indicador de hospitalização, não se mostrou associada à evolução insatisfatória, sugerindo que valores mais baixos possam ser tolerados com segurança. Albumina menor do que 2,5 g/dL foi associada com evolução insatisfatória, fato que reforça o conceito de que pacientes desnutridos correm maior risco de apresentarem LV mais grave (PASTORINO et al. 2002).

Exame clínico cuidadoso da dimensão do fígado e baço pode fornecer importantes informações, pois se pode esperar regressão desses órgãos, mesmo que discreta, na primeira semana de tratamento (MURRAY et al., 2005). Esse fato foi confirmado pela avaliação da diminuição significativa do fígado após cinco a 10 dias de tratamento específico no grupo com evolução satisfatória, situação não observada no grupo de pacientes com evolução insatisfatória (1 e 2). Ao final do tratamento, todos



apresentaram redução da hepatomegalia. Aspecto semelhante ocorreu com o baço, após cinco a 10 dias do tratamento, apresentando diminuição significativa apenas no grupo com evolução satisfatória, reforçando a relevância da medição cuidadosa desses órgãos. Provavelmente, se fossem medidos com fita métrica haveria a possibilidade de se ter resultados ainda mais expressivos. Ocorreu associação entre as maiores dimensões do baço à admissão e ocorrência de óbitos, quando foram comparados os grupos com evolução satisfatória e insatisfatória (1), incluindo-se os óbitos ( $p= 0,0395$ ). Considerando-se tamanho do baço maior que 6,0cm do rebordo costal direito (média geral dos dois grupos) com a mediana de tempo de doença, ocorreu diferença significativa dessa associação, com pacientes com maior tempo de doença apresentando maior frequência de tamanho de baço acima desse parâmetro. (KW= 11,95;  $p= 0,0005$ )

Em relação à hemoglobina à admissão, houve diferença estatística significativa entre o grupo com evolução satisfatória e insatisfatória (1 e 2), com esse último apresentando os menores valores ( $p= 0,000$ ). Este é um parâmetro importante e de fácil obtenção mesmo em serviços com poucos recursos. Fato interessante é que essa diferença entre os grupos desaparece entre cinco e 10 dias de tratamento, tornando-se significativa novamente ao fim da internação, com o grupo que apresentou evolução insatisfatória (1 e 2) apresentando os maiores valores. Isso provavelmente aconteceu devido à maior frequência de administração de concentrado de hemácias recebida por esse pacientes, corrigindo mais rapidamente os níveis de hemoglobina.

A elevação do número de leucócitos durante o tratamento foi significativa nos dois momentos (cinco a 10 dias de tratamento e final da internação) quando comparadas à admissão entre os indivíduos do mesmo grupo. Ao final da internação, houve diferença significativa entre os pacientes com evolução insatisfatória (1 e 2) e satisfatória, sendo que os maiores valores foram encontrados no primeiro grupo, refletindo provavelmente a resposta do organismo contra infecções secundárias, mais comuns nesses indivíduos. A contagem de neutrófilos totais foi estatisticamente diferente entre os grupos em dois momentos, à admissão e ao final da internação. No primeiro, o grupo com evolução insatisfatória (1 e 2) apresentou os menores valores e ao final, essa relação foi invertida. Essa observação está provavelmente relacionada à maior frequência de infecção secundária entre as crianças com evolução insatisfatória, com recuperação após intervenção terapêutica.

Recuperação da plaquetopenia ocorreu nos dois grupos ao longo do tratamento. Diferença entre os grupos foi evidente à admissão e com cinco a 10 dias de tratamento, sendo mais expressiva quando os óbitos foram incluídos (insatisfatória 1) na análise, reforçando a importância da variável como fator de mau prognóstico (MS, 2006b).

Alterações das aminotransferases foram mais expressivas em relação à AST. Elevação dessas enzimas foi indiretamente associada a óbito, pois houve diferença significativa à admissão e após cinco a 10 dias de tratamento entre os grupos de evolução satisfatória e insatisfatória (1), quando houve a inclusão dos óbitos na avaliação (BARANWAL et al., 2007).

Outros parâmetros hepáticos, como albumina, bilirrubina total e atividade de protrombina, foram comparados entre os dois grupos, porém com possíveis vies, devido ao número reduzido de exames para alguns parâmetros. Como esperado, a hipoalbuminemia, a hiperbilirrubinemia e a menor atividade de protrombina foram mais freqüentes nos pacientes com evolução insatisfatória (1 e 2), havendo diferença significativa desses três parâmetros à admissão e com cinco a 10 dias de tratamento. Recuperação da hipoalbuminemia e da atividade de protrombina foi observada nos dois grupos após cinco a 10 dias de tratamento. Níveis mais elevados e as maiores diferenças de bilirrubinas foram observados no grupo em que os óbitos foram incluídos (insatisfatória 1) em relação ao grupo com evolução satisfatória.

Poderia ser esperada diferença significativa de valores de creatinina entre os dois grupos, sendo mais elevados nos pacientes com evolução insatisfatória, porém essa diferença não ocorreu em nenhum momento.

Menor número de intervenções terapêuticas de suporte foi necessário nos pacientes com evolução satisfatória. Transfusão de concentrado de hemácias, de plaquetas e de plasma podem estar diretamente relacionadas à maior ocorrência de sangramentos graves, mais freqüentes no grupo com evolução insatisfatória. Interessante ressaltar que ocorreu diferença significativa também em relação à utilização de vitamina K. Em relação ao aparelho respiratório, oxigênio suplementar foi mais utilizado nos indivíduos com evolução insatisfatória, o que também era esperado, assim como a administração de broncodilatadores foi mais freqüente nesse grupo. A prescrição de antibióticos, seja para neutropenia febril ou infecção localizada, foi mais utilizada nos indivíduos com evolução insatisfatória, recordando que apresentar infecção diferente de acometimento de pele e contagem de neutrófilos inferior a  $500 \text{ céls/mm}^3$ , foram critérios de inclusão no grupo de evolução insatisfatória. Esse grupo apresentou os menores valores de neutrófilos à admissão, o que provavelmente favoreceu o estabelecimento de infecções, com maior necessidade de uso de antimicrobianos. Não houve diferença estatística entre os grupos à admissão em relação às alterações do aparelho cardiovascular. No entanto, durante a internação, a maior freqüência de medidas suportivas como expansão de volume intravascular com SF0,9%, diuréticos e aminosvasoativas prescritas para os pacientes com evolução insatisfatória sugere alterações hemodinâmicas.

## **6. CONCLUSÕES**

## **6- CONCLUSÕES**

A leishmaniose visceral em crianças internadas no Centro Geral de Pediatria da FHEMIG no período de 2001 a 2005, apresentou as seguintes características:

### **Aspectos gerais**

1. A maior parte dos pacientes era procedente de Belo Horizonte ou da RMBH, com média de quatro anos de idade;

2. Febre, palidez e hepatoesplenomegalia foram os principais achados clínicos à admissão e anemia, seguida por plaquetopenia e leucopenia os achados laboratoriais mais comuns;

3. O diagnóstico foi realizado principalmente através de critérios epidemiológicos e clínicos, auxiliados por exames complementares inespecíficos compatíveis com LV associados a sorologia positiva ou exame direto do parasito;

4. Glucantime® foi o medicamento de primeira escolha para expressiva maioria dos pacientes, com eficácia elevada e a anfotericina B foi responsável por maior frequência de eventos adversos que o Glucantime®;

5. A taxa de letalidade foi menor do que a média do país e à experiência relatada em estudos semelhantes. As principais causas de óbito não diferiram das relatadas por outros autores;

### **Aspectos das evoluções satisfatória e insatisfatória**

1. Evolução satisfatória da LV foi associada à procedência da região metropolitana de Belo Horizonte e à dor abdominal à admissão.

2. Os seguintes fatores identificados à admissão estiveram associados à evolução insatisfatória, através da anamnese: tempo de doença, idade inferior a 18 meses, assim como relato de icterícia, edema ou hemorragia. Alteração ao exame físico: desidratação, má perfusão capilar periférica, icterícia, edema, sinais de sangramento, alteração do aparelho respiratório e hepatimetria maior que 4,5 cm.

3. Os seguintes parâmetros laboratoriais se mostraram associados à evolução insatisfatória: hemoglobina menor do que 9 g/dL, contagem de neutrófilos menor do que

1.000 céls/mm<sup>3</sup>, valores de plaquetas menores do que 85.000 U/mm<sup>3</sup>, dosagem de ALT maior do que três vezes o valor de referência, atividade de protrombina menor do que 60%, RNI maior que uma vez e meia o valor de referência e PTTA acima do valor de referência;

4. Após início do tratamento, os seguintes fatores estiveram associados à evolução insatisfatória: duração da febre por mais de sete dias e retorno da febre após cinco dias.

5. O grupo com evolução satisfatória apresentou regressão significativa das visceromegalias após cinco a 10 dias de tratamento específico, o que não ocorreu com o grupo de evolução insatisfatória, incluindo-se ou não os óbitos.

6. Em relação aos parâmetros laboratoriais, o grupo de evolução insatisfatória apresentou maiores valores de leucócitos e neutrófilos ao final da internação, excluindo-se ou não os óbitos.

7. A mediana para plaquetas após cinco a 10 dias de tratamento específico do grupo com evolução satisfatória estava acima dos valores mínimos de normalidade;

8. As intercorrências como: anemia descompensada, hemorragia, infecções e neutropenia febril foram mais freqüentes entre os pacientes que apresentaram evolução insatisfatória.

9. Maior freqüência de intervenções terapêuticas foi necessária para o grupo com evolução insatisfatória, destacando-se administração de hemoderivados e vitamina K, suplementação de oxigênio, uso de broncodilatadores, antimicrobianos e suporte hemodinâmico.

**Comparação com os parâmetros propostos pelo Ministério da Saúde (2006b):**

1. Parâmetros clínicos de alerta/gravidade em relação aos pacientes com evolução insatisfatória:

- Discordantes: idade inferior a seis meses ou inferior a 12 meses, tempo de doença superior a 60 dias, presença de co-morbidade, vômitos ou diarreia e desnutrição grave;

- Concordantes: icterícia, hemorragia, edema, infecção;

2. Parâmetros laboratoriais indicativos de internação em relação aos pacientes com evolução insatisfatória:

- Discordantes: contagem de leucócitos menores do que 1.000 céls/mm<sup>3</sup>, creatinina maior do que duas vezes o valor de referência, atividade de protrombina menor do que 70%.

- Concordantes com evolução insatisfatória: hemoglobina menor do que 7,0 g/dL, contagem de neutrófilos inferior a 500 céls/mm<sup>3</sup>, contagem de plaquetas inferior a 50.000 U/mm<sup>3</sup>, dosagens de AST e ALT maiores do que cinco vezes o valor de referência, bilirrubina total maior do que o valor de referência, albumina menor do que 2,5 g/dL;

## ***7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvar J et al. *Leishmania and human Immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years*. Clin Microbiol Rev 1997; 10(2): 298- 319.

Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H. *Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis*. J Infect Dis 1990; 162(6): 1354- 9.

Badaró R et al. *A propective study of visceral leishmaniasis in na endemic área of Brazil*. J Infect Dis 1986a; 154(4): 639- 49.

Badaró R et al. *New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis*. J Infect Dis 1986b, 154(6): 1003- 11.

Badaró, R et al. *Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reverses neutropenia and reduces secondary infections in visceral leishmaniasis*. J Infect Dis 1994; 170: 413- 18.

Badaró R et al. *rK39: A cloned antigen of Leishmania chagasi that predicts active visceral leishmaniasis*. J Infect Dis 1996; 173(3): 758-61.

Badaró R; Duarte MIS. *Leishmaniose Visceral (Calazar)*. In: Veronesi, R; Focaccia, R (Eds). Tratado de Infectologia. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 1561- 90.

Baranwal AK, Mandal RN, Sing R. *Fulminant hepatic failure complicating visceral leishmaniasis in a apparently immunocompetent child*. Indian J Pediatr 2007; 74(5): 489-91.

Berman JD. *Human leishmaniasis: Clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years*. Clin Infect Dis 1997; 24(4): 684- 703.

Boelaert M et al. *A comparative study of the effectiveness of diagnostic teste for visceral leishmaniasis*. Am J Trop Med Hyg 2004; 70(1): 72- 77.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas e manuais técnicos. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Brasília, 2003.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas e manuais técnicos. *Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento da Co-infecção Leishmania-HIV*. Brasília, 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Nota técnica- Vacina anti-leishmaniose visceral canina- Leishmune*. Brasília, 2005

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas e manuais técnicos. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Brasília, 2006(a).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Normas e Manuais técnicos. *Leishmaniose Visceral Grave: Normas e Condutas*. Brasília, 2006(b).



\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. *Manual de controle da leishmaniose tegumentar Americana*. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Brasília, 2007(a).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN)*. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/index.php?nama=Tnet>>. Acesso em 25/05/2007(b)

Braz RF et al. *The sensitivity and specificity of Leishmania chagasi recombinant K39 antigen in the diagnosis of american visceral leishmaniasis and in differentiating active from subclinical infection*. Am J Trop Med Hyg 2002; 67(4): 344- 8.

Brito N et al. *Leônidas Deane: adventures in research*. Hist Cienc Saúde- Manguinhos 1994; 1(1):

Burns JMJr et al. *Molecular characterization of a kinesin-related antigen of Leishmania chagasi that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis*. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90(2): 775-79.

Cahill KM. *Field technique in the diagnosis of calazar*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1970; 64(1): 107- 10.

Campos DJr. *Características clínico-epidemiológicas do calazar na criança*. Estudo de 75 casos. J Pediatr 1995; 71(5): 261- 65.

Campos DJr. *Escore preditivo das complicações infecciosas do Kala-azar na criança*. J Pediatr 1996; 72(6): 411- 14.

Carvalho SF et al. *Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis*. Am J Trop Med Hyg 2003; 68(3): 321-24.

Cascio A et al. *Pediatric visceral leishmaniasis in western Sicily, Italy: A retrospective analysis of 111 cases*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21(4): 277- 82.

Chagas E. *Primeira verificação em indivíduo vivo, da leishmaniose visceídúo vivo, da leishmaniose visceal no Brasil*. Brás Méd, 1936; 50: 221-2.

Chang KP, Reed SG, McGwirw BS, Soong L. *Leishmania model for microbial virulence: the relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity*. Acta Trop 2003; 85(3): 375-90.

Chulay JD, Spencer HC, Mugambi, M. *Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate)*. Am J Trop Med Hyg 1985; 34(4): 702-9.

Collin SM, Coleman PG, Ritmeijer K, Davidson RN. *Unseen Kala-azar deaths in south Sudan (1999- 2002)*. Trop Med Int Health 2006; 11(4): 509- 12.

Costa CH et al. *Competence of the human host as a reservoir for Leishmania chagasi*. J Infect Dis. 2000 Sep;182(3):997-1000

Costa CH, Pereira HF, Araújo MV. *Visceral leishmaniasis epidemic in the State of Piauí, Brazil, 1980-1986*. Rev Saude Publica 1990; 24(5): 361-72.

Costa JML et al. *Leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. A evolução de uma epidemia.* Cad Saude Publ 1995; 11(2): 321-24.

Cruz A et al. *Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate.* J Infect Dis, 2007; 195(4):602-8.

Desjeux P. *Leishmaniasis. Public health aspects and control.* Clin Dermatol 1996; 14(5): 417- 23.

Desjeux P. *Leishmaniasis: current situation and new perspectives.* Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2004; 27(5): 305-18.

Disch J, Oliveira MC, Orsini M, Rabello A. *Rapid clearance of circulating Leishmania kinetoplast DNA after treatment of visceral leishmaniasis.* Acta Trop 2004; 92(3): 279-83.

Duxbury RE, Saudun EH. *Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of visceral leishmaniasis.* Am J Trop Med Hyg 1964; 13: 525-9.

Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. *Amphotericin B: 30 years of clinical experience.* Rev Infect Dis 1990; 12(2): 308-29.

Goulart EMA. *Metodologia e informática na pesquisa médica.* Belo Horizonte: 2000. 161p.

Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P. *Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos anti-retrovirais no Brasil.* Rev Saude Publica 2006; 40(Suppl): 60-9.

Jerônimo SM et al. *Natural history of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up.* Clin Infect Dis, 2000; 30(3):608-9.

Jha TK et al. *Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis.* N Engl J Med 1999; 341: 1795- 800.

Kumar R, Pai K, Pathak K, Sundar S. *Enzyme-linked immunosorbent assay for recombinant K39 antigen in diagnosis and prognosis of Indian visceral leishmaniasis.* Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8(6): 1220-4.

Manson-Bahr PEC. *Diagnosis.* In: Peters W; Killick-Kendrick E (Eds.). *The leishmaniasis in Biology and Medicine: Clinical aspects and Control.* London and New York: Academic Press 1987; 2: 703- 29.

Martins MA, Rabello A. *Leishmaniose visceral.* In: Leão, E et al. (Eds). *Pediatria Ambulatorial.* 4.ed. Belo Horizonte: COOPMED; 2005. p. 536- 44.

Maurya R et al. *Evaluation of PCR for diagnosis of Indian Kala-azar and assessment cure.* J Clin Microbiol 2005; 43(7):3038-41.

Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. *New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients.* J Pediatr (Rio J). 2007; 83(2 Suppl): S54-63.

Meredith SE et al. *Leish-kit, a stable direct agglutination test based on freeze-dried antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis.* J Clin Microbiol 1995; 33(7):1742-5.

Michalick MSM; Genero O. *Leishmaniose visceral americana.* In: NEVES DP(Ed). *Parasitologia Humana.* 11. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p. 67- 83.

- Migone L E. *Un caso de Kala-zar en Assunción (Paraguay)*. Bull Soc Pathol Exot, 1913; 6: 118-120.
- Murray HW. *Treatment of visceral leishmaniasis (Kala-Azar): A decade of progress and future approaches*. Int J Infect Dis 2000; 4(3):158-77.
- Murray HW. *Treatment of visceral leishmaniasis in 2004*. Am J Trop Med Hyg 2004; 71(6): 787- 94.
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. *Advances in leishmaniasis*. Lancet 2005; 366(9496):1561-77.
- Nascimento MDSB et al. *Prevalência de infecção por Leishmania chagasi utilizando os métodos de ELISA (rK39 e CRUDE) e intradermoreação de Montenegro em área endêmica do Maranhão, Brasil*. Cad Saude Public 2005; 21(6): 1801- 07.
- Oliveira AL et al. *Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul*. Rev Soc Bras Med Trop 2006; 39(5): 446- 50.
- Olliaro PL et al. *Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in Indian, 1980- 2004*. Lancet Infect Dis. 2005; 5(12):763-74.
- Pastorino AC et al. *Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais*. J Pediatr 2002; 78(2): 120- 7.
- Pastorino AC. *Leishmaniose Visceral*. In: Marcondes E. *Pediatria Básica: Pediatria clínica geral*. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 283-7.
- Pedrosa CMS, Rocha EMM. *Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil*. Rev Soc Bras Med Trop 2004; 37(4):300-4.
- Penna H A. *Leishmaniose visceral no Brasil*. Bras Méd 1934; 48: 949-950.
- Prata, A. *Treatment of Kala-azar with anphotericin B*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1963; 57: 266-8.
- Prefeitura de Belo Horizonte. *Plano Municipal de Saúde de Belo Horizonte 2005-2008*. Disponível em: <[http://www.pbh.gov.br/smsa/montapagina.php?pagina=biblioteca/mostraarquivo.php&do\\_cemento=536](http://www.pbh.gov.br/smsa/montapagina.php?pagina=biblioteca/mostraarquivo.php&do_cemento=536)>. Acesso em 20/05/2007.
- Queiroz MJ, Alves JGB, Correia JB. *Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica*. J Pediatr 2004; 80(2): 141-6.
- Rabello A. Membro da equipe técnica responsável pela elaboração do *Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção Leishmania-HIV* do Ministério da Saúde. 2007. Informação verbal.
- Rabello A; Orsini M; Dish J. *Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal*. Ann Trop Med Parasitol, 2003; 97(supl): 17-28.
- Ravel R. Laboratório Clínico. *Aplicações clínicas dos dados laboratoriais*. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan S.A; 1997.

Rey LC. *Leishmaniose visceral (Calazar)*. In: Tonelli E; Freire LMS(Eds). *Doenças infecciosas na infância e adolescência*. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p. 1239-50.

Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AAM. *Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica*. J Pediatr 2005; 81(1): 73- 8.

Sakru N et al. *The infection risk of visceral leishmaniasis among household members of active patients*. Parasitol Int 2006; 55(2):131-3.

Santos MA et al. *Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in treatment of American visceral leishmaniasis*. Rev Soc Bras Med Trop 2002; 35(6): 629-33.

Schallig HD, Cavalheiro MC, Silva ES. *Evaluation of the direct agglutination test and rK39 dipstick test for the sero-diagnosis of visceral leishmaniasis*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97(7): 1015- 18.

Seaman J et al. *Epidemia visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources*. Ann Intern Med 1996; 124(7): 664- 72.

Sengupta PC. *Imunodiagnosis of calazar*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1969; 63: 146- 51.  
Singh S, Kumari V, Singh N. *Predicting Kala-azar disease manifestations in asymptomatic patients with latent Leishmania donovani infection by detection of antibody against recombinant K39 antigen*. Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9(3): 568- 72.

Singh S, Siakumar R. *Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis*. Infect Chemother 2004; 10: 307-15.

Singh S. *New developments in diagnosis of leishmaniasis*. Indian J Med Res 2006; 123: 311-30.

Sundar et al. *Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis*. N Engl J Med 2002; 347: 1739- 46.

Traldi MC, Dias R. *Monografia*. Passo a passo. 3.ed. Campinas (SP): Alínea; 2001. 112p.

Vitelli-Avelar DM et al. *Chagasic patients with indeterminate clinical form of the disease have high frequencies of circulating CD3+CD16-CD56+ natural killer T cells and CD4+CD25High regulatory T lymphocytes*. Scand J Immunol, 2005; 62(3):297-308.

Werneck GL et al. *Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brasil*. Infection 2003; 31(3): 174-77.

WHO/TDR. Press release: Elimination of Kala-azar from endemic countries in south-east Asia region. Health ministers sign memorandum of understanding. Geneva/ New Delhi, May 18, 2005. Disponível em: <[www.who.int/tdr/diseases/leish/press\\_release.htm](http://www.who.int/tdr/diseases/leish/press_release.htm)>. Acesso em: 09/09/2006.

Zijlstra EE et al. *Calazar: a comparative study of parasitological. A methods and the direct agglutination test in diagnosis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 86: 505-7.

Zijlstra EE et al. *rK39 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Leishmania donovani infection*. Clin Diagn Lab Immunol. 1998; 5(5): 717-20.

***APÊNDICE 1***

# **Ficha Clínico-Laboratorial-Epidemiológica**

Perfil clínico-laboratorial-epidemiológico de crianças internadas com leishmaniose visceral no Centro Geral de Pediatria, BH – 2001/2005

## INSTRUÇÕES GERAIS

Os números de identificação do paciente no estudo seguirão a ordem numérica natural, com **três dígitos**. Exemplo – Primeiro paciente 001.

Pode não ser possível obtenção de todas as informações ou dados. Nestes casos, serão preenchidas as informações possíveis e informado a situação no item apropriado.

As Fichas Clínicas são documentos do estudo e serão mantidas em local seguro e confidencial, claramente identificado.

**1) Dados de Identificação do paciente**

n<sup>o</sup> pesquisa

Nome do Paciente \_\_\_\_\_

Prontuário \_\_\_\_\_ Evolução  1- Alta 2- Óbito 3- Transferência

Internação  1- Única 2- Recidiva Admissão \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Alta/óbito \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**2) Dados sócio-demográficos**

Sexo  1- Masculino 2- Feminino

Data de nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Endereço – Rua (Av.) \_\_\_\_\_ N<sup>o</sup> \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ Município \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_  1- BH 2- Região Metropolitana 3- Interior MG 4- Outros estados

**3) Doenças prévias**

da folha (Máximo + uma)

1- Sim 2- Não 9- Não informado Obs. Se mais de uma doença prévia, escrever no verso

Qual? \_\_\_\_\_

**Obs.**

1- Sim 2- Não

Uso de medicamentos  1- Sim 2- Não 3- Não se aplica 9- Não informado

Quais medicamentos  1- ARV 2- Cort. oral 3- Cort. inalatório 4- Anti-hipertensivo 5- Diurético 6- B2 7- 2+5

8- 3 + 6 10- Outros \_\_\_\_\_ 9- Sem informação



| 4) Dados Clínicos pré-tratamento |       |                     |              |                      | <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não  |
|----------------------------------|-------|---------------------|--------------|----------------------|---|
| Sintomas/Sinais                  |       | Início dos sintomas |              | <input type="text"/> | dias 999- Não informado   |
|                                  | 1-Sim | 2-Não               | 9-Sem inform | Tempo sintomas(dias) | Observações   |
| Febre                            |       |                     |              |                      | Discriminar hemorragia<br>( ) Pele 1- Sim 2- Não<br>( ) AR 1- Sim 2- Não<br>( ) TGI 1- Sim 2- Não<br>( ) TGU 1- Sim 2- Não<br>( ) SNC 1- Sim 2- Não<br>Qual - |
| Prostração                       |       |                     |              |                      |   |
| Desidratado                      |       |                     |              |                      |   |
| Palidez                          |       |                     |              |                      |   |
| Icterícia                        |       |                     |              |                      |   |
| Emagrecimento                    |       |                     |              |                      |   |
| Edema                            |       |                     |              |                      |   |
| Hiporexia                        |       |                     |              |                      |   |
| Tosse                            |       |                     |              |                      |   |
| Diarréia                         |       |                     |              |                      |   |
| Dor abdominal                    |       |                     |              |                      | <input type="checkbox"/> <b>Outras observações</b><br>1- Sim 2- Não<br><br>Vômitos ( )  |
| Distensão abdom                  |       |                     |              |                      |   |
| Hemorragia                       |       |                     |              |                      |   |
| Adenomegalia                     |       |                     |              |                      |   |

| 5) Exame Clínico pré-tratamento         |        |       |       | <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não | Peso: <input type="text"/>                                | (Kg)     |
|---|--------|-------|-------|--------------------------------------|---|----------|
|   | 1-Sim  | 2-Não | 9-S/I | Observações/ detalhamento            |   |          |
| Febre                                   |        |       |       |                                      |   |          |
| Prostrado                               |        |       |       |                                      |   |          |
| Desidratado                             |        |       |       |                                      |   |          |
| Palidez                                 |        |       |       |                                      |   |          |
| Icterícia                               |        |       |       |                                      |   |          |
| Má pcp (> 3")                           |        |       |       |                                      |   |          |
| Emagrecido                              |        |       |       |                                      |   |          |
| Edema                                   |        |       |       |                                      |   |          |
| Hemorragia                              |        |       |       |                                      | ( ) Pele / ( ) AR / ( ) TGI / ( ) TGU / ( ) SNC<br>Qual - |          |
| Alteração AR                            |        |       |       |                                      | Ausculta:   | FR: irpm |
| Altração ACV                            |        |       |       |                                      | Ausculta:   | FC: bpm  |
| Fígado                                  |        |       |       |                                      | Medida em centímetros RCD:                                | cm       |
| Baço                                    |        |       |       |                                      | Medida em centímetros RCE:                                | cm       |
| Adenomegalia                            |        |       |       |                                      |   |          |
| <input type="checkbox"/> Outros (até 3) | Quais? |       |       |                                      |   |          |

| 6) Dados Laboratoriais pré-tratamento                |            | 1-Sim 2-Não            |                 |  |
|--|------------|------------------------|-----------------|--|
| Exames   | Resultados | Exames                 | Resultados      | Observações                            |
| Hemoglobina (g/dL)                                   |            | <b>Função hepática</b> |                 | <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |
| VCM  |            | Proteín. Tot (g/dL)    |                 |  |
| CHCM   |            | Albumina (g/dL)        |                 |  |
| <b>Leucócitos</b> (cels/mm <sup>3</sup> )            |            | TGO / AST              |                 |  |
| Neutrófilo jovem %                                   |            | TGP / ALT              |                 |  |
| Neutrófilo jovem n <sup>o</sup>                      |            | Fosf. Alcalina         |                 |  |
| Segmentado %   |            | Bilirrubina total      |                 |  |
| Segmentado n <sup>o</sup>                            |            | Bilirrubina direta     |                 |  |
| Neutrófilos totais                                   |            | Coagulograma( )        | 1- N/ 2-A/ 9 NR |  |
| Linfócitos %   |            | AP                     |                 |  |
| Linfócitos n <sup>o</sup>                            |            | RNI                    |                 |  |
| <b>Plaquetas</b> (cels/mm <sup>3</sup> )             |            | PTTa                   |                 |  |
| Uréia  |            |                        |                 |  |
| Creatinina   |            |                        |                 |  |
| Amilase  |            |                        |                 |  |
| PCR  |            |                        |                 |  |
| <b>Outros</b> <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |            |                        |                 |  |

| 7) Realizado Eletrocardiograma  |                                      | 1- Sim 2- Não   |  |  |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
|   | Resultado 1-Normal 2- Alterado 9 S/I | Observação  |  |  |
| ECGp <input type="checkbox"/><br>Pré-tratamento                           | <input type="checkbox"/>             | <input type="checkbox"/> 1. Alargamento intervalo QTc<br><input type="checkbox"/> 2. Inversão onda T<br><input type="checkbox"/> 3. Achatamento onda T<br><input type="checkbox"/> 4. Arritmias<br><input type="checkbox"/> 5. Outros _____ |  |  |
| ECG1 <input type="checkbox"/><br>Dias tratamento <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>             | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/><br>3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>   |  |  |
| ECG2 <input type="checkbox"/><br>Dias tratamento <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>             | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/><br>3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>   |  |  |

| 8) Diagnóstico Específico Leishmaniose <input type="checkbox"/> dias após internação |   |   |
|--|---|---|
| 1- Exame realizado<br><i>2- Exame não-realizado</i>                                  | Resultados<br><input type="checkbox"/> 1-Positivo<br><input type="checkbox"/> 2- Negativo<br><input type="checkbox"/> 3- Inconclusivo<br><input type="checkbox"/> 9- Sem inform | Observações                                 |
| <input type="checkbox"/> Medula Óssea  | <input type="checkbox"/> Data ___/___/___   |   |
| <input type="checkbox"/> RIFI  | <input type="checkbox"/> Data ___/___/___   | Valor <input type="text"/> 9- Não se aplica |
| <input type="checkbox"/> Outro1 <input type="text"/>                                 | <input type="checkbox"/> Data ___/___/___   | Valor <input type="text"/> 9- Não se aplica |
| <input type="checkbox"/> Outro2 <input type="text"/>                                 | <input type="checkbox"/> Data ___/___/___   | Valor <input type="text"/> 9- Não se aplica |

| 9) Dados clínicos até 7 dias de tratamento específico para leishmaniose <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |         |       |       |                                    |
|--|---------|-------|-------|------------------------------------|
|  | 1-Sim   | 2-Não | 9-S/I | Observações/ detalhamento          |
| Febre  |         |       |       |                                    |
| Prostrado  |         |       |       |                                    |
| Desidratado  |         |       |       |                                    |
| Palidez  |         |       |       |                                    |
| Icterícia  |         |       |       |                                    |
| Má pcp (> 3'')   |         |       |       |                                    |
| Emagrecido   |         |       |       |                                    |
| Edema  |         |       |       |                                    |
| Hemorragia   |         |       |       | ( )Pele/( )AR/( )TGI/( )TGU/( )SNC |
| Alteração AR   |         |       |       | Qual -<br>Ausculta: FR: irpm       |
| Altração ACV   |         |       |       | Ausculta: FC: bpm                  |
| Fígado   |         |       |       | Medida em centímetros RCD: cm      |
| Baço   |         |       |       | Medida em centímetros RCE: cm      |
| Adenomegalia   |         |       |       |                                    |
| Outros (até 3)<br><input type="checkbox"/>   | Quais ? |       |       |                                    |

| 10) Dados Laboratoriais até 7 dias tratamento <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |            |                        |                 |  |
|--|------------|------------------------|-----------------|--|
| Exames   | Resultados | Exames                 | Resultados      | Observações                            |
| Hemoglobina (g/dL)   |            | <b>Função hepática</b> |                 | <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |
| VCM  |            | Proteín. Tot (g/dL)    |                 |  |
| CHCM   |            | Albumina (g/dL)        |                 |  |
| <b>Leucócitos</b> (cels/mm <sup>3</sup> )  |            | TGO / AST              |                 |  |
| Neutrófilo jovem %   |            | TGP / ALT              |                 |  |
| Neutrófilo jovem n <sup>o</sup>  |            | Fosf. Alcalina         |                 |  |
| Segmentado %   |            | Bilirrubina total      |                 |  |
| Segmentado n <sup>o</sup>  |            | Bilirrubina direta     |                 |  |
| <b>Neutrófilos totais</b>  |            | Coagulograma( )        | 1- N/ 2-A/ 9 NR |  |
| Linfócitos %   |            | AP                     |                 |  |
| Linfócitos n <sup>o</sup>  |            | RNI                    |                 |  |
| <b>Plaquetas</b> (cels/mm <sup>3</sup> )   |            | PTTa                   |                 |  |
| Uréia  |            |                        |                 |  |
| Creatinina   |            |                        |                 |  |
| Amilase  |            |                        |                 |  |
| PCR  |            |                        |                 |  |
| <b>Outros</b> <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não                                 |            |                        |                 |  |

| 11) Dados clínicos à alta ou dos últimos dias do óbito <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |         |       |        |   |
|---|---------|-------|--------|---|
|   | 1-Sim   | 2-Não | 9-S/ I | Observações/ detalhamento                       |
| Febre   |         |       |        |   |
| Prostrado   |         |       |        |   |
| Desidratado   |         |       |        |   |
| Palidez   |         |       |        |   |
| Icterícia   |         |       |        |   |
| Má pcp (> 3'')  |         |       |        |   |
| Emagrecido  |         |       |        |   |
| Edema   |         |       |        |   |
| Hemorragia  |         |       |        | ( ) Pele / ( ) AR / ( ) TGI / ( ) TGU / ( ) SNC |
| Alteração AR  |         |       |        | Qual - Ausculta: FR: irpm                       |
| Altração ACV  |         |       |        | Ausculta: FC: bpm                               |
| Fígado  |         |       |        | Medida em centímetros RCD: cm                   |
| Baço  |         |       |        | Medida em centímetros RCE: cm                   |
| Adenomegalia  |         |       |        |   |
| <input type="checkbox"/> Outros(até 3)  | Quais ? |       |        |   |

| 12) Dados Laboratoriais alta ou dos últimos dias óbito <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não |            |                        |                 |  |
|---|------------|------------------------|-----------------|--|
| Exames  | Resultados | Exames                 | Resultados      | Observações                            |
| Hemoglobina (g/dL)  |            | <b>Função hepática</b> |                 | <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não |
| VCM   |            | Proteín. Tot (g/dL)    |                 |  |
| CHCM  |            | Albumina (g/dL)        |                 |  |
| <b>Leucócitos</b> (cels/mm <sup>3</sup> )   |            | TGO / AST              |                 |  |
| Neutrófilo jovem %  |            | TGP / ALT              |                 |  |
| Neutrófilo jovem n <sup>o</sup>   |            | Fosf. Alcalina         |                 |  |
| Segmentado %  |            | Bilirrubina total      |                 |  |
| Segmentado n <sup>o</sup>   |            | Bilirrubina direta     |                 |  |
| Neutrófilos totais  |            | Coagulograma( )        | 1- N/ 2-A/ 9 NR |  |
| Linfócitos %  |            | AP                     |                 |  |
| Linfócitos n <sup>o</sup>   |            | RNI                    |                 |  |
| <b>Plaquetas</b> (cels/mm <sup>3</sup> )  |            | PTTa                   |                 |  |
| Uréia   |            | PCR                    |                 |  |
| Creatinina  |            |                        |                 |  |
| Amilase   |            |                        |                 |  |
| <b>Outros</b> <input type="checkbox"/> 1- Sim 2- Não  |            |                        |                 |  |

| 13) Afebril após quantos dias de tratamento?   |               |
|--|---------------|
| <input type="checkbox"/> Dias / ( ) Afebril antes do início do tratamento                | 1- Sim 2- Não |
| ( ) Retorno da febre após período de 5 dias afebril após início do tratamento específico |               |
| ( ) Faleceu sem febre ( ) Faleceu com febre  |               |
| ( ) Recebeu alta sem febre ( ) Recebeu alta com febre                                    |               |

| 14) Tratamento Inicial Específico para Leishmaniose  |  |
|--|--|
| Medicamento <input type="checkbox"/>   | 1- Glucantime 2- Anfo B desoxicolato 3- Anfo B lipossomal 4- Alopurinol 5- 1+4 6- Outros |
| Iniciado após <input type="checkbox"/> dias de internação / Total administrado <input type="checkbox"/> dias |  |
| Tempo preconizado <input type="checkbox"/>   | 99- Não informado  |
| Razões de não se iniciar tratamento com Glucantime <sup>®</sup> ?  |  |
| ( ) Gravidade clínica do paciente  | ( ) Alteração de enzimas pancreáticas  |
| ( ) Falha terapêutica  | ( ) Elevação de escórias renais  |
| ( ) Alteração bioquímica hepática  | ( ) Alteração do ECG ( ) Outros  |
| <input type="checkbox"/> <b>Obs.</b>   |  |

**15) Considerações sobre interrupção do tratamento específico inicial para Leishmaniose**

Interrupção do tratamento com droga inicial  1.Sim 2.Não

Causa da interrupção do tratamento inicial

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Gravidade clínica do paciente | <input type="checkbox"/> Alteração de enzimas pancreáticas                |
| <input type="checkbox"/> Falha terapêutica             | <input type="checkbox"/> Elevação de escórias renais                      |
| <input type="checkbox"/> Alteração bioquímica hepática | <input type="checkbox"/> Alteração do ECG <input type="checkbox"/> Outros |

Obs.

**16) Efeitos colaterais**  1.Sim 2.Não / **Dias de tratamento**  dias

- Quais?  Pele/Músculo-esquelético  TGI  Alteração hepática  Alteração renal  
 Alteração pancreática  Alteração cardíaca  Febre  Cefaléia  Flebite  
 Hipopotassemia  Hipomagnesemia  Anemia  Hipotensão  
 Hipertensão  Outros

Obs.

**17) Mudança de Tratamento**  1.Sim 2.Não

Após quantos dias de tratamento com a medicação anterior

Por quê?

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Gravidade clínica do paciente | <input type="checkbox"/> Alteração de enzimas pancreáticas                |
| <input type="checkbox"/> Falha terapêutica             | <input type="checkbox"/> Elevação de escórias renais                      |
| <input type="checkbox"/> Alteração bioquímica hepática | <input type="checkbox"/> Alteração do ECG <input type="checkbox"/> Outros |

Para qual?  1.Glucantime 2.Anfo B desoxicolato 3. Anfo B lipossomal 4. Alopurinol 5- 1+4  
 6- Outros \_\_\_\_\_

Total tratamento nova droga  dias

Total preconizado

Obs.

**18) Intercorrências durante internação**

1- Sim 2- Não

Anemia descompensada / Dias de internação

Hemorragias **Local**  Pele  AR  TGI  TGU  
 Dias de internação   SNC  S/I **Qual?**

Infecção  Pele  VAS  Pneumonia  ITU  Sepse  
 Dias de internação   OMA  SNC  Outros  S/I

Solicitado cultura  Cultura positiva **Germe 1**   
**Germe 2**   
**Germe 3**

Neutropênico febril → Diagnóstico com  dias de internação

Outras intercorrências Quais?  .Citar até 3 outras.

**19) Tratamento complementar (E)**

1- Sim 2- Não

Transfusões  [Hm]  Plaquetas  Plasma  Vitamina K

Suplemento de oxigênio  VM  Dias de VM  Beta 2  Corticóide

ATB p/ neutropênico febril / Quantos dias  / Quais

ATB p/ infecção localizada / Quantos dias  / Quais

Suporte Hemodinâmico  Expansões com SF0,9% /  Uso de aminosvasoativas

Diuréticos  Total dias de uso de aminos

Outros tratamentos Quais?

**Outros** (Citar até 3 outros tratamentos)

**Obs.** -

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>20) Paciente apresentou recidiva</b> <input type="checkbox"/> |  | 1- Sim 2- Não / <b>Quantas recidivas</b> <input type="checkbox"/> |
|--|--|---|

|   |                             |                             |                           |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>1- recidiva</b> | Data internação ___/___/___ | Data alta/óbito ___/___/___ | PESO <input type="text"/> |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|

Evolução  1-Alta 2- Óbito 3- Transferência / Reinício sintomas  dias antes da reinternação

| Dados clínicos pré-tratamento   | Dados clínicos da alta/Óbito  | Laboratório   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
|---|---|---|------------|------|-------------------------------|---------------------------|---------------|--------------|----|---------|---------|---|---------|---------|---|---------|---------|----|---------|---------|----|---------|---------|-----|---------|---------|
| Febre ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Tempo de febre ( ) dias<br>Palidez ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Edema ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Fígado ( ) cm RCD<br>Baço ( ) cm RCE | Afebril com ( ) dias de tto<br>Fígado ( ) cm RCD<br>Baço ( ) cm RCE | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Ex</th> <th>Ptto</th> <th>Alta/Ob</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hb</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>GL</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>N</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>L</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>Pq</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>PT</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>Alb</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> </tbody> </table> | Ex         | Ptto | Alta/Ob                       | Hb                        | ___/___       | ___/___      | GL | ___/___ | ___/___ | N | ___/___ | ___/___ | L | ___/___ | ___/___ | Pq | ___/___ | ___/___ | PT | ___/___ | ___/___ | Alb | ___/___ | ___/___ |
| Ex  | Ptto  | Alta/Ob   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Hb  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| GL  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| N   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| L   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Pq  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| PT  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Alb   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| <b>Diag</b> ( ) Clí+Inesp ( ) MO ( ) Outros _____   |   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Tratamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( )</td> <td>Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2</td> </tr> <tr> <td>Qual( ) 1 a 6</td> <td>Motivo _____</td> </tr> </tbody> </table>   | Tratamento |      | Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( ) | Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2 | Qual( ) 1 a 6 | Motivo _____ |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Tratamento  |   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( )   | Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Qual( ) 1 a 6   | Motivo _____  |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| <input type="checkbox"/> <b>Obs.</b>  |   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |

|   |                             |                             |                           |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>2- recidiva</b> | Data internação ___/___/___ | Data alta/óbito ___/___/___ | PESO <input type="text"/> |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|

Evolução  1-Alta 2- Óbito 3- Transferência / Reinício sintomas  dias antes da reinternação

| Dados clínicos pré-tratamento   | Dados clínicos da alta/Óbito  | Laboratório   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
|---|---|---|------------|------|-------------------------------|---------------------------|---------------|--------------|----|---------|---------|---|---------|---------|---|---------|---------|----|---------|---------|----|---------|---------|-----|---------|---------|
| Febre ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Tempo de febre ( ) dias<br>Palidez ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Edema ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Fígado ( ) cm RCD<br>Baço ( ) cm RCE | Afebril com ( ) dias de tto<br>Fígado ( ) cm RCD<br>Baço ( ) cm RCE | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Ex</th> <th>Ptto</th> <th>Alta/Ob</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hb</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>GL</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>N</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>L</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>Pq</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>PT</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>Alb</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> </tbody> </table> | Ex         | Ptto | Alta/Ob                       | Hb                        | ___/___       | ___/___      | GL | ___/___ | ___/___ | N | ___/___ | ___/___ | L | ___/___ | ___/___ | Pq | ___/___ | ___/___ | PT | ___/___ | ___/___ | Alb | ___/___ | ___/___ |
| Ex  | Ptto  | Alta/Ob   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Hb  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| GL  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| N   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| L   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Pq  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| PT  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Alb   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| <b>Diag</b> ( ) Clí+Inesp ( ) MO ( ) Outros _____   |   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Tratamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( )</td> <td>Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2</td> </tr> <tr> <td>Qual( ) 1 a 6</td> <td>Motivo _____</td> </tr> </tbody> </table>   | Tratamento |      | Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( ) | Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2 | Qual( ) 1 a 6 | Motivo _____ |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Tratamento  |   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( )   | Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Qual( ) 1 a 6   | Motivo _____  |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| <input type="checkbox"/> <b>Obs.</b>  |   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |

|   |                             |                             |                           |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> <b>3- recidiva</b> | Data internação ___/___/___ | Data alta/óbito ___/___/___ | PESO <input type="text"/> |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|

Evolução  1-Alta 2- Óbito 3- Transferência / Reinício sintomas  dias antes da reinternação

| Dados clínicos pré-tratamento   | Dados clínicos da alta/Óbito  | Laboratório   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
|---|---|---|------------|------|-------------------------------|---------------------------|---------------|--------------|----|---------|---------|---|---------|---------|---|---------|---------|----|---------|---------|----|---------|---------|-----|---------|---------|
| Febre ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Tempo de febre ( ) dias<br>Palidez ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Edema ( ) 1- Sim 2- Não 9- Não informado<br>Fígado ( ) cm RCD<br>Baço ( ) cm RCE | Afebril com ( ) dias de tto<br>Fígado ( ) cm RCD<br>Baço ( ) cm RCE | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Ex</th> <th>Ptto</th> <th>Alta/Ob</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hb</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>GL</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>N</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>L</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>Pq</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>PT</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> <tr><td>Alb</td><td>___/___</td><td>___/___</td></tr> </tbody> </table> | Ex         | Ptto | Alta/Ob                       | Hb                        | ___/___       | ___/___      | GL | ___/___ | ___/___ | N | ___/___ | ___/___ | L | ___/___ | ___/___ | Pq | ___/___ | ___/___ | PT | ___/___ | ___/___ | Alb | ___/___ | ___/___ |
| Ex  | Ptto  | Alta/Ob   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Hb  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| GL  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| N   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| L   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Pq  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| PT  | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Alb   | ___/___   | ___/___   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| <b>Diag</b> ( ) Clí+Inesp ( ) MO ( ) Outros _____   |   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Tratamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( )</td> <td>Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2</td> </tr> <tr> <td>Qual( ) 1 a 6</td> <td>Motivo _____</td> </tr> </tbody> </table>   | Tratamento |      | Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( ) | Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2 | Qual( ) 1 a 6 | Motivo _____ |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Tratamento  |   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Inicial ( ) 1 a 6 / Total ( )   | Tprec ( ) / Troca ( ) 1-2   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| Qual( ) 1 a 6   | Motivo _____  |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |
| <input type="checkbox"/> <b>Obs.</b>  |   |   |            |      |                               |                           |               |              |    |         |         |   |         |         |   |         |         |    |         |         |    |         |         |     |         |         |



## 21) Tratamento em Centro de Terapia Intensiva

1- Sim 2- Não

Admitido CTI \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Alta/óbito CTI \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Obs. -

## 22) Óbito

1-Sim 2-Não

Causa do atestado de óbito

Obs.

