

Lindon Johoson Diniz Silveira

**Série histórica de pacientes com leishmaniose visceral tratados com
antimoniato de meglumina**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo para obtenção do título de mestre
em Ciências.

Maceió
2010

Lindon Johoson Diniz Silveira

**Série histórica de pacientes com leishmaniose visceral tratados com
antimoniato de meglumina**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo
para obtenção do título de mestre em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Aparecida Ribeiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Célia Maria Pedrosa

Maceió
2010

Ficha catalográfica

Silveira, Lindon Johoson Diniz Silveira
**Série histórica de pacientes com Leishmaniose visceral
tratados com antimoniato de meglumina.**/Lindon Johoson Diniz
Silveira.-- São Paulo, 2010.
xii, 73f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo.
Departamento de Medicina Preventiva. Programa de pós-graduação
em Saúde Coletiva.

Título em inglês: Series of patients with visceral Leishmaniasis
treated with meglumine antimonite.

1. Leishmaniose visceral. 2. tratamento. 3. Antimoniato de
meglumina. 4. Reações adversas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Chefe do departamento: Prof. Dr. Luiz Roberto Ramos

Coordenador do programa de pós-graduação: Prof. Dr. Luiz Roberto Ramos

Lindon Johoson Diniz Silveira

**SÉRIE HISTÓRICA DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL
TRATADOS COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

Presidente da banca:

Profa. Dra. Sandra Aparecida Ribeiro

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Isabel de Moraes Pinto (titular)

Prof. Dr. José Angelo Lauletta Lindoso (titular)

Prof. Dr. André Gustavo Tempone Cardoso (titular)

Profa Dra. Paulete Goldenberg (suplente)

Dedicatória

Dedico este trabalho
a todos os pacientes com Leishmaniose visceral atendidos
no HEHA, principalmente as crianças.

Agradecimentos

- A Deus, grande arquiteto do universo.
- À Profa. Dra. Sandra Ribeiro, minha orientadora, pela paciência, orientação e estímulo para que eu concluísse este mestrado.
- À Profa, Dra. Célia Maria Pedrosa, minha co-orientadora, pela constante atenção e cuja impressionante dedicação aos pacientes de Calazar e me ajudou na construção deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Luiz Roberto Ramos cujo empreendedorismo possibilitou o convênio entre UNIFESP e UNCISAL.
- À toda a minha família, principalmente a minha amada mãe que dedicou toda sua adolescência a me educar e mostrar o correto caminho da vida.
- A Lucas, meu filho, que este lhe sirva de estímulo.
- A Simone, que mesmo um pouco distante me incentivou nas diferentes etapas deste mestrado.
- A todos os funcionários do HEHA, principalmente as enfermeiras e auxiliares que participaram diretamente deste projeto.

- A Alceny, que sempre acreditou que eu seria capaz, desde a inscrição na seleção até a defesa.
- A dona Edla, Gediane, Luciene, Dra. Luciana, Dr. Marcelo, Dra. Adriana e Dra. Rosileide, funcionários do corpo administrativo do HEHA.
- Ao grande João Alfredo, pela inestimável atenção e ajuda na estatística deste trabalho.
- Aos Profs. Drs. Marcos Leal e Roberta Lima, responsáveis pelo programa de pós-graduação na UNCISAL.
- Aos eternos amigos Katyusco, Raul, Aníbal, André, Ary e todos aqueles que compartilharam as alegrias e dificuldades na nossa querida Campina Grande.

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição dos pacientes com LV por sexo no HEHA, Maceió, 2006-2009. 40	
Figura 2. Distribuição dos casos de LV entre os municípios alagoanos - 2006-2009. .. 40	
Figura 3. Distribuição dos pacientes com LV por faixa etária no HEHA, Maceió, 2006-2009. 41	
Figura 4. Principais reações apresentadas durante o tratamento para LV, HEHA, Maceió, 2006-2009..... 45	
Figura 5. Correlação do tempo de internação com a idade dos pacientes internados por LV, HEHA, Maceió, 2006-2009. 47	

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com LV por sexo e faixa etária no HEHA, Maceió, 2006-2009.	43
Tabela 2. Método de diagnóstico dos pacientes com LV no HEHA, Maceió, 2006-2009.	44
Tabela 3. Método diagnóstico para LV por faixa etária, HEHA, Maceió, 2006-2009.....	44
Tabela 4. Distribuição dos pacientes com alterações clínicas de acordo com o tempo de tratamento, HEHA, Maceió, 2006-2009.....	46
Tabela 5. Comparação da pressão arterial sistólica antes e depois do tratamento dos pacientes com LV no HEHA, Maceió, 2006-2009.	48
Tabela 6. Comparação da pressão arterial diastólica antes e depois do tratamento dos pacientes com LV no HEHA, Maceió, 2006-2009.	49

Sumário

Dedicatória.....	1
Agradecimentos	2
Lista de Figuras.....	4
Lista de Tabelas	5
Sumário.....	6
Resumo	7
Abstract.....	8
1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Epidemiologia da Leishmaniose visceral	10
1.2 Ciclo de vida do agente etiológico	13
1.3 Quadro clínico	15
1.4 Diagnóstico Laboratorial	16
1.5 Tratamento e reações adversas	18
2 OBJETIVOS	27
2.1 Geral.....	27
2.2 Específicos	27
3 MÉTODO	28
3.1 Cenário do estudo	28
3.2 Desenvolvimento da pesquisa.....	29
3.3 Delineamento do estudo.....	29
3.4 Coleta de dados.....	32
3.5 Variáveis	35
3.6 Análise	38
3.7 Considerações éticas	38
4 RESULTADOS.....	39
4.1 Características dos pacientes.....	39
5 DISCUSSÃO	50
6 CONCLUSÕES	57
7 ANEXOS	58
Anexo 1.....	58
Anexo 2.....	62
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

Resumo

Contexto: A leishmaniose visceral (LV) é uma doença endêmica encontrada no Brasil, principalmente na Região Nordeste. Essa protozoose é uma enfermidade infecciosa, sistêmica, crônica, caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, pancitopenia, hipergamaglobulinemia, edema e estado de debilidade progressivo, podendo levar o paciente ao óbito se não for tratada. O fármaco de primeira escolha para o tratamento é o antimoniato de meglumina (Glucantime®). **Objetivo:** Verificar a característica geral dos pacientes com leishmaniose visceral, o critério usado para o diagnóstico, possíveis reações ao antimoniato de meglumina (Glucantime®) e medida da pressão arterial antes e após o tratamento. **Método:** Estudo observacional, transversal, descritivo, com avaliação de 89 pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral tratados com antimoniato de meglumina (Glucantime®) no HEHA/Maceió-AL no período de maio/2006 a dezembro/2009. Para estes, foram coletados dados referentes a idade, sexo, procedência, método de diagnóstico, efeitos adversos ao antimoniato de meglumina (Glucantime®), duração do internamento, duração do tratamento e dose administrada até o aparecimento dos efeitos adversos. Os dados foram tabulados e analisados por meio do programa SPSS® (Microsoft Corporation). **Resultados:** Foi observado predomínio de pacientes do sexo masculino, crianças, provenientes do interior, o método diagnóstico foi o aspirado de punção medular. Dos pacientes que foram tratados com o antimoniato de meglumina (Glucantime®), 3 (3,37%) evoluíram para óbito, 12 (13,48%) apresentaram alterações que conduziram o médico a mudar o tratamento e 74 (83,14%) foram curados. As manifestações clínicas que levaram a substituição do antimoniato de meglumina (Glucantime®) foram persistência da febre, icterícia, exantema, sangramento e cianose. Os pacientes curados da leishmaniose visceral (83,14%) permaneceram internados em média 19,6 dias, a duração do tratamento variou de 21 a 40 dias e a dose administrada variou de 4123 a 44640 (dose acumulada mg/kg). A verificação da pressão arterial antes e após o tratamento não apresentou alteração significativa e esteve dentro da faixa de normalidade. **Conclusão:** Durante a pesquisa foram estudados 89 pacientes internados por LV: 74 evoluíram para cura, 12 tiveram tratamento substituído por anfotericina B e 03 vieram a falecer. Na sua maioria eram menores de 5 anos, sexo masculino e procedentes do interior. O aspirado medular foi o diagnóstico mais utilizado e pouco se utilizou o diagnóstico sorológico. A dose e o tempo de tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®) foram compatíveis com o que preconiza o Ministério da Saúde. Persistência da febre, icterícia, exantema, cianose e sangramento foram as reações que motivaram o médico a modificar o tratamento. Não se observou alteração na pressão arterial antes e depois do tratamento.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral; tratamento; antimoniato de meglumina; Reações adversas.

Abstract

Introduction: Visceral Leishmaniasis (VL) is an endemic disease found in Brazil mainly in Northeast region. This protozoosis is an infection, systemic, chronic disease characterized by fever, hepatosplenomegaly and increase of lymph nodes, pancytopenia, hypergammaglobulinemia, edema and progressive state of weakness, taking the patient to obit if not treated. The first line drug for this treatment is meglumine antimonite (Glucantime®). **Objective:** Check the general characteristic of VL patients, the criteria used for diagnosis, possible side effects to meglumine antimonite (Glucantime®) and blood pressure before and after the treatment. **Method:** Observational transversal descriptive study with evaluation of 89 patients treated with meglumine antimonite (Glucantime®) in HEHA/Maceio/Brazil, in the period of May/2006 to December/2009. For these, we collected data concerning to age, gender, place of origin, diagnostic method, side effects to meglumine antimonite (Glucantime®), hospitalization period and length of treatment and cumulative dose until side effects. Data were analyzed by SPSS Program. **Results:** the results showed a predominance of males, children of country origin and main diagnostic method by medullar aspiration. From the patients that were treated with meglumine antimonite, 3 (3.37%) died, 12 (13.48%) showed side effects and 74 (83.14%) were healed. The clinical symptoms that led to the substitution of pentavalent antimony were persistent fever, ictericia, exanthema, bleeding and cyanosis. The patients that recovering from illness (83.14%) were hospitalized for a mean of 19.6 days, the period of treatment varied from 21 to 40 days and the given dose varied from 4123 to 44640 (accumulated dose by weight). The blood pressure before and after treatment did not have any change. **Conclusion:** During the study were analyzed 89 patients hospitalized for LV: 74 were healed, 12 were replaced by amphotericin B treatment and 03 died. Most of them were under 5 years old, male and came from the country. The marrow aspirate was the most frequently diagnosis used and little is used the serological diagnosis. The dosage and duration of treatment with meglumine antimonite (Glucantime®) were consistent with what advocates the Ministry of Health. Persistence of fever, jaundice, rash, cyanosis and bleeding were the reactions that led the physician to modify treatment. No change was observed in blood pressure before and after treatment.

Key words: Visceral Leishmaniasis, treatment, meglumine antimonite, adverse reactions.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da Leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral (LV) é um sério problema internacional de saúde pública, afetando cerca de 65 países, com uma incidência anual estimada de 500 mil novos casos, 90% dos quais ocorrem na Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh e Brasil. Os casos fatais são elevados, e um número estimado de 59 mil pessoas morrem da doença a cada ano (Neto et al, 2009). Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (Alvarenga et al., 2010). O principal foco endêmico na África é o Sudão, mas a doença também é endêmica em regiões remotas da Somália, Etiópia, Quênia e Uganda (Mueller et al., 2009).

No Brasil, a LV apresenta aspectos geográficos, climáticos e sociais diferenciados, em função da sua ampla distribuição geográfica. Está distribuída em 21 unidades da federação, atingindo as cinco regiões brasileiras. Na década de 90, aproximadamente 90% dos casos notificados de LV ocorreram na região Nordeste. Na medida em que a doença expandiu para as outras regiões, essa situação vem se modificando e, recentemente, a região Nordeste representa 48% dos casos do país (MS, 2010).

Nos últimos dez anos, a média anual de casos de LV foi de 3.379 casos e a incidência de 1,9 casos por 100.000 habitantes. A letalidade aumentou de 3,4%, em

1994, para 5,5% em 2008, o que representou um incremento de 61,8%. A letalidade média nos últimos 4 anos foi 6,3%.

Os primeiros casos que se tem notícia da leishmaniose visceral procedentes de Alagoas datam de 1934, sendo três deles procedentes do litoral e um da zona da mata (Pedrosa & Rocha, 2004).

Segundo dados do Ministério da Saúde, Alagoas é o quarto colocado com maior incidência de leishmaniose visceral entre os Estados da região Nordeste, estando atrás dos estados: Maranhão, Bahia e Ceará. Em Alagoas, a doença é predominantemente rural, acometendo sobretudo crianças de regiões afastadas de sede do município. Dos 101 municípios existentes no Estado a leishmaniose visceral já foi notificada em 71 deles (Pedrosa, 1998).

Em Alagoas, um estudo abrangendo 530 pacientes predominantemente com menos de 15 anos revelou que a maioria provinha das regiões do Agreste, do Sertão e do leste do estado, com a tendência de expansão da doença para o litoral. Dentre os fatores que contribuíram para disseminação está a migração de moradores que se fazem acompanhar de seus animais domésticos (Pedrosa & Rocha, 2004).

Apesar de ser considerada endemia rural, a LV tem sido freqüentemente registrada em grandes centros urbanos (Dantas-Torres, 2006). A primeira grande epidemia urbana registrada no país ocorreu em Teresina. Posteriormente, epidemias foram descritas em Natal e São Luís, e subseqüentemente registrou-se sua disseminação para outras regiões do país. Recentemente casos autóctones foram detectados pela primeira vez no Rio Grande do Sul (Werneck, 2010).

Segundo Dantas-Torres, 2006, em um estudo relacionando casos de LV em crianças atendidas no IMIP (Instituto Materno Infantil de Pernambuco) no período de maio de 1996 a dezembro de 2001, foi observado que dos 431 casos registrados, 427 eram autóctones e quatro importados de estados vizinhos, três de Alagoas e um da Paraíba. Dos casos registrados em Pernambuco, mais de 80,0% eram crianças residentes no interior do Estado.

Nos últimos anos a “urbanização” da leishmaniose visceral foi observada com aumento do número de casos documentados em grandes cidades brasileiras. Os estados brasileiros mais afetados são Bahia, Ceará, Piauí e Maranhão (Albuquerque et al., 2009). Em estudo sobre a urbanização da Leishmaniose visceral em Fortaleza, Ceará, Albuquerque et al, 2009, relataram que 58,2% dos pacientes estudados eram oriundos da capital e se fossem considerados os casos da região metropolitana esse percentual aumentava para 73,1%.

A leishmaniose visceral é mais freqüente em crianças, na maioria das áreas, correspondendo a menores de 10 anos 80% dos casos, sendo que 60% ocorrem até os 4 anos; é também predominante no sexo masculino (Marzochi et al., 1985).

Em pesquisa realizada por Mestre e Fontes, 2007, sobre a expansão da leishmaniose visceral no estado do Mato Grosso, no período de janeiro de 1998 e dezembro de 2005, foram notificados 138 novos casos confirmados da doença em todo o estado, resultando em coeficientes de incidência acumulada e letalidade de 5,4

casos/100.000 habitantes e 11,6%, respectivamente com predominância do sexo masculino (58%) e da faixa etária de 0-9 anos (51,5%).

1.2 Ciclo de vida do agente etiológico

Em relação ao agente etiológico, são conhecidas em torno de vinte espécies de *Leishmania* capazes de infectar o homem e causar quadros distintos da doença, dependendo das características de virulência da espécie, da resposta imune do hospedeiro, de fatores genéticos e da associação com outras doenças (Vieira et al., 2007).

Os agentes etiológicos da leishmaniose visceral são protozoários tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com uma forma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota nos tecidos dos vertebrados (Brasil, 2003). No Brasil, a leishmaniose visceral é causada pelo protozoário *Leishmania (Leishmania) chagasi* e é transmitida por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, sendo os cães considerados a principal fonte de infecção no ambiente urbano (Neto et al., 2009).

No Brasil, a transmissão de *Leishmania chagasi*, principal agente etiológico da LV, dá-se pela picada de fêmeas de insetos dípteros, pertencentes à família *Psychodidae*, gênero *Lutzomyia* (nas Américas) ou *Phlebotomus* (no Velho Mundo), cujo principal vetor, no Brasil, é a espécie *Lutzomyia longipalpis* (Rey, 2002). O

principal inseto vetor, *Lutzomyia longipalpis*, facilmente coloniza o peridomicílio, adaptando-se às altas temperaturas e baixa umidade (Marzochi et al., 2009).

Os flebotomíneos constituem um grupo bem definido de insetos, provavelmente de origem monofilética. No gênero *Lutzomyia*, são conhecidas cerca de 400 espécies, das quais aproximadamente 30 têm sido incriminadas como vetores comprovados ou suspeitos na transmissão de leishmânias ao homem (Silva et al., 2010).

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados, ingerem macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. No trato digestivo anterior ocorre o rompimento dos macrófagos liberando essas formas. Reproduzem-se por divisão binária e diferenciam-se rapidamente em formas flageladas denominadas de promastigotas, que também se reproduzem por processos sucessivos de divisão binária. As formas promastigotas transformam-se em paramastigotas as quais colonizam o esôfago e a faringe do vetor, onde permanecem aderidas ao epitélio pelo flagelo, quando se diferenciam em formas infectantes - promastigotas metacíclicas. O ciclo do parasito no inseto se completa em torno de 72 horas (Brasil, 2006).

No homem, o parasito tem tropismo pelo sistema fagocítico mononuclear de tecidos linfóides (Palasson, 2009).

1.3 Quadro clínico

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença crônica e progressiva que afeta vários órgãos internos, principalmente o baço, o fígado e a medula óssea. Os seus principais sintomas geralmente são febre, anemia, hepatoesplenomegalia e progressiva perda de peso. Com a evolução, os pacientes podem apresentar manifestações hemorrágicas, infecções secundárias da pele e das vias aéreas superiores (Vieira et al., 2007).

Raramente apresenta-se como uma síndrome icterica em geral mais grave do que os não ictericos. A evolução é lenta, levando os pacientes à caquexia e complicações severas. Quando tratados precocemente os pacientes evoluem para cura clínica em 98% dos casos (Filho et al., 2003).

Segundo Filho et al., 2003, ao observarem um grupo de 11 pacientes foi detectado a presença de edema em membros inferiores e ascite em um dos pacientes, apesar de saberem que eram sinais clínicos da LV, foram levados a pensar em envolvimento renal devido a associação com outras manifestações clínicas, como hematúria, proteinúria e elevação dos níveis da pressão arterial.

Às vezes é descrito lesão hepática simulando hepatite viral aguda ou crônica e até mesmo hipertensão portal. A lesão hepática dificulta o diagnóstico diferencial entre LV e outras doenças hepáticas em regiões endêmicas (Medeiros et al., 2007).

Segundo o Manual de Vigilância e Controle da leishmaniose visceral, 2006, a evolução clínica da leishmaniose visceral pode ser dividida em três períodos: inicial, também chamada de fase aguda; período de estado e período final. O período inicial caracteriza o início da sintomatologia que pode variar de paciente para paciente, mas na maioria dos casos inclui febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. O período de estado tem como características a febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. Já o período final é aquele em que caso o diagnóstico e o tratamento não tenham sido feitos o paciente evolui com febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral.

1.4 Diagnóstico Laboratorial

A pesquisa direta do parasito em aspirado esplênico ou a cultura deste material é o teste de referência para a confirmação do diagnóstico da LV, porém essa técnica raramente é recomendada nas áreas endêmicas. A alternativa é o aspirado da medula óssea ou do linfonodo. Os exames sorológicos foram aperfeiçoados, entretanto apresentam baixa especificidade (Pedrosa, 2005).

O diagnóstico final da leishmaniose visceral é feito por visualização de amastigotas no exame microscópico de aspirado de medula óssea (AMO) ou observação de promastigotas precedentes de culturas (Tato et al., 2010). A punção aspirativa esplênica é o método que oferece maior sensibilidade (90-95%) para

demonstração do parasita (porém apresenta restrições quanto ao procedimento), seguida pelo o aspirado de medula óssea, biópsia hepática e a aspiração de linfonodos (Brasil, 2006).

Até recentemente, o diagnóstico e o tratamento da LV colocava um desafio em áreas endêmicas, pois o diagnóstico da LV requeria necessária demonstração do parasita no tecido aspirado de baço, medula óssea, fígado ou linfonodos. Estes procedimentos invasivos de diagnóstico foram associados com um risco de complicações graves, como hemorragia e morte. Em contraste, o teste rK39, com uma sensibilidade de 97% a 100% e especificidade de 86% a 92% é considerado preciso e confiável para o diagnóstico quando utilizado em combinação com um caso clínico definido (Mondal et al., 2009). O teste rK39 é um método sorológico por ELISA que utiliza como antígeno a proteína recombinante rK39 (Nascimento et al., 2005).

Com a expansão da leishmaniose em várias partes do mundo, reemergência em outras áreas, surtos epidêmicos na periferia de cidades, faz-se necessário um método diagnóstico menos invasivo, mais sensível e específico que os métodos disponíveis. Foi então produzida a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que, para a identificação dos parasitos deste gênero, utiliza o DNA do cinetoplasto conhecido pela sigla kDNA, organela característica da ordem *Kinetoplastida* (Pedrosa, 2005).

A técnica de PCR (reação em cadeia pela polimerase) baseia-se no processo de replicação de DNA que ocorre in vivo. Apesar de ser um método molecular e de ter uma alta sensibilidade, o mesmo não define doença. Segundo

Pedrosa, 2005, a PCR mostrou-se positiva tanto em pacientes com leishmaniose visceral americana, como em pacientes sem leishmaniose visceral americana, em sua maioria procedentes de região endêmica. Tal fato foi verificado pelo motivo da sensibilidade ter se mantido elevada tanto no sangue medular como periférico, no entanto a especificidade continuou baixa. Pedrosa, 2005, conclui ainda que a PCR não deve ser valorizada isoladamente no diagnóstico da doença.

1.5 Tratamento e reações adversas

Apesar do uso medicinal de compostos de antimônio já ser conhecido desde a Antigüidade, séculos antes da era cristã, para diversos fins terapêuticos, somente em 1912, Gaspar de Oliveira Vianna observou que o tártaro emético era eficaz na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. Três anos mais tarde, na Itália, também foi comprovada a eficácia deste fármaco no tratamento de LV. Devido aos efeitos tóxicos e graves efeitos colaterais indesejáveis associados ao emprego do tártaro emético, e.g. intolerância gastrintestinal e efeitos cardiotoxicos, os antimoniais trivalentes foram sendo substituídos por compostos estibiados pentavalentes (Rath et al., 2003).

Recentemente, verificou-se que após administração intramuscular de antimoniato de N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose, ocorre conversão in vivo do composto orgânico estibiado para as formas iônicas Sb^{3+} (antimônio trivalente) e Sb^{5+} (antimônio pentavalente). Ainda, foi observado que ocorre a bio-redução do Sb^{5+} para a sua forma trivalente, corroborando outros estudos que evidenciam que a formação in vivo do Sb^{3+} seja responsável tanto pela toxicidade do fármaco como

pela atividade terapêutica da mesma (Rath et al., 2003). Seu mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que atua nas formas amastigotas do parasita, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos (Brasil, 2006).

A conversão do antimônio pentavalente para a forma trivalente também pode ser verificada *in vitro*, através da incubação do fármaco na presença de uma enzima encontrada no citosol de células humanas (pH 5,0, 37°C), responsável pelo mecanismo de defesa contra danos oxidativos, denominada glutathione redutase (GSH). Baseado nestes resultados, o mecanismo de ação do antimoniato de meglumina envolve três etapas: primeiramente a entrada do fármaco em vacúolos digestivos do macrófago (fagolisossomos), através de difusão ligada a carboidratos na membrana plasmática, em seguida, a redução do antimônio pentavalente para trivalente na presença de tióis provenientes da célula hospedeira ou do próprio parasita e, finalmente, o acúmulo do antimônio trivalente e o contato com grupos sulfidrilas do parasito, causando sua morte (Frézard et al.2001).

No Brasil, os antimoniais pentavalentes são os fármacos de escolha para o tratamento da LV em virtude de sua comprovada eficácia terapêutica (Santos et al., 2002). O antimoniato de metilglucamina é especialmente eficaz no tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral. O medicamento provoca regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como provoca a esterilização do parasita (Rath et al., 2003).

O fármaco de primeira escolha para tratamento de casos de LV é o antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a dose do Glucantime® deve ser calculada em $\text{mg/Sb}^{+5}/\text{Kg}/\text{dia}$, Sb^{+5} , significando antimônio pentavalente. O esquema de tratamento é de 20 $\text{mg/Sb}^{+5}/\text{Kg}/\text{dia}$ por um período de 20 a 40 dias (Brasil, 2003). Segundo as Normas e Condutas do Ministério da Saúde para Tratamento de leishmaniose visceral grave o antimoniato de N-metil glucamina apresenta-se em ampolas de 5 mL contendo 1.500 mg (300 mg/mL) de antimoniato de meglumina, equivalentes a 405 mg (81 mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb^{+5}). A via de administração do antimoniato de N-metil glucamina deve ser endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 20 a 40 dias, com limite máximo de 3 ampolas ao dia. A dose poderá ser diluída em soro glicosado a 5% para facilitar a infusão. Os principais efeitos colaterais são artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, arritmia cardíaca grave, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite. Alterações no eletrocardiograma são dose-dependentes e geralmente reversíveis; na maioria dos casos, a inversão da onda T e o prolongamento do intervalo QT antecedem o início de uma arritmia grave.

Estes fármacos são tóxicos, nem sempre efetivos, usados em esquemas prolongados na LV e podem causar morte em paciente com quadro de diabetes melito e hipertensão arterial (Lima et al., 2007).

São descritos efeitos colaterais reversíveis tais como, elevação das enzimas hepáticas, alterações eletrocardiográficas, mialgias, cefaléia, erupções cutâneas e proteinúria (Cucé et al, 1990).

Além dos antimoniais, outros fármacos têm sido empregados no tratamento das diversas formas da leishmaniose, entre as quais se destacam a pentamidina, anfotericina B, paromomicina e o miltefosine (Rath et al., 2003).

A anfotericina B é a fármaco leishmanicida mais potente disponível comercialmente, atuando nas formas promastigotas e amastigotas do parasita, tanto in vitro quanto in vivo. Seu mecanismo de ação se dá através da ligação preferencial com esteróis (ergosterol ou episterol) presentes na membrana plasmática da *Leishmania*. Nos casos de resposta insatisfatória aos antimoniais, a anfotericina B deve ser utilizada na dose de 1mg/kg/dia, em dias alternados (máximo de 3g de dose total). Em crianças, a anfotericina B deve ser utilizada na dose total de 15 a 25 mg/kg de peso, administrada em dias alternados. Os efeitos colaterais da anfotericina B são inúmeros e freqüentes, todos, dose-dependentes, sendo altamente tóxica para as células do endotélio vascular, causando flebite, considerada um paraefeito comum. As complicações renais com o uso da anfotericina B são as mais importantes – graus variados de comprometimento renal ocorrem em praticamente todos os pacientes ao longo do tratamento (Brasil, 2006).

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico derivado de uma cepa de *Streptomyces nodosus*, pode ser incorporada em lipossomas carregadores sendo absorvida pelo sistema reticuloendotelial onde o parasita da leishmânia reside, e é assim pouco absorvido pelos rins, o maior órgão alvo para a toxicidade da anfotericina B. A anfotericina B lipossomal cujo nome comercial é AmBisome™ é consideravelmente menos tóxico que a anfotericina B convencional. O AmBisome™

provou ser eficaz tanto no tratamento da leishmaniose cutânea como mucocutânea (Rath et al., 2003).

As pentamidinas (isotionato e mesilato) são medicamentos usados no tratamento da leishmaniose visceral, principalmente na Europa e África. Sua eficácia é inferior a dos antimoniais pentavalentes e anfotericina B e seus parafeitos maiores (Brasil, 2006). A pentamidina é particularmente útil nos casos em que não houver respostas aos antimoniais – p.ex., no Sudão, onde a doença só responde a altas doses de antimoniais, e na China, onde muitos pacientes com leishmaniose visceral são hipersensíveis aos antimoniais (Goodman & Gilman, 1986). A dose utilizada é de 4mg/kg/dia em dias alternados no total de 15 doses, não devendo ultrapassar a 2g como dose total. Seus efeitos colaterais mais comumente encontrados são anorexia, astenia, náusea, dor abdominal, hipoglicemia prolongada, taquicardia e outras arritmias, insuficiência renal em 25% dos pacientes, geralmente reversível e pancreatite que pode levar ao aparecimento de diabetes mellitus, em 10 a 15% dos casos (Brasil, 2006). A alta toxicidade deste fármaco também é fator limitante para o uso (Rath et al., 2003).

A paromomicina, um antibiótico aminoglicosídeo extraído de culturas do *Streptomyces rimosus* var. *paromomicinus*, é idêntica à aminosidina produzida pelo *Streptomyces chrestomyceticus*. Este fármaco tem ação leishmanicida comprovada e atualmente se encontra em fase de desenvolvimento avançado para o tratamento da leishmaniose visceral (Santos et al., 2008). Estudos clínicos, para se testar a eficácia da paromomicina injetável contra a leishmaniose visceral, têm sido realizados na Índia,

onde o tratamento antimonial padrão não é muito efetivo e as taxas de mortalidade são altas (Rath et al., 2003).

A miltefosina surgiu como um medicamento promissor para o tratamento da leishmaniose tegumentar, sendo administrado por via oral e com menos efeitos colaterais, chegando a ser registrado na Índia para o tratamento da leishmaniose visceral (calazar) em 2002. A miltefosina (hexadecilfosfocolina), medicamento originalmente desenvolvido como antineoplásico, tem ação eficaz sobre as leishmânias. Este fármaco age interferindo na membrana celular do parasita, sem interagir com o DNA, depois modula a composição lipídica, a permeabilidade e fluidez da membrana, assim como o metabolismo de fosfolípidos, induzindo morte celular por apoptose. Tem sido testada com bons resultados *in vitro*, em formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania donovani*, desde 1987 e a partir de 1992, *in vivo*, na leishmaniose visceral experimental. A partir de 2005 foi testado, *in vitro*, em formas promastigotas de *Leishmania (Vianna) braziliensis* e *Leishmania (Vianna) guyanensis*. Mais recentemente foram testadas *in vitro* formas amastigotas nas principais espécies de interesse para o nosso país (*Leishmania (Leishmania) chagasi*, *Leishmania (Vianna) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Vianna) guyanensis*) com demonstração de ação sobre as mesmas (Costa Filho et al., 2008).

Costa Filho et al., 2008, comparando a eficácia da miltefosina oral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, com o antimoniato de N-metil-glucamina, concluiu que a miltefosina mostrou eficácia semelhante, senão maior que o N-metil glucamina no tratamento da

leishmaniose cutânea experimental causada por *Leishmania amazonensis* em camundongos. Esse resultado demonstrou a possibilidade de sua experimentação, em ensaios clínicos, no tratamento da doença humana no Brasil, assim como a demonstração da eficácia no tratamento in vivo de outras espécies de leishmânia que causam a forma cutânea nas Américas.

Entre 43 casos de leishmaniose visceral autóctones do Rio de Janeiro, 23 indivíduos foram acompanhados no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias – HU-UFRJ verificando-se hipertensão arterial em 9 (37,5%) pacientes, sendo 7 (63,6%) pacientes maiores de 14 anos e 2 (16,7%) pacientes abaixo de 14 anos; nestes, porém o controle da pressão arterial foi feito irregularmente. Hipertensão arterial foi evidenciada antes ou durante a terapêutica antimonial em 8 casos (84,8%), permanecendo hipertensos todos os 4 pacientes reavaliados entre 2 meses e 1 ano depois do tratamento. (Marzochi et al., 1985)

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença definida pela persistência de níveis de pressão arterial acima de valores arbitrariamente definidos como limites de normalidade. É a doença cardiovascular mais comum, considerada o maior desafio de saúde pública para sociedades em transição socioeconômica e epidemiológica e um dos mais importantes fatores de risco de mortalidade cardiovascular, sendo responsável por 20-50% de todas as mortes. No Brasil, a HAS afeta 14 a 18% da população adulta. (Moura et al., 2004)

Em todo exame médico mede-se, ou se deveria medir, a pressão arterial (PA). No curso de praticamente todas as doenças, a PA também é medida (Souza, 2007).

Em Alagoas foram notificados nos último dez anos (1999 a 2008), segundo o Ministério da Saúde, 1076 casos de leishmaniose visceral. Os anos com maior número de casos foram 1999 (171 casos), 2000 (285 casos) e 2001 (234 casos). A doença predomina na zona rural, acometendo, sobretudo crianças de regiões afastadas da sede do município. Dos 102 municípios existentes no Estado, a leishmaniose visceral já foi notificada em 89% deles. Nos últimos cinco anos os municípios que mais notificaram casos foram Arapiraca, Palmeira dos índios, Traipu, Cacimbinhas, Igaci, Santana do Ipanema e São José da Tapera (Pedrosa, 2005).

A leishmaniose visceral é freqüente causa de internação no Hospital Escola Dr. Hélvio Auto (HEHA), hospital mantido pelo serviço público, considerado referência pelo Serviço Único de Saúde (SUS) para internamento de pacientes com doenças infecciosas e parasitárias no Estado de Alagoas.

Todos os pacientes diagnosticados com LV são internados no HEHA por que necessitam de um acompanhamento médico durante boa parte ou até o completo tratamento com o antimoniato de meglumina (medicação de primeira escolha). O antimoniato de meglumina vem apresentando, através de pesquisas recentes, um aumento no número de notificações de reações adversas. Sabendo que a LV é freqüente causa de internação no HEHA e que a maioria dos pacientes são tratados com o antimoniato de meglumina surgiu o interesse em verificar como se apresentam

estes pacientes levando em consideração a característica geral, o critério usado para o diagnóstico, possíveis efeitos do antimoníato de meglumina e medida da pressão arterial antes e após o término do tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever os casos de leishmaniose visceral internados no Hospital Escola Dr. Hólvio Auto de 2006 a 2009, em Maceió.

2.2 Específicos

- Descrever os casos de leishmaniose visceral considerando: tempo de internação, critério usado para o diagnóstico, sexo, idade e procedência, desfecho de tratamento (curado ou não, perda de seguimento e mudança de tratamento)
- Avaliar o tratamento com antimoniato de meglumina considerando: dose, duração do tratamento e as possíveis reações adversas.
- Avaliar se houve alteração da pressão arterial com o uso de antimoniato de meglumina.

3 MÉTODO

3.1 Cenário do estudo

O local onde se realizou a pesquisa foi o Hospital Escola Dr. Hέλvio Auto (HEHA), pertencente a Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), localizado na cidade de Maceió, AL. Sendo um hospital público, especializado em doenças infecto-contagiosas com 123 leitos e 348 funcionários, que recebe em suas dependências alunos de vários cursos da área de saúde da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), UNCISAL e de outras instituições de nível superior da cidade de Maceió.

O HEHA atende todos os pacientes com leishmaniose visceral oriundos da capital e do interior do Estado de Alagoas, sendo assim o hospital de referência para a referida doença. No HEHA existe um consultório específico para atendimento aos pacientes com suspeita de leishmaniose visceral.

O Estado de Alagoas está localizado na região Nordeste do Brasil, é composto por 102 municípios e possui uma área de 27.767 km² e uma população de 3.156.108 habitantes. Alagoas é o Estado mais povoado do Nordeste do Brasil com uma densidade demográfica de 101,3 habitantes/km². A população urbana corresponde a 68,01% do total e o grupo de crianças e adolescentes corresponde a 28,26% da população com 797.931 habitantes.

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do Estado é de 0,649, situando-o na penúltima colocação no ranking nacional. Encontra-se em situação de pobreza 57,18% da população alagoana. Encontram-se na escola 64,66% das crianças de 5 a 6 anos, 89,03% das crianças de 7 a 14 anos e 72,8% dos adolescentes de 15 a 17 anos, no entanto, 31,35% das crianças em idade escolar são consideradas não alfabetizadas. A expectativa de vida ao nascer é de 63,79 anos e a mortalidade infantil alcança 48,96 mortes/mil nascidos vivos (Atlas IDH 2003).

3.2 Desenvolvimento da pesquisa

A coleta de dados foi iniciada em maio de 2006 e teve término em dezembro de 2009, sendo selecionados todos os pacientes internados no HEHA com diagnóstico de leishmaniose visceral e tratados com antimoniato de meglumina. Durante este período foram incluídos 89 pacientes. Todos os pacientes após serem diagnosticados com leishmaniose visceral foram submetidos ao termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A presente pesquisa tem cunho descritivo e se propõe a apresentar características dos casos de leishmaniose visceral internados no Hospital Escola Dr. Hélio Auto no período de 2006 a 2009.

3.3 Delineamento do estudo

3.3.1 Tipo de estudo

Estudo observacional, transversal e descritivo.

3.3.2 Sujeitos da Pesquisa

No Período de maio de 2006 a dezembro de 2009 foram convidados a participar do estudo os pacientes internados com diagnóstico de leishmaniose visceral e que tiveram o tratamento prescrito com antimoniato de meglumina (Glucantime®). No caso das crianças o responsável legal foi quem autorizou a participação dos mesmos na pesquisa.

3.3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que internados com diagnóstico clínico-epidemiológico, sorológico ou parasitológico confirmado para leishmaniose visceral e que tiverem tratamento prescrito com antimoniato de meglumina (Glucantime®).

Como diagnóstico clínico-epidemiológico foram considerados aqueles pacientes que tinham hepatoesplenomegalia febril e eram oriundos de áreas consideradas endêmicas.

Os pacientes inicialmente eram submetidos ao aspirado de medula óssea. Após o resultado do aspirado, aqueles pacientes que tiveram resultado negativo e que apresentavam quadro clínico típico de leishmaniose visceral (febre prolongada, emagrecimento, hepatoesplenomegalia) e vinham de áreas endêmicas recebiam o tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®). Os pacientes que respondiam satisfatoriamente ao tratamento prescrito eram considerados diagnosticados pelo critério clínico-epidemiológico.

O diagnóstico sorológico era feito pelos métodos de Imunofluorescência Indireta (IFI) e Ensaio Imunoenzimático (ELISA). O exame imunológico mais utilizado no Brasil é a imunofluorescência indireta. O resultado da imunofluorescência indireta é normalmente expresso em diluições. Aceitam-se como positivas diluições a partir de 1:80 (MS, 2003). Para o diagnóstico parasitológico pode-se realizar a punção aspirativa do baço ou da medula óssea. Neste estudo preferiu-se a punção aspirativa da medula óssea, que pode ser realizada no esterno, tíbia ou crista ilíaca.

Neste estudo, todos os aspirados medulares foram obtidos da crista ilíaca. A pele no local escolhido foi submetida à assepsia, em seguida aplicou-se o anestésico cloridrato de lidocaína 2% na pele e tecido subcutâneo. Após anestesia, a agulha própria para mielograma foi posicionada em um ângulo de 45° e pressionada para atravessar os tecidos, em seguida colocou em posição perpendicular à superfície óssea, então empurrada para baixo até atingir a medula óssea. Retirou-se o mandril e aspirou-se pequena quantidade de material medular (HO et al., 1948). Com o material da punção foram feitos esfregaços em lâminas que, em seguida, são corados pelo método de Giemsa ou pelo *Leishman* e examinados ao microscópio óptico.

3.3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que tiveram tratamento prescrito com outro medicamento que não tenha sido o antimoniato de meglumina (Glucantime®). Não houve casos de recusa.

3.4 Coleta de dados

3.4.1 Aplicação do instrumento de coleta de dados

Sendo o HEHA um hospital de referência para doenças infecto-contagiosas, os pacientes recebidos por ele só são atendidos se estiverem portando um encaminhamento de uma outra unidade hospitalar. Sendo assim, aproveitamos a demanda de pacientes com leishmaniose visceral no período do estudo.

O aspirado de medula óssea foi o principal exame para confirmar o diagnóstico da LV, o mesmo foi realizado pela médica responsável pelo serviço de leishmaniose do HEHA dentro do consultório com todas as medidas de segurança. Após a confirmação da doença, seja pelo critério clínico laboratorial ou pelo critério clínico epidemiológico, o paciente ou seu responsável foram apresentados a essa pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1), os quais aceitaram responder às questões da entrevista.

Após o consentimento, caracterizado pela assinatura do TCLE, foi aplicado o Instrumento de Coleta de Dados (ICD) (ANEXO 2), onde o mesmo foi realizado pelo pesquisador principal através de uma entrevista realizada dentro do consultório de leishmaniose visceral, contendo perguntas referentes a doença, contemplando as variáveis do estudo. As perguntas foram dirigidas ao paciente. Em caso de crianças ou daquelas que não sabiam ou não podiam responder, os responsáveis foram solicitados a fornecer as informações constantes no instrumento de coleta.

Também durante a aplicação do ICD foi realizada a verificação da pressão arterial por profissionais treinados antes da administração da primeira dose do antimoniato de meglumina (Glucantime®). Tal procedimento foi realizado com um esfigmomanômetro específico para cada faixa etária (marca BD), em seguida foi explicado ao paciente ou ao seu responsável legal todo o procedimento. O paciente ficou em repouso (sentado), em ambiente confortável, por pelo menos cinco minutos; estava de bexiga vazia, não praticou exercícios físicos 60 a 90 minutos antes, não ingeriu bebida alcoólica, café ou alimentos e não fumou 30 minutos antes; manteve as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado. A seguir colocou-se o manguito no braço apoiado sobre uma mesa, na altura do coração, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente contraído e não se falou durante a medida da PA. Como procedimento para medida da pressão arterial foram realizadas as seguintes ações: medida da circunferência do braço do paciente; selecionado o manguito de tamanho adequado ao braço do paciente; colocado o manguito sem deixar folgas acima da fossa cubital, cerca de 2 a 3 cm; centralizado o meio da parte compressiva do manguito sobre a artéria braquial; estimado o nível da pressão sistólica (palpado o pulso radial e inflado o manguito até seu desaparecimento, desinflado rapidamente e aguardado um minuto antes da medida); inflado rapidamente até ultrapassar 20 a 30mmHg o nível da pressão sistólica; procedendo à deflação lentamente (velocidade de 2 a 4mmHg por segundo); usado as fases I e V de Korotkoff: 1º som (pressão sistólica) e desaparecimento do som (pressão diastólica), auscultado cerca de 20 a 30mmHg abaixo do último som, para confirmar seu desaparecimento, e depois procedendo à deflação rápida e completa; se os batimentos persistiram até o nível zero, determinou-se a pressão

diastólica no abafamento dos sons e anotado valores da sistólica/diastólica/zero; medido a PA em ambos os braços (1ª verificação); usado o valor mais elevado como referência; medido a PA pelo menos duas vezes, com intervalos de 1-2 minutos; informado ao paciente os valores de pressão arterial obtidos e anotado os valores e o membro usados para obtenção da medida. Após o término do tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®) foi realizado mais uma verificação da pressão arterial seguindo o procedimento da primeira verificação.

Alguns itens do ICD (idade, sexo, peso, procedência, tipo de diagnóstico, data da internação, data do início do tratamento e posologia) foram obtidos pelo prontuário do paciente, tornando desnecessária a abordagem dessas variáveis.

3.4.2 Considerações éticas para aplicação do ICD

Consideramos nesse estudo os seguintes riscos:

1) **vincular os resultados da pesquisa à imagem dos pacientes:** o Hospital Escola Hέλvio Auto é o hospital de referência para tratamento de Leishmaniose visceral, sendo assim é comum a presença de pacientes com esta doença dentro de suas dependências, mas mesmo assim foi assegurado ao paciente a privacidade e confiabilidade. Para minimizar este risco, a abordagem foi feita logo após o resultado do diagnóstico ainda dentro do consultório de LV onde se encontravam a médica responsável pela punção, o(a) paciente e o(s) responsável(eis).

2) **quebra de sigilo das informações:** pessoas alheias à pesquisa poderiam ter acesso aos instrumentos de coleta de dados, quebrando o sigilo das informações constantes da entrevista. Este risco foi minimizado, pois, ao término de cada entrevista, a folha de coleta de dados foi armazenada pelo pesquisador em uma pasta apropriada e guardada a salvo de violações. Em nenhum momento a identidade do paciente foi ou será revelada para qualquer fim.

3) **desconforto e mal-estar durante a verificação da pressão arterial:** existiu o risco de mal-estar durante a verificação da pressão arterial (PA), mas como o ato de verificar a PA é uma ação corriqueira e padronizada para todos os pacientes que são atendidos em um hospital, mesmo assim esse risco foi minimizado através do uso de um esfigmomanômetro calibrado e a verificação foi feita por pessoas treinadas, de acordo com o método e faixas de normalidade por idade adotados pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia de 2006.

3.5 Variáveis

Com base na revisão da literatura e de acordo com o que preconiza o Ministério da Saúde referente a leishmaniose visceral foi construído um instrumento de coleta de dados com as seguintes variáveis:

Sexo do paciente: A variável sexo foi levantada em nosso estudo com a proposição de verificar a distribuição dos casos de LV segundo os respectivos grupos: masculino e feminino.

Idade do paciente: No estudo, dividimos os pacientes em grupos da seguinte forma: pacientes < 1 ano, pacientes de 1 a 5 anos, pacientes de 6 a 10 anos, pacientes de 11 a 20 anos, pacientes 21 a 30 anos, pacientes de 31 a 40 anos, pacientes de 41 a 50 anos, de 51 a 60 anos, de 61 a 70 anos e de 71 a 80 anos

Peso: No estudo utilizamos a variável peso, visto que a dose diária do antimoniato de meglumina (Glucantime®) é calculada de acordo com o peso do paciente.

Procedência do paciente: Como o HEHA atende a todos os pacientes encaminhados com suspeita de leishmaniose visceral dos outros 44 municípios alagoanos além da capital, o registro dessa variável permitirá uma melhor caracterização da população estudada visto que existem municípios endêmicos. Os dados foram computados com o próprio nome do município e depois foram catalogados nas regiões fisiográficas do Estado (Litoral, Zona da Mata, Agreste e Sertão).

Tipo de diagnóstico: Para se diagnosticar o paciente com LV pode ser utilizado dois critérios: o critério clínico laboratorial e o critério clínico epidemiológico. Sendo assim foi registrado essa variável para que se pudesse relacioná-las com outras variáveis.

Período de internação: O tratamento para LV utilizando o antimoniato de meglumina (Glucantime®) como fármaco de primeira escolha pode durar em média 30 dias e dependendo do estado do paciente, o mesmo poderá ficar internado durante todo esse período. Foi anotada a data da internação e a data da alta hospitalar.

Período de tratamento: Sabendo-se que o fármaco foco do nosso estudo foi o antimoniato de meglumina (Glucantime®) e que a duração do tratamento com a mesma é em média de 30 dias, foi computada a data do início do tratamento e a data do término do tratamento. A anotação desta variável foi importante por que o antimoniato de meglumina (Glucantime®) apresenta várias reações adversas podendo levar a interrupção do tratamento.

Dose: A dose recomendada e utilizada no estudo para o tratamento da leishmaniose visceral com antimoniato de meglumina (Glucantime®) foi de 20mg de Sb^{+5} kg/dia, com aplicação endovenosa-E.V ou intramuscular-I.M, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, utilizando-se o limite máximo de 2 a 3 ampolas/dia. O antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) apresentava-se em ampolas de 5 ml contendo 1.500 mg (300 mg/mL), equivalentes a 405 mg (81 mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb^{+5}).

Alteração(ões) que motivou(aram) a interrupção do tratamento: Todas as alterações clínicas e reações adversas que motivaram o médico a substituir o tratamento com o antimoniato de meglumina (Glucantime®) por outro medicamento foram anotadas.

Critério de cura: Os casos foram acompanhados até 6 meses após o término do tratamento e o critério de cura utilizado foi o de boa resposta clínica ao tratamento, com desaparecimento da febre e redução da hepatoesplenomegalia (Brasil, 2006).

3.6 Análise

Após a coleta, os dados foram armazenados em planilha eletrônica (Microsoft Excel 2003®. Redmond, WA, EUA) na forma de banco de dados. Os resultados foram tabulados e as frequências das variáveis de cada grupo foram calculadas e dispostas nas formas gráfica e tabular.

Os dados tabulados foram processados pelo aplicativo para microcomputador Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) (versão 15.0 for Windows, SPSS Inc). A estatística descritiva para as variáveis numéricas, incluiu cálculos da média, desvio padrão (DP).

3.7 Considerações éticas

Este projeto de pesquisa foi elaborado seguindo as diretrizes internacionais que versam sobre pesquisa com seres humanos, destacadamente a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

4 RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes

Durante a pesquisa foram acompanhados, conforme protocolo específico, pacientes internados no Hospital Escola Dr. Hέλvio Auto em Maceió-Alagoas, com diagnóstico de leishmaniose visceral e foram tratados com o medicamento antimoniato de meglumina (Glucantime®), de maio de 2006 a dezembro de 2009.

Foram incluídos 89 pacientes que iniciaram tratamento com o antimoniato de meglumina (Glucantime®) após confirmação do diagnóstico de LV. Três pacientes (3,37%) foram a óbito, 12 pacientes (13,48%) apresentaram reações adversas e tiveram o tratamento substituído por anfotericina B, 74 pacientes (83,14%) que continuaram sendo tratados com o antimoniato de meglumina foram curados da doença.

A duração do tratamento para todos os 89 pacientes variou de 1 a 40 dias com média igual a 24,42 (DP= $\pm 10,04$) e a dose acumulada em mg variou entre 340mg a 44640mg com média igual a 13808 (DP= ± 11950).

Do total de 89 pacientes estudados, 52 (58,4%) eram do sexo masculino e 37 (41,5%) do sexo feminino (figura 1). Durante o período de observação os pacientes foram oriundos de 33 municípios alagoanos. O município com maior número de casos foi São José Tapera com 12 (13,48%), seguido de Girau do Ponciano com 7 (7,87%), Palmeira dos Índios e Traipu com 6 (6,74%) e os demais municípios entre 5 e 1 paciente. A incidência maior foi constatada nos municípios de interior do estado conforme figura 2.

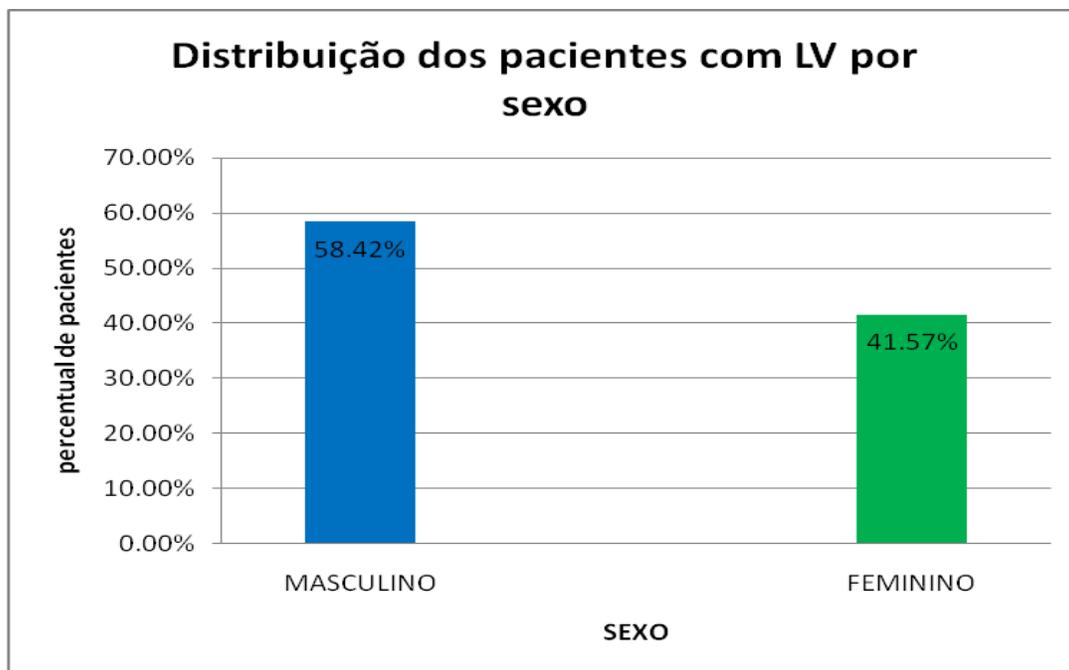


Figura 1. Distribuição dos pacientes com LV por sexo no HEHA, Maceió, 2006-2009.



Figura 2. Distribuição dos casos de LV entre os municípios alagoanos - 2006-2009.

As idades dos pacientes variaram de 9 meses a 73 anos, com média igual a 13,58 (DP= $\pm 17,22$) e mediana igual a 5. Nesta pesquisa a faixa etária mais acometida foi a de pacientes de 1 a 5 anos e foi diminuindo conforme o aumento da idade (Figura 3).

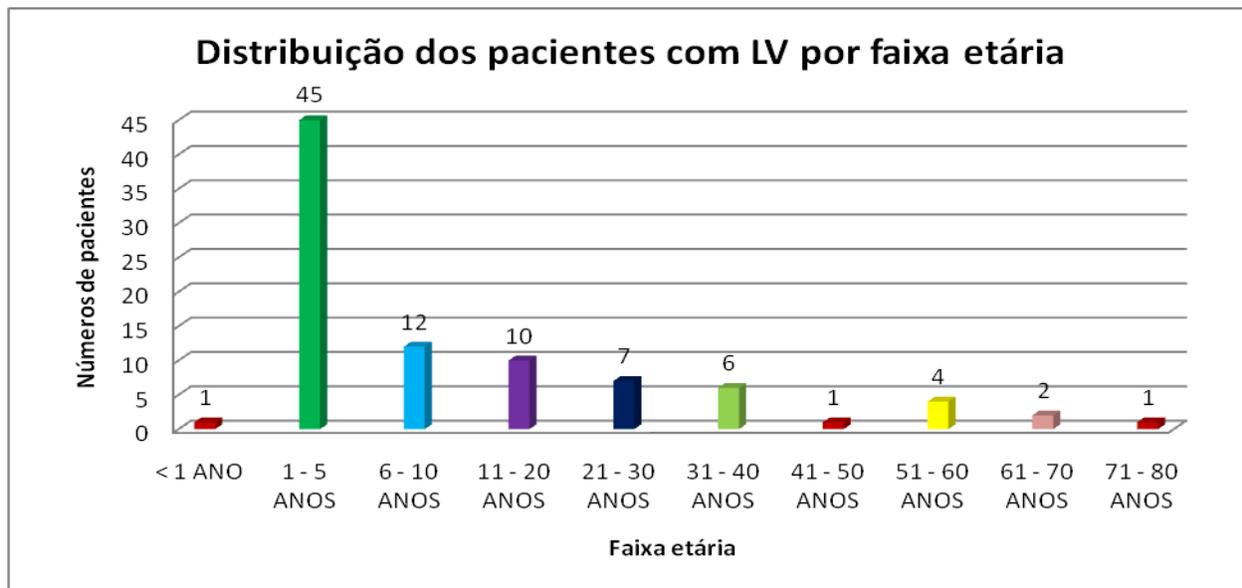


Figura 3. Distribuição dos pacientes com LV por faixa etária no HEHA, Maceió, 2006-2009.

Durante o período de pesquisa foram constatados 3 (três) óbitos (3,37%) naqueles pacientes que faziam uso do antimoníato de meglumina (Glucantime®), onde apenas 1 estava na faixa etária abaixo dos 5 anos e os outros dois acima dos 60 anos.

Dos pacientes que evoluíram para óbito (3 entre 89), todos com parasitológico positivo, dois pacientes tiveram duração do tratamento por um período menor do que 10 dias e um teve 25 dias de tratamento. A dose acumulada do antimoníato de meglumina (Glucantime®) administrado em mg/kg de peso até o óbito no primeiro paciente foi de 400 mg, no segundo paciente foi de 8544mg e no terceiro foi de 28555mg.

O primeiro paciente a falecer durante a pesquisa foi uma criança do sexo feminino com 1 ano de idade, diagnóstico positivo para LV pelo método parasitológico através do aspirado de medula óssea que permaneceu internada por sete dias. Foi tratada com antimoniato de meglumina (Glucantime®) por dois dias. Apresentou-se dispnéica no segundo dia de internação. Foi realizado o mielograma no quarto dia de internação e iniciado o tratamento para LV com antimoniato de meglumina (Glucantime®) no quinto dia, já no sexto dia apresentou alteração do comportamento o que foi relatado pela mãe como síncope e tinha sonda nasogástrica drenando secreção escura, também teve convulsão à noite e vindo a falecer na manhã do sétimo dia de internada. Segundo o médico a criança estava muito grave e o óbito tenha sido ocasionado pela gravidade da própria doença.

O segundo paciente a falecer durante a pesquisa foi um adulto do sexo feminino, com 63 anos de idade, aspirado de medula óssea positivo e permaneceu internada por cinco dias sendo tratada com antimoniato de meglumina (Glucantime®) por oito dias; iniciou tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®) ainda no ambulatório médico só sendo internada no terceiro dia de tratamento; no segundo dia de internação começou a apresentar náuseas por ocasião das refeições sem outras queixas; no terceiro dia apresentou anorexia; no quinto dia apresentou fraqueza e a noite desenvolveu insuficiência respiratória e faleceu.

O terceiro paciente a falecer durante a pesquisa foi um adulto do sexo masculino, com 65 anos de idade, aspirado de medula óssea positivo e permaneceu internado por 27 dias e tratado com antimoniato de meglumina (Glucantime®) por 23 dias. Iniciou tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®) no terceiro dia de internação. O tratamento foi suspenso em virtude da albumina sérica apresentar

valor de 1,9 g/dl; dois dias depois o paciente veio a falecer em decorrência de um acidente vascular cerebral.

Os pacientes que foram internados no Hospital Escola Dr. Hólvio Auto (Maceió-AL), no período de maio de 2006 a dezembro de 2009 com leishmaniose visceral apresentaram a seguinte distribuição segundo a faixa etária e o sexo.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com LV por sexo e faixa etária no HEHA, Maceió, 2006-2009.

Idade (anos)	Sexo masculino	Sexo feminino	Total	Percentual
< 1	1	0	1	1,12%
1 – 5	21	24	45	50,56%
6 – 10	6	6	12	13,48%
11 – 20	8	2	10	11,23%
21 – 30	5	2	7	7,86%
31 – 40	5	1	6	6,74%
41 – 50	0	1	1	1,12%
51 – 60	4	0	4	4,49%
61 – 70	1	1	2	2,24%
71 – 80	1	0	1	1,12%
Total	52	37	89	100%

Para o diagnóstico da leishmaniose visceral todos os pacientes foram submetidos ao aspirado medular onde tivemos 68 pacientes (76,40%) positivos, 18

(20,20%) foram considerados positivos pelo critério clínico epidemiológico e apenas 3 (3,40%) foram positivos pelo método sorológico (IFI) Tabela 2.

Tabela 2. Método de diagnóstico dos pacientes com LV no HEHA, Maceió, 2006-2009.

Diagnóstico	Pacientes	Percentual
Parasitológico	68	76,40%
Clinico epidemiológico	18	20,20%
Sorológico	03	3,40%
Total	89	100%

A tabela 3 mostra o método diagnóstico segundo faixa etária.

Tabela 3. Método diagnóstico para LV por faixa etária, HEHA, Maceió, 2006-2009.

Faixa etária	DIAGNÓSTICO			TOTAL
	parasitológico	clínico- epidemiológico	I.F.I	
<1ano	0	0	1	1
1 a 5 anos	38	6	1	45
6 a 10 anos	7	5	0	12
11 a 20 anos	6	3	1	10
21 a 30 anos	6	1	0	7
31 a 40 anos	4	2	0	6
41 a 50 anos	0	1	0	1
51 a 60 anos	4	0	0	4
61 a 70 anos	2	0	0	2
71 a 80 anos	1	0	0	1
TOTAL	68	18	3	89

Do total de 89 pacientes estudados, 12 (13,48%) apresentaram alterações clínicas que levaram a substituição do antimoniato de meglumina (Glucantime®). As principais alterações foram persistência da febre em 5 pacientes (41,68%), icterícia em 3 (25%), exantema em 2 (16,66%), sangramento em 1 (8,33%) e cianose também em 1(8,33%) (Figura 4).

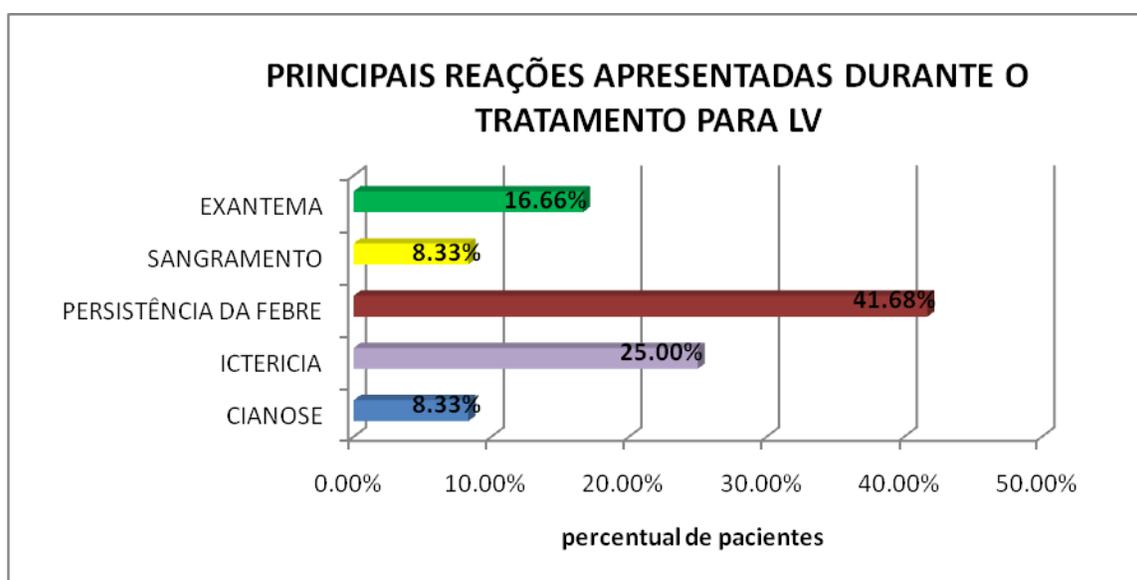


Figura 4. Principais reações apresentadas durante o tratamento para LV, HEHA, Maceió, 2006-2009.

Pode-se observar que 11 pacientes com alterações clínicas estavam na faixa abaixo dos 5 anos e apenas 1 na faixa acima dos 70 anos. A duração do tratamento até o aparecimento das reações variou de 1 a 11 dias com média igual a 5,08 (DP= $\pm 2,84$) e a dose acumulada em mg/kg de peso de antimoniato de meglumina (Glucantime®) variou de 340 a 7644 mg com média igual a 1775.

Tabela 4. Distribuição dos pacientes com alterações clínicas de acordo com o tempo de tratamento, HEHA, Maceió, 2006-2009.

ALTERAÇÕES CLÍNICAS X DURAÇÃO DO TRATAMENTO

Tempo de tratamento	Pacientes	Percentual
< 10 DIAS	11	91.66%
10 - 20 DIAS	1	8.34%
TOTAL	12	100.00%

De acordo com a tabela 4, pode-se observar que dos 12 pacientes que apresentaram algum tipo de alteração clínica após estarem recebendo o antimoniato de meglumina (Glucantime®), 11 (91,66%) deles apresentaram reação com até 10 dias de internamento e apenas 1 (8,34%) apresentou reação entre o décimo e o vigésimo dia de tratamento.

Os pacientes que obtiveram cura da doença (74 entre 89) durante a pesquisa utilizando como tratamento o antimoniato de meglumina (Glucantime®) permaneceram internados em média 19,6 dias (DP= $\pm 11,4$), a duração do tratamento variou de 21 a 40 dias com média de 29,18 dias.

Quando se correlacionou o tempo de internação com a idade houve correlação negativa entre tempo de internação e idade (Figura 5).

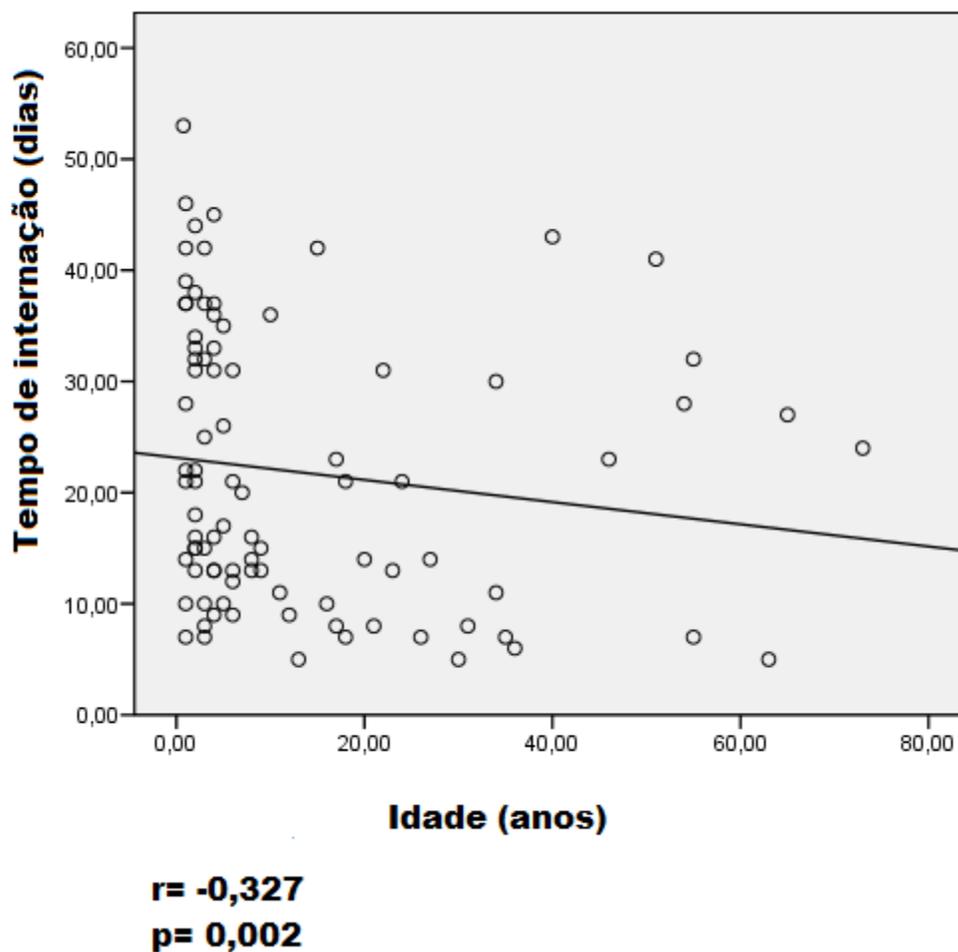


Figura 5. Correlação do tempo de internação com a idade dos pacientes internados por LV, HEHA, Maceió, 2006-2009.

A aferição da pressão arterial antes do tratamento ocorreu logo após o diagnóstico de LV e a verificação depois do tratamento, a qual ocorreu em média 30 dias depois de iniciado o tratamento com o medicamento antimoniato de meglumina (Glucantime®). Todos os pacientes eram normotensos e não se demonstrou nenhuma alteração significativa nos valores sistólicos e diastólicos da PA. Nenhum paciente fazia uso de anti-hipertensivos.

Tabela 5. Comparação da pressão arterial sistólica antes e depois do tratamento dos pacientes com LV no HEHA, Maceió, 2006-2009.

Faixa etária	Sistólica antes		Sistólica depois	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP
<1ano	1	90,00	1	100,00
1 a 5 anos	33	94,39 ± 8,99	33	94,39 ± 9,98
6 a 10 anos	11	94,54 ± 9,98	11	89,09 ± 10,44
11 a 20 anos	9	108,88 ± 7,81	9	108,88 ± 10,54
21 a 30 anos	7	110,0 ± 8,16	7	107,14 ± 13,80
31 a 40 anos	6	106,6 ± 5,16	6	111,6 ± 9,83
41 a 50 anos	1	110,00	1	110,00
51 a 60 anos	4	110,0 ± 14,14	4	127,5 ± 41,12
61 a 70 anos	2	105,0 ± 7,07	2	105,0 ± 21,21
71 a 80 anos	1	150	1	160

Tabela 6. Comparação da pressão arterial diastólica antes e depois do tratamento dos pacientes com LV no HEHA, Maceió, 2006-2009.

Faixa etária	Diastólica antes		Diastólica depois	
	N	Média ± DP	N	Média ± DP
<1ano	1	50,00	1	60,00
1 a 5 anos	33	61,66 ± 9,07	33	56,51 ± 10,03
6 a 10 anos	11	61,81 ± 12,50	11	56,36 ± 11,20
11 a 20 anos	9	64,44 ± 8,81	9	64,44 ± 8,81
21 a 30 anos	7	68,57 ± 6,90	7	64,28 ± 12,72
31 a 40 anos	6	68,33 ± 7,52	6	73,33 ± 8,16
41 a 50 anos	1	70,00	1	70,00
51 a 60 anos	4	65,0 ± 5,77	4	75,0 ± 17,32
61 a 70 anos	2	60 ± 0,00	2	65,0 ± 7,07
71 a 80 anos	1	70	1	80

5 DISCUSSÃO

No período de maio de 2006 a dezembro de 2009 foram atendidos e tratados um total de 130 pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral no Hospital Escola Hélio Auto, deste total, 89 (68,5%) tiveram tratamento prescrito com o fármaco de primeira escolha o antimoniato de meglumina (Glucantime®). 41 pacientes foram tratados com anfotericina B, que é o medicamento de segunda escolha para tratamento da LV, isso ocorreu por alguns pacientes apresentarem contra indicação e outros resposta insatisfatória ao antimoniato de meglumina (Glucantime®). Essa substituição ocorreu em sua maioria em virtude dos pacientes apresentarem algum problema hepático e/ou renal.

As idades dos 89 pacientes estudados nesta pesquisa variaram de 9 meses a 73 anos com média igual a 13,58 e mediana igual a 5. Mathur et al. (2008), durante um período de três anos, analisou 114 pacientes em Nova Deli, Índia, e as idades variaram de 6 meses a 68 anos e a média foi de 31 anos.

Em pesquisa realizada por Mestre e Fontes (2007) sobre a expansão da leishmaniose visceral no estado do Mato Grosso, no período de janeiro de 1998 e dezembro de 2005, foi constatada a predominância do sexo masculino (58%) e da faixa etária de 0-9 anos (51,5%). O mesmo ocorreu com o nosso estudo que verificou a predominância do sexo masculino com 58,42% e a faixa etária também foi a de 0-9 anos com 65,16%. Até em países desenvolvidos como a França a predominância dos casos ocorrem em crianças de até 4 anos de idade (77%), dados relatados no trabalho de Marty et al. (2008).

O tempo de internação no Hospital Escola Hólvio Auto para os pacientes estudados foi em média de 21,7 dias (DP = \pm 12,4). Apesar do tempo de internação ser maior na faixa etária de 1-5 anos, tal fato pode ser justificado porque menores de 5 anos necessitam de um cuidado maior durante a administração do antimoníato de meglumina (Glucantime®).

Como o Hospital Escola Dr. Hólvio Auto, local onde foi realizada a pesquisa, é um hospital de referência para todo o estado de Alagoas para tratamento da LV, foram estudados pacientes provenientes de 33 (32,35%) municípios alagoanos de um total de 102. O município alagoano que teve maior incidência de casos, 12 casos (13,48%), foi São José da Tapera, localizado no Sertão do Estado. Tal fato pode ser justificado visto que São José da Tapera tem um dos menores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH) no estado que é de 0,588 e também devido a falta de saneamento básico e o costume dos moradores de comunidades rurais criarem cães.

A maioria dos pacientes estudados nesta pesquisa era do interior do estado (81,8%). Percentual parecido (77,0%) também foi encontrado no estudo de Pedrosa & Rocha, 2004, quando estudaram os aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas. Queiroz et al. (2004) em pesquisa no estado de Pernambuco constatou que 82,5% dos pacientes concentravam sua origem no interior do estado e 14,8% eram da região metropolitana do Recife. Na Tunísia, Aoun et al. (2009), pesquisando os casos de LV entre 1996 e 2006 constatou que 65,3% moravam na zona rural. Apesar de trabalhos referirem que há uma urbanização da LV (Oliveira et al., 2008; Nascimento et al., 2008) podemos perceber que ela ainda é uma doença oriunda do interior. Vale salientar que existem fatores associados a esta interiorização que são: criação de animais reservatórios da

doença (cães), falta de saneamento básico, baixa escolaridade da população atingida que acarreta desconhecimento na forma de transmissão e a precariedade das condições sócio-econômicas.

Todos os 89 pacientes estudados foram submetidos ao diagnóstico parasitológico através da punção da medula óssea. Deste total 68 (76,40%) foram positivos e 21 (23,60%) negativos. Dentre os que foram negativos na punção da medula óssea, 3 tiveram o diagnóstico confirmado pelo método imunológico IFI e os demais foram tratados com base no critério clínico epidemiológico. O estudo de Tato (2010) realizado em Madrid, Espanha, confirma esse achado da predominância do diagnóstico pelo aspirado de medula óssea com 77% dos pacientes estudados na sua pesquisa. Com bases nestes achados o diagnóstico da LV pelo encontro do parasito no aspirado de medula óssea continua sendo o exame diagnóstico mais realizado no nosso meio.

Segundo Zougaghi et al (2009) o diagnóstico feito através do achado de formas evolutivas de *Leishmania* em esfregaços de medula óssea é um exame rápido e fácil, enquanto a técnica IFI, apesar da presença de alguns falsos-negativos, emergiu como a mais específica.

Alguns trabalhos confirmam a eficácia do tratamento com o antimoniato de meglumina, apesar de seu mecanismo de ação ainda ser pouco conhecido (Rath et al., 2003; Andersen et al., 2005).

Durante as últimas duas décadas, o surgimento de resistência aos antimoniais pentavalentes teve um enorme impacto sobre a epidemiologia das leishmanioses (Maltezou, 2008). Shahian & Alborzi (2009) consideram como seguro o antimonial pentavalente para tratamento da leishmaniose, embora o relato de efeitos

adversos estejam aumentando. Efeitos adversos como elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas e pancreáticas foram constatados por Andersen et al., 2005, comparando pacientes que fizeram uso de antimoniato de meglumina com pacientes que receberam pentamidina. Ainda são descritos em pesquisas efeitos como alterações eletrocardiográficas, mialgias, cefaléia, erupções cutâneas, proteinúria, nefrites, distúrbios gastrintestinais e respiratórios (Cucé et al., 1990; Rath et al., 2003; Medeiros et al., 2007)

Ribeiro et al. (1999) apontam a cardiotoxicidade, relacionada a altas doses e a duração do tratamento, como o efeito colateral mais grave com o uso do antimonial pentavalente. Outros autores ainda sugerem que é necessário a avaliação eletrocardiográfica durante o tratamento com antimoniais pentavalentes independentemente da presença de fatores que aumentem o risco de doença cardíaca (Saldanha et al., 2000).

Durante a pesquisa foram avaliados 89 pacientes que fizeram uso do medicamento antimoniato de meglumina (Glucantime®) para tratamento da leishmaniose visceral. Interrompeu-se o tratamento de 12 (13,48%) dos pacientes porque apresentaram alterações clínicas que comprometeram continuidade do tratamento com o antimoniato de meglumina (Glucantime®). De 55 pacientes estudados por Oliveira et al. (2010), em sete (12,72%) desses pacientes ocorreu resposta insatisfatória ao antimoniato, caracterizada pelo não desaparecimento dos sinais e sintomas e/ou piora do quadro clínico.

Dos 12 pacientes que apresentaram alterações clínicas ao uso de antimoniato de meglumina (Glucantime®), 2 (16,66%) apresentaram exantema, o mesmo ocorreu com a pesquisa de Tato et al. (2009), onde em 11 pacientes estudados

foi encontrado 1 com a mesma reação e Oliveira et al. (2005) encontrou 3 com exantema entre 21 estudados. Falha de tratamento com antimoniato de meglumina também foi encontrado por Gradoni et al (2003) em 16 (10,1%) de 158 pacientes estudados em uma análise retrospectiva na Unidade de Protozoologia do Instituto Superior de Sanità em Roma – Itália.

As demais reações que levaram a falha de tratamento foram persistência da febre, icterícia, cianose e sangramento. As reações apresentadas ocorreram na grande maioria, 11 de 12 pacientes, nos primeiros 10 dias de tratamento e a faixa etária acometida por essas reações foi a faixa de 0-5 anos, com 5 pacientes com menos de 1 ano, 6 pacientes na faixa 1-5 anos e apenas 1 paciente estava acima de 70 anos. Em decorrência destas reações o tratamento foi substituído por anfotericina B, segundo fármaco de escolha para tratamento da LV preconizado pelo Ministério da Saúde.

Entre os 89 pacientes estudados 74 (83,14%) foram tratados com antimoniato de meglumina (Glucantime®) pelo período e dose preconizada pelo Ministério da Saúde e foram considerados curados de acordo com critérios clínicos e laboratoriais. Os critérios clínicos foram: desaparecimento da febre e redução da hepatoesplenomegalia. Ao final do tratamento o baço geralmente apresentou redução de 40% ou mais, em relação à medida inicial. Com relação aos critérios laboratoriais foi levado em consideração a melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, leucócitos e plaquetas) e o retorno aos valores normais de referência das enzimas hepáticas (TGO e TGP). O seguimento do paciente tratado foi feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento e na última avaliação permanecendo-se estável, o paciente foi considerado curado.

Evoluíram para óbito 3 (3,37%) pacientes durante o tratamento. Dos três pacientes que vieram a óbito após o uso do antimoniato de meglumina (Glucantime®), 2 deles ocorreram em até dez dias após o início do tratamento. Estes óbitos não foram atribuídos à medicação porque os 2 pacientes tinham 1 e 63 anos, respectivamente, e apresentaram quadro clínico bastante comprometido à internação, como também a administração da medicação ocorreu apenas em 2 e 7 dias, respectivamente. O terceiro óbito ocorreu com um paciente de 65 anos que apresentou um AVC (acidente vascular cerebral) durante a internação vindo a falecer após 25 dias de uso do antimonial. Pode-se observar que os óbitos não estão relacionados com a dose do medicamento.

Dado semelhante foi observado por Queiroz et al. (2004) em Pernambuco com 44 óbitos registrados, o tempo médio de internamento foi de 10 dias (DP = ± 9), sendo que as principais causas imediatas de óbito foram atribuídas a infecções associadas, hemorragias e insuficiência hepática. Já no relato feito por Oliveira et al. (2005) onde um paciente de 45 anos foi tratado com antimonial pentavalente por 30 (trinta) dias, o óbito só veio a ocorrer após dez dias do término deste tratamento de trinta dias e a causa do óbito foi considerada morte súbita.

Analisando retrospectivamente quatro casos confirmados de LV que foram internados no Hospital Municipal de Santo André, Ayub et al. (1992) constataram que 2 (dois) pacientes evoluíram para óbito na primeira semana de tratamento suspeitando que essas mortes seriam ocasionadas por um fenômeno de hipersensibilidade ou mais provavelmente pelo desenvolvimento de septicemia em pacientes já imunodeprimidos. Já na pesquisa de Lima et al., 2007, uma paciente de 58

anos, hipertensa e diabética, tratada com antimoniato de N-metil-glucamina evoluiu para óbito no 18º dia de tratamento por provável doença coronariana aguda.

Quando se verificou a pressão antes e depois do tratamento durante a pesquisa pode-se observar que não houve nenhuma alteração significativa de aumento ou diminuição permanecendo normotensas e que nenhum paciente apresentou hipertensão arterial antes do início do tratamento e nem fazia uso de anti-hipertensivos. Já na pesquisa de Marzochi et al. (1985) quando 9 pacientes de 23 estudados apresentaram hipertensão arterial, os pacientes na sua maioria eram adultos e a amostragem foi pequena enquanto no nosso estudo a amostra utilizada foi maior e os pacientes em sua maioria eram menores de 10 anos.

Considerando a prevalência de casos de leishmaniose visceral em Alagoas deve-se orientar a classe médica que atua no interior para a valorização dos sinais e sintomas da doença para que se inicie o mais breve possível a terapêutica específica evitando com isso uma piora do prognóstico do paciente. O tratamento precoce diminui o risco de óbito, principalmente em crianças, e eleva o índice de cura.

A notificação de reações adversas deve ser continua e eficiente como também divulgada para que se possam conhecer todas aquelas que não são relatadas na literatura atual.

O município de São José da Tapera, no interior de Alagoas, deve planejar metas de diminuição dos casos de Leishmaniose visceral visto que tanto nesse estudo como em outros realizados em Alagoas esse município se mantém entre os com maior incidência de casos novos.

6 CONCLUSÕES

1. Durante o período da pesquisa (maio de 2006 a dezembro de 2009), foram incluídos no estudo 89 pacientes com leishmaniose visceral tratados com antimoniato de meglumina (Glucantime®), sendo que 74 pacientes foram considerados curados, 12 apresentaram reações que motivaram a substituição do tratamento para anfotericina B e 3 foram a óbito. O tempo médio de internação foi de 22 dias.

2. O diagnóstico laboratorial mais utilizado para confirmar a leishmaniose visceral foi a identificação do parasito no aspirado medular. Todos os pacientes que foram a óbito tiveram diagnóstico confirmado de LV pelo método parasitológico através do aspirado de medula óssea.

3. Entre os pacientes estudados houve a predominância de menores de 05 anos, sexo masculino e procedentes do interior do estado.

4. A dose administrada de antimoniato de meglumina (Glucantime®) e o período de tratamento durante a pesquisa foram compatíveis com o preconizado pelo Ministério da Saúde.

5. As reações que motivaram o médico a substituir o tratamento por anfotericina B foram: persistência da febre, icterícia, exantema, cianose e sangramento.

6. Todos os pacientes eram normotensos e não houve alteração da pressão arterial antes e depois do tratamento com antimoniato de meglumina (Glucantime®).

Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Série histórica de pacientes com Leishmaniose visceral tratados com antimoníato de meglumina	Página 01 de 02
Pesquisador: Lindon Johoson D. Silveira; fone: +82 9313 1742; correio eletrônico: johoson@hotmail.com Endereço: Rua Gal. Newton Andrade Cavalcante, 09 apto 103 Jatiuca – Maceió – AL. CEP: 57036-580	

Termo de Consentimento livre e Esclarecido para Pacientes Emancipados

O Sr. está sendo convidado a participar de uma pesquisa, cujo título é: “Série histórica de pacientes com Leishmaniose visceral tratados com antimoníato de meglumina”. Tendo como objetivo neste estudo, descrever os casos de leishmaniose visceral internados no Hospital Escola Dr. Hélivio Auto.

Nesta pesquisa o pesquisador irá fazer algumas perguntas ao Sr(a). e irá aferir a pressão arterial em dois momentos: a primeira aferição da pressão arterial será logo após a confirmação de que o Sr. tem Leishmaniose visceral e antes da administração da primeira dose do medicamento Glucantime (antimoníato de meglumina) isso será feito para verificar se existe uma alteração de pressão arterial pré-existente ; a segunda verificação será após o termino do tratamento com o medicamento Glucantime (antimoníato de meglumina), isso será feito para verificar se o medicamento está causando alteração na pressão arterial;

Para a verificação da pressão arterial o Sr(a). deverá está sentado ou deitado, calmo e braço apoiado ao nível do coração. Será feito no mínimo duas medições da pressão arterial, sendo a primeira medida feita após três a cinco minutos de repouso. Diante destas condições será utilizado um aparelho chamado tensiômetro, cuja braçadeira será colocada ao redor do seu braço direito e será inflada até o necessário para que se possa verificar a pressão.

Os desconfortos e riscos no estudo são: no momento da verificação da pressão arterial poderá ocorrer um pequeno desconforto quando a braçadeira do tensiômetro é inflada, dando uma ligeira sensação de aperto no braço utilizado. Tal desconforto ocorreria mesmo sem a realização do estudo, visto que esse procedimento é rotineiro em pacientes que são hospitalizados. Serão tomadas todas as medidas necessárias para minimizar os riscos. Caso haja necessidade do Sr(a). precisar de atendimento em virtude do risco citado, como todas as verificações da pressão arterial serão feitas dentro do Hospital Escola Hélivio Auto, o Sr(a). será atendido por um médico especialista em Leishmaniose visceral do próprio hospital.

Os benefícios desta pesquisa para o Sr(a). será o acompanhamento da sua pressão arterial antes do início do tratamento e após o término do tratamento. Ao fim da pesquisa caso sua pressão arterial esteja aumentada devido ao tratamento com o glucantime, o Sr(a). será encaminhado para tratamento da pressão alta.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Farmacêutico LINDON JOHOSON DINIZ SILVEIRA (CRF-AL 491) que pode ser encontrado no endereço: Rua Gal. Newton Andrade Cavalcante, 09/103 Edf. Bálamo – Jatiúca – Maceió - AL; telefone +82 3235 1058. Se você tiver alguma opinião ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970

O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para fins de pesquisa.

Eu, _____,

C.I. _____, tenho plena consciência dos riscos e dos benefícios deste estudo. Discuti com o pesquisador responsável, Lindon Johoson Diniz Silveira, sobre a minha decisão em participar nesta pesquisa. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, riscos, garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo.

Data: ____/____/____

Voluntário

Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário para a participação neste estudo.

Lindon Johoson Diniz Silveira
Pesquisador responsável

Série histórica de pacientes com Leishmaniose visceral tratados com antimoniatos de meglumina	Página 01 de 02
Pesquisador: Lindon Johoson D. Silveira; fone: +82 9313 1742; correio eletrônico: johoson@hotmail.com Endereço: Rua Gal. Newton Andrade Cavalcante, 09 apto 103 Jatiuca – Maceió – AL. CEP: 57036-580	

Termo de Consentimento livre e Esclarecido para Pacientes Menores de Idade

O Sr. está sendo convidado a participar de uma pesquisa, cujo título é: “Série histórica de pacientes com Leishmaniose visceral tratados com antimoniatos de meglumina”. Tendo como objetivo neste estudo, descrever os casos de leishmaniose visceral internados no Hospital Escola Dr. Hélios Auto.

Nesta pesquisa o pesquisador irá fazer algumas perguntas ao Sr(a). e irá aferir a pressão arterial em dois momentos: a primeira aferição da pressão arterial será logo após a confirmação de que o Sr. tem Leishmaniose visceral e antes da administração da primeira dose do medicamento Glucantime (antimoniatos de meglumina) isso será feito para verificar se existe uma alteração de pressão arterial pré-existente ; a segunda verificação será após o término do tratamento com o medicamento Glucantime (antimoniatos de meglumina), isso será feito para verificar se o medicamento está causando alteração na pressão arterial;

Para a verificação da pressão arterial o Sr(a). deverá estar sentado ou deitado, calmo e braço apoiado ao nível do coração. Será feito no mínimo duas medições da pressão arterial, sendo a primeira medida feita após três a cinco minutos de repouso. Diante destas condições será utilizado um aparelho chamado tensiômetro, cuja braçadeira será colocada ao redor do seu braço direito e será inflada até o necessário para que se possa verificar a pressão.

Os desconfortos e riscos no estudo são: no momento da verificação da pressão arterial poderá ocorrer um pequeno desconforto quando a braçadeira do tensiômetro é inflada, dando uma ligeira sensação de aperto no braço utilizado. Tal desconforto ocorreria mesmo sem a realização do estudo, visto que esse procedimento é rotineiro em pacientes que são hospitalizados. Serão tomadas todas as medidas necessárias para minimizar os riscos. Caso haja necessidade do Sr(a). precisar de atendimento em virtude do risco citado, como todas as verificações da pressão arterial serão feitas dentro do Hospital Escola Hélios Auto, o Sr(a). será atendido por um médico especialista em Leishmaniose visceral do próprio hospital.

Os benefícios desta pesquisa para o Sr(a). será o acompanhamento da sua pressão arterial antes do início do tratamento e após o término do tratamento. Ao fim da pesquisa caso sua pressão arterial esteja aumentada devido ao tratamento com o glucantime, o Sr(a). será encaminhado para tratamento da pressão alta.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Farmacêutico LINDON JOHOSON DINIZ SILVEIRA (CRF-AL 491) que pode ser encontrado no endereço: Rua Gal. Newton Andrade Cavalcante, 09/103 Edf. Bálsamo – Jatiuca – Maceió - AL; telefone +82 3235 1058. Se você tiver alguma opinião ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970

O pesquisador se compromete em utilizar os dados e o material coletado somente para fins de pesquisa.

Eu, _____,
C.I. _____, tenho plena consciência dos riscos e dos benefícios deste estudo. Discuti com o pesquisador responsável, Lindon Johoson Diniz Silveira, sobre a minha decisão em autorizar a participação do menor _____ que se encontra sob minha guarda legal.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, riscos, garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação do menor é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em autorizar a participação do menor neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo.

Data: ____/____/____

Voluntário

Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário para a participação neste estudo.

Lindon Johoson Diniz Silveira
Pesquisador responsável

Anexo 2: Instrumento de coleta de dados

Série histórica de pacientes com Leishmaniose visceral tratados com antimoniato de meglumina	Página 01 de 02									
	Identificação									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Pesquisador: Lindon Johoson Diniz Silveira; fone: +82 9313 1742; correio eletrônico: johoson@hotmail.com UNCISAL, Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação. Rua Doutor Jorge de Lima 113, 3º andar. Trapiche da Barra, Maceió, AL. CEP: 57010-382										

Nome: _____ Registro: _____

Endereço: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Sexo: Masculino _____ Feminino _____

Data da Internação: ____/____/____

Data da alta hospitalar: ____/____/____

Você toma remédio para controlar a pressão arterial: sim _____ não _____

Diagnóstico: Parasitológico: _____

Imunológico: _____

Clínico/epidemiológico: _____

Pressão Arterial:

- Antes do tratamento:

- Depois do tratamento

Sistólica: _____ mmHg

Sistólica: _____ mmHg

Diastólica: _____ mmHg

Diastólica: _____ mmHg

Você faz uso de outros medicamentos: _____

Início do tratamento: ____/____/____

Término do tratamento: ____/____/____

Duração do tratamento: _____ dias

Peso: _____

Posologia: _____

Medicamentos usados antes do tratamento: _____

Medicamentos usados durante o tratamento: _____

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, Colina O, Berman JD. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005. 72(2):133-137.

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall/CRC; 1991.

Albuquerque PLMM, Júnior GBS, Freire CCF, Oliveira SBC, Almeida DM, Silva HF, Cavalcante MS, Sousa AQ. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2009; 26(4): 330-333.

Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASV, Monreal MTFD. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2010, 43(2): 194-197.

Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), 2003. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas/>. Acesso em 04/08/2010, 14h12min.

Aoun K, Jeddi F, Amric F, Ghrab J, Bouratbine A. Actualités épidémiologiques de la leishmaniose viscérale en Tunisie. *Médecine et maladies infectieuses*. 2009; 39:775–779.

Ayub MA, Moretti AE, Mozetic V, Koiffman E, Silveira KF, Martins MSV. Agravamento da Leucopenia e Morte Súbita Durante o Tratamento de Calazar. Arq. Med. ABC. 1992, 15(2):19-21.

Botelho ACA, Natal D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2009, 42(5):503-508.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose visceral. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – DF. 2003.

Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2006a.

Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias. Guia de bolso. 8ª edição revista. Brasília – DF. 2010.

Cucé LC, Júnior WB, Dias MC. Alterações renais por hipersensibilidade ao uso de antimonial pentavalente (Glucantime®) na Leishmaniose tegumentar americana. Relato de caso. Inst. Med. Tropical. 1990; 32(4): 249-251.

Costa Filho AV, Lucas IC, Sampaio RNR. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2008, 41(4):424-427.

Dantas-Torres F. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Pernambuco. *Rev Saúde Pública*, 2006; 40(3):537-41

Frezard F, Demicheli C, Ferreira CS, Costa MA. Glutathioneinduced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2001; 45:913-916.

Filho NS, Ferreira TMAF, Costa JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2003; 36(2):217-221.

Gardner MJ, Altman DG. *Statistics with confidence*. London: British Medical Journal; 1989.

Goodman & Gilman A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Editora McGraw-Hill. 1996.

Gradoni L, Gramiccia M, Scalone A. Visceral leishmaniasis treatment, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* Dec. 2003. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no12/03-0178.htm>. Acesso em 15/11/2006, 18h:03min.

Ho EA, Soong TH, Li Y. Comparative merits of sternum, spleen and liver punctures in the study of human visceral leishmaniasis. *Transactions of the royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1948, 41(5): 629-636.

Lima MVN, Oliveira RZ, Lima AP, Cerino DA, Silveira TGV. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante o tratamento com antimonial pentavalente. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2007; 82(3): 269-271.

Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.

Maltezou HC. Visceral Leishmaniasis: Advances in Treatment. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. 2008; (3):192-198.

Marty P, Pomares-Estran C, Hasseine L, Delaunay P, Haas H, Rosenthal E. Actualités sur les leishmanioses en France. *Archives de Pédiatrie*. 2009; 16:96-100.

Mathur P, Samantaray JC, Samanta P. High Prevalence of Functional Liver Derangement in Visceral Leishmaniasis at an Indian Tertiary Care Center. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008; 6:1170–1172.

Marzochi MCA, Fagundes A, Andrade MV, Souza MB, Madeira MF, Mouta-Confort E, Schubach AO, Marzochi KBF. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2009; 42(5):570-580.

Marzochi MCA, Sabroza PC, Toledo LM, Marzochi KBF, Tramontano NC, Filho FB. Leishmaniose visceral na cidade do Rio de Janeiro — Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 1985, 1(1): 5-17.

Marzochi KBF, Lira MARC, Viana A, Marzochi MCA, Matos CAP, Azambuja D. Hipertensão arterial e alterações renais em adultos e crianças com calazar – casos autóctones do Rio de Janeiro. In: programas e resumos do XXI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1985, 109-110.

Marzochi MCA, Coutinho SG, Souza WJS, Amendoeira MRR. Leishmaniose visceral (Calazar). *Jornal Brasileiro de Medicina*. 1981, 41(5): 69-84.

Medeiros FS, Tavares-Neto J, Júnior ADO, Paraná R. Alteraciones hepáticas en la Leishmaniasis Visceral (Kalazar) en niños: Revisión sistemática de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam*, septiembre, 2007; 37(3): 150-157.

Mestre GLC, Fontes CJF. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2007, 40(1):42-48.

Mondal D, Singh SP, Kumar N, Joshi A, Sundar S, Das P, Siddhivinayak H, Kroeger A, Boelaert M. Visceral Leishmaniasis Elimination Programme in India, Bangladesh, and Nepal: Reshaping the Case Finding/Case Management Strategy. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009; 3(1): e355.

Moura AA, Silva MAM, Ferraz MRMT, Rivera IR. Prevalência de Pressão Arterial Elevada em Escolares e Adolescentes de Maceió. *Jornal de Pediatria*. 2004; 80(1):35-40.

Mueller Y, Mbulamberi DB, Odermatt P, Hoffmann A, Loutan L, Chappuis F. Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda. *Tropical Medicine and International Health*. 2009; 14(8):910–917.

Nascimento ELT, Martins DR, Monteiro GR, Barbosa JD, Ximenes MFFM, Maciel BL, Duarte I, Jerônimo SMB. Forum: geographic spread and urbanization of visceral

leishmaniasis in Brazil. Postscript: new challenges in the epidemiology of *Leishmania chagasi* infection. *Cad. Saúde Pública*. 2008. 24(12):2964-2967.

Nascimento MDSB, Souza EC, Silva LM, Leal PC, Cantanhede KL, Bezerra GFB, Viana GMC. 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. Saúde Pública*, 2005; 21(6):1801-1807.

Neto JC, Werneck GL, Costa CHN. Fatores associados à incidência da leishmaniose visceral em área urbana: um estudo ecológico em Teresina, Piauí, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009; 25(7):1543-1551.

Oliveira CDL, Morais MHF, Machado-Coelho GLL. Visceral leishmaniasis in large Brazilian cities: challenges for control. *Cad. Saúde Pública*, 2008. 24(12):2953-2958.

Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, Oliveira ALL. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010; 43(2):188-193.

Oliveira MC, Amorim RFB, Freitas RA, Costa ALL. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2005; 38(3):258-260.

Organización Mundial de La Salud, Las leishmaniasis. Ginebra. Informe de um Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos, 1984; 701:151.

Palasson RR. Leishmaniose Visceral e Gestação: Análise de Casos e Transmissão vertical no Município de Campo Grande, MS, Brasil. [dissertação] (Mestrado em Saúde

e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2009.

Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2004; 37(4):300-304.

Pedrosa CMS. Leishmaniose Visceral Humana em Alagoas, Alterações Clínicas, Laboratoriais e Relação entre a duração da doença e o tamanho do fígado e do baço na admissão e ao término do tratamento. [dissertação] (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Pernambuco; 1998.

Pedrosa CMS. Diagnóstico e Seguimento de Pacientes com Leishmaniose Visceral americana pela Reação em Cadeia d Polimerase. [tese] (Doutorado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Pernambuco; 2005.

Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J Pediatr*. 2004; 80(2):141-146.

Rath S, Trivelin LA, Imbrunito TR, Tomazela DM, Jesús MN, Marzal PC, Andrade Junior HF, Tempone AG. Antimoniais empregados no tratamento da Leishmaniose: Estado da arte. *Quim. Nova*. 2003; 26(4): 550-555.

Rey L. Parasitologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.

Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VMA. Electrocardiographic changes during lowdose, short-term therapy of cutaneous

leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32:297-301.

Saldanha ACR, Romero GAS, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo VO. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II. Toxicidade bioquímica e cardíaca. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2000, 33(4):383-388.

Santos AM, Noronha EF, Ferreira LAM, Carranza-Tamayo CO, Cupolillo E, Romero GAS. Efeito de uma formulação hidrofílica de paromomicina tópica na leishmaniose cutânea em pacientes com contra-indicações de tratamento com antimonial pentavalente. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2008, 41(5):444-448.

Santos MA, Marques RC, Farias CA, Vasconcelos DM, Stewart JM, Costa DL, Costa CH. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35: 629-33.

Shahian M, Alborzi A. Effect of meglumine antimoniate on the pancreas during treatment of visceral leishmaniasis in children. *Med Sci Monit,* 2009; 15(6): 290-293.

Silva PES, Freitas RA, Silva DF, Alencar RB. Fauna de flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) de uma reserva de campina no Estado do Amazonas, e sua importância epidemiológica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 2010; 43(1):78-81.

Silva R, J. Leishmaniose visceral (Calazar). Rio de Janeiro, 1957 – Tese de Cátedra de Doenças Tropicais e Infecciosas – Faculdade Nacional de Medicina.

Sociedade Brasileira de Cardiologia [site na Internet]. SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia – 1996 – 2002 [citado 16 de janeiro de 2004]. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, Campos do Jordão, 1998. Disponível em <http://departamentos.cardiol.br/dha/publicações/consenso3/consen.asp>.

Souza FMC. A medida da pressão arterial e a técnica oscilométrica: atualidades e perspectivas. Rev Soc Bras de Hipert. 2007; 10(1): 19–24.

Tato LMP, Izquierdo ELO, Martín SG, Lobato ES, Esteban CG, García-Bermejo I, Amador JTR. Diagnóstico y tratamiento de La Leishmaniasis visceral infantil. Anales de Pediatría. Barcelona, Espanha. 2010; 72(5): 347–351.

Vieira ML, Jacobina RR, Soares NM. Casos de leishmanioses em pacientes atendidos nos centros de saúde e hospitais de Jacobina-BA no período de 2000 a 2004. Revista Baiana de Saúde Pública. 2007; 31(1): 102-114.

Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. Cad. Saúde Pública, 2010; 26(4):644-645.

WHO – World Health Organization. Leishmaniasis burden. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>. Acesso em 24/02/2010, 09h:40min.

Zougaghi L, Moutaj R, Chabaa L, Agoumi A. Infantile visceral Leishmaniasis: Epidemiological, clinical and biological characteristics. About 93 case reports in the children hospital of Rabat. *Archives de pédiatrie*. 2009; 16:1513–1518.