

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO  
DA LEISHMANIOSE VISCERAL: HOSPITAL - ARAGUAÍNA-TO**

CÉLIA ALVES DOS SANTOS TOBIAS

Goiânia  
2009

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO  
DA LEISHMANIOSE VISCERAL: HOSPITAL - ARAGUAÍNA-TO**

CÉLIA ALVES DOS SANTOS TOBIAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica, oferecido numa associação entre a Universidade Católica de Goiás, a Universidade Estadual de Goiás e o Centro Universitário de Anápolis, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Gilberto L.B. de Aquino

Goiânia  
2009

T629a Tobias, Célia Alves dos Santos.  
Alterações laboratoriais e efeitos adversos no tratamento da leishmaniose visceral : Hospital de Doenças Tropicais – Araguaína – TO/ Célia Alves dos Santos Tobias. – 2009.  
74 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Goiás, Universidade Estadual de Goiás, Centro Universitário de Anápolis, 2009.  
“Orientador: Prof. Dr. Gilberto L. B. de Aquino”.

1. Leishmaniose visceral – tratamento – Hospital de Doenças Tropicais – Araguaína (TO). 2. Glucantime - leishmaniose visceral – efeitos adversos – tratamento. 3. Anfotericina B - leishmaniose visceral – efeitos adversos – tratamento. I. Título.  
CDU: 616.993.161(811.7Araguaína)(043.3)



UNIVERSIDADE  
**Católica**  
DE GOIÁS

PRÓ-REITORIA DE  
POS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
Av. Universitária, 1069 - Sator Universitário  
Caixa Postal 96 - CEP 74605-010  
Goiânia - Goiás - Brasil  
Fone: (62) 3946.1071 - Fax: (62) 3946.1073  
www.urg.br - prope@urg.br

DISSERTAÇÃO DO Mestrado Profissional em Gestão,  
Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia  
Farmacêutica

DEFENDIDA PELA MESTRANDA **CÉLIA ALVES DOS SANTOS  
TOBIAS**, EM 14 DE DEZEMBRO DE 2009, CONSIDERADA  
APROVADA PELA BANCA EXAMINADORA.

- 1) Dr. Gilberto Lucio Benedito de Aquino /UEG (Presidente) 
- 2) Dra. Dulcinea Maria Barbosa Campos/Unl Evangélica (Membro Interno) 
- 3) Dra. Cláudia Cristina Garcia Didoaet /UEG (Membro Externo) 

## **DEDICATÓRIA**

*Ao meu esposo Roberto pelo estímulo, paciência e compreensão pelos dias que não pude deixá-lo dormir.*

*As minhas filhas Raquel e Juliana razão da minha persistência nesta trajetória.*

*A minha mãe Noeme, razão da minha existência e suporte de tudo em minha vida.*

**CÉLIA TOBIAS**

## **AGRADECIMENTOS**

*A Deus, por iluminar-me e guiar meus passos continuamente.*

*Aos meus amigos Bruno Medrado, Fábio Cruz, Alana Dias, Alessandra Sobrinho, Thaysa Ayres, Odeize Viana e Wilma Galvão, pelo carinho, apoio e incentivo, entendendo a importância deste curso em minha vida, e criando condições que nos permitiram chegar até aqui;*

*Aos servidores responsáveis pelo serviço de Arquivo Médico, que sempre atenderam meus pedidos, facilitando a coleta de dados;*

*E a todos que, de forma direta e indireta, participaram na execução deste trabalho, aos quais peço desculpa por não citá-los nominalmente, em especial meu reconhecimento aos colegas, professores e funcionários da Universidade Católica de Goiás, Fundação de Medicina Tropical, que dividiram sua amizade, conhecimento e trabalho no decorrer desse período.*

**MUITO OBRIGADA!**

*“De tudo ficam três coisas:  
A certeza de que estamos sempre começando...  
A certeza de que precisamos continuar...  
A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...”*

*Portanto, devemos:  
Fazer da interrupção um caminho novo...  
Da queda, um passo de dança...  
Do medo, uma escada...  
Do sonho, uma ponte...  
Da procura, um encontro...”*

***Fernando Pessoa***

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	x
LISTA DE TABELAS .....	xi
LISTA DE QUADROS .....	xii
LISTA DE ABREVIACÕES E ACRÔNIMOS .....	xiii
RESUMO .....	xiv
ABSTRACT .....	xv
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Objetivo geral .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>22</b>
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Tipos de estudo .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Amostras .....</b>	<b>24</b>
<b>3.3 Coleta de dados .....</b>	<b>24</b>
<b>4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 Aspectos epidemiológicos .....</b>	<b>26</b>
<b>4.2 Patogenia .....</b>	<b>27</b>
<b>4.3 Quadro clínico .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.1 Período inicial .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.2 Período de estado .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3.3 Período final .....</b>	<b>32</b>
<b>4.4 Diagnóstico da doença .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5 RESPOSTA IMUNE .....</b>	<b>33</b>
<b>4.6 TRATAMENTO .....</b>	<b>34</b>
<b>4.6.1 Antimoniais pentavalentes .....</b>	<b>34</b>
<b>4.6.2 Anfotericina B convencional (desoxicolato sódico) .....</b>	<b>37</b>
<b>4.6.3 Formulação lipídica da anfotericina B .....</b>	<b>38</b>
<b>4.6.4 Pentamidina .....</b>	<b>40</b>
<b>4.6.5 Paromicina (Aminosidina) .....</b>	<b>40</b>
<b>4.6.6 Interferon <math>\gamma</math> .....</b>	<b>41</b>

<b>4.6.7 Sitamaquine (WR6020)</b> .....	41
<b>4.6.8 Metilfosina</b> .....	41
<b>4.7 Farmacocinética e farmacodinâmica dos antimoniais</b> .....	42
<b>4.8 Perspectivas futura</b> .....	43
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>5.1 Resultados</b> .....	44
<b>5.2 Análises dos resultados</b> .....	54
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	59
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61
<b>ANEXO</b> .....	74

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Flebótomo, inseto transmissor da leishmaniose.....	17
<b>Figura 2</b> - Municípios segundo estratificação epidemiológica com registro de <i>L. longipalpis</i> .....	19
<b>Figura 3</b> - Distribuição de casos de leishmaniose visceral e taxa de incidência. Tocantins, 2001 a 2007.....	21
<b>Figura 4</b> - Sintomas de Leishmaniose visceral em período inicial em criança brasileira de oito anos de idade.....	30
<b>Figura 5</b> - Sintomas de Leishmaniose visceral em período de estado em criança brasileira de quatro anos de idade.....	31
<b>Figura 6</b> - Sintomas da Leishmaniose visceral em estágio final em criança brasileira de oito anos de idade.....	32
<b>Figura 7</b> - Total de casos confirmados de LV por mês, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.....	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Relação de município prioritária quanto à transmissão de L. visceral.....	18
<b>Tabela 2</b> - Freqüência dos principais sinais e sintomas presentes na Leishmaniose.....	31
<b>Tabela 3</b> - Distribuição anual dos casos de Leishmaniose visceral notificados em Araguaína - TO, segundo dados obtidos no Centro de Controle de Zoonoses, referente aos anos 2001 a 2008.....	45
<b>Tabela 4</b> - Casos confirmados de LV, por sexo e faixa etária, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.....	46
<b>Tabela 5</b> - Casos confirmados de LV, por sexo e mês, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.....	47
<b>Tabela 6</b> - Casos confirmados de LV diagnosticados por exames parasitológicos e/ou imunológicos, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.....	48
<b>Tabela 7</b> - Distribuição dos casos de Leishmaniose visceral quanto à escolha da droga para tratamento, atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, no período de janeiro a dezembro de 2008.....	50
<b>Tabela 8</b> - Principais sinais e sintomas identificados na admissão dos 224 pacientes com LV, internados e tratados Hospital de Doenças Tropicais, de janeiro a dezembro de 2008.....	51
<b>Tabela 9</b> - Efeitos adversos dos pacientes que usaram medicamentos no tratamento da Leishmaniose visceral, no HDT-2008, em 224 pacientes internados.....	52
<b>Tabela 10</b> - Principais complicações das medicações no tratamento da LV, relatadas nos prontuários HDT, de janeiro a dezembro de 2008.....	53

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Relação de municípios prioritários quanto à transmissão de Leishmaniose visceral.....	20
---	----

## LISTA DE ABREVIACOES E ACRONIMOS

ATP	Trifosfato de Adenosina
CCZ	Centro de Controle de Zoonose
CDC	Centro de Controle de Doenças
CID	Código Internacional de Doenças
DNA	cido Desoxirribonucléico
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GTP	Trifosfato de Guanosina
HDT	Hospital de Doenças Tropicais
HIV	Imunodeficiência Adquirida
IFI	Imunofluorescência Indireta
IFN $\gamma$	Interferon gama
IL	Interleucina
INPE	Instituto de Pesquisas Espaciais
<i>L. (L.) chagasi</i>	<i>Leishmania (leishmania) chagasi</i>
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
LVA	Leishmaniose Visceral Americana
LSH	Leishmania
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organizao Mundial de Saúde
PCLV	Programa de Controle da Leishmaniose Visceral
RIFI	Reao de Imunofluorescência Indireta
SB <sup>v</sup>	Antimonial Pentavalente
SER	Sistema retículo endotelial
SINAN	Sistema de Notificaes de Agravos
SVS	Secretaria da Vigilância Sanitária
TDR1	Tripanotiona Redutase
TGO	Aminotransferase Glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa

## RESUMO

Para descrever as alterações laboratoriais e efeitos adversos de pacientes apresentando quadro de leishmaniose visceral, tratados com antimoniais em um centro de referência para doenças tropicais em Araguaína – TO realizou-se um estudo retrospectivo através da análise sistematizada de prontuários com o objetivo de identificar as alterações laboratoriais e efeitos adversos causados pelo uso dos leishmanicidas, entre os meses de janeiro a dezembro de 2008, avaliando os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de pacientes no Hospital de Doenças Tropicais (HDT) em 253 pacientes. Apesar das drogas utilizadas combaterem eficazmente o parasito, elas podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis, seja pelo próprio princípio ativo ou pelos seus metabólitos. Os métodos de diagnósticos utilizados foram aspirados medular (2,4%) e sorologia para Imunofluorescência (94%); e em (3,5%) provavelmente, o critério foi o clínico-epidemiológico. O antimoniato de meglumina apresentou elevada eficácia (70%) e os efeitos adversos mais relatados foram: elevações das enzimas hepáticas (0,45%) e pancreáticas (1,79%), alterações eletrocardiográficas (4,07%), pouco graves e reversíveis. Pancreatite uma reação adversa grave foi relatado em 4 casos. A anfotericina B foi utilizada em 65 pacientes (25,6%); sendo que 28 pacientes (11%) tiveram falhas na resposta com glucantime, substituído por anfotericina B; 14 pacientes tiveram recidivas e 14 (5,53%) foram a óbito. A anfotericina B lipossomal foi usada em 2 casos com problemas renais graves. Entre os pacientes analisados, 141 (55,73%) do sexo masculino, 112 do sexo feminino e a faixa etária em grupos menor que 10 anos foi equivalente a 70%. Na terapia com antimoniais, 10 pacientes (4,5%) tiveram artralgia; 8 pacientes(3,6%) mialgia; 67pacientes (30,14%) fraqueza; 57 (25,6%) vômitos; (19,8%) alteração do peso; 28 (12,6%) palpitação. Houve vários sinais e sintomas na internação: febre, (95,5%); esplenomegalia (60,7%); hepatomegalia (49,1%). Nos dados hematológicos houve alterações em 106 (47,3%); nos demais pacientes (118), os resultados se encontravam normais; por ser uma doença emergente e de grande importância, faz-se necessário a adoção de um protocolo para seguimento da função renal e exames laboratoriais visando à detecção de anormalidades no pós-tratamento e utilização de drogas que diminuam esses efeitos adversos.

**Palavras chave:** Leishmania, leishmaniose visceral, Glucantime, anfotericina B.

## ABSTRACT

To describe the laboratory abnormalities and adverse events in patients presenting with visceral leishmaniasis treated by antimony in a reference center for tropical diseases in Araguaia – TO held a retrospective study by systematic analysis of medical records in order to identify the laboratory abnormalities and adverse effects caused by the use of leishmanicidas, between the months of January to December 2008, evaluating the clinical, laboratory and treatment of patients at the Hospital for Tropical Diseases (HDT) in 253 patients. Although the drugs used effectively combat the parasite, they can cause undesirable side effects, whether by active ingredient or its metabolites. The diagnostic methods used were bone marrow aspirates (2.4%) and serology for immunofluorescence (94%), and (3.5%) probably the criterion was the clinical and epidemiological. Meglumine antimoniate showed high efficiency (70%) and more adverse effects reported were: liver enzyme elevations (0.45%) and pancreatic (1.79%), electrocardiographic abnormalities (4.07%), minor and reversible. Pancreatitis a serious adverse reaction was reported in 4 cases. Amphotericin B was used in 65 patients (25.6%), with 28 patients (11%) had failures in responding to glucantime, replaced by amphotericin B, 14 patients had recurrences and 14 (5.53%) died . The liposomal amphotericin B was used in 2 cases with severe kidney problems. Among the patients studied, 141 (55.73%) males, 112 females and age groups below 10 years was equivalent to 70%. In therapy with antimonials, 10 patients (4.5%) had arthralgia, 8 patients (3.6%) myalgia; 67pacientes (30.14%) weakness, 57 (25.6%) vomiting, (19.8%) change in weight, 28 (12.6%) palpitations. There were several signs and symptoms at admission: fever (95.5%), splenomegaly (60.7%), and hepatomegaly (49.1%). In hematological data were no changes in 106 (47.3%) in the other patients (118), the results were normal, because it is an emerging and very important, it is necessary to adopt a protocol for follow-up function renal and laboratory tests aimed at detecting abnormalities in the post-treatment and use of drugs that reduce these adverse effects.

**Keywords:** visceral leishmaniasis, Glucantime, amphotericin.

## 1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são zoonoses causadas por cerca de 20 espécies de protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, ordem Kinetoplastida, família Tripanosomatidae. Com uma prevalência de 12 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo e uma incidência de 2 milhões de novos casos por ano, sendo 60.000 só no Brasil (WHO, 2007).

De modo geral, a leishmaniose pode ser classificada em quatro formas principais: (i) leishmaniose visceral americana (LVA) ou calazar, a mais séria das formas sendo fatal se não tratada, (ii) leishmaniose cutânea, a forma mais comum causa lesões na pele, (iii) leishmaniose mucocutânea, que causa ulcerações na pele podendo levar a destruição de tecidos no nariz e, boca, (iv) leishmaniose cutânea difusa, que produz lesões crônicas na pele se assemelham com hanseníase. Estas três últimas formas de leishmaniose são atualmente classificadas como Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) ou úlcera de Bauru (WHO (a), 2008).

A descoberta dos agentes etiológicos das leishmanioses só ocorreu em 1885, quando Cunningham, na Índia, descreveu formas amastigotas de calazar, sendo que nesta mesma época já se registravam casos no Brasil. Em 1898, o pesquisador russo Borovisky demonstrou ser um protozoário o agente etiológico do Botão do Oriente. Em 1903, Leishman e Donovan realizaram as primeiras descrições do protozoário responsável pelo Calazar indiano, denominado mais tarde de *Leishmania donovani*. No mesmo ano, Wright descreveu o parasita do Botão do Oriente, conhecido atualmente como *Leishmania tropica* (FIOCRUZ (a), 2008). O primeiro caso autóctone brasileiro de LV foi descrito por Migone (1913), no Paraguai, através de necropsia de um paciente proveniente de Boa Esperança, Mato Grosso. Henrique Penna (1934) examinou 47.000 amostras de fígado de pacientes falecidos devido à febre amarela e foram identificados 41 casos de LV através desse levantamento. Esse resultado sugeriu maior incidência da doença na Região Nordeste, o que motivou Evandro Chagas (1936) a ir para essa região, com intuito de investigar a nova doença. Em 1936, é descrito o primeiro caso in vivo, num jovem residente em Aracaju, SE (CHAGAS, 1936).

No Brasil, a LVA está presente em quatro das cinco regiões, ocorrendo principalmente no Nordeste. No entanto, nos últimos anos houve o reaparecimento em áreas consideradas livre da doença. Na avaliação de uma série histórica de 1993 a 2003, observa-se a expansão da doença no País, mantendo-se um número estável de casos no Nordeste e aumento em outras regiões, fato que modificou o perfil de incidência. No ano de 2003, o percentual de

casos no Nordeste foi de 58%, enquanto na região Norte foi 15%, na Centro-oeste de 7% e no Sudeste de 19% (BEPA, 2009). A LV doença é causada por protozoários da ordem Kinetoplastida, família *Trypanosomatidae*, do gênero *Leishmania* que possui três espécies pertencentes ao complexo donovani: *Leishmania chagasi*, *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*. A principal forma de transmissão do parasito para o homem e outros hospedeiros mamíferos é pela picada de fêmeas de dípteros da família *Phlebotomidae*, subfamília *Phlebotominae*, conhecidos genericamente por flebotomíneos conforme figura 1. No Brasil, a doença é causada pela *L. chagasi*, espécie semelhante a *L. infantum* encontrada em alguns países do Mediterrâneo e da Ásia (CAMARGO-NEVES *et al.*, 2008).



**Figura1** - Flebótomo, inseto transmissor da leishmaniose.  
Fonte: br.geocites.com

No Brasil, a leishmaniose é um problema de saúde pública, pois já foram registrados casos autóctones em 19 dos 27 estados brasileiros (CVE, 2007). O estado do Tocantins em decorrência de modificações ecoepidemiológicas, como a construção de Palmas, capital do Estado; o interesse nas atividades ligadas à penetração das matas, manutenção de hábitos simples pelas populações, como o da criação de animais nos quintais, presença comum de animais soltos nas ruas nas cidades interioranas, invasão da floresta pelo perímetro urbano, intenso fluxo migratório e a falta de estrutura básica e sanitária, propiciaram a urbanização do vetor e propagação da doença (CIMERMAN, 2003).

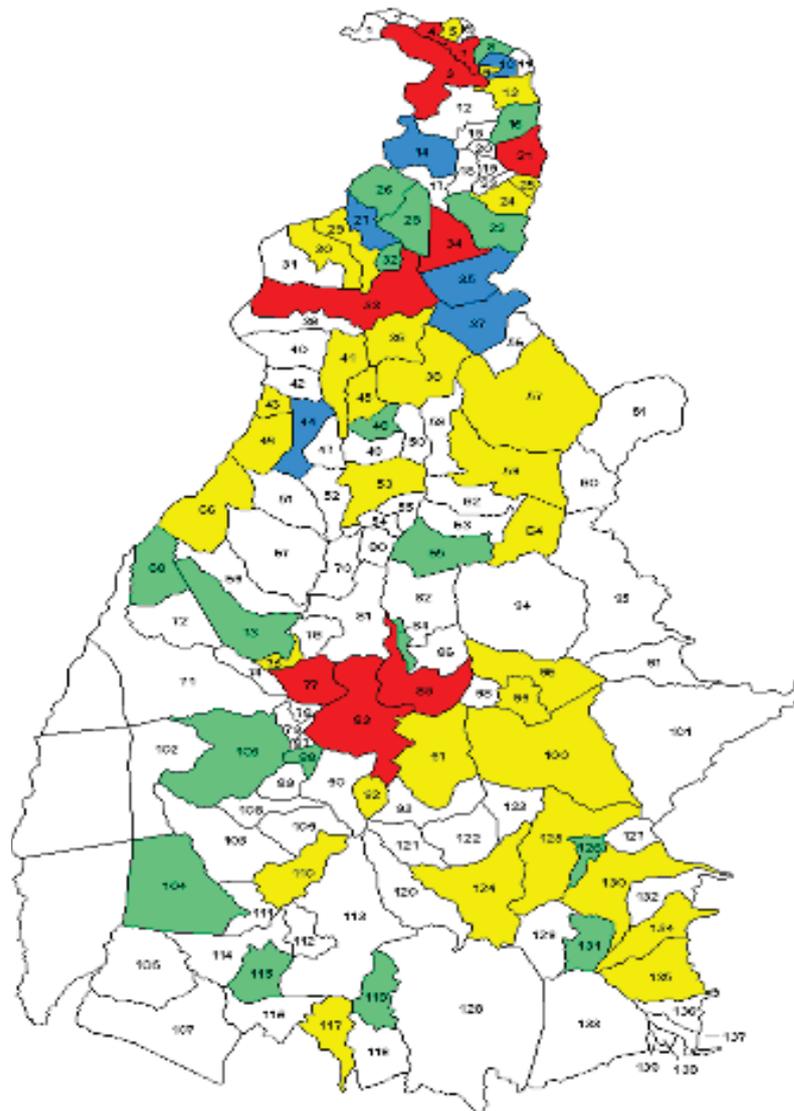
O município de Araguaína em estimativa realizada em 2007 contava com 132.667 habitantes, sendo um dos mais populosos do estado. Está localizado na região norte do estado do Tocantins, possuindo uma área de 3.920,01 km<sup>2</sup> e com uma altitude de 227m. Relevo este bastante variado destacando-se o planalto sem a presença de grandes elevações. O município apresenta clima tropical úmido, e a umidade relativa do ar apresenta uma média anual de 76% em toda área que compõe o Estado, e altas temperaturas durante todo ano, variando a mínima

de 20°C e máxima de 32°C (IBGE, 2008; TAVARES, 2001). Um período de chuva entre os meses de maio a novembro, e uma estação seca entre os meses de junho a outubro, com precipitação pluviométrica com média anual de 1.750mm. (IBGE, 2008)

Segundo o Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) de Tocantins, os dados referentes à LVA começaram a ser notificados a partir de 2001, onde foi observado um crescimento no número de casos da doença. E em 2008, Araguaína continua a ser a cidade com maior número de notificações do Estado (995) dos quais 253 foram de LVA, sendo assim considerado um município de transmissão intensa.

A figura 2 abaixo mostra a estratificação das áreas de transmissão segundo risco epidemiológico:

- Transmissão esporádica;
- Transmissão moderada;
- Transmissão intensa.



**Figura 2** - Municípios segundo estratificação epidemiológica com registro de *L. longipalpis*.  
Fonte: SINAN/SESAU-TO

- Transmissão Intensa + vetor
- Transmissão Moderada + vetor
- Transmissão Esporádica + vetor
- Sem Transmissão + vetor
- Sem Registro do Vetor

**Quadro 1** - Relação de municípios prioritários quanto à transmissão de Leishmaniose visceral.

Ordem	Município	2005	2006	2007	Média de casos	Classificação epidemiológica do município
1	Araguaína	16	55	201	90,6	T. I. Alta
2	Palmas	49	32	26	35,7	T. I. Média
3	Porto Nacional	37	28	16	27,0	T. I. Média
4	Paraíso do TO	7	16	23	15,3	T. I. Baixa
5	Tocantinópolis	13	21	8	13,3	T. I. Baixa
6	Wanderlândia	7	15	8	10,0	T. I. Baixa
7	Araguatins	2	3	15	7,0	T. I. Baixa
8	Buriti do TO	7	3	11	7,0	T. I. Baixa
9	Augustinópolis	1	16	3	6,7	T. I. Baixa
1	Pequizeiro	0	4	9	4,3	Transmissão moderada
2	Ananás	0	5	7	4,0	Transmissão moderada
3	Filadélfia	7	3	2	4,0	Transmissão moderada
4	Araguanã	0	0	9	3,0	Transmissão moderada
5	Babaçulândia	2	1	6	3,0	Transmissão moderada
6	Nova Olinda	2	3			Transmissão moderada
48						Transmissão esporádica
76						Sem transmissão

Fonte: SINAN/SESAU-TO

Transmissão Intensa Alta - T.I.A.

Transmissão Intensa Média - T.I.M.

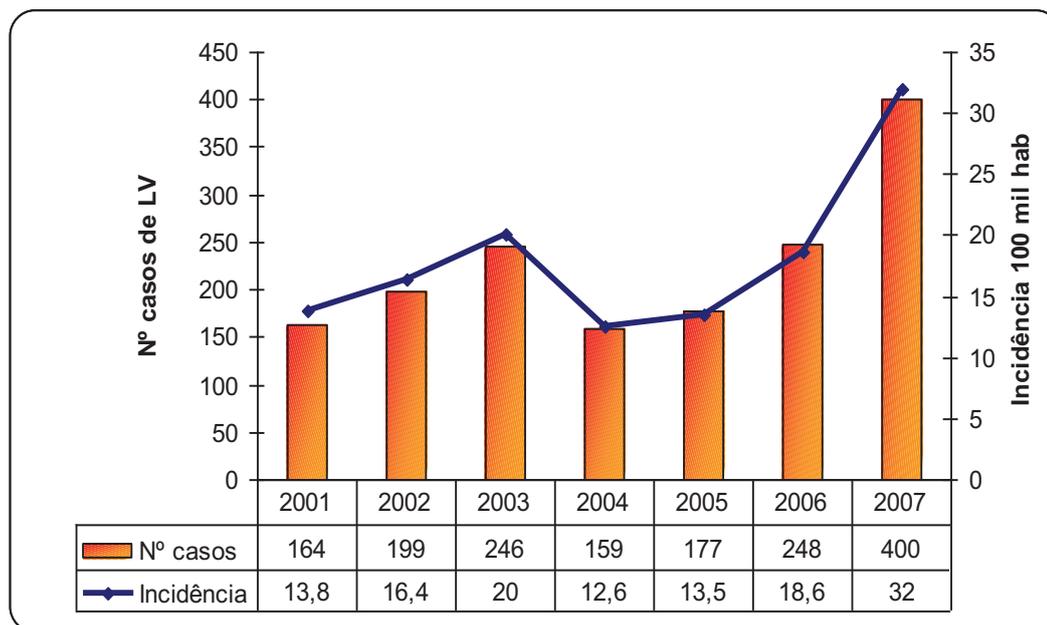
Transmissão Intensa Baixa - T.I.Baixa

Transmissão Moderada - T.M

Transmissão Esporádica - T.E

Sem transmissão - S.T

### Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Tocantins



**Figura 3** - Distribuição de casos de leishmaniose visceral e taxa de incidência. Tocantins, 2001 a 2007.  
Fonte: SINAN/SESAU

A doença é geralmente fatal quando não tratada e a morte advém de infecções bacterianas secundárias e distúrbios da coagulação (MACHADO, 2004). Neste contexto, portanto, os esquemas terapêuticos para tratamento da doença exercem papel fundamental. Apesar das drogas utilizadas combaterem eficazmente o parasito, elas podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis, seja pelo próprio princípio ativo ou pelos seus metabólitos. Os efeitos adversos, principalmente os mais graves, estão relacionados a uma maior taxa de abandono do tratamento, uma vez que acarreta maior tempo de terapia, maior número de hospitalizações e de consultas tanto ambulatoriais quanto domiciliares. Além disso, alterações no esquema terapêutico decorrentes desses efeitos adversos ocasionam a inclusão de uma ou mais drogas menos potentes e mais tóxicas, aumento do risco de falência do tratamento, recorrência da doença e, em algumas ocasiões, o aumento da duração do tratamento, com conseqüente diminuição da adesão ao mesmo (SCHABERG, *et al.*, 1996; SCHUBACH, 2001; RIGO, *et al.*, 2008; SMS, 2008).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar os efeitos adversos que envolvem o tratamento da LV, utilizando os prontuários e as notificações do Sistema de Notificações de Agravos (SINAN), no Hospital de Doenças Tropicais (HDT) de Araguaína – TO.

### **2.2 Objetivos específicos**

- 2.2.1** Relacionar os casos confirmados com a faixa etária, sexo, medicação e a sazonalidade dos casos de LV; no HDT de Araguaína – TO.
- 2.2.2** Relacionar os sinais com as alterações dos indicadores da função renal na admissão e alta hospitalar, dos pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína – TO, para o tratamento de LV.

### 3. METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento do número de prontuários disponíveis, de pacientes com diagnóstico de LVA, através da Classificação Internacional de Doenças (CID) 10<sup>a</sup> revisão num período retrospectivo de janeiro a dezembro 2008, após as ações de prevenção e controle de doenças terem sido descentralizadas para os Estados e Municípios, de acordo com as portarias MS1399/99 e 1172/2004. (CID10, 2009).

Na revisão destes prontuários realizou-se a coleta de dados de exames laboratoriais que sugerissem algum grau de comprometimento hematológico, da função renal e hepática e, feitos adversos.

A avaliação da evolução do comprometimento renal e hepático foi realizada em dois momentos, através dos dados laboratoriais encontrados no diagnóstico de leishmaniose e no pós-tratamento.

Como dados de pós-tratamento foram considerados os resultados laboratoriais constantes no prontuário do paciente em datas próximas da alta hospitalar, variando de sete até trinta dias posteriores a essa.

O projeto obteve a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Tocantins, nº. 240/2009.

### **3.1 Tipo de estudo**

Foi realizado uma análise retrospectiva descritiva, através de coleta de dados de pacientes que foram tratados com as drogas Anfotericina B e antimoniato de N-metil glucamina e receberam alta por cura entre janeiro a dezembro de 2008 do HDT de Araguaína - TO.

Foram analisados dados referentes aos efeitos adversos, época de aparecimento e modificações do uso dos medicamentos de tratamentos subsequentes.

### **3.2 Amostras**

As amostras foram compostas pelos casos notificados dos pacientes tratados em Araguaína - TO, no período de janeiro a dezembro de 2008, totalizando 253 casos. Foram incluídos na pesquisa os pacientes tratados em Araguaína - TO com diagnóstico positivo para LVA através de exames laboratoriais por Reação de Imunofluorescência Indireta, (RIFI) para diagnóstico de LV, parasitológico (aspirado de medula óssea) e os pacientes confirmados por critério clínico epidemiológico, ou seja, os casos suspeitos com resposta à prova terapêutica.

Na utilização da RIFI foram considerados positivos títulos acima de 1/80. Nos resultados com titulação 1/40 é indicado pelo Ministério da Saúde (2006a), realização de uma segunda amostra após trinta dias decorridos da primeira. Neste caso, se a clinica for compatível com a patologia, pode o médico optar pela utilização da prova terapêutica. Os que obtiveram titulação 1/40 foram inclusos no presente trabalho quando introduzido o tratamento.

### **3.3 Coleta de dados**

No Hospital de Doenças Tropicais, foram levantados os prontuários com os dados da evolução do tratamento, faixa etária, medicação utilizada, sinais e sintomas, principais alterações hepáticas e renais, primeiros exames laboratoriais feitos no momento do

diagnóstico ou suspeita diagnóstica, que incluíram o hemograma (hemácias, plaquetas, hemoglobinas, hematócritos), e alta hospitalar.

## 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 Aspectos epidemiológicos

As leishmanioses são consideradas primariamente como uma zoonose podendo acometer o homem, quando este entra em contato com o ciclo de transmissão do parasito, transformando-se em uma antroponose. Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo (WYLLIE *et al.*, 2004).

A LV vem se tornando uma das doenças mais importantes da atualidade, dada a sua incidência e alta letalidade, principalmente em indivíduos não tratados e crianças desnutridas, considerada também emergente em indivíduos portadores da infecção pelo vírus da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (BRASIL/MS, 2003). A manifestação da LV como doença associada à AIDS pode ocorrer após infecção primária por *Leishmania sp.* Em algumas regiões de Portugal e da Espanha, a LV é a terceira infecção oportunista mais comum em portadores de HIV/AIDS. Nestes países, a elevada frequência desta associação é devida à reativação da infecção leishmaniótica quanto a uma forma alternativa de infecção primária, decorrente da inoculação intravenosa de *Leishmania sp.*, por meio de compartilhamento de seringas e agulhas, entre viciados em drogas (transmissão inter-humana). Dentre os casos notificados, cerca de 90% eram do sexo masculino usuários de drogas endovenosas. Pela importância dos indivíduos infectados pelo HIV, a LV está incluída como critério indicativo de diagnóstico da HIV/AIDS (SUCEM <sup>(a)</sup>, 2006). Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, especialmente na Região Nordeste (BRASIL/MS, 2003). O registro do primeiro caso da doença no Brasil ocorreu em 1913, quando Migone (1913), no Paraguai, descreveu o primeiro caso em material de necropsia de paciente oriundo de Boa Esperança - MT (BRASIL/MS, 2003). Desde então, a transmissão da doença vem sendo descrita em vários municípios, de todas as regiões do Brasil, exceto na Região Sul. A Leishmaniose visceral canina apresenta significativa expansão geográfica, com aumento de casos humanos em função das mudanças e seu perfil de transmissão, pois inicialmente a enfermidade predominava em ambientes rurais e periurbanos e, hoje, a sua expansão ocorre na região urbana (LINDOSO; GOTO, 2006), verificando-se grande aumento da sua incidência em grandes centros urbanos, caracterizando-se em grande problema de saúde pública. A partir dos anos 90, os estados do Pará, Tocantins, Mato Grosso

do Sul, Minas Gerais e São Paulo passaram a contribuir significativamente nas estatísticas dos casos de LV no Brasil (GONTIJO; MELO, 2004).

No estado do Tocantins, a cidade de Araguaína destaca-se pela alta incidência da patologia em relação a outros municípios do Brasil e do Estado. O aumento do número de casos nos locais onde a LV ocorre também é favorecido pela presença de fatores de riscos individuais que facilitam a evolução de infecções para doenças como desnutrição, imunossupressão relacionada ao uso de drogas imunossupressoras, transplantes de órgão e co-infecção com HIV, desenvolvimento de projetos que trazem seres humanos não imunes para dentro de áreas endêmicas, como construção de estradas, turismo, assentamento, atividades militares, entre outros (RÊBELO, 2001), além do ambiente domiciliar dotado de matéria orgânica em decomposição ou lixo acumulado ter favorecido ao vetor fazer seus criadouros. As transformações ambientais juntamente com os processos migratórios, ao mesmo tempo contribuem para os processos de urbanização, podendo explicar em partes, a mudança da doença antes de áreas rurais e atualmente de áreas urbanas (COSTA *et al.*, 2000).

As estratégias de controle, até então utilizadas, estavam centradas e dirigidas verticalmente para o controle do reservatório canino (inquérito sorológico canino e eutanásia em cães soro reagentes), bem como para a aplicação de inseticidas, diagnóstico e tratamento adequado dos casos registrados. Entretanto, essas medidas, muitas vezes realizadas de forma isolada, não apresentaram efetividade para redução da incidência da doença, determinando a necessidade de reavaliação das ações propostas pelo Programa de Controle da Leishmaniose Visceral (PCLV) (BRASIL/MS, 2003).

## **4.2 Patogenia**

A disseminação das leishmânias ocorre por via hematogênica e/ou linfática. Esse parasito com tropismo por células do sistema retículo endotelial (SRE) penetra no macrófago, transforma-se em amastigota e concentra seu parasitismo em órgãos onde essas células são numerosas, como medula óssea, baço e fígado. Na medula, causa destruição traduzida por hipoplasia medular e conseqüente pancitopenia periférica. No baço, é observada esplenomegalia exuberante devido à congestão dos sinusóides e hiperplasia do SRE, principalmente de macrófagos e plasmócitos, contrapondo-se à hipocelularidade nas zonas T-dependentes, com diminuição da celularidade linfocitária. No fígado, observa-se

hepatomegalia com hipertrofia e hiperplasia difusa das células de Kupffer, normalmente com preservação da histoarquitetura dos lóbulos hepáticos, apesar de casos de hepatite fulminante serem descritos como complicações não usuais, mas possíveis (BADARÓ; DUARTE, 2005; BARANWAL *et al.*, 2007).

A disfunção imunológica com acentuada alteração no perfil da imunidade celular e humoral é marca característica da LV (MURRAY *et al.*, 2005), resultado decorrente do comprometimento dos macrófagos, células fundamentais na ativação dos linfócitos T CD4+. Devido ao fato da *Leishmania spp.* ser um parasito intracelular obrigatório dos macrófagos, os mecanismos de escape dos potentes processos oxidativos dos fagócitos destinados a destruir microorganismos são importantes. Observa-se o desequilíbrio no perfil de resposta imune mediada por linfócitos T, com diminuição da produção de citocinas que direcionam a resposta imune para o perfil Th1 (celular) (interferon gama [IFN- $\gamma$ ] e interleucina [IL]- 2) e o aumento das citocinas que direcionam para o perfil Th2(humoral) (IL-4 e IL-10) (PASTORINO, 2003; MURRAY *et al.*, 2005; VITELLI-AVELAR, *et al.* 2005). A IL-12, envolvida na ativação de células *natural killer* e linfócitos T, tem papel fundamental na produção de IFN- $\gamma$  e conseqüentemente na regulação da resposta imunológica na LV. Estudos recentes revelaram que a produção de IL-12 e IFN- $\gamma$  bloqueadas com adição de IL-10. Em contraposição, a adição de IL-12 reverte o padrão da resposta de produção de citocina para o tipo Th1 (BADARÓ *et al.*, 1990; MURRAY, 2004).

Segundo Chang *et al.* (2003), existem dois grupos principais de moléculas do parasito com funções distintas. O primeiro grupo consiste de produtos secretados e de superfície, responsáveis pela invasão/evasão dos macrófagos, permitindo crescimento lento e contínuo dentro dos fagolisossomos, e mesmo quando ocorre multiplicação intensa dentro dos macrófagos, não há destruição maciça dessas células, não sendo então implicadas como fator direto de virulência para o hospedeiro. O segundo grupo inclui moléculas intracelulares, referidas como patoantígenos. Estas, quando liberadas pelas leishmanias, causam a desorganização da resposta celular privilegiando a resposta humoral. O antígeno k 39 é um exemplo desse segundo grupo, pois essa proteína induz grande produção de gamaglobulina, no entanto, essas são incapazes de atingirem seu alvo, as formas amastigotas dentro dos macrófagos, causando desarranjo na resposta imune do hospedeiro, inclusive havendo correlação direta dos títulos de anticorpos anti k 39 e o parasitismo na medula óssea. A resistência natural a este parasito já foi relacionada à existência de um único gene (Lsh) em camundongos, acreditando-se que algum gene semelhante deva existir em humanos (PASTORINO, 2003). Não existe diferença de susceptibilidade entre sexo e raça, apenas

crianças e idosos são mais susceptíveis, sendo que crianças desnutridas apresentam risco nove vezes maior de adquirirem a infecção (BADARÓ *et al.*, 1986).

### **4.3 Quadro clínico**

Os sinais e sintomas irão depender da relação que se estabelece entre parasito hospedeiro. Em um dos pólos, indivíduos hiperenérgicos, capazes de destruir as leishmânias; em outro, pessoas anérgicas, nas quais o parasito se desenvolve, resultando nas manifestações sistêmicas clássicas da doença. O período de incubação da doença é bastante variável, 10 dias a 24 meses, com média entre dois a seis meses e, geralmente, apresentando evolução insidiosa. O primeiro sinal de visceralização é febre baixa recorrente, com dois ou três picos diários, que persiste com remissões durante toda infecção. Esplenomegalia é o achado mais importante e comum no calazar geralmente a dimensão do órgão tem relação proporcional com o tempo de doença. Em pacientes não tratados, ocorre progressiva desnutrição multifatorial devido à inapetência, presença de vômitos, diarreia e o próprio catabolismo decorrente da doença, sendo causa importante do aumento da susceptibilidade a infecções secundárias (ANDRADE *et al.*, 1990; SEAMAN *et al.*, 1996).

Do ponto de vista clínico-evolutivo, as formas aparentes da LV podem ser divididas em: período inicial, período de estado e período final.

#### **4.3.1 Período Inicial**

Esta fase da doença, também chamada de “aguda” por alguns autores, caracteriza o início da sintomatologia que pode variar de paciente para paciente, mas na maioria dos casos incluem febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Em área endêmica, uma pequena proporção de indivíduos, geralmente crianças, pode apresentar quadro clínico discreto, de curta duração, aproximadamente 15 dias, que freqüentemente evolui para cura espontânea (forma oligossintomática).

A combinação de manifestações clínicas e alterações laboratoriais que melhor parece caracterizar a forma oligossintomática são: febre, hepatomegalia, hiperglobulinemia e velocidade de hemossedimentação alta, conforme figura 4 (BRASIL, 2005).



**Figura 4** - Sintomas de Leishmaniose visceral em período inicial em criança brasileira de oito anos de idade.  
Fonte: br. geocites.com

Um percentual pequeno de pacientes, geralmente crianças, pode apresentar na fase inicial da doença um quadro clínico discreto com pequena hepatoesplenomegalia, palidez cutâneo-mucosa leve, febre baixa, diarreia e/ou tosse não produtiva de curta duração, geralmente inferior a duas semanas, que pode evoluir para cura espontânea (forma oligossintomática). Esta apresentação clínica se confunde facilmente com outros processos infecciosos de natureza benigna (CIMERMAN, 2003).

#### **4.3.2 Período de Estado**

Nesta fase exacerbam-se os sinais e sintomas da fase inicial da doença descritos anteriormente. O paciente apresenta febre irregular com um a dois picos diários, adinamia, emagrecimento progressivo evidente, mucosas descoradas e aumento da hepatoesplenomegalia (Tabela 2) (CIMERMAN, 2003). Caracteriza-se por febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. Apresenta um quadro clínico arrastado geralmente com mais de dois

meses de evolução, na maioria das vezes associado a comprometimento do estado geral (MS, 2006a).



**Figura 5** - Sintomas de Leishmaniose visceral em período de estado em criança brasileira de quatro anos de idade  
 Fonte: br.geocites.com

A Tabela 2 resume os principais sinais e sintomas descritos na LV clássica e sua frequência.

**Tabela 2** - Frequência dos principais sinais e sintomas presentes na leishmaniose

<b>Sinais e Sintomas: frequência</b>	
Febre.....	98-100%
Esplenomegalia .....	98-100%
Hepatomegalia.....	90-100%
Linfoadenopatia.....	30-50%
Diarréia.....	15-35%
Emagrecimento.....	80-100%
Palidez .....	35-70%
Adinamia .....	80-100%
Epistaxes.....	15-30%
Petéquias .....	20%
Icterícia.....	5%

Fonte: CIMERMAN; CIMERMAN, 2003.

### 4.3.3 Período final

Sem diagnóstico e tratamento, a doença evolui progressivamente para o período final, com febre contínua e comprometimento mais acentuado do estado geral. Instala-se a desnutrição protéico-calórica (cabelos quebradiços, cílios alongados e pele seca) e edema dos membros inferiores que pode evoluir para anasarca. Outras manifestações importantes incluem distúrbios hemorrágicos (enterorragias, epistaxes, gengivorragias e petéquias), icterícia e ascite. Nestes pacientes, o óbito geralmente é secundário a infecções bacterianas e sangramentos. As principais causas de óbito são as pneumonias, sepse, insuficiência cardíaca, gastroenterites e hemorragias digestivas agudas (BRASIL, 2005; LUPPI *et al.*, 2008).



**Figura 6** - Sintomas da Leishmaniose visceral em estágio final em criança brasileira de oito anos de idade.  
Fonte: br. geocites.com

### 4.4 Diagnóstico da doença

De modo geral o diagnóstico da doença é baseado no exame clínico dos sintomas e histórico fornecidos pelo paciente. Um dos principais problemas quanto a esse diagnóstico inicial é a semelhança do quadro clínico da LV, com algumas doenças linfoproliferativas e com a esquistossomose mansônica, associada à bacteriose septicêmica prolongada. O

diagnóstico laboratorial pode ser realizado por ensaios sorológicos, entre os quais se destaca Ensaio Imunoadsorvente ligado à Enzima (ELISA) e o de Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e exame parasitológico, realizado no material colhido por punção da medula óssea, baço ou fígado, onde o material é examinado em lâminas coradas, inoculado em cultura, em hamster ou cultivado em meios apropriados. Ainda podem servir para diagnosticar a doença a análise do hemograma e dosagem de proteínas. Dependendo da forma clínica, pode ocorrer uma diminuição do número total de hemácias, leucopenia com linfocitose relativa e plaquetopenia, bem como inversão da relação albumina/globulina (WYLLIE *et al.*, 2004).

#### **4.5 Resposta Imune**

A resposta imune protetora contra leishmaniose é mediada por células T, manifestada por uma forte resposta proliferativa por linfócitos do sangue periférico aos antígenos do parasita e mediada por citocinas, como o interferon-gama, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), aos quais são necessários à ativação de macrófagos e posterior destruição do parasito intracelular (MURRAY, 1997). Os diferentes padrões de reação e desenvolvimento da doença dependem da resposta das células T.

A resposta humoral tem pouca importância como defesa. Por ser um parasita intracelular de células do sistema fagocitário mononuclear, destrói as mesmas causando uma supressão reversível e específica da imunidade mediada por células, permitindo sua multiplicação e disseminação. Só uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve a doença. A infecção e a doença não determinam imunidade permanente ao indivíduo. Após a infecção, mesmo que o indivíduo não desenvolva a doença, esta poderá vir a se manifestar se o indivíduo vier sofrer algum tipo de imunossupressão (ALVES, 1996).

## 4.6 TRATAMENTO

### 4.6.1 Antimoniais pentavalentes

Os antimoniais pentavalentes continuam a ser a primeira opção de tratamento em todas as regiões do mundo (MURRAY, 2004, MURRAY *et al.* 2005) com duas exceções: do estado indiano de Bihar, onde a resistência a esses compostos atinge níveis alarmantes de 50 a 65%, obrigando a adoção de alternativas que não os antimoniais (SUNDAR, 2001), e mais atualmente do sul da Europa, em países desenvolvidos em volta do Mediterrâneo, onde o custo da medicação não é fator limitante, e a anfotericina B lipossomal, cara, mas de elevada eficácia e capaz de reduzir as prolongadas permanências hospitalares, tem se tornado, para muitos pacientes o tratamento de escolha da doença (MURRAY *et al.*, 2005; DI MARTINO *et al.* 1997; MINODIER *et al.* 2005).

Duas formulações de antimônios estão atualmente disponíveis, o estiboglucanato de sódio (Pentostan®), utilizado nos países de língua inglesa, e o antimoniato - N-metil glucamina (ou antimoniato de meglumina, Glucantime®), usados em outros países sem tradição desse idioma, entre eles o Brasil (SING; SIVAKUMAR, 2004; MINODIER *et al.*, 2005), ambos com eficácia e toxicidade semelhante (DAVIDSON, 1998).

O mecanismo de ação do antimônio não é bem conhecido, apresenta uma ação inibitória sobre a síntese de ATP, sobre a oxidação glicolítica e sobre o metabolismo dos ácidos graxos do parasito (BADARÓ & DUARTE, 2002). A dose de antimoniato recomendada para o tratamento da LV no Brasil é de 20mg/kg/dia de Sb<sup>v</sup>, por no mínimo 20 dias; nos casos mais avançados, onde a resposta terapêutica não é evidente, o tempo deve ser estendido para 30 dias, ou mais, no máximo 40 dias (até 2 a 3 ampolas/dia do produto) (MINODIER *et al.*, 2005).

O antimônio é uma droga de eliminação renal rápida. A maior parte (80%) é excretada pelos rins em 6 horas, com meia vida de duas horas, e apenas uma pequena porção da dose administrada fica retida no organismo. Após essa fase, o antimônio residual concentrado nos tecidos sofre uma eliminação lenta, com meia vida de até 76 horas e, a partir do 12º dia de administração, os níveis teciduais atingem o seu pico máximo, produzindo seus conhecidos efeitos tóxicos, principalmente sobre o aparelho cardiovascular (BADARÓ & DUARTE, 2002).

Embora eficazes, os antimônios apresentam efeitos tóxicos inconvenientes, quase sempre reversíveis (HERWALDT; BERMAN 1992). Classicamente, são descritos sinais de intolerância, do tipo alérgico, geralmente precoces independentes da dose (MASMOUDI *et al.* 2005), ocorrendo no início do tratamento e cessando com a interrupção destes. Trazem uma hipersensibilidade imediata (febre, calafrios, mialgia, artralgia, tosse quintosa, erupção cutânea, cefaléia) e geralmente não justificam a interrupção da terapia (RAPP *et al.* 2000). Os sinais de intoxicação ocorrem no final do tratamento, em regra na terceira semana de uso do medicamento, e traduzem uma superdosagem (sinais de toxicidade cardíaca, hepática, renal, pancreática e hematológica) (MASMOUDI *et al.*, 2005).

As anormalidades eletrocardiográficas desenvolvem-se gradualmente e são reversíveis após 1 a 3 semanas (DAVIDSON, 1998); as mais frequentes são a inversão da onda T com infradesnivelamento de ST e o alargamento do espaço QTc, que ocorrem mais frequentemente quanto maior a dose diária e mais prolongada a duração da terapia (HERWALDT; BERMAN,1992; RIBEIRO *et al.*,1999). A monitorização cuidadosa em pessoas que necessitam de mais de 20 dias de tratamento, duas vezes por semana a partir da terceira semana, é indicada, e pode detectar sinais precoces de toxicidades; idosos, obesos e pacientes com doenças cardíacas, hepáticas ou renais também devem ser monitorizados duas vezes por semana ou mais (HERWALDT; BERMAN, 1992). O tratamento deve ser interrompido se o paciente desenvolver arritmia significativa, espaço QTc >0,50 segundos ou segmento ST côncavo (HERWALDT;BERMAN ,1992), já que as alterações de repolarização podem preceder o aparecimento de distúrbios de ritmo às vezes mortais (CHULAY *et al.*,1985;ORTEGA-CARNICER *et al.*,1997).

Hepatite ou pancreatite são raras, mas elevações pequenas ou moderadas de enzimas hepáticas e pancreáticas, geralmente transitórias e reversíveis, podem ocorrer (DAVIDSON, 1998). O risco de hepatite mortal, entretanto, justifica a diminuição das doses ou suspensão do tratamento quando as transaminases atingem níveis superiores a 5 vezes o normal (RAPP *et al.* 2000).

Os efeitos dos antimoniais como leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade e cardiotoxicidade foram identificados antes do reconhecimento das alterações pancreáticas. A pancreatite é pouco descrita, provavelmente por ser pouco conhecida (MATTOS, 2000). Náuseas, vômitos e dor abdominal, sintomas mal definidos há muito atribuídos ao antimônio, poderiam traduzir casos de pancreatites não reconhecidas (GASSER *et al.* 1994); alguns autores, entretanto, não detectaram elevação de enzimas pancreáticas associadas a esses episódios (MATTOS, 2000).

Pancreatite bioquímica é comum, geralmente assintomática, e não requer a suspensão do tratamento (DAVIDSON, 1998). Elevações dos níveis de amilase acima de 4 vezes o valor normal e acima 15 vezes de lipase, principalmente se o aumento ocorre rapidamente ou é acompanhado de dor abdominal, náuseas e vômitos, seriam critérios para a suspensão temporária da medicação (GASSER *et al.*, 1994). Se após a suspensão de alguns dias os sintomas e as enzimas diminuem, pode-se tentar reintroduzir o antimoniató novamente, mas a decisão de se continuar o tratamento com a mesma droga, ou optar-se por outra droga, deve ser estudada em cada caso. A monitorização da função pancreática deve ser realizada durante o tratamento (MATTOS, 2000).

Insuficiência renal aguda fatal devido à necrose tubular aguda tem sido relatada, principalmente relacionada à dose elevada, em paciente obeso (RODRIGUES *et al.*, 1999), ou em paciente idoso com deterioração prévia da função renal (MASMOUDI *et al.*, 2005). A eliminação predominantemente urinária dos antimoniais expõe o paciente ao risco de acúmulo sérico tóxico nos casos de comprometimento renal (RAPP *et al.*, 2000), mas os acidentes renais são raros e evitáveis, quando se reduz a dose em casos de insuficiência renal leve a moderada. A anfotericina B lipossomal é preferível se houver comprometimento renal significativo (BRASIL, 2005).

As alterações hematológicas, podem ocorrer durante o tratamento (agranulocitose, trombocitopenia e anemia) (MASMOUDI *et al.*, 2005) e são regressivas (RAPP *et al.*, 2000).

O relato de desenvolvimento de resistência aos antimoniais na Índia oferece importantes lições de erros praticados, que devem ser evitados: a disponibilidade sem restrição dessas drogas, que propiciou seu uso por pessoas não qualificadas; a prática de começar o tratamento com uma dose pequena, aumentando progressivamente a mesma até atingir-se a dose total no período de uma semana; o estabelecimento de períodos sem tratamento para minimizar a toxicidade; o uso de medicamento por período de tempo inferior ao recomendado; a rotulação de pacientes como refratários ao antimonial, com adoção de esquema de segunda linha, sem que os mesmos tivessem recebido tratamento por tempo adequado (SUNDAR, 2001).

#### 4.6.2 Anfotericina B convencional (solubilizado)

A anfotericina B é um antibiótico poliênico cujo uso para tratamento da leishmaniose é bioquimicamente racional, já que seu alvo são ésteres como o episterol e ergosterol, que são componentes majoritários da membrana da *Leishmania*. A droga altera a permeabilidade da membrana celular, causando poros que provocam extravasamento dos componentes intracelulares, alterando seu balanço iônico, o que resulta em morte celular (CROFT; COOMBS, 2003). Em menor extensão, liga-se ao colesterol da parede celular de células humanas, levando à efeitos tóxicos (SING; SINVAKUMAR, 2004; LEMKE *et al.*, 2005).

Os antibióticos poliênicos caracterizam-se por baixa solubilidade em água e na maioria dos solventes orgânicos; essa característica é responsável pela absorção intestinal mínima da anfotericina B, o que torna seu uso por via oral impraticável. Portanto a droga precisa ser administrada por via parenteral para atingir níveis suficientes, sendo necessária a adição de desoxicolato, um agente solubilizante (LEMKE *et al.*, 2005).

A eliminação da anfotericina B se faz parcialmente pela via biliar (20%-30%) e em menor quantidade por via renal (5% eliminados nas primeiras 24 horas e 40% nos 7 dias seguintes) (TAVARES,1996). Dados detalhados do metabolismo da anfotericina B são ainda incompletos, não havendo metabólitos identificados. A droga é organodepositária, e apresenta meia vida prolongada, de 15 dias, sendo detectada no soro em níveis baixos por vários dias após sua administração (LEMKE *et al.*, 2005; TAVARES *et al.*,2005 ).

Anfotericina B é a mais potente droga leishmanicida, tradicional alternativa parenteral para falências terapêuticas com o uso de antimoniais, e foi durante muito tempo considerado como droga de segunda linha, devido a sua toxicidade (HERWALDT; BERMAN, 1992). Utilizada no tratamento das infecções micóticas, tem maior eficácia do que os antimoniais pentavalentes e a pentamidina. Seu uso é limitado pela toxicidade para os rins e o miocárdio; a fim de reduzir a nefrotoxicidade, recomenda-se a hidratação prévia do paciente. Há também risco de hipopotassemia e hipomagnesemia graves que podem levar o paciente à morte, por isso os níveis séricos de potássio e magnésio devem ser monitorados e corrigidos. Além disso, é necessário mensurar a dosagem de uréia e creatinina duas vezes por semana e, semanalmente realizar o ECG. Semanas após o início do tratamento é comum o aparecimento de anemia (MEDEIROS *et al.*, 2005).

Toda a experiência publicada com anfotericina B, praticamente, tem sido gerada na Índia, onde os elevados índices de resistência aos antimoniais invalidam a utilização dessas

drogas como opções terapêuticas (SUNDAR, 2003; OLLIARO *et al.*, 2005; THAKUR *et al.* 1996). Apesar de altamente eficaz a dose de 1mg/kg/dia, por 20 dias, utilizada em aproximadamente 1.000 pacientes, atingiu 99% de cura (THAKUR, *et al.*, 1999), a droga apresenta algumas desvantagens, como a necessidade de infusão parenteral lenta por aproximadamente 4 horas, os conhecidos efeitos tóxicos e o requerimento de uso prolongado (MURRAY, 2004, MURRAY *et al.*, 2005; CROFT; COMBS, 2003). A administração diária, e não em dias alternados, e o início do tratamento já com a dose de 1mg/kg/dia (sem aumento progressivo a partir de uma dose menor) têm sido utilizado com sucesso e colaboram para a redução do tempo de tratamento (THAKUR *et al.* 1999).

Os efeitos adversos podem ser agudos ou crônicos. Os agudos estão relacionados à infusão parenteral, como febre, calafrios e tromboflebites, e ocorrem em 80% dos casos (LEMKE *et al.*, 2005); o uso de antiinflamatórios não hormonais, anti-histamínicos e hidrocortisona podem diminuir a severidade dessas reações (SUNDAR, 2001; THAKUR; NARAYAN, 2004). Os efeitos crônicos incluem principalmente insuficiência renal, geralmente reversível, por comprometimento glomerular e tubular e hipopotassemia; também podem ocorrer comprometimento hepático, supressão de medula óssea, miocardite e morte súbita (SUNDAR, 2001).

A Toxicidade, principalmente cardíaca, pode ser diminuída com algumas precauções: A correção de distúrbios eletrolíticos antes do tratamento (que diminui o risco de falência cardíaca), o estabelecimento de um período de descanso de 10 dias antes da administração da droga, quanto às alterações eletrocardiográficas decorrentes de dano no miocárdio após uso de antimônio estiverem presentes (o que reduz o risco de parada cardíaca súbita e arritmias que poderiam causar a morte), e a correção prévia de anemia, melhorando as condições gerais do paciente (THAKUR *et al.*, 1999). A anfotericina B é tão ativa quanto suas formulações lipossomais (OLLIARO *et al.*, 2005).

#### **4.6.3 Formulações lipídicas da anfotericina B**

O desenvolvimento de novos sistemas de liberação de drogas tem sido um dos principais temas de pesquisa em tecnologia farmacêutica nos últimos anos. Entre as alternativas recentemente relatadas de novas formulações de anfotericina B, destacam-se os sistemas carreadores representados por lipossomos, sistemas carreadores nonoparticulados

(nanosuspensões e nanopartículas lipídicas sólidas), emulsões e cocleados (LEMKE *et al.*, 2005; KAYSER *et al.*, 2003). Destes, especial atenção tem sido dirigida às formulações lipídicas da anfotericina B.

A necessidade de formulações menos tóxicas de anfotericina B levou à substituição do desoxicolato por outros lipídeos, resultando em formulações: anfotericina B lipossomal (AmBisome®), anfotericina B dispersão coloidal [ABCD (Amphocil® ou Amphotec®)] e anfotericina B complexo lipídico [ABLCA(Albelcet®)]. Todas foram testadas com sucesso no tratamento da leishmaniose visceral (SUNDAR, 2001).

Formulações lipídicas de anfotericina B propiciam tratamentos mais curtos e são muito mais seguras. Permitem o uso diário de doses mais altas e regimes de duração tão curtos com 5 a 10 dias, e são comprovadamente eficazes, desde que doses totais suficientes sejam dadas (COSTA *et al.* 2000).

Os macrófagos do fígado, baço e medula óssea, local onde as leishmânias se domicíliam, também retiram as drogas carregadas da circulação após sua administração parenteral, integrando a anfotericina B no alvo da infecção (DAVIDSON, 1998; CROFT *et al.*, 1991). Isso proporciona uma baixa captação destas formulações pelos rins, tornando-as menos tóxicas do que a apresentação convencional (MURRAY, 2005). É mais cara, fator que limita seu uso em países em desenvolvimento (SING; SIVAKUMAR, 2004; MURRAY, 2001).

As formulações lipídicas de anfotericina B são semelhantes em alguns aspectos, mas apresentam diferentes tolerabilidades e perfil farmacocinético, resultante de suas diferenças estruturais (DAVIDSON, 1998). Lipossomas são esferas microscópicas fechadas com um núcleo aquoso interno, circundado por uma dupla camada lipídica externa. AmBisome® é a única considerada como um verdadeiro lipossoma (BOSWELL *et al.*, 1998). É a mais testada das apresentações e a única aprovada pelo Food and Drug Administration (MURRAY, 2004); é a que apresenta melhor relação eficácia/inocuidade, sendo também a mais cara (DESJEUX, 2005). No Brasil, é indicada na dose de 3mg/kg/dia durante 7 dias, ou 4mg/kg/dia durante 5 dias (BRASIL, 2005) e seu uso gratuito é provido pelo Ministério da Saúde, em indicações restritas à falha terapêutica ou toxicidade ao desoxicolato de anfotericina B, transplantados renais ou pacientes com insuficiência renal (BRASIL, 2005).

Anfotericina B dispersão coloidal (Amphocil®) foi utilizada com sucesso em um pequeno número de pacientes brasileiros; a dose considerada mais eficaz foi a de 2mg/kg/dia, por 7 dias. A reação adversa mais importante foi a febre, que ocorreu em 8 de 10 pacientes,

foi mais severa em crianças abaixo de 6 anos e esteve às vezes associada a *distress* respiratório e cianose (DIETZ *et al.*, 2001; DIETZ *et al.*, 2003).

Formulações lipídicas da Anfotericina B têm-se mostrado eficazes e praticamente sem nefrotoxicidade. Na Índia observaram-se índices de cura entre 90 e 95% com o Ambisone®. Em pacientes com co-infecção *Leishmania*/HIV essas formulações também evidenciaram utilidade; porém, como são dispendiosas, tanto no Brasil quanto em outras regiões pobres, seu uso só será recomendado quando a nefrotoxicidade inviabilizar o emprego de outras drogas. Estão disponíveis em três formas de apresentação. A falta de informação comparativa em relação à Anfotericina B convencional no tratamento da leishmaniose é outro fator que exclui a possibilidade de uso do medicamento em larga escala em programas de saúde pública (BRASIL/MS, 2004).

#### **4.6.4 Pentamidina**

É uma droga cujo uso está sendo abandonado no tratamento da leishmaniose visceral, devido ao crescente declínio da resposta terapêutica, alto custo e por ser extremamente tóxica, podendo causar diabetes mellitus insulino-dependente, choque e toxicidade cardíaca, levando a arritmias e mortes (SUNDAR, 2001).

#### **4.6.5 Paromicina (Aminosidina)**

A paromomicina é um antibiótico aminoglicosídeo que é ativo contra espécies de *Leishmania in vivo* e *in vitro*. 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).

#### **4.6.6 Interferon $\gamma$**

No intuito de estimular macrófagos tissulares e iniciar mecanismos leishmanicidas, foi utilizado primeiramente por BADARÓ *et al* (1990), mostrando bons resultados, juntamente com antimônio, em poucos pacientes no Brasil (BADARÓ *et al.*, 1990), mas posteriormente demonstrou não ser suficientemente ativo para ser utilizado em monoterapia, além de apresentar efeitos colaterais (febre, calafrios, fadiga, mialgia e cefaléia) (REY, 2000). Empregado juntamente com o antimônio, acelera o tempo de desaparecimento da *Leishmania*, mas não interfere nos índices de cura, se comparado com essa droga isoladamente (SUNDAR *et al.*, 1995).

#### **4.6.7 Sitamaquine (WR6026)**

É uma  $\beta$ -aminoquinolina análoga à primaquina. Pouco se sabe sobre sua eficácia e toxicidade (SING; SIVAKUMAR, 2004). No Brasil, foi testada em um pequeno número de pacientes, sendo que os índices de cura foram extremamente baixos, detectando-se ocorrência de nefrite intersticial, efeito adverso não relatado anteriormente em estudos animais ou de fase 1 (DIETZ *et al.*, 2001).

#### **4.6.8 Metilfosina**

Metilfosina, uma droga originalmente desenvolvida como agente neoplásico (DESJEUX, 2005), é a primeira apresentação oral efetiva para o tratamento da leishmaniose visceral (MURRAY *et al.*, 2005). Aprovada na Índia em 2002, na Alemanha em 2004 e na Colômbia em 2005 para uso por 28 dias, é ativa em adultos e crianças (MURRAY *et al.*, 2005). Na Índia a taxa de cura foi de 94% em adultos, com uma dose diária de 100 mg para indivíduos pesando mais de 25 kg ou 50mg para abaixo desse peso; em crianças, o tratamento obteve o mesmo índice de cura, com dose de 2,5mg/kg/dia por 28 dias (SUNDAR *et al.*, 2002, SUNDAR *et al.*, 2003; BHATTCHARYA *et al.*, 2004).

A toxicidade (gastrointestinal, hepática e renal) é geralmente tolerável e reversível; no entanto, embora pouco intensa na maioria dos pacientes, a toxicidade gastrointestinal pode ser severa o suficiente para ocasionar a suspensão do tratamento (OLLIARO *et al.*, 2005; PRASAD *et al.* 2004). A droga não pode ser utilizada em mulheres grávidas, ou em idade fértil (a menos que a contracepção seja utilizada durante toda a terapia e por mais dois meses após a retirada), devido ao seu potencial teratogênico (MURRAY *et al.*, 2005; SUNDAR *et al.*, 2002; PRASAD *et al.* 2004).

A eficácia da metilfosina em outras áreas endêmicas como o Sudão, e contra *L.infantum* ou *L.chagasi* na região do Mediterrâneo e na America do Sul, respectivamente, ainda necessita ser comprovada (CROFT; COMBS, 2003).

#### **4.7 Farmacocinética e farmacodinâmica dos antimoniais**

Oitenta por cento do antimônio administrado são eliminados pela urina entre seis e oito horas; e praticamente 90%, em 48 horas. Por conseguinte, recomendam-se aplicações de doses elevadas e contínuas da medicação para que haja alto nível de antimônio tecidual na tentativa de se garantir a eficácia do tratamento (RATH *et al.*, 2003). Entretanto, muitos efeitos indesejáveis dos antimoniais são dependentes de dose e tempo (SUNDAR, 2001). Além disso, acredita-se que o antimônio pentavalente seja uma pró-droga que é convertida após a sua administração, em antimônio trivalente. Atribuem-se ao antimônio trivalente, o qual é lentamente excretado, os efeitos terapêuticos e também tóxicos do antimonial pentavalente (FREDERIC; SCHETTINI, 2005; RATH *et al.*, 2003; REY *et al.*, 2005; RIBEIRO; MICHALICK, 2001). Por isso, alguns autores defendem a prescrição do antimônio de forma intermitente (COUTINHO; MENDONÇA, 2002; FALQUETO; SESSA, 2005; LIMA *et al.*, 2007; REY *et al.*, 2005). Na realidade, a eficácia do antimônio pentavalente em si não é completamente conhecida (RATH *et al.*, 2003).

O antimônio acumula-se principalmente no sangue, em órgãos vascularizados como rins e baço, sendo descrita importante afinidade do antimônio trivalente pelo eritrócito. Um ano após a suspensão da medicação, o antimônio foi detectado nos cabelos de pacientes que a receberam (RATH *et al.*, 2003). Há um estudo *in vitro* que sugere que o macrófago sirva como reservatório dos antimoniais, prolongando a exposição do parasita à droga (RIBEIRO; MICHALICK, 2001).

O antimônio pentavalente é contra indicado na insuficiência renal, pois não existe tabela para ajuste de doses (FALQUETO; SESSA, 2005). O antimonial também não deve ser indicado para hepatopatas (LIMA *et al.*, 2007). Não há diferenças significativas na farmacocinética dos antimoniais quando se compara a administração endovenosa com a via intramuscular (RESS *et al.*, 1980).

#### 4.8 Perspectiva futura

A terapia combinada encontra-se em discussão atualmente, parecendo encontrar novo campo no tratamento das leishmanioses (SINGH; SIVUKAMAR, 2004). A associação de dois medicamentos deveria ser promovida, para preservar-se a eficácia das drogas atuais e futuras (DESJEUX, 2005).

Outra perspectiva futura seria a anfotericina B por via oral. Tentativas de melhorar essa situação têm sido recentemente relatadas, por meio da utilização de anfotericina B cocleada ou em nanosuspensão, demonstrando que o uso oral poderia ser praticável (SINGH; SIVUKAMAR, 2004). Essas formulações estão sendo testadas em modelos animais (LEMKE *et al.*, 2005; KAYSER *et al.* 2003; SANTANGELO *et al.*, 2000). Cocleados constituem um novo sistema lipídico carreador, com potencial para administração de drogas hidrofóbicas por via oral (SANTANGELO *et al.*, 2000). São micelas cilíndricas multilamelares que se formam espontaneamente quando um fosfolípido ativo de soja, a fosfatidilserina (ultrasonicada), é tratada com  $\text{Ca}^{2+}$  havendo retirada de água do fosfolípido (KAYSER *et al.*, 2003). A estrutura multilamelar é constituída de uma folha de dupla camada lipídica enrolada em espiral, sem espaço aquoso interno, que envolve a anfotericina B como um lipossomo; o encapsulamento ou envolvimento da anfotericina B pelo fosfolípido faz com que esta permaneça limitada entre as camadas espirais, protegendo-a da degradação no trato intestinal e permitindo sua absorção e fagocitose pelas células do sistema reticuloendotelial (SANTANGELO *et al.*, 2000).

Novos investimentos deverão ser feitos para o aperfeiçoamento das formulações de anfotericina B, o que, no entanto, levará muito tempo; mesmo os melhoramentos na eficácia e segurança, que hoje parecem possíveis, provavelmente não estarão no mercado antes de 2015 (LEMKE *et al.*, 2005).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram construídos através da comparação entre a listagem fornecida pelo CCZ, e a lista de casos confirmados no hospital, uma vez que nem todos os pacientes tinham os dados pessoais ou resultados dos exames completos, havendo ainda casos de duplicidade de registro, o que indica uma falha considerada grave de comunicação entre o CCZ e o HDT.

A maior dificuldade em relatar os efeitos adversos está no fato de não haver registro de informações dos pacientes, ou de exames laboratoriais, ou ainda anotações inexistentes ou incompletas nas fichas do HDT sendo que, em alguns casos, só foi possível obter informações sobre os pacientes quando os mesmos retornaram ao hospital para serem re-internados e foi realizada uma busca nas guias de internação. Contudo, nessas fichas de internação deveriam conter os resultados dos exames que demonstrassem o acompanhamento e evolução do tratamento, bem como dos efeitos ou não dos medicamentos ministrados.

### 5.1 Resultados

COSTA *et al.* (2007) previu através do estudo da epidemia de 1980 a 1986, a periurbanização da LV no Piauí, decorrente da migração de pessoas e animais para as regiões metropolitanas, associada às precárias condições de vida na periferia das grandes cidades. Esta desorganização do ambiente favoreceria o crescimento do vetor e a contaminação dos cães, explicando o aumento da incidência de casos encontrada neste estudo e por outros autores nas regiões metropolitanas (JERÔNIMO *et al.*, 2000; REY *et al.*, 2005).

Foi observado pelos dados um aumento de casos de LV, notificado no HDT mostrando que Araguaína detém a maior quantidade de casos do Estado em 2008 (Tabela 3).

**Tabela 3** - Distribuição anual dos casos de Leishmaniose visceral notificados em Araguaína - TO, segundo dados obtidos no Centro de Controle de Zoonoses, referente aos anos 2001 a 2008.

<b>Ano</b>	<b>Nº de notificações</b>	<b>Casos confirmados</b>
2001	41	4
2002	57	1
2003	76	2
2004	70	2
2005	58	17
2006	217	51
2007	691	205
2008	995	253

Fonte: Centro de controle de zoonoses, 2008

No período de 2001 a 2007 foram notificados 1210 casos de LV humana dos quais 282 confirmados. Em 2008 houve um aumento progressivo da incidência onde das 995 notificações, 253 foram positivos, mostrando um aumento considerável de casos confirmados.

A distribuição da doença por faixa etária e sexo dos pacientes estudados está descrita na Tabela 4.

**Tabela 4** - Casos confirmados de LV, por sexo e faixa etária, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.

Faixa etária (anos)	Feminino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
0-4	71	63,39	69	48,93	140	55,34
5-9	19	16,96	20	14,18	39	15,42
10-19	8	7,14	11	7,8	19	7,51
20-29	4	3,57	14	9,93	18	7,11
30-39	3	2,68	9	6,38	12	4,74
40-49	2	1,79	3	2,13	5	1,98
50-60	4	3,57	6	4,26	10	3,95
>60	1	0,89	9	6,38	10	3,95
Total	112	100	141	100	253	100

Fonte: Dados coletados no Hospital de Doenças Tropicais em Araguaína - TO.

De acordo com tabela 4 a freqüência do caos em relação ao sexo, onde as crianças menores de quatro anos são as que mais ressaltaram em número de casos (140), 55,3%. O acometimento de menores de 12 meses é preocupante devido ao maior risco desses pacientes desenvolverem complicações. A incidência de casos nessa faixa etária varia entre os trabalhos analisados de 4,7% (PEDROSA; ROCHA, 2004) a 17% (CASCIO *et al.*, 2002).

Na mesma tabela, foi observado que os indivíduos do sexo masculino e que estão na faixa etária de 10 a 60 anos, apresentaram maior número de casos de LV comparados ao do sexo feminino.

A Tabela 5 relata os casos confirmados de LV por sexo e mês, onde foi observada a predominância do sexo masculino, com 55,73% (141).

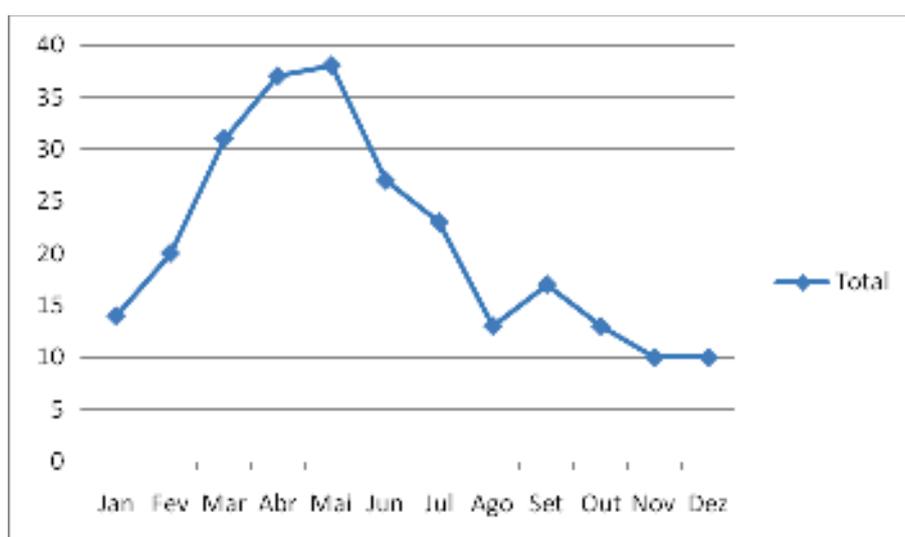
**Tabela 5** - Casos confirmados de LV, por sexo e mês, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.

Sexo	Mês												Total	%
	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez		
Masculino	5	8	20	17	23	16	12	9	10	7	7	7	141	55,73
Feminino	9	12	11	20	15	11	11	4	7	6	3	3	112	44,27
Total	14	20	31	37	38	27	23	13	17	13	10	10	253	100

Fonte: Dados coletados no Hospital de Doenças Tropicais em Araguaína - TO.

A Figura 2 mostra um aumento de casos nos meses de março, abril e maio, período em que ocorre o maior índice pluviométrico na região norte e propicia a proliferação do mosquito.

A confirmação do diagnóstico foi realizada através do aspirado de medula óssea e Imunofluorescência Indireta (IFI) com positividade de 2,4% (6/253) e 94% (238/253), respectivamente. Dos 253 pacientes, nove (3,5%) não constavam a forma de diagnóstico nos prontuários hospitalares, provavelmente o critério de diagnóstico foi o clínico-epidemiológico.



**Figura 7** - Total de casos confirmados de LV por mês, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.

Fonte: Dados coletados no Hospital de Doenças Tropicais em Araguaína - TO.

Na realização do tratamento da LVA 88,5% (224/253) dos pacientes foram internados para receber medicação, os outros 12,2% (31/253) receberam tratamento ambulatorial, conforme dados coletados no HDT (Tabela 6).

**Tabela 6** - Casos confirmados de LV diagnosticados por exames parasitológicos e/ou imunológicos, em Araguaína - TO, de janeiro a dezembro de 2008.

<b>Exames parasitológicos/ Imunológicos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Quantidade paciente (253)</b>	<b>%</b>
<b>IFI</b>	1/40	75	94%
	1/80	92	
<b>Mielograma</b>	1/160	71	2,40%
	Positivo	6	
<b>Não informados</b>	-	9	3,50%
<b>Total</b>	-	253	100%

*Nota: o sinal (-) indica que não se aplica;*

A medicação de primeira escolha para o tratamento de LV no Brasil recomendado pelo MS (2006a) é o glucantime, e foi usado em 177 dos pacientes (70%); já em 65 dos pacientes (25.6%) foi utilizado a Anfotericina B convencional. O Glucantime® foi substituído pela anfotericina B em 28 (11%) dos pacientes, percentual semelhante aos 4% descritos por Rey *et al.* (2005) e inferior aos 15,9% informados por Pastorino *et al.* (2002), autores que estudaram pacientes com maior tempo de doença, apresentando as maiores visceromegalias. As causas para substituição da medicação foram várias; gravidade clínica, entendida como paciente instável do ponto de vista respiratório e/ou hemodinâmico, falha com tratamento anterior com Glucantime®, distúrbio da função hepática, ou seja, elevação das aminotransferases, bilirrubina ou anormalidades do coagulograma, alterações eletrocardiográficas, com prolongamento do intervalo QT corrigido, elevação de escórias renais, epistaxe, tosse com sangue, icterícia, pancreatite medicamentosa e baixa idade.

O MS (2006a) recomenda, nos casos de recidiva, a repetição do tratamento com Glucantime®, na mesma dose do tratamento anterior (20 mg/kg/dia), porém ampliando o tempo para 40 dias. Só a partir da segunda recidiva é caracterizada falha terapêutica,

recomendando-se a adoção de droga de segunda linha, no caso, a anfotericina B. Os dados sugerem necessidade de estudo prospectivo com pacientes apresentando recidiva para avaliação do melhor esquema terapêutico; 14 pacientes (5,53%) evoluíram a óbito durante a internação destes, (02) estavam em uso de anfotericina lipossomal sendo um paciente renal crônico, (02) pacientes em uso de glucantime e (10) em uso de anfotericina B; sangramentos e/ou infecções são os principais fatores associados à evolução para o óbito em estudos realizados em diferentes regiões do mundo (CAMPOS JUNIOR, 1995; SEAMAN *et al.*, 1996; SANTOS *et al.*, 2002; WERNECK *et al.*, 2003; COLLIN *et al.*, 2006; BARANWAL *et al.* 2007).

A Anfotericina Lipossomal é o medicamento que apresenta melhor eficácia/inocuidade, mas seu uso é restrito à falha terapêutica ou toxicidade da anfotericina B, podendo ser usada em transplantados renais ou pacientes com insuficiência renal (BRASIL, 2005), conforme distribuição na Tabela 7.

**Tabela 7** - Distribuição dos casos de Leishmaniose visceral quanto à escolha da droga para tratamento, atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, no período de janeiro a dezembro de 2008.

<b>Medicamento</b>	<b>Nº de pacientes tratados</b>	<b>253 (%)</b>
N metilglucamina	177	70%
Anfotericina B	65	25,7%
Anfotericina lipossomal	02	0,8%
Não informado	09	3,5%
<b>Total</b>	<b>253</b>	<b>100%</b>

Fonte: Dados coletados no Hospital de Doenças Tropicais em Araguaína - TO.

A utilização de N-metilglucamina como medicamento de primeira escolha mostrou uma boa tolerância tanto nos adultos como em crianças 70%. Na admissão dos pacientes com LV os principais sinais e sintomas encontrados estão descritos na Tabela 8. Sendo as manifestações clínicas mais freqüentes mencionadas pelos pacientes: Febre (95,5%), esplenomegalia (60,7%), hepatomegalia (49,1%), aumento do volume abdominal (64,2%) e palidez (54,9%).

As limitações inerentes ao estudo no HDT, em Araguaína - TO, provavelmente foram semelhantes às encontradas pelos demais pesquisadores que desenvolveram trabalhos de revisão de prontuário, ou seja, preenchimento incompleto, falta de padronização das medidas e termos utilizados, protocolos sujeitos a muita variação dependendo da conduta médica, etc.

**Tabela 8** - Principais sinais e sintomas identificados na admissão dos 224 pacientes com LV, internados e tratados Hospital de Doenças Tropicais, de janeiro a dezembro de 2008.

<b>Sinais e Sintomas</b>	<b>Quantidade de pacientes</b>	<b>%</b>
Febre	214	95,5%
Esplenomegalia	136	60,7%
Hepatomegalia	110	49,1%
Palidez	123	54,9%
Vômito	57	25,4%
Astenia	64	28,5%
Dor abdominal	47	20,9%
Cefaléia	32	14,2%
Mialgia	8	3,57%
Aumento volume abdominal	144	64,2%

Fonte: Dados coletados no Hospital de Doenças Tropicais em Araguaína - TO.

Os efeitos adversos da medicação utilizada nos pacientes internados são apresentados na Tabela 9. Observa-se que fraqueza (30,1%), vômitos (25,6%), alterações do peso (19,8%) foram os mais descritos nos prontuários do HDT.

Os efeitos adversos dos antimoniais foram mais relatados em adultos do que em crianças (LIMA *et al.*, 2007; KUYUCU *et al.*, 2001). A ocorrência em crianças é rara só tem relato de um caso na literatura (MASMOUDI *et al.*, 2005). De acordo com os prontuários só foram encontrados os dados citados na Tabela 9, os demais efeitos adversos não foram relatados ou não existiram.

**Tabela 9** - Efeitos adversos dos pacientes que usaram medicamentos no tratamento da Leishmaniose visceral, no HDT-2008, em 224 pacientes internados.

<b>Efeitos adversos</b>	<b>Nº pacientes</b>	<b>(%)</b>
Artralgia	10	4,5%
Mialgia	8	3,6%
Fraqueza	67	30,1%
Alterações do apetite	18	8,1%
Vômitos	57	25,6%
Alterações do peso	44	19,8%
Palpitação	28	12,6%

Fonte: Dados coletados no Hospital de Doenças Tropicais em Araguaína - TO.

A Tabela 10 mostra que as principais complicações dos medicamentos utilizados no tratamento da LV causaram pancitopenia (4,46%), taquicardia (4,02%) e pancreatite (1,79%). A insuficiência renal aguda é comum em pacientes com uso prolongado de anfotericina B, uma vez que a droga causa azotemia pré-renal com aumento da creatinina e da uréia (OLIVEIRA, 2006; Sinan 2006; ARIAS *et al.*, 1996). Esta medicação desencadeia uma queda imediata no ritmo de filtração glomerular pela indução de vasoconstrição renal (alteração da hemodinâmica renal). Porém a necrose tubular aguda desenvolve-se mais frequentemente quando as doses cumulativas alcançam 1g, provocando alterações como: hipomagnesemia, hipocalemia relativa. Raramente é grave e costuma ser reversível com a interrupção do tratamento (BEVILACQUA *et al.*, 2001).

Os exames relatados com alterações foram retirados dos prontuários hospitalares no dia da alta dos pacientes, não sendo possível acompanhamento posterior, devido à falta de informações.

**Tabela 10** - Principais complicações das medicações utilizadas no tratamento da Leishmaniose visceral, relatadas nos prontuários HDT, de janeiro a dezembro de 2008.

<b>Complicações</b>	<b>Quantidade de pacientes</b>	<b>(224*)%</b>
Taquicardia	09	4,02
Pancreatite	04	1,79
Pancitopenia	10	4,46
Arritmia	01	0,45
Hipocalcemia	01	0,45
Insuficiência hepática	01	0,45
Insuficiência renal aguda	01	0,45

*NOTA: \* Total de pacientes residentes em Araguaína-TO e que foram internados no HDT*

Os dados hematológicos (hematócritos, hemoglobinas e plaquetas) encontravam-se diminuídos até o momento da alta hospitalar. Exames de função hepática apresentaram aumento nas concentrações séricas das transaminases, sendo detectado que 20% dos pacientes poderiam desenvolver hepatite medicamentosa (Tabela 11).

Foi considerado anemia quando os níveis de hemoglobina eram menores que 11 g/dl, leucopenia quando menores que 5.000 cels/mm<sup>3</sup>, plaquetopenia se os níveis de plaquetas fossem menores que 150.000 unidades/mm<sup>3</sup>, linfopenia se os linfócitos eram menores que 1.000 cels/mm<sup>3</sup>, os demais exames foram considerados alterados de acordo com dados de referência padronizados para diagnóstico laboratoriais; não foi possível fazer uma comparação detalhada dos demais exames, devido sua ausência nos prontuários.

A presença de alterações hematológicas mais frequentes foi no hematócrito (75%) podendo justificar a maior presença de palidez e anemia, nos sinais observados na admissão. A avaliação do acometimento renal após o tratamento não foi possível por não possuírem exames de controle. Com a evolução da doença, a perda de peso e a palidez se instalam.

Com relação aos exames de avaliação da função renal através da dosagem sérica de uréia 2,23% e creatinina 2,23%, mostrando que essa alteração seja decorrente de possíveis comorbidades.

## 5.2 Análise dos resultados

A Leishmaniose visceral está ligada a alterações na relação do meio ambiente-homem, favorecendo a adaptação dos flebotomíneos; as características de urbanização de Araguaína - TO, com número significativo de área verde e áreas desabitadas aliada ao elevado número de cães contaminados positivos (2.260/7.374) (30,6%) dos exames realizados (CCZ), propiciam o desenvolvimento do vetor.

No estudo, a faixa etária mais acometida pela LV foi entre 0 e 9 anos (tabela 4), com 70,8% dos casos. A média de idade de quatro anos foi também observada por outros autores que estudaram LV em crianças, relatam que as maiores incidências dos casos ocorrem em menores de cinco anos (BADARÓ *et al.*, 1986a; REY 2000; PASTORINO *et al.*, 2002; QUEIROZ *et al.*, 2004; REY *et al.*, 2005). O maior acometimento nessa faixa etária pode ser atribuído à imaturidade do sistema imune, agravada pela desnutrição, comum em áreas endêmicas, além da maior exposição ao vetor no peridomicílio (CAMPOS 1995; MS, 2006a). Não só nos estudos no Brasil as crianças são as mais acometidas, estudos na região mediterrânea também relatam incidência maior nestas, quando comparada a faixas etárias maiores. Outra faixa etária que se destacou foi a de 10 a 19 anos, com 7,51% e a de 20 a 29 anos, com 7,11% dos casos (GRECH *et al.*, 2000). O problema da maior prevalência da doença entre as pessoas do sexo masculino ainda não está totalmente esclarecido, postulando-se a existência de um fator hormonal ligado ao sexo ou à exposição. O fato desta diferença aumentar a partir dos dois anos de idade e acentuar-se abruptamente na adolescência, sugere que uma possível razão seja a maior área corporal exposta à picada dos vetores nos homens que nas mulheres (COSTA *et al.*, 1998). O aumento de número de casos nos locais onde a LV ocorre é favorecido pela presença de riscos individuais que facilitam a evolução de infecção para doenças como desnutrição, imunossupressão relacionados ao uso de drogas imunossupressoras, transplantes de órgãos, movimentos sociais, desenvolvimento de projetos que trazem seres humanos não imunes para dentro de áreas endêmicas, por exemplo, construções de hidroelétricas, ferrovias, projetos de habitação e invasão de áreas rurais ou urbanas (REY *et al.*, 2005). O aumento dos casos notificados e confirmados entre 2001 a 2008, em especial entre os meses de março a maio, época do ciclo de chuva mais intenso na região, vem a sugerir que a transmissão de leishmaniose visceral pode estar fora de controle em Tocantins.

Para o tratamento da LV no Brasil o Ministério da Saúde recomenda o antimoniato de meglumina (BRASIL, 2003). Neste estudo o seu uso foi em 70% dos casos, com uma falha em 11%, devido às reações adversas (pancreatite, reação febril importante), semelhante ao encontrado em estudo realizado na Itália (GRANDONI *et al.*, 2003). Estudos com diferentes esquemas de doses de antimonial demonstraram que a dose e duração do tratamento são importantes para obtenção da cura da LVA (SILVEIRA *et al.* 1993), apesar de este medicamento ser primeira opção para o tratamento da Leishmaniose Visceral no Brasil, desde 1950. Como medicamento de segunda escolha, 25,5% iniciou o tratamento com anfotericina B por se tratar de pacientes desnutridos entre eles, adultos e crianças. Anfotericina B lipossomal foi usado em 2 pacientes graves. As formulações (anfotericina B lipossomal, dispersão coloidal e complexo lipídico), de acordo com o MS (2006a), são indicadas aos pacientes com quadros graves de LV, que desenvolveram insuficiência renal ou cardiotoxicidade durante o uso de Glucantime® ou que não apresentaram resposta terapêutica com as drogas de primeira e segunda escolha. Cascio *et al.* (2002), em trabalho realizado na Sicília (Itália), reafirmam o antimoniato como droga de primeira escolha, devido à efetividade e ao baixo custo, porém terminam o texto ressaltando a possibilidade da anfotericina B lipossomal assumir o lugar do anterior, justificado pela maior eficácia e segurança do fármaco, apesar do elevado custo.

Na Índia e outros países daquela região foi encontrada evidência de parasitas resistentes a antimonial (GUERIN *et al.*, 2002).

A LV no sul da Europa é branda, raramente causa hemorragia, sem icterícia ou edema; e com tratamento com antimoniato de meglumina apresentando eficácia de 100 %, sendo este fato relacionado com a sensibilidade ao antimonial de algumas espécies de *Leishmania*. Para a redução da morbidade e mortalidade nesta região seria necessário diagnóstico e tratamento precoce (GRANDONI *et al.*, 2003).

As manifestações clínicas mais frequentes relatadas na admissão dos pacientes do estudo foram: febre, esplenomegalia, hepatomegalia e palidez com diferentes percentuais de registros entre adultos e crianças: 95,5%, 60,7%, 49,1% e 54,9% respectivamente. SING (2006), também relatou em seu estudo que a febre é o sintoma que mais leva o paciente ao médico, e a esplenomegalia é uma característica marcante na leishmaniose e o dado que mais sugere o diagnóstico de LV. A hepatomegalia assim como a esplenomegalia são proporcionais ao tempo de doença, fato constatado quando comparamos os valores encontrados por CASCIO *et al.*, (2002), na Itália (tamanho do fígado 3,0 cm e baço 4,0 cm) e PASTORINO *et al.*, (2002), em São Paulo (tamanho do fígado 5,3 cm e baço 10,5 cm). Essas manifestações

clínicas também foram descritas por outros autores, com percentuais variáveis entre o achado de cada autor (OLIVEIRA *et al.* 2006; SILVA *et al.*, 2001; PASTORINO, 2002; PEDROSA; ROCHA, 2004; QUEIROZ *et al.*, 2004; REY *et al.*, 2005).

Uma infinidade de efeitos colaterais é atribuída aos antimonialis pentavalentes, sendo os mais citados artralgia, mialgia, inapetência, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, fraqueza, cefaléia, nervosismo, edema, distúrbios respiratórios, rash cutâneo, flebite, leucopenia transitória, trombocitopenia e hepatite medicamentosa (ARANA *et al.*, 2001; OLIVEIRA *et al.*, 2005; RATH *et al.*, 2003; ROMERO *et al.*, 2003; SINGH; SIVAKUMAR, 2004). Outros efeitos adversos foram constatados, obrigando inclusive a substituição do Glucantime® pela anfotericina B, no entanto, nenhum dos efeitos foi identificado como causa direta de óbito (SANTOS *et al.*, 2002) A média de internação de 15 dias pode ter sido insuficiente para detectar a cardiotoxicidade, mais comum após a segunda semana de tratamento (CHULAY, *et al.*, 1985; MS, 2006a), mas tratando-se de hospital referência, é possível que os pacientes tivessem sido reinternados em caso de complicações, fato não registrado nos prontuários analisados.

A confirmação diagnóstica foi realizada através de reação de imunofluorescência indireta e através do aspirado de medula óssea, com positividade de 94% e 2,40%, respectivamente. Grech *et al.*, (2000), sugerem que não há diferenças entre a sensibilidade do exame do aspirado de medula e da imunofluorescência indireta, mas o emprego de ambos tem uma sensibilidade maior que 95%.

As informações hematológicas relacionadas à série vermelha, plaquetária e branca, os pacientes em média apresentaram 3,12 g/dl para hemoglobina em relação à contagem média de leucócitos 3631,86/mm<sup>3</sup>. As alterações hematológicas foram mais frequentes no hematócrito e na hemoglobina. Isso pode justificar a maior presença de palidez e anemia, nos sinais observados na admissão.

Alves (1996) descreve trombocitopenia em 64,7% dos pacientes, semelhantes aos 68,4% do estudo de Queiroz *et al.* (2004). Plaquetopenia é classicamente associada a piores evoluções clínicas. O manual do Ministério da Saúde (2006a) coloca como necessária a internação de indivíduos com contagem de plaquetas menor do que 50.000 U/mm<sup>3</sup>, no mínimo devem ser acompanhados de maneira ambulatorial mais cuidadosa. O número da média das plaquetas diminuídas 143.133/mm<sup>3</sup> (52,6%) pode ser um fator preditivo para hemorragias severas, sendo uma das causas de morte, devendo ser cuidadosamente monitorado; por apresentarem plaquetopenia e hemoglobina diminuída, 135 pacientes foram transfundidos. Cabe observar que o número de pacientes que apresentaram um número de

plaquetas igual ou superior a 160.000/mm<sup>3</sup> ocorreu em 47,3 % dos casos. As limitações inerentes ao estudo no HDT, em Araguaína - TO, provavelmente foram semelhantes às encontradas pelos demais pesquisadores que desenvolveram trabalhos de revisão de prontuário, ou seja, preenchimento incompleto, falta de padronização das medidas e termos utilizados, protocolos sujeitos a muita variação dependendo da conduta médica, etc..

Em relação ao número de leucócitos cuja contagem foi menor que 5.000/mm<sup>3</sup> ocorreu em 96 pacientes ocorrendo leucopenia, o que representa 42,9% dos casos estudados no Hospital de Doenças Tropicais na Cidade de Araguaína - TO no ano de 2008.

Uma das maiores preocupações com a LV é sua elevada letalidade, que se aproxima de 100% nos pacientes não tratados. Mesmo com a instituição do tratamento, 1 a 5% dos indivíduos morrem devido à resistência a quimioterapia, toxicidade dos medicamentos ou complicações da doença, principalmente quando essa é diagnosticada tardiamente (MURRAY, 2000). Os resultados do presente estudo revelam uma taxa de letalidade de 5,53%, esta taxa é considerada normal quando comparada às taxas de letalidade nacional, observada nos últimos anos, em torno de 10%, tem sido maior do que a relatada pela literatura mundial, de acordo com os registros oficiais (MS, 2003; WERNECK *et al.*, 2003).

Em relação ao TGO, tomando como base a gama normal de 40U/L, 28,45% dos pacientes estão com níveis elevados. Em relação ao TGP tomando como base normal de 56 U/L 18% dos pacientes estão com níveis elevados, isso leva a crer que pelo menos 40/224 pacientes apresentam quadro de hepatoesplenomegalia confirmados.

Admitindo como base o valor normal de referência para creatinina entre 0,60 a 1,30 mg/dL, 5/224 pacientes (2,23)% estão com níveis acima do normal, sugerindo um quadro de diminuição da função renal.

Levando em consideração que os valores de referência para uréia estão entre 10 a 40 mg/dl, há 12,25% de casos cujo nível de uréia está acima do normal, o que sugere que eles são portadores de insuficiência renal aguda, ou venha a apresentar perda muscular ou desidratação. A avaliação do acometimento renal após o tratamento não foi possível no pós-tratamento, impossibilitando assim observar o provável potencial nefrotóxico do glucantime e da anfotericina B.

Uréia com taxa reduzida em 3,55% pacientes sugere que os mesmos sejam portadores de insuficiência hepática severa ou que venham a apresentar quadro clínico de desnutrição leve a grave. A avaliação no pós-tratamento não foi possível; por não possuírem exames de controle.

Em relação hipergamaglobulinemia, bem como nas diversas classes de

imunoglobulinas associadas à leishmaniose visceral foram pouco observadas.

Apesar da febre ser considerada um sintoma comum a diversos quadros clínicos quando o paciente vem a apresentar esplenomegalia (136 casos) febril é praticamente certo que o mesmo é portador da leishmaniose visceral.

Em Araguaína, a leishmaniose visceral tem se apresentado como uma doença de evolução rápida, com alterações clínicas e laboratoriais exuberantes em fase precoce da doença, acometendo adultos e crianças independentemente de seu estado nutricional, o que expressa a atual situação epidêmica vivenciada da região.

A centralização do atendimento no único hospital especializado da região, o Hospital de referência de Doenças Tropicais de Araguaina - TO, pode ser um fator de preocupação e pode sugerir a existência de um índice de casos que sequer foram notificados. Em relação aos critérios adotados para ser concedida a alta médica, estão à ausência de febre, o ganho de peso e o aumento no apetite do paciente internado.

## 6. CONCLUSÃO

No estudo retrospectivo, envolvendo pacientes com LV, realizado em hospital público de referência em doenças infecciosas em Araguaína-To, observou-se pelos dados que a quantidade de casos é a maior do Estado.

O diagnóstico foi realizado principalmente através de critérios epidemiológicos e clínicos, auxiliados por exames complementares compatíveis com LV associados a sorologia positiva ou exame direto do parasito. A febre, palidez e hepatoesplenomegalia foram os principais achados clínicos à admissão e anemia, seguida por plaquetopenia e leucopenia os achados laboratoriais mais comuns e crianças menores de 10 anos foram as que mais ressaltaram.

Glucantime® foi o medicamento de primeira escolha para expressiva maioria dos pacientes, com elevada eficácia e a anfotericina B foi responsável por maior frequência de eventos adversos que o Glucantime®, mostrando que o acometimento renal pode ocorrer devido ao tratamento com antimoniais. Sendo assim, é importante o conhecimento da função renal basal, solicitar exame qualitativo de urina, verificar co-morbidade e o monitoramento mais de perto da função renal, durante e no pós-tratamento da LVA.

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

Nos dados coletados, ocorreram falhas, por falta de dados clínicos e laboratoriais durante e/ou após o tratamento, e a difícil interpretação das grafias de alguns profissionais, levando a perda de várias informações relevantes ao estudo e acompanhamento através dos dados laboratoriais pacientes no pós-tratamento. Portanto, há necessidade de assegurar a realização dos registros nos prontuários de exames de função renal, função hepática, amilase, lipase, hemograma e eletrocardiograma e um protocolo a ser seguido quanto do diagnóstico da LVA, antes do início do tratamento e com periodicidade pré-estabelecida e dependente da condição clínica dos pacientes, para todos os casos de LVA.

Infelizmente, como a LV é uma doença de países em desenvolvimento, o custo do tratamento merece ser avaliado criteriosamente, considerando-o, na maioria das vezes, em escala populacional e não apenas o indivíduo. Pelo exposto anteriormente, a melhor droga na atualidade considerando-se a elevada eficácia e o menor número de eventos adversos é a anfotericina B lipossomal.

Sendo assim, deve-se discutir com os gestores da área de saúde os meios de incentivar a produção de vacinas, destinadas também a imunoterapia, buscando-se a prevenção e, ao mesmo tempo, alternativas terapêuticas menos tóxicas. Frente às dificuldades e a própria realidade dos municípios em manter a sustentabilidade dos seus programas, propõe-se elaboração de estratégias de sucesso no controle das doenças transmitidas por vetores a serem desenvolvido pelos municípios sob a coordenação da Secretaria de Estado da Saúde, e estudos referentes aos criadouros, devem ser aprofundados para a aplicação dos métodos de controle biológico.

É imprescindível a divulgação de informações sobre a doença, como os meios de transmissão, sintomas, tratamento e prevenção, para conscientizar a população sobre o problema que esta patologia pode trazer para o homem, para assim colocarem em prática essas medidas, a fim de se protegerem, observando que as medidas preventivas não dependem somente dos órgãos públicos, como também da ação da população diante deste problema.

## REFERÊNCIAS

ALVES, J.G.B. Calazar. In: FIGUEIRA, F.; FERREIRA, O. S.; ALVES, J.G.B. **Pediatria**. Instituto Materno Infantil de Pernambuco. 2. ed. Medsi, Rio de Janeiro, p. 320-327, 1996.

ANDRADE, T.M.; CARVALHO, E.M., ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.** v. 126, n.6, p.1354-9, 1990.

ARANA, B.; RIZZO, N.; DIAZ, A. Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review. **Med. Microbiol. Immunol.**, v.190, p.93-95, 2001.

ARIAS, J. R.; MONTEIRO, O. S.; ZICKER, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerg.Infect.Dis.**, v. 2, n. 2, p.145-6, 1996.

BEPA. **Boletim epidemiológico paulista**. Disponível em [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26\\_lva.ht](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26_lva.ht) Acesso em 18 de agosto, 2009.

BADARÓ, R. *et al.* A prospective study of visceral leishmaniasis in endemic área of Brazil. **J. Infect. Dis.**, v.154, n.4, p.639-49, 1986a.

BADARÓ, R.; DUARTE, M.I.S. Leishmaniose visceral (Calazar). In: VERONEZI, R.; FOCACCIA, R. (editores). **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1561- 90.

BADARÓ, R.; DUARTE M.I.S. Leishmaniose Visceral In: Veronesi, R.; Focaccia, R. (editores). **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu; 2002. p.1254- 1279.

BADARÓ, R. *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalente antimony and interferon gamma. **N. Engl. J. Med.**, v.322, n.1, p.16-21, 1990.

BARANWAL, A.K., MANDAL, R.N., SING, R. Fulminant hepatic failure complicating visceral leishmaniasis in a apparently immunocompetent child. **Ind. J. Pediatr.**, v.74, n.5, p.489-91, 2007.

BEVILACQUA, P.D. *et al.* Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. Arq. Brás. Med. Vet. Zootec., v.53, n.1, p.1-8, 2001.

BRASIL. **Manual de recomendação para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania*/HIV.** Ministério da Saúde (MS)/ Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Programa Nacional de DST e Aids. Brasília. DF. 2004.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle de Leishmaniose visceral.** Ministérios da Saúde, Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral Grave. Normas e Condutas. Brasília-DF, junho 2005.51p.

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

BHATTCHARYA, S.K. *et al.* Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. **Clin. Infect. Dis. J.**, v. 38, n. 2, p. 217-21, 2004.

BOSWELL, G.W.; BUELL, D.; BEKERSKY, I. AmBisome (liposomal amphotericin B): a comparative review. **J. Clin. Pharmacol.** v. 38, n. 7, p. 583-92, 1998.

CAMARGO-NEVES, V.L.F. de; SANTUCCI, S.G. **Leishmaniose Visceral Americana.** Superintendência de Controle de Endemias (SUCEN). Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, 2000-2001. Disponível em:

<[http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish\\_visc/texto\\_leish\\_visc\\_pro.htm](http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish_visc/texto_leish_visc_pro.htm) Acesso em 31 jan. 2008.

CAMPOS JUNIOR, D. Características clínico-epidemiológicas do calazar na criança. Estudo de 75 casos. **J. Pediatr.**, v. 71, n. 5, p. 261-5, 1995.

CID10. **Classificação internacional de doenças** 10<sup>a</sup> revisão. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português (Centro Brasileiro de Classificação de Doenças) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo/Organização Mundial de Saúde/Organização Pan-Americana de Saúde. 2008. Disponível em <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/webhelp/cid10.htm> Acesso em 06 de agosto, 2009.

CASCIO, A. *et al.* Pediatric visceral leishmaniasis in western Sicily, Italy: A retrospective analysis of 111 cases. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 21, n. 4, p. 277-82, 2002.

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

CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina tropical**. São Paulo: Atheneu, 2003.

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

COSTA, C.H. *et al.* Controle da leishmaniose visceral em meio urbano: estudo de intervenção randomizado fatorial. **Rev. Soc. Brás. Méd. Trop.**, v. 40, n. 4, p. 415-419, jul., 2007.

COUTINHO, R. B.G. A.; MENDONÇA, S. C. F. O esquema de tratamento antimonial intermitente e superior ao contínuo na terapia da leishmaniose cutânea no município do Rio de Janeiro, Brasil. **SBMT**, v. 35, n. 5, Sep./Oct. 2002.

CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis-current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol.*, v. 19, n. 11, p. 502-8, 2003.

CROFT, S. L.; DAVIDSON, R. N.; THORNTON, E. A. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. **J. Antimicrob. Chemother.**, 1991; 28 Suppl B:111-8.

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

CVE. Centro de Vigilância Epidemiológica no Estado de São Paulo, Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26\\_lva.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26_lva.htm) Acesso em: fevereiro de 2007.

CHANG, K.P. *et al.* Leishmania model for microbial virulence: the relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity. **Acta Trop.**, v. 85, n. 3, p. 375-90, 2003.

CHULAY, J. D.; SPENCER, H. C.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 34, n. 4, p. 702-9, 1985.

DAVIDSON, R.N. Practical guide for the treatment of leishmaniasis. **Drugs** 1998; 56 (6):1009-18, 1998.

DESJEUX, P. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. **Med. Mal. Infect.**, 2005; Suppl 2:S74-6.

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

DIETZ, R. Leishmaniose tegumentar americana. In: CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B. **Medicina Tropical**, São Paulo: Atheneu, 2003, p. 85-103.

DIETZ, R. *et al.* Phase 2 trial of WR6026, an orally administered 8-aminoquinoline, in the treatment of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania chagasi*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 65, n. 6, p. 685-9, 2001.

DI MARTINO, L. *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. **J. Pediatr.**, v. 131, n. 2, p. 271-7, 1997.

FALQUETO, A.; SESSA, P.A. Leishmaniose tegumentar americana. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. 1543-1557, 2005.

FREDERIC. F.; SCHETTINI, A.D. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia a base de antimônio. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 511-518, 2005.

GASSER, R.A. *et al.* Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 18, n. 1, p. 83-90, 1994.

GONTIJO, C.M.F.; MELO M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro Atual, Desafios e Perspectivas. **Rev. Brás. Epidemiol.**, v.7, n.3, p.338-349, set. 2004.

GRANDONI, L.; GRAMICCIA, M.; SCALONE, A. Visceral leishmaniasis treatment, Italy. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 12, p. 1617-1620, 2003.

GRECH, V. *et al.* Visceral leishmaniasis in Malta- an 18 year pediatric, population based study. **Arch. Dis. Child.**, v. 82, p. 381-385, 2000.

GUERIN, P.J. *et al.* Visceral Leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **Lancet Infect. Dis.**, v.2, n.8, p.494-501, 2002.

HERWALDT, B.L.; BERMAN J.D. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. **Am. J. Trop. Med.**, v. 46, n. 3, p. 296-306, 1992.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> Acesso em: 13 março. 2008.

INPE. **Instituto de Pesquisas Espaciais**. Disponível em: <http://www.inpe.br> Desmatamento no Estado do Tocantins no ano de 2006. Acesso em 18 de agosto de 2009.

JERÔNIMO, S.M. *et al.* Natural history of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in Northeastern Brazil: long-term follow-up. **Clin. Infect. Dis.**, v. 30, n. 3, p. 608-9, 2000.

KAYSER, O. *et al.* Formulation and biopharmaceutical issues in the development of drug delivery systems for antiparasitic drugs. **Parasitol. Res.**, 2003; 90 Suppl 2:S63-70.

KUYUCU, N. *et al.* Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in an infant Who developed pancreatitis caused by meglumine antimoniate. **Ped. Infect. Dis. J.**, v. 20, n. 4, p. 455-7, 2001.

LEMKE, A.; KIDERLEN, A.F.; KAYSER, O. Amphotericin B. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 68, n. 2, p. 151-62, 2005.

LIMA; E.B. *et al.* Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. **An. Brás. Dermatol.**, v. 82, n. 2, p. 111-124, 2007.

LINDOSO, J.A.L.; GOTO, H. Leishmaniose visceral: situação atual e perspectivas futuras. **Bol. Epidem. Paul.**, Ano 3,n.26,2006.

LUPPI, T.; SIMEONE, A.P.P.; PICCININ, A. Leishmaniose visceral. **Rev. Cient. Eletr. Méd. Vet.**, v.10, n.VI, jan. 2008

MACHADO; M.R.M. **Leishmaniose visceral**: uma endemia em expansão no Brasil e emergente no Estado do Tocantins. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, 2004.

MASMOUDI, A. *et al.* Glucantime par voie parentérale: bénéfique versus toxicité. Glucantime injection: benefit versus toxicity. **Med. Mal. Infect.**, v. 35, n. 1, p. 42-5, 2005.

MATTOS, M.S. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. **An. Brás. Dermatol.**, v. 76, n. 1, p. 45-50, 2000.

MEDEIROS, Iara Marques; NASCIMENTO, Eliana Lúcia Tomaz do; HINRICHSEN, Sylvia Lemos. Leishmanioses (Visceral e Tegumentar). In \_\_\_\_\_. **DIP - Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p 398-409, 2005.

MINODIER, P. *et al.* Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscerale infantile en region Provence-Alpes-Côte-d'Azul-Corse. **Arch. Pediatr.**, v. 12, n. 7, p. 1102-8, 2005.

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

MURRAY, H.W. Endogenous interleukin-12 regulates acquired resistance in experimental visceral leishmaniasis. **J. Infect. Dis.**, v. 175, p. 1477-9, 1997.

MURRAY, HW. Treatment of visceral leishmaniasis (Kala-Azar): A decade of progress and future approaches. **Int J. Infect. Dis.**, 2000; 4(3):158-77.

MURRAY, H.W. Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 71, n. 6, p. 787-94, 2004.

MURRAY, H.W. *et al.* Advances in leishmaniasis. **Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561-77, 2005.

MURRAY, H.W. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 45, n. 8, p. 2185-97, 2001.

OLLIARO, P.L. *et al.* Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1880-2004. **Lancet Infect. Dis.**, v. 5, n. 12, p. 763-74, 2005.

OLIVEIRA, A.L.L. Estudos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da leishmaniose visceral, Mato Grosso do Sul, Brasil, 2000-2005. Rio de Janeiro; 2006. Doutorado [Medicina Tropical]. Instituto Oswaldo Cruz.

OLIVEIRA, M.C. *et al.* Óbito em caso de Leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. **SBMT**, v. 38, p. 258-260, 2005.

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

PASTORINO, A. C. Leishmaniose Visceral. In: MARCONDES, E. - **Pediatria Básica: Pediatria clínica geral.** São Paulo: Sarvier; 2003. p.283-7.

PASTORINO, A. C. *et al.* Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Pediatr.**, v. 78, n. 2, p. 120-7, 2002.

PEDROSA, C.M.S.; ROCHA, E.M.M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **J. Pediatr.**, v. 37, p. 300-304, 2004.

PORTAL SAUDE. **SINAN** Sistema de Notificações de Agravos Disponível em [http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/1artigo\\_sinan.pdf](http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/1artigo_sinan.pdf) Acesso em agosto de 2009.

PRASAD, R. *et al.* Miltefosine: na oral drug for viscera leishmaniasis. Indian **J. Pediatr.**, v. 71, n. 2, p. 143-4, 2004.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J. G. B.; CORREIA, J. B. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in na endemic area. **J. Pediatr.**, v. 80, p. 141-146; 2004.

RATH, S. *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da Arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, jul./ago 2003.

RAPP, C.; SIMMON, F.; DORDAIN, M.L. N-methyl glucamine antimoniate or Glucantime. **Méd. Trop.**, v.60, n.4, p.342-3, 2000.

RÊBELO, J. M. Frequência horária e sazonalidade de *Lutzomia longipalpis* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) na ilha de São Luís, Maranhão, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, p. 221-227, jan.-fev. 2001.

REES, P. H. *et al.* Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Lancet**, v. 2, n. 8188, p. 226-229, Aug. 1980.

REY, L. C., *et al.* American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. **J. Pediatr.**, v.81, p.73-84, 2005.

REY, L. C. Leishmaniose Visceral (calazar). In: TONELLI, E.; FREIRE, L.M.S. (editores) **Doenças infecciosas na infância e na adolescência**. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000, v. 2, p. 1239-1250.

RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Electrocardiographic Changes During Low-Dose, Short-Term Therapy of Cutaneous Leishmaniasis with the Pentavalent Antimonial Meglumina. Brazilian. **J. Med. Biol. Res.**, v. 32, n. 3, p. 297-301, Mar. 1999.

RIBEIRO, V. M.; MICHALICK, M. S. M. Leishmaniose: estratégia de controle. **Nosso Clínico**, v. 4, n. 24, p. 10, 2001.

RIGO, R. S.; RIGO, L.; HONER, M. R. Alteração na função renal e pancreatite: efeitos adversos do tratamento da leishmaniose visceral. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 15, n. 3. p. 139-141, jul.-set. 2008.

RODRIGUES, M. L. *et al.* Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (glucantime) in the treatment of generalizad cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 41, n. 1, p. 33-7, 1999.

ROMERO, S. R. *et al.* High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals. A comparative approach using historical controls. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 145-149, 2003.

SANTANGELO, R. *et al.* Efficacy of oral coxleate-amphotericin B in a mouse modelo f systemic candidiasis. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 44, n. 9, p. 2356-60, 2000.

SANTOS, M.A. *et al.* Predictors of na unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. **SBMT**, v. 35, p. 629-33, 2002.

SCHABERG, T. The dark side of antituberculosis therapy: adverse events involving liver function. **Eur. Respir. J.**, v. 8, n. 8, p. 1247-9, 1995.

SCHABERG, T.; REBHAN, K.; LODE, H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. **Eur. Respir. J.**, v. 9, n. 10, p. 2026-30, 1996.

SCHUBACH, A. de O. Leishmaniose Visceral Americana (Calazar Americano ou Neotropical). In: \_\_\_\_\_. **Parasitologia Humana e Seus Fundamentos Gerais**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, p 65-80, 2001.

SEAMAN, J. *et al.* Epidemia visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients Ander wartime conditions and with limited resources. **Ann. Intern. Méd.**, v. 124, n. 7, p. 664-72, 1996.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE. **Centro de controle de zoonoses**. Manual de Malária, Chagas, Leishmaniose Visceral e Tegumentar para Pessoal de Campo. Araguaína: 2008.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE MATO GROSSO DO SUL. SINAM. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Boletim interno. Setembro, 2006.

SING, N. Drug resistance mechanisms in clinical isolates of *Leishmania donovani*, **Indian J. Med. Res.**, v. 10, p. 411-422, 2006.

SINGH S.; SIVAKUMAR, B. Challenges and New Discoveries in Treatment of Leishmaniasis. **J. Infect. Chemother.**, v. 10, p. 307-315, Sep. 2004.

SILVA, E.S. *et al.* Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 285-291, 2001.

SILVEIRA, F.T. *et al.* Avaliação de três esquemas terapêuticos com antimoniato de N-metil-glucamina no tratamento da leishmaniose visceral no estado do Pará, Brasil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 35, p. 177-81, 1993.

SUNDAR, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. **Trop. Med. Int. Health**, v. 6, p. 849-54, 2001.

SUNDAR, S. *et al.* monocromatographic strip-test detection of anti-K39 antibody in Indian visceral leishmaniasis. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, .96, p. 19-23, 2002.

SUNDAR S, ROSENKAIMER F, LESSER ML, MURRAY HW. Immunochemotherapy for a systemic intracellular infection: accelerated response using interferon-gamma in visceral leishmaniasis. **J Infect Dis** 1995; 171(4):992-6.

SUCEN (a) Superintendência de Controle de Endemias. Disponível em: <http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/index.htm> Acesso em: abril de 2008. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral Americana do Estado de São Paulo, 2006.

SUCEN (c) Superintendência de Controle de Endemias. Disponível em: [http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish\\_visc/texto\\_leishmaniose\\_visceral\\_americana.htm](http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish_visc/texto_leishmaniose_visceral_americana.htm) Acesso em: abril de 2008.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 521-535: Poliênicos e outros antibióticos antifúngicos.

TAVARES, W.; MARINHO, L.A.C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 1206p.

TOCANTINS (Estado), **SEAGRO** - Secretaria da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: <http://www.seagro.to.gov.br>. Acesso em 6 de julho de 2009.

TOCANTINS (Estado). **Secretaria de Planejamento e Meio Ambiente**. Diretoria de Pesquisa e Inovação. Anuário Estatístico do TO 1997-2004. 150p, 2004.

TOCANTINS (Estado). Secretaria do Estado da Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Nota técnica Leishmaniose Visceral, 2007**. Disponível em: <http://www.saude.to.gov.br/noticia.php?mesesanteriores=02/2008&codigo=1850> Acesso em 17 janeiro 2009.

THAKUR, C.P.; SINHA, G.P.; PANDEY, A.K. Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar. **Indian J. Med.**, v. 103, p. 259-63, 1996.

THAKUR, C.P. *et al.* Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. **Trans. R. Soc. Trop. Méd. Hyg.**, v. 93, p. 319-23, 1999.

THAKUR CP, NARAYAN S.A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. **Ann Trop Med Parasitol** 2004; 98 (2):129-38

VITELLI-AVELAR, D.M. *et al.* Chagasic patients with indeterminate clinical form of the disease have high frequencies of circulating CD3+CD16-CD56+ natural killer T cells and CD4+CD25High regulatory T lymphocytes. **Scand. J. Immunol.**, v. 62, n. 3, p. 297-308, 2005.

WERNECK, G.L. *et al.* Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brasil. **Infection**, v. 31, n. 3, p. 174-77, 2003.

WHO. **Leishmaniasis: background information**. Disponível em <http://www.who.int/leishmaniasis/en> Acesso em: dezembro de 2007.

WHO(a), World Health Organization, Disponível em: <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm> Acesso em: abril de 2008.

WHO (b), World Health Organization, Disponível em <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/default.htm> Acesso em: maio 2007.

WIKIPEDIA; **Wikipédia** – a enciclopédia livre. Disponível em [http://www.pt.wikipedia.org/wiki/Classifica%C3%A7%C3%A3o\\_internacional\\_de\\_doen%C3%A7as](http://www.pt.wikipedia.org/wiki/Classifica%C3%A7%C3%A3o_internacional_de_doen%C3%A7as) Acesso em 2 de agosto de 2009.

WYLLIE, S.; CUNNINGHAM, M. L.; FAIRLAMB, A. H. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen **Leishmania donovani**. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 38, p. 39925-39932, Sep. 2004.

ANEXO

 <p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP</p>	
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO</b>	
<b>PROJETO DE PESQUISA</b> <b>TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO</b>	<input checked="" type="checkbox"/> X
<b>PROCESSO Nº</b> 240	
O parecer consubstanciado do relator será utilizado como subsídio para o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Tocantins elaborar seu parecer final.	
<b>1 – Identificação da Proposta de Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso</b>	
Título: Efeitos adversos e aspectos que envolvam o tratamento da leishmaniose visceral de residentes em Araguaína-TO, referente ao ano de 2008.	
Coordenador do Projeto ou Professor Orientador do TCC: Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino	
Aluno(a) Participante TCC: Célia Alves das Santos Tobias/Iábio Cirqueira Cruz	
Curso Inscrito: Mestrado profissional em gestão, pesquisa e desenvolvimento em tecnologia farmacêutica – Universidade Católica de Goiás - UCG	
<b>2 – Análise do Projeto de Pesquisa/Trabalho de Conclusão de Curso</b>	
Projeto bastante relevante referente ao aspecto social. Contempla uma questão que precisa ser explorada e analisada, principalmente por se tratar de uma epidemia em nosso município e por apresentarmos um número preocupante de óbitos de casos confirmados e suspeito de LV em tratamento.	
2.1 – Objetivos e Adequação metodológica (definir o conteúdo da proposta (art. 4, se existe coerência entre a metodologia adotada com os objetivos, a fundamentação teórica e a metodologia ou plano de ação, conforme mencionado nos objetivos, procedimentos, etapas de execução da pesquisa e adequação ao programa de ensino avaliado por cursos similares)	
Adequados e satisfatórios.	
2.2 – Avaliação do Questionário a ser aplicado e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	
Não se aplica.	
2.3 – Avaliação Bibliográfica	
Contemplam as normas da ABNT.	
3 – Qualificação do Pesquisador/Orientador (atribuir o nível de Pesquisador/Orientador, salientando a função e expertise relevante com a função de orientação, pesquisa e desenvolvimento em tecnologia farmacêutica, mestrado profissional em gestão, pesquisa e desenvolvimento em tecnologia farmacêutica)	
Titulação do orientador é compatível.	
<b>4 – Parecer conclusivo, recomendações e sugestões</b>	
A pesquisa e investigação acerca de efeitos adversos que envolvam o tratamento da LV, bem como a avaliação da indicação terapêutica vem ao encontro de pesquisas e esclarecer uma situação que precisa ser enquadrada no meio científico.	

  
 Parecer consubstanciado 2008/1/01, página 02