

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral em hospital público de referência no estado do Piauí”

por

Ingrid Virgínia de Oliveira Sena

*Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre
Modalidade Profissional em Epidemiologia em Saúde Pública.*

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Rio de Janeiro, setembro de 2015.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral em hospital público de referência no estado do Piauí”

apresentada por

Ingrid Virgínia de Oliveira Sena

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Fabiano Borges Figueiredo

Prof.^a Dr.^a Andréa Sobral de Almeida

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck – Orientador

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S474f Sena, Ingrid Virgínia de Oliveira
Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral em
hospital público de referência no estado do Piauí. / Ingrid
Virgínia de Oliveira Sena. -- 2015.
62 f. : tab. ; graf. ; mapas

Orientador: Guilherme Loureiro Werneck
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Leishmaniose Visceral - mortalidade. 2. Estudos de Casos e
Controles. 3. Notificação de Doenças. 4. Fatores de Risco.
5. Análise Multivariada. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.9364098122

*"Para cultivar a sabedoria, é preciso força interior.
Sem crescimento interno, é difícil conquistar a
autoconfiança e a coragem necessárias.
Sem elas, nossa vida se complica. O impossível
torna-se possível com a força de vontade."*

Dalai Lama

AGRADECIMENTOS

A Deus por não me deixar fraquejar, por ouvir minhas singelas orações, me concedendo saúde e força de vontade para concluir mais esta etapa em minha vida.

A minha família pelo apoio, pela paciência, pelo amor, carinho e cuidados demonstrados sempre, em especial a minha irmã Inara Sena pela sua contribuição profissional.

Ao meu amigo e namorado Tércio Soares, pela paciência em tirar minhas dúvidas sobre o mundo das siglas médicas, em ouvir meus desabafos e pelo companheirismo.

Ao meu querido amigo Ciro Sá, pela ajuda nas correções do meu projeto e dissertação, disponibilidade e hospitalidade as minhas idas ao Rio de Janeiro. E aos demais amigos, pela torcida, incentivo e carinho.

Ao meu orientador, de um conhecimento admirável, pela valiosa contribuição.

À Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – ENSP/FIOCRUZ pela imensa oportunidade.

Aos queridos professores por compartilharem conosco um pouco dos seus conhecimentos.

Ao amigo que o mestrado me deu, Felipe Duailibe, por se mostrar sempre disponível para me ajudar, pelo companheirismo nessa jornada.

Aos colegas de mestrado, pelas experiências compartilhadas durante todo esse processo.

Enfim, a todos aqueles sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível, meu muito obrigada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Leishmania e leishmanioses	13
2.2 Leishmaniose visceral: breve histórico	13
2.3 Dados epidemiológicos de leishmaniose visceral	14
2.4 Aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da leishmaniose visceral..	17
2.4.1 Aspectos clínico	17
2.4.2 Diagnóstico	18
2.4.3 Tratamento	19
2.5 Fatores associados ao maior risco de óbito e letalidade	20
3. JUSTIFICATIVA	24
4. OBJETIVOS	25
4.1 Geral	25
4.2 Específicos	25
5. METODOLOGIA	26
5.1 Tipo, local e período da pesquisa	26
5.2 Critérios de inclusão/exclusão	27
5.3 Organização e análise dos dados	27
5.4 Aspectos éticos	28
6. RESULTADOS	29
6.1 Descrição da amostra	29
6.2 Associação entre as características biológicas, demográficas, clínicas e laboratoriais e a evolução para o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral	35
6.3 Análise logística dos fatores de risco para o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral	39
7. DISCUSSÕES.....	40
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
9. REFERÊNCIAS.....	54
ANEXOS	61
Anexo I – Formulário de pesquisa	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição dos casos de leishmaniose visceral registrados no mundo	15
Figura 2. Distribuição de casos de Leishmaniose Visceral Humana no Brasil 2001-2008	16
Figura 3. Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral e o nível de evidência	21
Figura 4. Evolução da letalidade por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	30
Figura 5. Distribuição com relação à procedência de residência dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	31

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição anual de pacientes com leishmaniose visceral e óbitos em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 201329
- Tabela 2.** Distribuição de frequência das características demográficas (sexo e idade) dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013 31
- Tabela 3.** Principais sinais e sintomas na admissão dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 201332
- Tabela 4.** Variáveis laboratoriais avaliadas na admissão ou até 48 horas após admissão dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência, do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013 33
- Tabela 5.** Evolução da doença (início dos sintomas até internação) pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013 33
- Tabela 6.** Comorbidades presentes na admissão ou até 48 horas após admissão dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013 34
- Tabela 7.** Associação entre as características biológicas (sexo e idade) e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013 35

Tabela 8. Associação entre a característica demográfica e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	35
Tabela 9. Associação entre os principais sintomas na admissão e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	36
Tabela 10. Associação entre as variáveis laboratoriais e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	37
Tabela 11. Associação entre a evolução e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	37
Tabela 12. Associação entre comorbidades presentes na admissão ou até 48 horas após admissão e evolução para óbitos de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	38
Tabela 13. Modelo logístico multivariado para o risco de óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
DATASUS	- Departamento de informática do SUS
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
ECG	- Eletrocardiograma
Ensp	- Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	- Hemoglobina
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	- Intervalo de Confiança
IDTNP	- Instituto de doenças tropicais Nathan Portela
LV	- Leishmaniose Visceral
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OR	- Odds ratio (razão de chances)
RIFI	- Reação de Imunofluorescência Indireta
SAME	- Serviço de Arquivo Médico e de <u>Estatística</u>
SIDA	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIH	- Sistema de Informação Hospitalar
SIM	- Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	- Sistema Único de Saúde
SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
WHO	- World Health Organization

RESUMO

A identificação em tempo hábil dos pacientes com leishmaniose visceral (LV) com maior risco de morte é de fundamental importância para reduzir a letalidade, recidiva, gravidade e outras complicações da doença e/ou toxicidade do medicamento, por meio da instituição de medidas profiláticas e terapêuticas oportunas. O presente estudo teve como principal objetivo identificar os fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral em pacientes de um hospital público de referência, do estado do Piauí, do período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013. Trata-se de um estudo caso-controle onde foram avaliados prontuários médicos e fichas de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN do setor de Vigilância em Saúde da Fundação Municipal de Saúde de Teresina. As variáveis analisadas foram sexo e idade do paciente, procedência, manifestações clínicas (sinais e sintomas) na admissão, dados laboratoriais, comorbidades e dias de evolução da doença. As associações entre os fatores de risco e o óbito foram expressas em odds ratio (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Na análise univariada foram identificadas as variáveis em associação com o desfecho (neste caso óbito) com p -valor $< 0,10$, e estas foram incluídas em um modelo de regressão logística para análise multivariada e permaneceram no modelo final, as variáveis com associação significativa ao nível de 5%. No período analisado foram internados 2525 pacientes de LV, uma média de 315,6 internações por ano, correspondendo a 12,5% das internações por LV do Brasil. Dentre estes pacientes internados, 177 pacientes foram a óbito, perfazendo uma letalidade de 7,0%, uma alta letalidade e acima da média nacional. Observou-se um predomínio de LV no sexo masculino dentre os pacientes casos e controles e a maior frequência de LV, tanto entre os casos como entre os controles, foi na faixa etária menor de 5 anos. Na análise univariada, as seguintes variáveis apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o óbito: idade > 60 anos (OR=14,22), vômitos (OR=11,16), edema (OR=8,26), diarreia (OR=7,98), fenômenos hemorrágicos (OR=7,87), esplenomegalia (OR=5,10), fraqueza (OR=4,18), icterícia (OR=2,83), disfunção respiratória (OR=2,51), tosse (OR=2,23), plaquetas $< 50.000/mm^3$ (OR=4,54), pneumonia (OR=7,92) e HAS (OR=10,94). Dessas variáveis, após análise multivariada, permaneceram no modelo final: sexo, idade, dias de evolução, vômitos, edema, diarreia, plaquetas $< 50.000/mm^3$, icterícia, esplenomegalia e pneumonia. Os resultados são expressivos, pois após teste de ajuste (teste Hosmer e Lemeshow), o modelo apresentou-se como um modelo que se ajusta bem aos dados observados. O modelo final encontrado apresenta fatores simples de serem identificados no momento da admissão ou até 48 após internação do paciente, acelerando a implantação das condutas clínicas adequadas, melhorando o monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes durante o tratamento. Os dados obtidos podem servir de base para elaboração de escores prognósticos, conforme a realidade local, aprimorando as estratégias clínicas com os pacientes. No entanto, é imprescindível a capacitação e atualização dos profissionais de saúde para o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas clínicos observados, a fim de proporcionar um melhor acompanhamento dos pacientes a partir da atenção básica.

Descritores: Leishmaniose visceral, caso-controle, óbitos

ABSTRACT

The identification in time of patients with visceral leishmaniasis (VL) with higher risk of death is of crucial important for the reduction of mortality, recurrence, severity and other complications of the disease and/or toxicity of the drug through application of opportune prophylactic and therapies. This study aimed to identify factors associated with death by visceral leishmaniasis in patients of a public hospital of reference in the State of Piauí, in the period from January 2006 to December 2013. This is a case-control study where there were evaluated medical records and reporting forms of the National System for Notifiable Diseases - SINAN of the Health Surveillance sector of the Municipal Health Foundation of the city of Teresina. The variables analyzed were gender and age of the patient, origin, clinical manifestations (signs and symptoms) at admission, laboratory data, comorbidities and days of evolution of the disease. The associations between risk factors and mortality were expressed as odds ratios (OR) and their intervals of 95% of confidence interval (95% CI). In univariate analysis there were identified the variables associated with the outcome (in this case death) with p-value <0,10, and these were included in a logistic regression model for multivariate analysis and the final model, the variables with significant association at 5%. In the period analyzed there were admitted in 2525 LV patients, an average of 315,6 admissions per year, corresponding to 12,5% of admissions for LV Brazil. Among these hospitalized patients, 177 patients died, making mortality of 7,0%, a high lethality and above the national average. It was observed a predominance of LV in male patients among patients cases and controls and higher frequency of LV, both among the cases and among the controls, it was in the age group of lesser than 5 years old. In univariate analysis, the following variables showed a statistically significant association with death: age >60 years old (OR = 14,22), vomiting (OR = 11,16), edema (OR = 8,26), diarrhea (OR = 7,98), hemorrhages (OR = 7,87), splenomegaly (OR = 5,10), weakness (OR = 4,18), jaundice (OR = 2,83), respiratory distress (OR = 2,51), cough (OR = 2,23), platelets <50.000/mm³ (OR = 4,54), pneumonia (OR = 7,92) and hypertension (OR = 10,94). These variables after multivariate analysis, the final model: gender, age, days of evolution, vomiting, edema, diarrhea, platelets <50.000/mm³, jaundice, splenomegaly and pneumonia. The results are significant because after fit test (Hosmer and Lemeshow test), the model was presented as a model that fits well to the observed data. The final model found shows simple factors to be identified at the time of admission or up to 48 hours after admission of the patient, accelerating the deployment of appropriate clinical management, improving the clinical and laboratory monitoring of patients during treatment. The data can be the basis for development of prognostic scores, according to local conditions, improving clinical strategies with patients. However, the training and updating of health professionals is essential for the early detection of clinical signs and symptoms observed in order to provide better monitoring of patients from primary care.

Descriptors: Visceral Leishmaniasis; Case-Control; Deaths.

1. INTRODUÇÃO

Leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose crônica, causada por protozoários da família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, e cuja transmissão ocorre através da picada de um vetor flebotomíneo (CORTES *et al.*, 2012). No Brasil, o agente etiológico da leishmaniose visceral (LV) é a *Leishmania (Leishmania) infantum* pertencente ao complexo *Leishmania (Leishmania) donovani* (ALENCAR, 1991)

Nas últimas décadas, as alterações ambientais e a mobilidade de populações humanas oriundas de regiões endêmicas contribuíram para a expansão das áreas de transmissão de doenças, fazendo com que doenças anteriormente restritas a áreas rurais, apareçam nas cidades (BARRETO *et al.*, 2011).

No Piauí, a LV apresentou-se a primeira vez em 1934, constituindo um dos principais focos da doença no Brasil. No entanto, evidenciou-se no cenário urbano somente na década de 1980, quando a capital piauiense notificou 55 casos, sendo considerada a primeira cidade brasileira a apresentar uma epidemia urbana de LV (COSTA *et al.* 1990; COSTA, 2008). Estudos epidemiológicos, em Teresina, demonstraram que a prevalência da infecção detectada pela Intradermoreação de Montenegro apresentou-se elevada, 36,7% - com tendência a aumentar com a idade -, significativamente mais alta nos homens (WERNECK *et al.*, 2008).

Em virtude de sua alta letalidade quando não tratada, a LV configura-se como um grave problema de saúde pública, acometendo principalmente populações desfavorecidas e desprovidas de atenção à saúde (CALDAS *et al.*, 2002). Com base nas Normas e Manuais Técnicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a), de 2006 a 2009, a letalidade média foi de 5,8% e o Ministério da Saúde (MS) tem implementado, na perspectiva de reduzi-la, as ações de vigilância e assistência ao paciente com LV.

De acordo com Belo *et al.* (2013), mesmo após 30 anos do início do processo de urbanização da leishmaniose visceral, ainda hoje, há pouco conhecimento sobre os fatores de risco para a sua ocorrência, apesar de sua relevância para o controle e compreensão da dinâmica da doença. No entanto, alguns estudos mostram que pacientes com maior risco de morte apresentam pelo menos uma das seguintes características: ≥ 60 anos, fraqueza, co-infecção por HIV, hemorragia, icterícia e outras infecções associadas (DE ARAÚJO *et al.*, 2012).

Diante da relevância dos fatores preditores de evolução clínica na redução do número de mortes induzida pela LV e a necessidade de modelos prognósticos confiáveis, Belo *et al.* (2014) realizaram uma revisão sistemática com objetivo de reunir informações relatadas nos estudos sobre os potenciais preditores relacionados à gravidades e ao óbito por LV. Constataram limitações nos estudos publicados e no conhecimento existente, propondo possíveis melhorias que possam ser incorporadas às futuras pesquisas.

Todavia, Coura-Vital *et al.* (2014), em seu estudo, investigaram os fatores de risco, identificáveis no momento da suspeita clínica, associados com a morte causada por LV e criaram um sistema de pontuação de prognóstico para a morte causada por LV, desenvolvido e validado utilizando estes fatores de risco. O sistema de pontuação mostrou bom desempenho na identificação dos casos graves, diante disso, afirmam que a classificação dos pacientes de acordo com o seu prognóstico para a morte pode contribuir para melhorar o manejo clínico de casos graves e reduzir a letalidade associada com LV.

Por essa razão, identificar em tempo hábil os fatores associados ao óbito por LV poderá trazer maior contribuição no que diz respeito a redução da letalidade, de recidivas, da gravidade e outras complicações da doença e/ou toxicidade dos medicamentos, por meio da instituição de medidas profiláticas e terapêuticas oportunas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LEISHMANIA E LEISHMANIOSES

Por muito tempo, o gênero *Leishmania* teve sua identificação e classificação taxonômica baseadas nos aspectos clínicos apresentados pela doença. Na tentativa de aprimorar a identificação e a classificação dos parasitos, foram introduzidos parâmetros epidemiológicos, biológicos e de distribuição geográfica, associados aos aspectos clínicos. Mesmo assim, esses parâmetros geraram ao longo do tempo dificuldades na identificação do parasito, e como consequência foram criadas novas espécies e subespécies de *Leishmania* (NEVES *et al.*, 2012). As síndromes clínicas que constituem as leishmanioses são: leishmaniose cutânea; leishmaniose mucocutânea; leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose cutânea difusa (CHAPPUIS *et al.*, 2007). Este estudo versa sobre a LV, a forma mais grave das leishmanioses.

O agente etiológico da LV no Brasil é a *L. L. infantum* e a principal espécie transmissora é a *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* (SRIVASTAVA *et al.*, 2011). A LV é uma doença espectral, cuja apresentação clínica varia de formas assintomáticas até o quadro clássico, evidenciado pela presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia, além de tosse seca, leucopenia e hipergamaglobulinemia (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

2.2 LEISHMANIOSE VISCERAL: BREVE HISTÓRICO

Mesmo as leishmanioses ocorrendo de maneira endêmica nas Américas e na África, a LV ou calazar, entre 1890 e 1900, produziu grandes surtos epidêmicos na Índia com reaparições em 1917, 1925, 1931 e 1937. Na década de 30, durante um surto epidêmico ocorrido no Brasil no Estado do Ceará, foram diagnosticados mais de 800 casos. No Brasil, no período de 1980 a 1989, ocorreram 94% dos 12.345 casos notificados no mundo (REY, 2011).

Os principais surtos epidêmicos relatados no mundo foram o do Estado de Bihar (Índia) em 1994 com 250 mil pessoas infectadas e no Sudão, que no começo do século XX registrou 100 mil óbitos relacionados com LV. Já no Brasil, os principais surtos foram os registrados durante 1994-1996 nas cidades de Teresina-PI e São Luís-MA (NEVES *et al.*, 2012)

Historicamente, foi na Índia que recebeu o nome "kala-jwar", que quer dizer febre negra, ou "kala-azar", em 1869, que significa pele negra, em virtude do discreto aumento da pigmentação da pele ocorrido durante a doença (MARZOCHI *et al.*, 1981).

Faust *et al.* (1974), relataram em seu trabalho que em 1900, William Leishman identificou um protozoário no baço de um soldado que havia vindo a óbito na Índia, em decorrência de uma febre local conhecida como "febre Dum Dum" ou "Kala-azar".

O registro do primeiro caso da doença no Brasil ocorreu em 1913, quando Migone, no Paraguai, descreveu o caso em material de necropsia de paciente oriundo de Boa Esperança, Mato Grosso, Brasil (ALENCAR, 1977).

O estado do Piauí, onde a doença é conhecida desde 1934, é um dos principais focos da doença no Brasil. A partir de 1980, observou-se nesse Estado uma epidemia que atingiu vasta extensão de seu território, concentrando-se especialmente na área urbana da capital, Teresina. (COSTA, PEREIRA e ARAÚJO, 1990).

Com a urbanização da leishmaniose visceral, de 1980 a 2005, o Brasil registrou 59.129 novos casos da doença, com uma média anual de 2.274 novos casos. De todos os casos, 82,5% (48.783) ocorreram na região Nordeste. A LV gradualmente se espalhou para o Centro-Oeste, Norte e Sudeste, com aumento de 15% dos casos em 1998 para 44% em 2005 (Maia-Elkhoury *et al.*, 2008).

2.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL

Tem grande expansão geográfica no mundo e ocorre em regiões tropicais e subtropicais. A LV é endêmica em 62 países e estima-se que 200 milhões de pessoas no mundo estejam sob o risco de adquirir a infecção (DOURADO *et al.*, 2007).

Conforme Alvar *et al.* (2012), de um total de 98 países e três territórios nos 5 continentes, as contagens oficiais totalizaram mais de 58 mil casos de LV por ano e as estimativas de incidência são de 200.000 – 400.000 casos anuais, onde mais de 90% dos casos de LV globais ocorrem em apenas seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia.

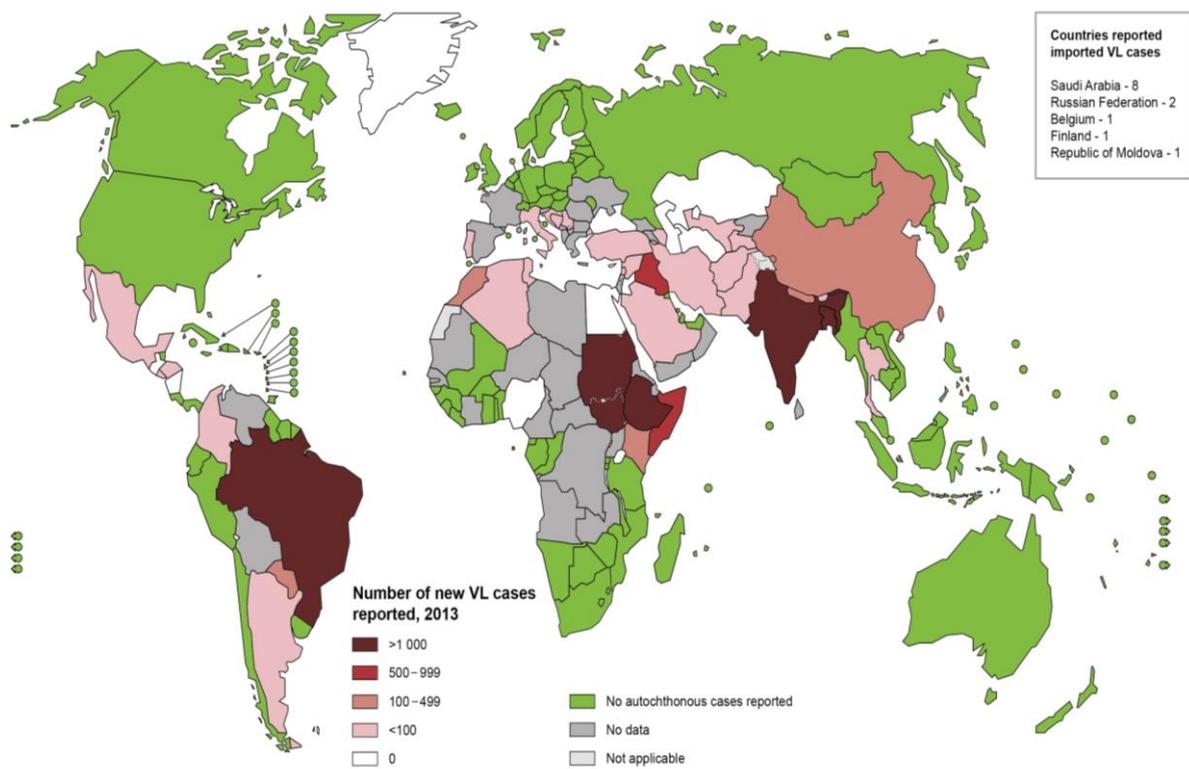


Figura 1 – Distribuição dos casos de leishmaniose visceral registrados no mundo.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS), 2013

Na América do Sul, especialmente no Brasil, responsável por mais de 90% dos casos da região; Colômbia e Venezuela, a migração e urbanização tem contribuído para o aumento de LV como problema de saúde pública (WHO, 2002).

No Brasil, sua ocorrência era de forma esporádica nas áreas rurais da região Nordeste do país. No entanto, nos últimos 30 anos, vários surtos têm sido relatados coincidindo com a migração em larga escala de pessoas para as cidades, com os seus cães e outros animais domésticos, a partir de áreas rurais endêmicas para LV (LIMA *et al.*, 2012).

Hoje, no Brasil, a LV encontra-se em franca expansão para grandes centros, estando distribuída em 21 unidades da Federação, atingindo as cinco regiões brasileiras. Nos últimos 10 anos, o país apresentou uma média anual de 3.379 casos, uma incidência de 1,9 casos por 100.000 habitantes e uma letalidade média de 6,3% nos últimos 4 anos desse período (BRASIL, 2010). Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net, de 2007 a 2012 foram registrados 1368 óbitos por LV no Brasil, portanto, uma enfermidade de grande importância para saúde pública.

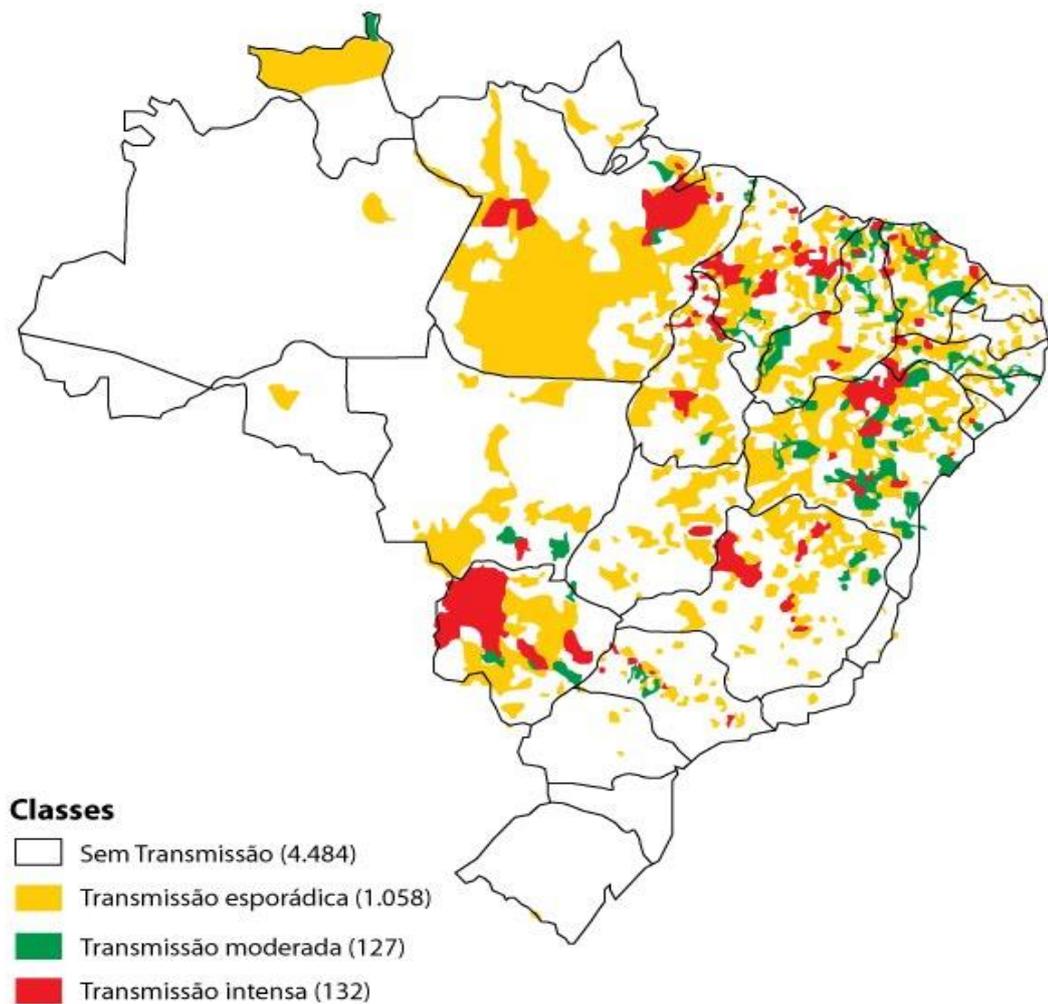


Figura 2. Distribuição de casos de Leishmaniose Visceral Humana no Brasil 2001-2008
 Fonte: Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)

Na região Nordeste, o Piauí, seguido de Sergipe, Bahia e Maranhão apresentam as maiores taxas de incidência. Todas as regiões apresentam crescimento do número de casos humanos de LV, com exceção da região Sul (GUERIN et al, 2002).

Segundo o Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2012), em 20 anos (1992-2011) de notificação de LV em humanos, somaram-se 65.235 casos de LV, sendo que 67,85% deles ocorreram na região nordeste (principalmente nos estados de Maranhão, Piauí, Ceará e Bahia). Os valores anuais médio destes casos foram de 3.261,75 casos/ano, e a incidência média no mesmo período foi 1,89 casos/100.000 habitantes.

Em 2009 foram registrados 157 casos no estado do Piauí, sendo que a capital correspondeu a 39,5% do total de casos do estado. A taxa de incidência foi de 5,0 casos por 100.000 habitantes e 80,3% dos casos foram confirmados laboratorialmente. A letalidade registrada foi de 9,6% e o percentual de cura clínica foi de 52,9% (BRASIL, 2011b).

No período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2012 foram notificados 747 casos no estado do Piauí e destes, 558 casos só em sua capital Teresina. O número de óbitos foi de 23 dentre os casos notificados (PIAUI, 2013).

A leishmaniose visceral tornou-se importante problema de saúde pública e foco de um crescente número de estudos não somente na sua alta incidência e ampla distribuição nas cidades, mas também pela possibilidade de assumir formas graves e letais, em especial quando associada ao quadro de má nutrição e infecções concomitantes. O Programa de Controle da Leishmaniose Visceral, da SVS/MS, baseia sua estratégia de controle da doença em três medidas: 1) detecção e tratamento de casos humanos, de caráter eminentemente curativo; 2) controle dos reservatórios domésticos; e 3) controle de vetores (WERNECK *et al.*, 2008), com vistas à redução da transmissão e da morbi-mortalidade.

2.4 ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL

2.4.1 ASPECTOS CLÍNICOS

Clinicamente, a doença é caracterizada por febre prolongada, perda de peso substancial, hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, hipergamaglobulinemia (BRASIL, 2010). Em humanos, as manifestações clínicas variam muito. Febre baixa recorrente, envolvimento linfático, esplenomegalia e caquexia, combinados com histórico de residência em uma região endêmica servem de base para um diagnóstico clínico. Porém, o quadro clínico pode ser confundido com malária, brucelose, toxoplasmose, leucemia e esquistossomose (NEVES *et al.*, 2012).

Os principais órgãos acometidos pela LV, de um modo geral, são: baço, fígado, tecido hemocitopoético, pulmões e rins. A esplenomegalia, apesar de todas as modificações, é o achado mais importante e destacado na leishmaniose visceral. Têm-se, ainda, as alterações hepáticas, que levam a uma severa hipoproteinemia e,

consequentemente, a baixos níveis de albumina sérica, que, quando associados aos fatores vasculares locais, podem levar à formação de edema nos membros inferiores. No tocante às alterações do tecido hemocitopoético, ocorre uma desregulação na sua função, levando a uma diminuição da produção celular, com reflexos no quadro hematológico. Dentre esses reflexos, uma das mais importantes e constantes alterações hematológicas é a anemia, que se deve, também, à destruição dos eritrócitos no baço. Ocorre, ainda, leucopenia, e as plaquetas também estão diminuídas (REY, 2011; NEVES et al, 2012)

2.4.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce é um desafio no Brasil, como em outros países afetados, onde a doença ainda é frequentemente tratada apenas com base na suspeita clínica. Na maioria dos infectados com manifestações assintomática ou oligossintomáticas, a LV, pode ser detectada, inicialmente, com anticorpos anti-leishmania (EVANS *et al.*, 1990). Nos indivíduos que evoluem para LV sintomática, os anticorpos anti-Leishmania sobem para altos títulos, caindo apenas após tratamento bem sucedido (JERONIMO *et al.*, 2000).

Os antígenos extraídos das leishmanias apresentam bastante identidade entre si. Todavia, estudos com *immunoblottings* tem identificado antígenos capazes de distinguir anticorpos produzidos por diferentes espécies de leishmanias. Por exemplo, antígenos de *L. chagasi* entre 62 e 66 kDa são reconhecidos por soros de pacientes portadores de leishmaniose cutânea mucosa ou visceral indistintamente (FERREIRA e ÁVILA, 2001).

Para o diagnóstico laboratorial da leishmaniose humana dispõe-se de vários métodos, porém nenhum apresenta 100% de acurácia. O diagnóstico laboratorial da leishmaniose apresenta-se ainda como um desafio, mesmo com advento da técnica de biologia molecular não se conseguiu alcançar 100% de sensibilidade e especificidade. Hoje, a pesquisa se encaminha não só nesta área, mas também ao desenvolvimento de testes imunocromatográficos para o diagnóstico, e dependendo dos antígenos utilizados poderá no futuro distinguir entre infecção ativa de outras condições (SRIVASTAVA *et al.*, 2011).

Diante disso, deve-se utilizar os métodos clínicos associados aos métodos laboratoriais para a construção diagnóstica da LV. O diagnóstico laboratorial é

composto por três grupos de exames: parasitológicos (demonstração direta do parasito e cultivo), imunológicos (testes sorológicos, intradérmicos e detecção de antígenos por sondas de DNA e PCR) e exames complementares (hematológicos e bioquímicos).

O protocolo de diagnóstico atual do ministério da saúde preconiza o exame parasitológico como padrão-ouro e a RIFI positiva >1:80 como método também aceitável, desde que sempre acompanhados de quadro clínico compatível e excluídos outros diagnósticos (SANTA CATARINA, 2010).

Na presença de dados clínicos e laboratoriais, um teste sorológico reagente, reforça o diagnóstico de leishmaniose visceral. Aceita-se como positivas diluições a partir de 1:80. Nos títulos iguais a 1:40, recomenda-se a solicitação de uma nova amostra em 30 dias. Mas outra possibilidade em estudo pelo Ministério da Saúde é a realização de teste imunoenzimático (ELISA, que devido à baixa especificidade, não deve ser utilizado como método diagnóstico único, a menos que utilize a proteína recombinante rK39) (BRASIL, 2013).

2.4.3 TRATAMENTO

No Brasil, para o tratamento vem sendo utilizado os antimoniais pentavalentes e o comercializado é o antimoniato N-metil glucamina (Glucantime®) como fármaco de 1ª escolha, e a anfotericina B e derivados como fármacos de segunda escolha, como preconiza o MS. Alguns cuidados devem ser observados, antes de se iniciar o tratamento: avaliação e estabilização das condições clínicas e comorbidades presentes no diagnóstico da leishmaniose visceral, além da realização do eletrocardiograma (ECG) (BRASIL, 2011a).

No tratamento de leishmaniose cutânea, mucocutânea e visceral, o antimoniato N-metil glucamina é especialmente eficaz. O medicamento provoca regressão rápida das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como provoca a esterilização do parasita (RATH *et al.*, 2003)

O Glucantime® é contraindicado em pacientes que fazem uso de beta-bloqueadores e fármaco antiarrítmicos, com insuficiência renal ou hepática, em mulheres grávidas nos dois primeiros trimestres de gestação. Não há contraindicações absolutas ao uso da anfotericina B; entretanto, complicações renais são as complicações mais importantes (BRASIL, 2013).

2.5 FATORES ASSOCIADOS AO MAIOR DE RISCO DE ÓBITO E LETALIDADE

No Brasil, diretrizes para o gerenciamento da forma grave de LV têm sido desenvolvidas, mas as taxas de mortalidade continuam altas. Para o MS, deve ser considerado grave todo paciente de LV com idade inferior a 6 meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, comorbidades ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica) (BRASIL, 2006).

Baseada na classificação do grau de recomendação, fundamentada nos centros de medicina baseada em evidências do National Health Service da Inglaterra, tem-se a definição dos fatores de risco associados ao óbito por LV, que como consta em Brasil (2011a), apresenta sua classificação da seguinte forma:

Nível A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

Nível B: estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

Nível C: relatos de casos estudos não controlados.

Nível D: opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Fatores associados	Nível de evidência (referência)
Idade inferior a 1 ano	B (1)
Idade superior a 40 anos	B (1)
Infecção bacteriana	B (1, 2, 3, 4, 5)
Recidiva ou reativação da LV	D
Presença de diarreia ou vômitos	B (1, 4, 6)
Edema	B (1)
Febre a mais de 60 dias	B (7, 8)
Icterícia	B (1,4)
Fenômenos hemorrágicos	B (1, 5, 9, 10)
Sinais de toxemia	B (1)
Desnutrição grau III (marasmo/kwashiorkor)	C (1, 4)
Comorbidades	B (1, 4)
Leucócitos < 1.000/mm ³ e > 7.000/mm ³	D (1)
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	D (3)
Plaquetas < 50.000/mm ³	B (1)
Hemoglobina ≤ 7,0 g/dL	B (1, 4, 7, 9)
Creatinina sérica acima do valor de referência para a idade	D
Atividade de protrombina < 70% ou INR >1,14	D (5)
Bilirrubina acima do valor de referência	B (1, 8)
Enzimas hepáticas (ALT/AST) acima de cinco vezes o maior valor de referência	D (5)
Albumina < 2,5 g/dL	D (7)

Nota: ¹ Referências – 1) COSTA, 2007; 2) GUERREIRO et al., 1985; 3) ANDRADE, 1990; 4) SANTOS e COSTA, 2002; 5) QUEIROZ et al., 2004; 6) SEAMAN et al., 1996; 7) ABDELMOULA, 2003; 8) WERNECK et al., 2003; 9) HASHIM et al., 1994; 10) COLLIN, 2004.

Figura 3. Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral e o nível de evidência.

Fonte: SVS/MS

De acordo com as Normas e Manuais Técnicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a), o primeiro sistema de prognóstico construído a partir de um estudo prospectivo, com as informações referentes a 883 pacientes de Teresina-PI, no Brasil, entre 2005 a 2008, não se mostrou eficiente para prever a morte, principalmente em crianças com menos de 2 anos de idade. Dessa forma, reconstruiu-se o modelo, dividindo as informações em dois grupos de idades: crianças com 2 anos ou menos e pacientes com mais de 2 anos. Ao serem validados, esses dois novos modelos mostraram melhora significativa do poder de predição de morte.

Segundo um estudo de caso-controle realizado por Werneck *et al.* (2003), anemia intensa, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia foram fatores de risco de morte. Em outra análise, Costa *et al.* (2007) descreveram que pessoas com idade inferior a 1 ano e superior a 40 anos, com dispneia, icterícia, reação neutrofílica, plaquetopenia, infecções, sangramentos, HIV/AIDS, sepse e hemotransfusões apresentavam maior chance de óbito por LV.

No Brasil, a letalidade da LV é alta e poucos estudos têm abordado fatores prognósticos. Um estudo de coorte histórica projetado para investigar os fatores prognósticos para morte por LV em Belo Horizonte identificou pacientes vulneráveis que estão em maior risco de morte por VL e que se beneficiariam de avaliação prévia inicial do prognóstico. Assim, o conhecimento sobre os fatores associados com a morte pode contribuir para o manejo clínico e para a redução das mortes por LV (DE ARAÚJO *et al.*, 2012).

Em um estudo de Costa *et al.*, 2010, na análise univariada, o risco de morte era maior entre as crianças com menos de 1 ano e entre os pacientes com mais de 40 anos de idade. Os seguintes fatores foram associados à morte: vômitos, diarreia, dificuldade respiratória (dispnéia e estertores pulmonar), edema, anemia grave, comprometimento hepático (icterícia e elevação aminotransferase alanina), síndromes renais (insuficiência renal e proteinúria), anormalidades na contagem de neutrófilos, trombocitopenia grave, baixa albumina sérica, alta carga parasitária na medula óssea, a história de qualquer sinal de hemorragia, infecção bacteriana e HIV/AIDS. Na análise multivariada, os fatores associados à morte por LV foram a idade < 1 ano de idade, idade > 40 anos, vômito, história de sangramento, dispnéia, icterícia, edema, infecção por HIV, leucócitos $\geq 7000/\text{mm}^3$, neutrófilos < 10% e > 70%.

Coura-Vital *et al.* (2014) realizaram o primeiro estudo nacional de fatores prognósticos da morte de LV no Brasil. A partir dos fatores prognósticos encontrados, um sistema de pontuação prognóstico para morte por LV foi desenvolvido e validado. Com esse sistema de pontuação, no momento da suspeita clínica de LV, a morte foi prevista de forma confiável pela presença de esplenomegalia, edema, fraqueza, sangramento, icterícia, idade (1 ano ou mais jovens e mais velhos que 19 anos de idade), *Leishmania* co-infecção-HIV, e presença de infecção bacteriana. De acordo com o ponto de vista clínico e o sistema de pontuação preditivo proposto, um paciente com uma pontuação de 4 ou mais deve ter vigilância máxima e atenção,

porque esta pontuação apresenta um risco de morte de aproximadamente 4,5% ou mais. Um paciente com uma pontuação de 0 ou 1 tem um baixo risco de morte (<1,1%), indicando que o tratamento ambulatorial é potencialmente seguro. Os pacientes com uma pontuação de 2 ou 3 têm um risco inferior a 3,2%, o que pode indicar tratamento durante uma curta estadia no hospital ou em regime de ambulatório. Uma pontuação de 4 mostraram alto valor preditivo negativo, confirmando que pacientes com uma pontuação inferior a 4 têm pouca chance de morte por LV. O valor preditivo positivo foi baixo devido ao baixo ponto de corte.

3. JUSTIFICATIVA

A LV encontra-se em rápida expansão territorial, acometendo indivíduos de diferentes faixas etárias, mesmo com os esforços no controle de vetores e reservatórios (GÓES e JERALDO, 2013). No início de 1980, Teresina, capital do estado do Piauí, foi sede da primeira epidemia de LV em ambiente urbano no Brasil. A distribuição geográfica do processo epidêmico e seu início, concomitante com secas recorrentes no interior do estado do Piauí acompanhadas de emigração de pessoas e animais domésticos de regiões endêmicas, sugere que a migração desencadeou esta epidemia (COSTA, PEREIRA e ARAÚJO, 1990).

A LV exige alta demanda por serviços hospitalares e dos serviços públicos. Quando não diagnosticada e não tratada em tempo hábil, a doença apresenta uma elevada letalidade. Essa letalidade, nos últimos anos, vem aumentando progressivamente no Brasil, passando de 3,4%, em 1994, para 5,7%, em 2009, o que representou incremento de 67,6% (BRASIL, 2011a). No estado do Piauí, no período de 2007 a 2012, ocorreram 134 óbitos por leishmaniose visceral (SINAN-NET).

O conhecimento dos fatores associados ao óbito por LV pode melhorar a compreensão sobre os mecanismos envolvidos na evolução clínica da doença. Além disso, diante a escassez de estudos sobre fatores prognósticos para identificação de pacientes com maior risco de morte por LV, que representam uma ferramenta potencial para a prática clínica, torna-se necessário o levantamento de evidências científicas, para que seja possível essa identificação, de forma a contribuir para a instauração de manejos clínicos e condutas terapêuticas mais eficazes.

Bem como, pode ser útil também, para profissionais de saúde e as autoridades sanitárias na determinação de melhores estratégias para tratamento de LV, e para a formulação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas mais adequadas.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

- Identificar os fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral em pacientes de um hospital público de referência, do estado do Piauí.

4.2 Específicos

- Relatar o número de pacientes internados e de óbitos durante o período de estudo;
- Investigar características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes internados por LV;
- Avaliar as associações entre o óbito e as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes internados por LV, identificando os principais fatores associados ao óbito por LV depois de controlado o efeito das variáveis potencialmente confundidoras, através de análise multivariável.

5.METODOLOGIA

5.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo caso-controle realizado em um hospital público de referência para doenças infecciosas e parasitárias, o Instituto de doenças tropicais Nathan Portela – IDTNP, localizado no município de Teresina do estado do Piauí. O banco de dados desse estudo foi baseado em dados secundários, onde foram avaliados prontuários médicos do IDTNP e as fichas de notificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN do setor de Vigilância em Saúde da Fundação Municipal de Saúde de Teresina, do período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Para estudo caso-controle, os cálculos para escolha do tamanho amostral levam em consideração basicamente os seguintes parâmetros:

- 1) A magnitude mínima do odds ratio que se quer detectar como significativa (OR=2,0)
- 2) A proporção de controles expostos a determinados fatores de risco (20% a 30%)
- 3) Poder estatístico do estudo para detectar um OR > 2,0 (usou-se 80%, mínimo utilizado)
- 4) Número de controles para cada caso (1:1 - mesmo número de casos e controles - e 1:2 - o dobro de controles para cada caso)
- 5) Significância estatística (5%)

Dessa forma, e diante alguns problemas no setor de arquivamento dos prontuários do hospital, o modelo escolhido foi com 1:2 - o dobro de controles para cada caso - e 30% de controles expostos.

Para escolha desses prontuários foi feito uma amostragem estratificada por cada ano analisado. Os controles foram sorteados, por cada ano avaliado, proporcionalmente a quantidade de prontuários de óbitos encontrados, da seguinte maneira (53 casos e 106 controles):

ANO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	TOTAL
PRONT. ÓBITOS	7	6	6	9	6	9	7	9	59
EXCLUSÃO	2			2		1	1		6
CASOS	5	6	6	7	6	8	6	9	53
CONTROLES	10	12	12	14	12	16	12	18	106
TOTAL ESTUDADOS	15	18	18	21	18	24	18	27	159

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

Fizeram parte da amostragem os pacientes considerados casos confirmados de LV, conforme os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, no Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral (BRASIL, 2013). São estes:

- 1) Critério clínico laboratorial: a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios:
 - Encontro do parasito nos exames parasitológicos direto ou cultura.
 - Reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos.
 - Testes imunocromatográficos, comumente conhecidos como teste rápido, que utilizam antígenos recombinantes.
- 2) Critério clínico epidemiológico: pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LV, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

5.3 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

A coleta de dados foi realizada em um formulário estruturado com as variáveis do estudo (ANEXO I). As variáveis analisadas no presente estudo foram sexo e idade do paciente, procedência, manifestações clínicas (sinais e sintomas) na admissão, dados laboratoriais, comorbidades e dias de evolução da doença. Na pesquisa de portadores de HIV, pacientes não testados foram considerados negativos. Com base em outros estudos, variáveis como escolaridade, etnia, peso, ocupação, a data de início do tratamento e recidiva não serão incluídas por apresentarem altos níveis de informação em falta. Os dados obtidos com análise dos prontuários médicos e das fichas de notificação de LV foram combinados, a fim de criar uma base de dados única e consistente.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando os programas MICROSOFT EXCEL e SPSS STATISTICS 22 para Windows. As associações entre os fatores de risco e o óbito foram expressas em odds ratio (OR) e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Na análise univariada foram identificadas as variáveis em associação com o desfecho (óbito) com *p*-valor <0,10, e estas foram incluídas em um modelo de regressão logística para análise multivariada, através de um procedimento de seleção para trás, passo-a-passo, e permaneceram no modelo final, as variáveis com associação significativa ao nível de 5%.

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi apreciado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – CEP/ENSP da Fundação Oswaldo Cruz e aprovado sob o parecer nº 889.479 e CAAE 37470714.7.0000.5240

Não houve riscos e danos inerentes aos sujeitos do estudo, pois foram realizadas análises de dados secundários de LV. Por se tratar de bancos de dados nominais, foram adotadas medidas para garantir a não divulgação de dados pessoais, reiterando o anonimato dos indivíduos, em consonância com a Resolução 196/96 do MS, que regulamenta as pesquisas em seres humanos, evitando danos de qualquer natureza aos envolvidos.

As autorizações para utilização dos bancos de dados de LV foram obtidas junto ao Diretor Geral do Instituto de doenças tropicais Nathan Portela e ao Presidente da Fundação Municipal de Saúde de Teresina por meio de ofício.

Para garantir o sigilo e a confidencialidade das informações, os bancos de dados foram mantidos sob a guarda da pesquisadora principal, como consta nos termos de compromisso para utilização de banco de dados e prontuários. Os bancos de dados dos prontuários e das fichas de notificação foram protegidos por senha e de utilização exclusiva nessa pesquisa.

Os benefícios desse estudo superam os riscos tendo em vista a importância da ampliação do conhecimento acerca da gravidade clínica de LV no Brasil.

6. RESULTADOS

6.1 Descrição da amostra

No período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013 foram internados e notificados 2187 casos de LV no IDTNP. Dentre esses, 177 pacientes foram a óbito. No entanto, devido alguns percalços provenientes do setor SAME (Serviço de Arquivo Médico e de estatística), local de arquivamento dos prontuários médicos, não foi possível a obtenção desse tamanho amostral, já que dos 177 prontuários de óbitos do período a serem analisados, somente 59 prontuários desses óbitos foram encontrados.

Com isso, para que o estudo fosse possível o tamanho amostral foi reduzido. Dentre os 59 óbitos encontrados, somente 53 prontuários preenchem os requisitos para inclusão no estudo. Sendo assim, a proporção adotada foi 1:2, ou seja, 53 casos (pacientes que morreram durante o tratamento hospitalar) e 106 controles (pacientes que se encontravam vivos quando da alta hospitalar).

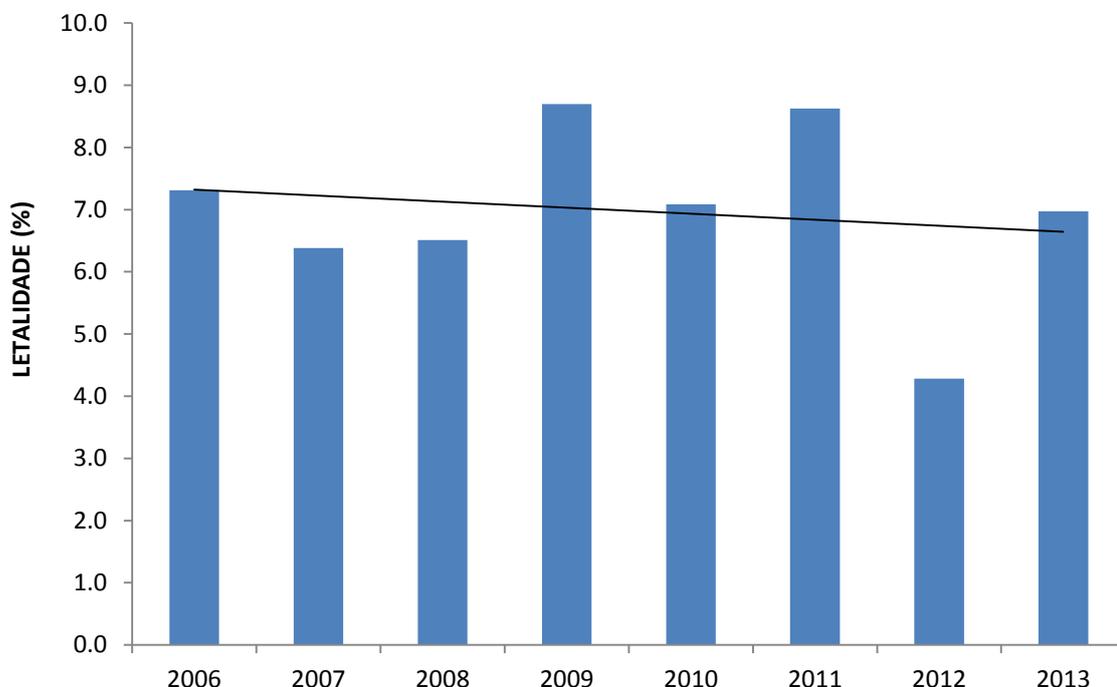
Obteve-se, então, o prontuário de 159 pacientes. A distribuição dos óbitos ao longo dos anos do período da pesquisa está apresentada na Tabela 1. O maior número de óbitos (30), por ano de notificação, dentre os casos confirmados por LV, ocorreu no ano de 2009. A maior letalidade também foi observada em 2009 (8,7%), conforme gráfico 1,

Tabela 1. Distribuição anual de paciente com leishmaniose visceral e óbitos em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Ano de notificação	Pacientes com LV n	Óbitos n	Letalidade %
2006	342	25	7,3
2007	329	21	6,4
2008	384	25	6,5
2009	345	30	8,7
2010	240	17	7,1
2011	255	22	8,6
2012	257	11	4,3
2013	373	26	6,9
TOTAL	2525	177	7,0

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Figura 4. Evolução da letalidade por leishmaniose visceral em um hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.



Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

As características biológicas encontradas nos 159 prontuários avaliados estão apresentadas na Tabela 2. Em relação ao sexo, 63,2% dos pacientes controles, vivos quando da alta hospitalar, eram do sexo masculino e dentre os casos, pacientes que foram a óbito, 60,4% eram do sexo masculino. A idade dos pacientes controles (vivos quando da alta hospitalar) variou entre 5 meses à 71 anos ($n = 106$; media = 18,9 anos). Já a idade dos pacientes casos (foram a óbito) variou de 4 meses à 88 anos ($n = 53$; media = 29,1 anos). Tanto entre pacientes considerados casos como os controles, a faixa etária com maior frequência foi a de menores de 5 anos ($n=40$; 37,7% e $n=17$; 32,1%, respectivamente).

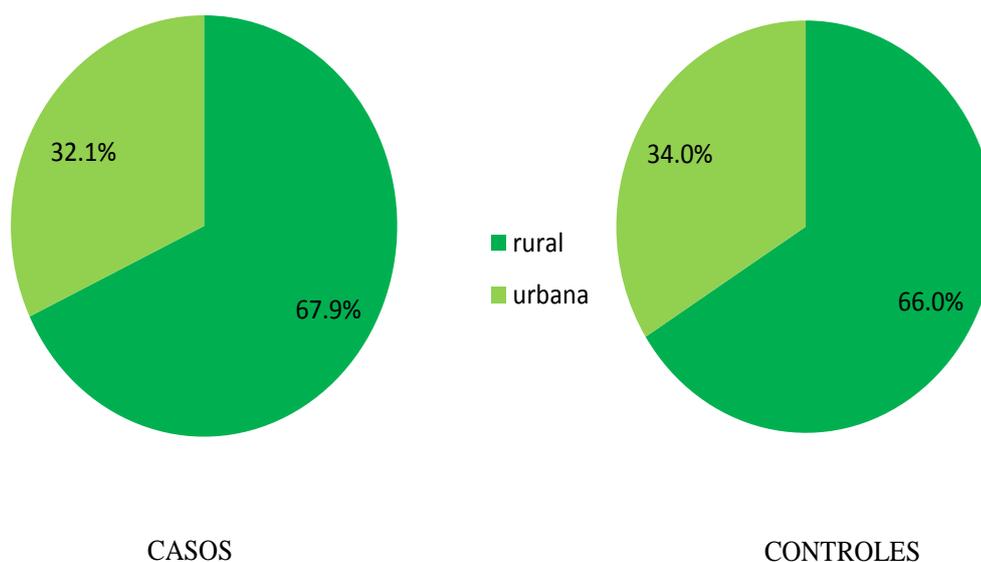
Tabela 2. Distribuição de frequência das características demográficas (sexo e idade) dos pacientes casos e controles de tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Variáveis	Casos	Controles
Sexo		
Masculino	32/53 (60,4%)	67/106(63,2%)
Feminino	21/53 (39,6%)	39/106 (36,8%)
Faixas etárias		
0–4	17/53 (32,1%)	40/106 (37,7%)
5–14	3/53 (5,7%)	16/106 (11,9%)
15–34	12/53 (22,6%)	25/106 (23,6%)
35–59	13/53 (24,5%)	22/106 (20,8%)
≥60	8/53 (15,1%)	3/106 (2,8%)

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Na figura 5, observa-se que cerca de 1/3 dos pacientes, em ambas situações, são procedentes da zona urbana, casos com 32,1% e controles com 34,0%.

Figura 5. Distribuição em relação à procedência de residência dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.



Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Na Tabela 3, estão apresentados os achados dos sinais e sintomas na admissão, registrando-se esplenomegalia, palidez e hepatomegalia como os mais frequentes, entre os casos e controles. Vômitos e diarreia são sintomas clínicos menos característicos da LV mas apresentaram-se com uma frequência maior entre os casos.

Tabela 3. Principais sinais e sintomas na admissão dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Sinais Físicos	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Esplenomegalia	51	96,2	85	80,2
Palidez	51	96,2	91	85,8
Hepatomegalia	42	79,2	59	55,7
Fraqueza	38	71,7	40	37,7
Febre	26	49,1	52	49,1
Emagrecimento	26	49,1	40	37,7
Icterícia	24	45,3	24	22,6
Edema	23	43,4	9	8,5
Fenômenos Hemorrágicos	17	32,1	6	5,7
Disfunção Respiratória	16	30,2	15	14,2
Vômitos	13	24,5	3	2,8
Tosse	10	18,9	10	9,4
Diarreia	10	18,9	3	2,8

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Dentre as variáveis laboratoriais observadas, quantidade de plaquetas menor que 50.000/mm³ (n=23; 43,4%) e anemia grave (n=21; 39,6%) apresentaram uma maior frequência entre os casos (óbitos), entre os controles, as variáveis com maior frequência foram anemia grave (n=32; 30,2%) e quantidade de neutrófilos menor ou igual a 500/mm³(n=26; 24,5%) (Tabela 4).

Tabela 4. Variáveis laboratoriais avaliadas na admissão ou até 48 horas após admissão dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Variáveis Laboratoriais	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Plaquetas < 50.000/mm ³	23	43,4	15	14,2
Anemia grave (Hb* < 7,0)	21	39,6	32	30,2
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	12	22,6	26	24,5
Leucócitos ≤ 1500/mm ³	10	18,9	22	20,8

*Hemoglobina

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP

A tabela 5 mostra que a evolução da doença desde o início dos sintomas até a hospitalização variou de 1 a 290 dias (média de 46,5 dias), sendo que 71,7 % dos casos arrastaram-se com os sintomas por período menor que 60 dias, mas em ambos os grupos a maioria dos pacientes foi internada entre 30 à 59 dias após o início dos sintomas (casos com 28,3% e controle com 33,0%).

Tabela 5. Evolução da doença (início dos sintomas até internação) dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em um hospital público de referência, do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Variáveis	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Evolução da doença (dias)				
< 15	13	24,5	21	19,8
15 – 29	10	18,9	30	28,3
30 – 59	15	28,3	35	33,0
≥ 60	15	28,3	20	18,9
Total	53	100,00	106	100,0

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Com relação às comorbidades presentes na admissão ou até 48 horas após admissão dos pacientes casos e controles tratados por LV, pacientes HIV positivos

representaram 15,1% dos casos e 12,3% dos controles, em relação à pneumonia o percentual foi de 13,2% dos casos e 1,9% dos controles apresentaram essa comorbidade conforme tabela 6.

Tabela 6. Comorbidades presentes na admissão ou até 48 horas após admissão dos pacientes casos e controles tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Comorbidades	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Portadores de HIV	8	15,1	13	12,3
Pneumonia	7	13,2	2	1,9
HAS	5	9,4	1	0,9
Outras	5	9,4	3	2,8

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

6.2 Associação entre as características demográficas, clínicas e laboratoriais e a evolução para o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral.

Com relação ao sexo, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação à evolução para óbito. Quanto à idade, a faixa etária que apresentou associação estatisticamente significativa com o óbito foi a de pacientes com mais de 60 anos, 14,2 vezes mais chance que a faixa etária de 5 a 14 anos (Tabela 7).

Tabela 7. Associação entre as características demográficas (sexo e idade) e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Variáveis	Casos	OR (IC 95%)	p valor
Sexo			
Masculino	32/53 (60,4%)	1,000	-
Feminino	21/53 (39,6%)	1,127 (0,571-2,225)	0,729
Faixas etárias			
0-4	17/53 (32,1%)	2,267 (0,570-9,006)	0,232
5-14	3/53 (5,7%)	1,000	-
15-34	12/53 (22,6%)	2,560 (0,601-10,892)	0,187
35-59	13/53 (24,5%)	3,151 (0,731-13,584)	0,104
≥60	8/53 (15,1%)	14,222 (1,512-133,746)	0,002*

* Associação estatisticamente significativa
Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Quanto à procedência, não se observou diferença estatisticamente significativa com o aumento de chances de evolução para óbito (Tabela 8).

Tabela 8. Associação entre a característica demográfica e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Procedência	Casos	OR (IC 95%)	p valor
Zona rural	36/53 (67,9%)	0,918 (0,453-1,859)	0,812
Zona urbana	17/53 (32,1%)		

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

O comportamento das variáveis clínicas e laboratoriais e o risco de morte estão representados nas tabelas 9, 10, 11 e 12.

Em relação aos principais sintomas observados na admissão dos pacientes, verificou-se não haver associação estatisticamente significativa com os sintomas febre e emagrecimento. Pacientes com presença de vômitos na admissão possui 11,16 vezes mais chance de óbito, enquanto a presença de fenômenos hemorrágicos aumenta em 7,87 vezes. Em relação ao sintoma edema no internamento observou-se uma chance 8,26 vezes maior em relação aos pacientes que não estavam edemaciados na admissão, enquanto os pacientes com diarreia no momento do internamento tiveram 7,98 vezes mais chance de morte com relação aos pacientes que não apresentavam diarreia. (Tabela 9).

Tabela 9. Associação entre os principais sinais e sintomas na admissão e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Sinais e sintomas	Casos	OR (IC 95%)	p valor
Esplenomegalia	51/53 (96,2%)	5,100 (1,095-23,731)	0,021*
Palidez	51/53 (96,2%)	4,203 (0,902-19,585)	0,046*
Hepatomegalia	42/53 (79,3%)	2,847 (1,290-6,284)	0,007*
Fraqueza	38/53 (71,7%)	4,180 (1,960-8,914)	< 0,001*
Febre	26/53 (49,1%)	1,00 (0,515-1,938)	1,000
Emagrecimento	26/53 (49,1%)	1,565 (0,798-3,067)	0,188
Icterícia	24/53 (45,3%)	2,828 (1,364-5,861)	0,003*
Edema	23/53 (43,4%)	8,263 (3,163-21,580)	< 0,001*
Fenômenos Hemorrágicos	17/53 (32,1%)	7,870 (2,676-23,145)	< 0,001*
Disfunção Respiratória	16/53 (30,2%)	2,508 (1,124-5,596)	0,022*
Vômitos	13/53 (24,5%)	11,158 (2,766-45,007)	< 0,001*
Tosse	10/53 (18,9%)	2,233 (0,855-5,825)	0,092*
Diarreia	10/53 (18,9%)	7,984 (1,975-32,276)	<0,001*

* Associação estatisticamente significativa

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP.

Observou-se associação significativa entre a contagem de plaquetas menor que 50.000/mm³ e evolução para óbito, com 4,54 vezes chances de pacientes com

esse quadro evoluírem para o óbito (Tabela 10).

Tabela 10. Associação entre as variáveis laboratoriais e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Sintomas	Casos	OR (IC 95%)	p valor
Plaquetas < 50.000/mm ³	23/50 (46,0%)	4,543 (1,978-10,434)	< 0,001*
Anemia grave (Hb**<7,0)	21/49 (42,9%)	1,617 (0,794-3,291)	0,179
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	12/48 (25,0%)	0,936 (0,422-2,066)	0,870

* Associação estatisticamente significativa /**Hemoglobina

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP

Na Tabela 11, observou-se que a evolução da doença desde o início dos sintomas até internação não apresentou associação estatisticamente significativa com o óbito.

Tabela 11. Associação entre a evolução e o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Variáveis	Casos	OR (IC 95%)	p valor
Evolução da doença (dias)			
< 15	13/53 (24,5%)	1,857 (0,674-5,111)	0,223
15 – 29	10/53 (18,9%)	1,000	-
30 – 59	15/53 (28,3%)	1,285 (0,500-3,303)	0,608
≥ 60	15/35 (28,3%)	2,250 (0,823-6,145)	0,104

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP

Consta na Tabela 12, que a pneumonia e hipertensão arterial sistêmica apresentaram associação estatisticamente significativa, com chance de 7,92 e 10,94 vezes maiores de evolução para óbitos, respectivamente, quando em comparação aos pacientes que não possuíam essas enfermidades no momento da internação, assim como outras comorbidades que apresentaram associação estatística significativa, com 3,58 vezes maior para levar ao óbito.

Tabela 12. Associação entre comorbidades presentes na admissão ou até 48 horas após admissão e evolução para óbitos de pacientes tratados por leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Comorbidades	Casos	OR (IC 95%)	p valor
Portadores de HIV	8/53 (15,1%)	1,272 (0,492-3,300)	0,619
Pneumonia	7/53 (13,2%)	7,913 (1,505-41,586)	0,004*
HAS	5/53 (9,4%)	10,938 (1,175-101,783)	0,008*
Outras	5/53 (9,4%)	3,576 (0,804-15,984)	0,073*

* Associação estatisticamente significativa

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP

6.3 Análise logística dos fatores de risco para o óbito de pacientes tratados por leishmaniose visceral.

Com o intuito de avaliar o efeito conjunto dos vários fatores de risco para óbito por LV foi construído um modelo logístico multivariado envolvendo aqueles fatores que, na análise univariada, apresentaram-se associados ao óbito com um valor $p \leq 0,10$ (idade > 60 anos, vômitos, edema, diarreia, fenômenos hemorrágicos, esplenomegalia, fraqueza, icterícia, disfunção respiratória, tosse, plaquetas < 50.000/mm³, pneumonia e HAS). No modelo final ajustado (Tabela 13) permaneceram como fatores de risco para o óbito por LV: sexo, idade, dias de evolução, vômitos, edema, diarreia, plaquetas < 50.000/mm³, icterícia, esplenomegalia e pneumonia.

Tabela 13. Modelo logístico multivariado para o risco de óbito de pacientes com leishmaniose visceral em hospital público de referência do estado do Piauí, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2013.

Variáveis	OR (IC 95%)	p valor
Sexo	1,385 (0,432-4,442)	0,583
Faixas etárias		
0-4	1,028 (0,131-8,016)	0,979
15-34	3,958 (0,443-35,350)	0,218
35-59	8,743 (0,958-79,775)	0,055
≥60	29,873 (2,302-387,653)	0,009
Dias de evolução		
< 15	0,679 (0,146-3,154)	0,621
30 - 59	1,303 (0,309-5,495)	0,718
≥60	1,155 (0,233-5,717)	0,860
Vômitos	7,100 (1,305-38,642)	0,023*
Edema	7,623 (2,238-25,959)	0,001*
Diarreia	7,509 (1,152-48,952)	0,035*
plaquetas < 50.000/mm ³	3,760 (1,070-13,204)	0,039*
Icterícia	3,719 (1,236 - 11,190)	0,019*
Esplenomegalia	9,977 (1,209-82,348)	0,033*
Pneumonia	8,099 (1,015-64,636)	0,048*

* Associação estatisticamente significativa

Fonte: Pesquisa SAME/IDTNP

7. DISCUSSÕES

No Instituto de Doenças Tropicais “Dr. Nathan Portela” - IDTNP, de janeiro de 2006 a dezembro de 2013, foram internados 2525 pacientes de LV, uma média de 315,6 internações por ano, correspondendo a 12,5% das internações por LV do Brasil, de acordo com Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) do Ministério da Saúde.

Dentre estes pacientes internados, 177 pacientes foram a óbito, perfazendo uma letalidade de 7,0%. Essa letalidade encontra-se não só acima da média nacional que segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação foi de 6,2 % para o período de 2006 a 2013, como também em comparação a outros estudos, tais como Silva *et al.* (2008) em São Luís-MA (3,7%) e Oliveira *et al.* (2010) em Mato Grosso do Sul (6,6%). Porém, estudos como de Leite e Araújo (2013) em Mossoró (11,4%) e Goes *et al.* (2014) em Aracaju-SE (7,8%) apresentaram letalidade superior à observada neste estudo.

Apesar de a literatura retratar as principais causas imediatas de óbito por LV, segundo Alvarenga *et al.* (2010), as altas letalidades observadas no período de estudo indica que estas causas estão persistindo ao longo dos anos. Uma possível explicação para essas elevadas letalidades seria o fato deste ser a única instituição de referência para a doença no estado e que, provavelmente, oferece assistência aos casos de maior gravidade potencial. No entanto, não se pode descartar a hipótese de uma inadequada assistência aos pacientes na rede básica de saúde, já que detectou-se que 53,5% dos pacientes só foram encaminhados ao hospital de referência com mais de 30 dias do início dos sintomas. Deve-se levar em consideração, também, as dificuldades dos municípios no que se refere ao diagnóstico, tratamento e notificação da LV, o que demonstra a real necessidade de integração entre assistência médica e ações de vigilância e controle para os pacientes com LV.

Importante ressaltar que, as reais letalidades podem estar subestimadas, pois os óbitos verificados foram aqueles ocorridos no hospital, sendo plausível que alguns pacientes que receberam alta ainda no transcorrer do tratamento e possam ter ido a óbito posteriormente por motivos associados a doença. Esta possibilidade pode também ter influenciado os resultados referentes à identificação de fatores de risco para o óbito nesta pesquisa, uma vez que os pacientes considerados controles

foram os pacientes vivos quando da alta hospitalar, não sendo avaliados após saída do hospital. Assim, alguns destes controles que recebem alta e não retornam podem ter ido a óbito por complicação da doença, o que pode representar um viés de classificação que poderia contribuir para a subestimação das medidas de associação estimadas.

Observou-se um predomínio de LV no sexo masculino dentre os pacientes casos e controles, como observado por outros autores. Leite e Araújo (2013), em um estudo realizado no município de Mossoró, observaram que dos pacientes que evoluíram para o óbito, 61,1% eram do sexo masculino e 38,9% do feminino. Já Góes e Jeraldo (2013) encontraram, em um estudo realizado em Aracaju, um predomínio da doença no sexo masculino (71,5%). É fato bastante conhecido a suscetibilidade humana a LV e que pode atingir ambos os sexos (ALVARENGA *et al.*, 2010; ALBUQUERQUE *et al.*, 2009). No entanto, mesmo considerando a ocorrência de LV em ambos os sexos, a idiosincrasia do sexo masculino perante a LV tem sido imputada singularmente a fatores comportamentais, tendo em vista que durante suas atividades laborais ou de lazer, maior parte do seu corpo fica exposta a picada dos vetor, pois os homens, nas regiões de clima tropical devido a elevada temperatura, possuem o hábito de não usarem camisas. Outra possível associação dessa susceptibilidade masculina é com fatores genéticos (COSTA, *et al.*, 1990). Em um estudo realizado por Gomes (2011), com participantes do sexo masculino oriundos de 543 famílias nucleares, provenientes de diversas áreas endêmicas, constatou-se que três regiões do genoma estão em ligação genética com fenótipos de susceptibilidade (9p21) e resistência (15q26 e 19q13.3) à LV.

Em uma revisão sistemática realizada por Belo *et al.* (2014), observou-se que na maioria dos estudos revisados, crianças com menos de cinco anos (especialmente as menores de um ano) e adultos acima de 40 anos (principalmente os com idade superior a 50 anos) são mais propensos a ter um curso clínico com evolução para o óbito. No estudo em discussão, tanto entre os pacientes casos e os controles, a faixa etária com maior frequência foi a de menores de 5 anos, estando condizente com a literatura. Segundo Brasil (2013), a questão das crianças serem mais suscetíveis à LV deve-se, além de uma maior exposição ao vetor na região peridomiciliar, ao estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição, muitas vezes presente nas áreas endêmicas.

No estudo de Pontes *et al.* (2011), outro fator de risco foi tomar banho ao ar livre. Já Caldas *et al.*, (2001) observaram que 69% das crianças realizavam as necessidades fisiológicas fora da casa (quintal ou mato) e mais de dois terços tomavam banho no quintal. Observou, também, que 81% brincavam ao redor da casa ao entardecer. Todavia, em estudo realizado em São Luís (MA) em 1.016 menores de 16 anos, sobre os fatores de risco para infecção (anticorpos anti-leishmania), Bezerra *et al.* (2002) observaram que o grau de instrução dos pais é fator de proteção contra a infecção por LV.

Pode-se observar que cerca de 1/3 dos pacientes, em ambas situações, são procedentes da zona urbana, casos com 32,1% e controles com 34,0%, o que demonstra o processo de periurbanização e urbanização da LV, tendo em vista que tradicionalmente a LV é uma doença rural, mas atualmente está ocorrendo uma mudança em seus padrões e este assunto é tema de discussão na literatura. Conforme Barreto *et al.*, (2011), nas últimas décadas, as alterações ambientais e a mobilidade de populações humanas oriundas de regiões endêmicas contribuíram para a expansão das áreas de transmissão de doenças, fazendo com que doenças anteriormente restritas a áreas rurais, apareçam nas cidades, como é o caso da LV. Acredita-se que este fenômeno resulte, também, do aumento da interação e mobilização de reservatórios silvestres e cães infectados para áreas sem transmissão, além da facilidade de adaptação do *Lutzomyia longipalpis* ao ambiente peridomiciliar (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008). Todavia, há quem veja esse fenômeno de outra forma, Moreira Jr *et al.* (2006), em um estudo em diferentes bairros da Cidade de Jequié-BA, definidos como de alto e baixo risco, concluíram que a discrepância entre a incidência de LV nos bairros estudados sugere que a ruralização da periferia da cidade favorece a ocorrência de LV e não que o calazar esteja se urbanizando. De toda forma, no presente estudo, os percentuais de pacientes casos e pacientes controles procedentes da zona rural ainda se encontram maiores que os dos pacientes com procedência urbana.

A forma visceral da leishmaniose tem como primeiro sintoma uma febre baixa recorrente, é o sintoma mais notável devido a sua característica irregular ou remitente. Esta febre persiste durante todo o curso da infecção da doença, com dois ou três picos diários. A esplenomegalia, também, é uma manifestação importante do decorrer do quadro clínico de LV e costuma ser em maior escala que a hepatomegalia, a qual, por sua vez, também persiste nos achados clínicos.

Importante ressaltar, ainda, o aumento generalizado dos linfonodos, além de uma série de manifestações que se apresentam à medida que os órgãos são acometidos, desencadeando alterações de ordem fisiológica e histopatológica, as quais se agravam com o decorrer da doença (REY, 2011; NEVES *et al.*, 2012). No tocante aos principais sinais e sintomas no momento da admissão apresentados pelos pacientes, no período analisado, as variáveis avaliadas estão em consonância com as observadas na literatura (OLIVEIRA *et al.*, 2010; ALVARENGA, *et al.*, 2010; ARAÚJO *et al.*, 2012; COURA-VITAL *et al.*, 2014). Esplenomegalia, palidez, hepatomegalia, fraqueza e febre, sintomas típicos da doença, foram os cinco mais frequentes, entre os pacientes casos e os controles. Os pacientes apresentaram ainda outros sintomas que quando associados podem ser sugestivos de um mau prognóstico, que são: emagrecimento, icterícia, edema, fenômenos hemorrágicos, disfunção respiratória, vômitos, tosse e diarreia. Resultados semelhantes foram encontrados por Góes *et al.* (2014), onde as manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (96,1%); esplenomegalia (89,1%); hepatomegalia (79,7%); fraqueza (82,0%), emagrecimento (77,3%), icterícia (18,1%) e hemorragias (15,6%). Diante disso, observa-se que realmente os sinais e sintomas da LV se apresentam de forma semelhante na maioria dos pacientes.

Para Mahajan e Marwaha (2007), o comprometimento hematológico é frequente em LV, onde a anormalidade mais comum é a pancitopenia, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia. Com isso, o paciente pode ter complicações sérias e evoluir para óbito. Dentre as variáveis laboratoriais, observadas na admissão ou até 48 horas após esta em nossos relatos, o número de plaquetas menor que $50.000/\text{mm}^3$, foi a mais frequente entre os pacientes que evoluíram para óbito. Dados que corroboram com a literatura (SHEIKHAN, 2004; VARMA e NASEEM, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2012; PRAZERES *et al.*, 2013). Prazeres *et al.* (2013), em seu estudo descritivo, realizado em Fortaleza, constataram que todos os pacientes com LV de sua avaliação apresentaram plaquetopenia. Já com relação a variável anemia grave, valores de hemoglobina menores que 7,0 g/dl, esta foi a mais frequente entre os pacientes sobreviventes, dado observado, também, por outros autores conforme revisão realizada por Varma e Naseem (2010) onde níveis de hemoglobina de 7-10g/dl é uma característica frequente e clinicamente significativa na LV e a causa de anemia observada é multifatorial, uma combinação de fatores: sequestro e destruição das hemácias no

baço, bloqueio de produção na medula, mecanismos imunológicos e alterações na permeabilidade da membrana de hemácias. Portanto, fica clara a relevância do monitoramento e compreensão adequadas das alterações nos parâmetros hematológicos.

Na análise em questão, a evolução da doença, desde os primeiros sintomas até internação variou de 1 a 290 dias (média de 46,5 dias), sendo que 78,0% dos pacientes que evoluíram para óbito permaneceram com os sintomas por período menor que 60 dias e cinco pacientes morreram no dia da hospitalização. Resultados um pouco acima do observado na literatura (OLIVEIRA *et al.*, 2010; BRASIL, 2011; LEITE e ARAÚJO, 2013). Esses dados podem ter sofrido viés de lembrança por parte do paciente já que ele ou seu acompanhante fornecem essas informações no momento da admissão, como podem ser explicados também por uma investigação clínica inadequada pelos profissionais de saúde. Conforme Rey (2011), o período longo de duração da doença tem sido apresentado como um dos fatores de risco para o óbito.

Em nossa casuística, foram encontradas algumas comorbidades nos pacientes, como pneumonia, hipertensão, portadores de HIV, além de casos de alcoolismo, diabetes melito e cardiopatias. Das comorbidades presentes na admissão ou até 48 horas após admissão dos pacientes, portadores de HIV foi a comorbidade mais frequente, 15,1% dos casos e 12,3% dos controles. Esses dados encontram-se acima do que tem sido observado em alguns países endêmicos, que seria de 2 a 9% e em relação ao estudo realizado por Góes *et al.* (2014) no município de Aracaju, de 4,6%, onde relatam que da mesma forma que a LV tem passado pelo processo de urbanização, o HIV tem se interiorizado, sendo inevitável o encontro dessas duas endemias. Com efeito direto na ampliação das áreas de ocorrência da LV, a dispersão da infecção pelo HIV, acaba por alterar a epidemiologia da LV. A coexistência dessas duas doenças faz com que ambas se tornem mais graves. Nas áreas endêmicas para LV, a aids aumenta o risco da doença de 100 a 1000 vezes e a LV acelera o surgimento de SIDA em pessoas infectadas com o HIV, levando à imunossupressão cumulativa e estimulando a replicação do vírus (WHO, 2010; BORGES, *et al.*, 1999 *apud* GOMES, 2012).

Em estudo caso-controle desenvolvido em Teresina, realizado por Werneck *et al.* (2003) observaram que a presença de infecções bacterianas é conhecida por ser uma importante causa de morte entre os indivíduos infectados por LV. Na presente

análise (Tabela 6), a pneumonia estava presente em 13,2% dos pacientes que foram a óbito e em 1,9% dos que sobreviventes, resultados semelhantes foram observados no estudo de Araújo *et al.* (2012), onde 17,1% dos pacientes que morreram apresentaram outras infecções associadas e aqueles curados 5,7%. A explicação mais provável para uma alta frequência tal de co-infecção é de que todos os pacientes estudados foram hospitalizados e puderam ser avaliadas no momento da admissão e ao longo da internação, além de frequentemente serem pacientes neutropênicos, com isso, apresentam reduzida resposta inflamatória e estão em maior risco de outras infecções. Este tipo de mecanismo fisiopatológico pode explicar a inclusão de outras infecções entre os fatores prognósticos para morte por LV (ARAÚJO *et al.*, 2012).

Analisando a associação entre as características biológicas, sexo e idade, e a evolução para o óbito de pacientes tratados por LV no estudo em questão, com relação ao sexo, mesmo com uma maior quantidade de óbitos entre os homens, não se observou uma associação estatisticamente significativa em relação a evolução para óbito. Em estudo realizado por Costa *et al.* (2010), sexo também não representou um fator relevante para o óbito por LV. Quanto à idade, a faixa etária que apresentou associação estatisticamente significativa com o óbito foi a de pacientes com mais de 60 anos, 14,2 vezes ($p=0,002$) maior a chance de óbito do que a faixa etária de 5 a 14 anos. Em um estudo de coorte histórica realizado em Belo Horizonte, idade ≥ 60 anos foi considerado fator associado a morte por LV (OR = 3,1) (ARAÚJO *et al.*, 2012). Belo *et al.* (2014), a partir de sua revisão sistemática, sugerem que esta associação se deve à maior suscetibilidade dos idosos à comorbidades, como doenças cardiovasculares e baixa resistência imunológica, que podem aumentar o risco de morte.

Quanto à característica demográfica, em relação à procedência urbana ou rural, não se observou diferença estatisticamente significativa com o aumento de chances de evolução para óbito por LV. Talvez, devêssemos esperar que houvesse uma associação, já que existem dificuldades no atendimento e escassez de métodos laboratoriais nas regiões da zona rural, e que o único hospital de referência fica na capital do estado. Os dados encontrados neste estudo corroboram com achados de Queiroz (2002) que observou que apesar dos pacientes residirem longe do centro de saúde, pela demora na investigação dos sinais e sintomas e mesmo com as

dificuldades de diagnóstico e tratamento da zona rural, isso não influencia no desfecho.

Com os resultados da análise da associação dos principais sinais e sintomas observados na admissão dos pacientes, observou-se não haver associação estatisticamente significativa com os sintomas febre e emagrecimento. O resultado sobre a variável febre não foi semelhante a um estudo caso-controle, também realizado em Teresina, de Werneck *et al.* (2003) onde a febre por mais de 60 dias foi considerado um fator preditivo para o óbito em pacientes com LV. Com relação ao emagrecimento, este também é citado em estudos clínicos envolvendo pacientes com LV, no estudo de Daher *et al.* (2008) no Brasil, 95% dos pacientes mostraram perda de peso. Essa discordância pode ser explicada tanto pelo fato do paciente estar em uso de medicação para melhora dessa febre (o que não foi investigado) como por um descuido no momento da avaliação do profissional de saúde na admissão desse paciente.

Pacientes com presença de vômitos na admissão apresentaram 11,16 vezes mais chance de evoluir para o óbito, dados mais elevados que os encontrados por alguns autores. Costa (2009), em seu estudo de coorte hospitalar, realizado em Teresina, destacou a presença de vômitos como um dos principais sinais e sintomas associado ao óbito, aumentando em 3,3 vezes a chance de óbito. A avaliação do sinal vômitos é simples e rápida, portanto, deve ser uma prioridade de rotina na prática clínica, já que a presença deste sinal possivelmente é resultado de complicações mais graves. Diante disso, sugerimos ser este um sinal de gravidade clínica no momento da admissão que requer cuidado e investigação imediatos.

A associação de edema com a forma grave de LV pode ser consequência de três mecanismos, de ação conjunta: a) fuga capilar devido à ativação endotelial sistêmica; b) baixa pressão oncótica devido à hipoalbuminemia (característica de reação da fase aguda), e c) aumento da pressão hidrostática conduzida por glomerulonefrite (COSTA *et al.*, 2010). Em nossos relatos, pacientes com sintoma edema no momento da admissão apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o óbito, aumentando em 8,26 vezes a chance de morte em relação aos pacientes que não estavam edemaciados. Na revisão de Belo *et al.* (2014), o edema é considerado um indicador fortemente associado ao óbito. Em um estudo realizado por Queiroz (2002), o edema representou um risco de óbito 3,6 vezes maior em relação às crianças que não foram admitidas com edema. Góes *et al.*

(2014) e Oliveira *et al.* (2010), também identificaram a presença de edema como fator de risco para óbito.

Assim como Belo *et al.* (2014) em sua revisão, identificamos diarreia como como um forte preditor de mortalidade, pacientes com diarreia no momento do internamento tiveram 7,98 vezes mais chance de morte com relação aos pacientes que não apresentavam diarreia (Tabela 9). No entanto, segundo Werneck *et al.* (2003), erroneamente, a presença de melena pode ser confundida com diarreia, no entanto isso não foi analisado em nosso estudo, o que pode ter ocasionado uma superestimação do efeito da diarreia, quando na realidade seria a melena o indicador de risco para o óbito.

Conforme Costa *et al.* (2010), em LV a hemorragia é uma consequência do processo inflamatório presente, onde a trombocitopenia e a disfunção hepática contribuem para tal manifestação. Dessa forma, provavelmente, os fenômenos hemorrágicos são explicados pela deficiência na produção de fatores de coagulação, por parte do fígado, secundária a uma doença sistêmica e a um processo inflamatório presente. A trombocitopenia induzida por interleucinas, também contribuiriam para o desenvolvimento do processo hemorrágico. Na análise em questão, a presença de fenômenos hemorrágicos, também foi um forte fator associado ao óbito, aumentando em 7,87 vezes a chance de morte. A presença de hemorragia é considerada por muitos autores como uma das principais responsáveis por complicações mais graves em pacientes com LV, apresentado uma associação estatisticamente significativa com óbito (COURA-VITAL *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2012; MADALOSSO, *et al.*, 2012; COSTA, *et al.*, 2010; WERNECK, *et al.*, 2003). Assim, a detecção de fenômenos hemorrágicos no momento da admissão ou durante o decurso do tratamento é de extrema importância para a identificação da gravidade da doença.

A esplenomegalia observada em pacientes com LV é consequência da reatividade do sistema reticulo-endotelial e da congestão dos sinusóides. Sua manifestação está relacionada a apresentação da doença, sendo discreta nas formas oligossintomáticas da doença, mais acentuada nas formas agudas e nas formas clássicas esse sinal é bastante expressivo (QUEIROZ, 2002). A esplenomegalia é um sinal clássico de LV que com o avanço da doença pode causar distensão abdominal e dor. Estudos revelam que este sinal possui associação com óbito (DAHER *et al.*, (2008); ROCHA *et al.* (2011); DE ASSIS *et al.*, 2012). Dessa

forma, a pesquisa em questão, encontrou um maior risco de óbito nos pacientes com esplenomegalia, um risco 5,10 vezes de evoluir para óbito.

A fraqueza, é uma das primeiras manifestações clínicas de LV e, também, apresentasse em alguns estudos significativamente associada com a morte. No presente estudo, a fraqueza aumentou em 4,18 vezes as chances de óbito. Conforme Araújo *et al.* (2012), que também observou a fraqueza como um fator preditor de mortalidade, isso deve-se, provavelmente porque o estudo foi baseado nas manifestações clínicas apresentadas em primeira consulta.

Apesar de não ser considerado um dos principais sintomas de LV, o comprometimento hepático tem sido relatado com mais frequência como uma indicação de evolução clínica grave. Em nossa pesquisa, pacientes com icterícia no momento da admissão apresentaram 2,83 mais chances de evoluir para o óbito. No estudo de Araújo *et al.* (2012), a ocorrência de icterícia foi registrado para 27 pacientes, 14 (51,9%) dos quais morreram de LV e a presença de icterícia aumentou as chances de morte em 10,1 vezes. Outros autores identificaram icterícia como fator significativamente associado ao óbito, onde a icterícia no momento da admissão do paciente é sugestiva de disfunção hepática e tem sido identificada como um fator de gravidade, e requer bastante atenção com relação ao tratamento do paciente, pois com o uso do Glucantime, por sua hepatotoxicidade, essa manifestação pode piorar (GÓES *et al.*, 2014; CHAPPIUS *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A disfunção respiratória em nossos resultados aumentou em 2,51 vezes as chances dos pacientes evoluírem para óbito. De acordo com Queiroz (2002), apesar de pouco retratada, acredita-se que a dispnéia seja um importante sintoma na criança com LV, podendo ser resultado de várias afecções clínicas que podem se associar a LV. Em sua análise evidenciou-se dispnéia em 53 (12,3%) dos pacientes no momento da admissão e quando presente representou um risco 4 vezes maior de óbito.

De acordo com Herrejón *et al.* (2005), outro sintoma comumente encontrado é a tosse seca e, em nossa avaliação o paciente que apresentou tosse no momento da admissão apresentou 2,23 vezes mais chances de evoluir para óbito, dados que corroboram com a literatura e comprovam o envolvimento respiratório na LV. Dispnéia e tosse, provavelmente são resultados de adaptações na mecânica respiratória dos pacientes com LV, devido um aumento do volume abdominal

ocasionado pelo aumento dos órgãos em resposta a reprodução do parasita (GONTIJO e MELO, 2004; PEDROSA e ROCHA, 2004; REY *et al.*, 2005). Sendo assim, para que evitar complicações respiratórias, após a infecção por LV, são fundamentais as avaliações funcionais pulmonares, amenizando as chances de uma evolução clínica grave e melhorando a qualidade do tratamento (DA SILVA *et al.*, 2013).

A plaquetopenia (ou trombocitopenia), número de plaquetas menor que $150.000/\text{mm}^3$, é um achado frequente em pacientes com LV e podem chegar a menos de $40.000/\text{mm}^3$ em pacientes considerados graves. Segundo Belo *et al.* (2014), número de plaquetas inferior a 100.000 plaquetas/ mm^3 são indicativos de alto risco de evolução para óbito, apesar de um ponto de corte de 50.000 plaquetas/ mm^3 está associado com um risco ainda mais elevado. A análise de nosso estudo detectou uma associação significativa entre a contagem de plaquetas menor que $50.000/\text{mm}^3$ e evolução para óbito, com 4,54 vezes mais chances de pacientes com esse quadro evoluírem para o óbito. Esse dado corrobora com alguns autores, pois na revisão sistemática de Belo *et al.* (2014), a trombocitopenia apresentou-se como o segundo mais importante fator relacionado ao óbito por LV. Acredita-se que a esplenomegalia, uma das principais manifestações no quadro clínico da LV eleva a quantidade de plaquetas aprisionadas no baço (sequestro esplênico), aumentando a taxa de lise plaquetária, sendo possivelmente, a principal causa de uma baixa contagem de plaquetas (VARMA e NASEEM, 2010). Sendo assim, o ideal é avaliar cada caso em separado e manter uma monitorização rigorosa.

Na presente pesquisa, observou-se que a evolução da doença desde o início dos sintomas até internação não apresentou associação estatisticamente significativa com a morte por LV, achados semelhantes ao estudo de Araújo *et al.* (2012). No entanto, outros estudos mostram a importância de um diagnóstico rápido, pois o longo período de permanência dos sintomas, acarretando um diagnóstico e tratamento tardios dos pacientes com LV, tem sido identificado como fator de risco para morte (OLIVEIRA *et al.*, 2010; KAJAIA *et al.*, 2011).

Estudos mostram que indivíduos infectados por LV com presença de comorbidades (infecção por HIV, doenças hepáticas e renais, cardiopatia, tuberculose e outros problemas não-definidos) possuem uma menor chance de sobrevivência (ALVARENGA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; ARAÚJO e LEITE, 2013), o que confirma os dados encontrados em nossa avaliação, onde pneumonia

e hipertensão arterial sistêmica apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho, com chance de 7,92 e 10,94 vezes maiores de evolução para óbito, respectivamente, quando em comparação aos pacientes que não possuíam essas enfermidades no momento da internação. Apesar de nossa análise ter observado a presença da variável somente na admissão, a presença dessas duas comorbidades representaram uma forte associação com óbito. Este resultado serve de alerta para os cuidados específicos que devem ser realizados durante o tratamento dos pacientes com essas condições.

Para Brasil (2011), no tocante a análise dos fatores que possivelmente estejam associados à morte por LV, as pesquisas são poucas e as publicações até o momento identificaram fatores clínicos e laboratoriais em análise univariada. Todavia, é importante ressaltar, que um fator isoladamente não define a gravidade. Uma parcela considerável dos pacientes com LV apresenta pelo menos um desses fatores e a maioria estão inter-relacionados, daí a importância de uma análise multivariada, para que se encontre fatores comuns que apontem para uma evolução clínica grave. Para Queiroz (2002), uma análise multivariada é importante para identificar os fatores cuja associação persiste depois de controlado o efeito de outros fatores potencialmente confundidores.

Em nossa pesquisa, das variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com o óbito e que após análise multivariada permaneceram no modelo final foram: sexo, idade, dias de evolução, vômitos, edema, diarreia, plaquetas < 50.000/mm³, icterícia, esplenomegalia e pneumonia. As variáveis sexo, idade e dias de evolução da doença, independente do p-valor, permaneceram no modelo, pois são variáveis classicamente consideradas como importantes na determinação do óbito por LV. Apesar de algumas variáveis que apresentam associação com óbito em muitos estudos não tenham permanecido em nosso modelo final, acreditamos que nossos resultados sejam expressivos, pois após um teste de ajuste (teste Hosmer e Lemeshow), nosso modelo apresentou um p-valor > 0,05 (não significativo) que indica bom ajuste do modelo, isto é, que o modelo multivariado se ajusta bem aos dados observados. Este resultado é semelhante ao observado na literatura. Coura-Vital *et al.* (2014) realizaram, no Brasil, um estudo de coorte histórica que compreendeu todos os novos casos de LV registradas no SINAN entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2011. Foi a primeira pesquisa nacional de fatores prognósticos para o óbito por LV no Brasil,

com desenvolvimento e validação de um sistema de pontuação. Com este sistema de pontuação, no momento da suspeita clínica de LV, a morte foi prevista de forma confiável pela presença de esplenomegalia, edema, fraqueza, sangramento, icterícia, idade (1 ano ou mais jovens e mais velhos que 19 anos de idade), *Leishmania* co-infecção -HIV, e presença de infecção bacteriana.

Todavia, algumas limitações do nosso devem ser relatadas. A utilização de dados de forma retrospectiva, baseada no sistema de notificação e em prontuários médicos não informatizados, limitou a avaliação de algumas variáveis. Mesmo com a melhoria nos sistemas de notificação brasileiros nas últimas décadas, algumas fichas não são preenchidas corretamente. Da mesma forma acontece com os prontuários médicos, além da falta de dados, observamos a precariedade no arquivamento desses prontuários, o que dificultou muito a análise. Diante disso, concordamos com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2011), que a melhoria no fluxo de informação é um dos principais desafios no controle das doenças tropicais negligenciadas.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso objetivo maior foi destacar os fatores que colocam em risco a vida dos pacientes com LV, para que no momento da sua hospitalização, possam ser identificados e contribuir para uma condução clínica mais apropriada possível.

Como a maioria dos pacientes avaliados são residentes da zona rural, é muito importante a divulgação dos resultados desse estudo aos responsáveis pela prevenção e controle da LV no estado do Piauí, para que providenciem capacitação e atualização dos profissionais de saúde para o reconhecimento precoce dos diversos sinais e sintomas clínicos da LV, bem como um melhor acompanhamento dos pacientes em nível comunitário em relação ao cumprimento adequado do tratamento. Quanto mais cedo esses fatores forem identificados, mais cedo esses pacientes serão transferidos para o hospital de referência, onde terão melhores condições para o tratamento.

A letalidade observada no hospital de referência estudado, ainda se encontra elevada, assim como o número absoluto de óbitos, demonstrando a necessidade do estabelecimento de medidas para o controle de LV no estado do Piauí. O MS disponibiliza um documento de orientações para o processo de *Pactuação de Diretrizes, Objetivos, Metas e Indicadores de 2013-2015*, onde para LV o Parâmetro Nacional para Referência é: redução de 20% ao ano, nos municípios e regiões com 8 ou mais óbitos e no caso de municípios e regiões com até 7 óbitos, a redução deve ser de 1 óbito em cada município e região.

Os sinais e sintomas da LV são muito variáveis, mas alguns são frequentes na maioria dos pacientes, como hepatoesplenomegalia, fraqueza, palidez e febre. No entanto nossos relatos apresentaram sinais menos característicos da doença com uma associação estatística significativa forte com o óbito, como vômito, edema, diarreia e icterícia o que pode auxiliar na identificação dos pacientes graves, já que estes fatores são menos frequentes na maioria dos casos.

As variáveis laboratoriais poderiam ter sido melhor avaliadas, no entanto, devido a muitos dados faltantes, algumas foram desconsideradas. A plaquetopenia foi a única variável que apresentou associação significativa, demonstrando que realmente precisa-se de monitoramento adequado desta variável, tendo em vista, sua possível relação com os fenômenos hemorrágicos, como relatado na literatura.

Com relação as comorbidades no momento da admissão, a pneumonia, hipertensão arterial sistêmica e outras comorbidades (etilismo, diabetes melito, insuficiência cardíaca) apresentaram associação com óbito. Esse resultado chama a atenção para realização de mais pesquisas com relação a outros tipos de comorbidades associadas ao óbito, pois são escassos os relatos.

Após análise multivariada, as variáveis que permaneceram no modelo final foram sexo, idade, dias de evolução, vômitos, edema, diarreia, plaquetas < 50.000/mm³, icterícia, esplenomegalia e pneumonia, representando um bom modelo para identificação de pacientes com risco de uma evolução clínica para o óbito. São fatores simples de serem identificados no momento da admissão ou até 48 após internação do paciente, acelerando a implantação das condutas clínicas adequadas, melhorando o monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes durante o tratamento. Os dados obtidos podem servir de base para elaboração de escores prognósticos, assim como de protocolos, conforme a realidade local, aprimorando as estratégias clínicas com os pacientes.

9. REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, P. L., *et al.* Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceara, Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. 2009; 26(4):330-3. Disponível em: <http://www.scielo.org/pdf/rpsp/v26n4/v26n4a07.pdf>. Acesso em: 30 de Mai. 2014.

ALENCAR, J. E. Leishmaniose Visceral no Brasil. **Rev. Med. Univ. Fed. Ceará**, v.17/18, p.129-148, 1977.

ALENCAR, J. E.; DIETZE, R.. **Leishmaniose visceral (Calazar)**. In: **Veronesi R. Doenças infecciosas e parasitárias**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 706-17.

ALVAR, J., *et al.* Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS Negl Trop Dis** 7(5): 2012. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0035671&representation=PDF>. Acesso em: 30 de Mai. 2014.

ALVARENGA, D.G., *et al.* Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados a letalidade. **Rev Soc Bras Med Trop** 43: 194-197, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n2/17.pdf>. Acesso em: 24 de ago. 2014.

BARRETO, M. L. *et al.*. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. **The Lancet**, 2011, v. 03: 47-60.

BELO, V. S., *et al.* Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS Negl Trop Dis** 7(4): 2013. Disponível em: <http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pntd.002182&representation=PDF>. Acesso em: 24 de ago. 2014.

BELO, V. S., *et al.* Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis** 8 (7): 2014. Disponível em: <http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pntd.002982&representation=PDF>. Acesso em: 30 de jan. 2015

BEZERRA, G. F. B., *et al.* Estudo dos fatores de risco por anticorpos anti-leishmania em área endêmica de leishmaniose visceral na Ilha de São Luís - MA. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2002;310.

BORGES, A. S., *et al.* [Concurrent leishmaniasis and human immunodeficiency virus (HIV) infection: a study of four cases]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 1999;32(6):713-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0870.pdf>. Acesso em: 25 de ago. 2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica; Secretaria de Vigilância em Saúde. **Leishmaniose Visceral Grave: Normas e Condutas**. Brasília. 2006.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral. In: _____. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília, DF, 2009. p. 31-64.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. rev. – Brasília: 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Brasília, 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema nacional de vigilância em saúde. **Relatório de situação: Piauí**. 5. ed. – Brasília, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília, 2013.

CALDAS, A. J. M., *et al.* Infecção por *Leishmania (Leishmania) chagasi* em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luis-MA, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop** 2001; 34:445-451. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0870.pdf>. Acesso em: 15 de mai. 2014

CALDAS, A. J. M., *et al.* Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 2002. 6: 21-28. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/9165/2/Caldas%20A%20J%20M%20Risk%20factors....pdf>. Acesso em: 15 de mai. 2014

CEARÁ. Secretaria de Saúde. Nucleo de Vigilancia Epidemiologica. Informe Epidemiológico: Leishmaniose Visceral. Ceará, set/2012.

CHAPPUIS, F., *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nat Rev Microbiol**. 2007; 5(11):873-82. Disponível em: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/documents/VL_NMR_1107_ok.pdf. Acesso em: 15 de jul. 2014

CHAPPUIS, F., *et al.* High mortality among older patients treated with pentavalent antimonials for visceral leishmaniasis in East Africa and rationale for switch to liposomal amphotericin B. **Antimicrob Agents Chemother**. 2011;55(1):455-456. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019666/pdf/1298-10.pdf>. Acesso em: 26 de jun. 2014.

CORTES, S., *et al.* Risk factors for canine leishmaniasis in an endemic

Mediterranean region. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 189, n. 2-4, p. 189-196, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575278>. Acesso em: 15 de jul. 2014

COSTA, C. H. N., *et al.* Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev. Saúde públ, S. Paulo**, 24: 361-72,1990. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rsp/article/viewFile/23760/25796>. Acesso em: 15 de nov. 2013

COSTA, C. H. N. *et al.* Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, 13, Aug. 21-25, Rio de Janeiro, Brazil, 2007.

COSTA, C. H. N. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. 2008. V. 24: p. 2959-2963. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n12/27.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2013.

COSTA, C. H. N., *et al.* Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 43, n. 4, Aug. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n4/a10v43n4.pdf>. Acesso em: 15 de jan. 2014

COURA-VITAL, W., *et al.* (2014) Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis** 8(12): e3374. doi: 10.1371/journal.pntd.0003374. Disponível em: <http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pntd.0003374&representation=PDF>. Acesso em: 09 de jan. 2014

DA SILVA, S. M., *et al.* First report of infection of *Lutzomyia longipalpis* by *Leishmania (Leishmania) infantum* from a naturally infected cat of Brazil. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 174, n. 1-2, p. 150-154, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0870.pdf>. Acesso em: 09 de jan. 2014

DA SILVA, A. O. *et al.* Adaptações crônicas sobre a função pulmonar em indivíduos infectados pela leishmaniose visceral. **Fisioter. mov.**, Curitiba , v. 26, n. 2, p. 403-411, June 2013 . Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/fm/v26n2/18.pdf>. Acesso em: 24 de jun. 2015.

DAHER, E. F., *et al.* Clinical presentation and renal evaluation of human visceral leishmaniasis (kala-azar): a retrospective study of 57 patients in Brazil. **Braz J Infect Dis**. 2008;12:329–332. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bjid/v12n4/a15v12n4.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2014

DE ARAÚJO, V. E. M., *et al.* Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis** 6(2): 2012. doi:10.1371/journal.pntd.0001511. Disponível em: <http://www.plosntds.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pntd.0001511&representation=PDF>. Acesso em: 30 de ago. 2014

DE ASSIS, T. S. M., *et al.* Predictive Models for the Diagnostic of Human Visceral Leishmaniasis in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis** 6(2): 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289607/pdf/pntd.0001542.pdf>. Acesso em: 09 de jan. 2014

DOURADO, Z. F., *et al.* Panorama histórico do diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral até o surgimento dos testes imunocromatográficos (RK39). **Revista de Patologia Tropical**. vol. 36 (3): 205-214. set.-dez. 2007. Disponível em: <http://revistas.jatai.ufg.br/index.php/iptsp/article/viewFile/3172/3171>. Acesso em: 15 de nov. 2013

EVANS T. G; VASCONCELOS, I. A.; LIMA, J. W.; TEIXEIRA, J. M.; MCAULLIFE, T. I.; LOPES, U. G.; PEARSON, R. D.; VASCONCELOS, A. W. Canine visceral leishmaniasis in northeast Brazil: assessment of serodiagnostic methods. **Am J Trop Med Hyg.**, 1990; 42:118-123. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0870.pdf>. Acesso em: 09 de jan. 2014

FAUST, E. C., *et al.* **Parasitologia Clínica**. Ed. Salvat S.A. México. 888p., 1974.

FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. **Diagnóstico Laboratorial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

GOES, M. A. O. e JERALDO, V. L. S. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência. **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2013 jul-set;11(3):227-31. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n3/a3764.pdf>. Acesso em: 30 de mai. 2015.

GÓES, M. A. O., *et al.* Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Rev Bras Med Fam Comunidade**. 2014;9(31): 119-26. Disponível em: <http://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/download/685/618>. Acesso em: 30 de mar. 2015.

GOMES, C. E. M. (2012). Fatores genéticos e étnicos relacionados à evolução da infecção por *Leishmania infantum*. Tese (Doutorado). Natal-RN. Disponível em: http://repositorio.ufrn.br:8080/jspui/bitstream/123456789/13243/1/CarlosEMG_TESE.pdf. Acesso em: 30 de mar. 2015

GONTIJO, C. M.; MELO, M. N. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. **Rev Bras Epidemiol**. 2004;7(3):338-48. Portuguese. Disponível em: <http://www.portaleducacao.com.br/fisioterapia/artigos/5894/leishmaniose-visceral-no-brasil-quadro-atual-desafios-e-perspectivas>. Acesso em: 30 de nov. 2013

GUERIN, P. J., *et al.* Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 8, Aug, p. 494-501. 2002. Disponível em: http://www.researchgate.net/publication/11231654_Guerin_P._J._et_al._Visceral_leishmaniasis_current_status_of_control_diagnosis_and_treatment_and_a_proposed_r

research and development agenda. Lancet Inf. Dis. 2 494-501. Acesso em: 30 de nov. 2013

HERREJÓN, A., *et al.* Adenoma bronchioloalveolar associado à bronquiolite obliterante e leishmaniose com acometimento pulmonar na síndrome da imunodeficiência adquirida. **Arch Bronconeumol.** 2005;41(4):233-5. doi:10.1157/13073174. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0870.pdf>. Acesso em: 30 de nov. 2013.

JERONIMO, S. M., *et al.* Natural history of *Leishmania (Leishmania) chagasi* infection in northeastern Brazil: long-term follow-up. **Clin Infect Dis** 30: 608 – 609, 2000. Disponível em: <http://cid.oxfordjournals.org/content/30/3/608.full.pdf+html>. Acesso em: 30 de nov. 2013

KAJAIA, M., *et al.* Risk factors for relapse of visceral leishmaniasis in Georgia. **Tropical Medicine and International Health.** 2011;16:186–192. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2010.02694.x/epdf>. Acesso em: 15 de jun. 2014

LEITE, A. I.; ARAÚJO, L. B. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. **Rev Patol Trop** 2013; 42: 301-308. Disponível em: <http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/viewFile/26928/15393>. Acesso em: 20 de mar. 2015

LEVENTHAL, R.; CHEADLE, R. **Parasitologia Médica: Texto e Atlas.** 4 ed. São Paulo: Editora Premier, 1997.

LIMA, I. D., *et al.* *Leishmania infantum chagasi* in Northeastern Brazil: Asymptomatic Infection at the Urban Perimeter. **Am J Trop Med Hyg.** 1, janeiro, 86 (1): 99-107, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3247116/pdf/tropmed-86-099.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2014

MADALOSSO, G., *et al.* American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. **J Trop Med** 2012, 2012:281572. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/281572/>. Acesso em: 30 de ago. 2014

MAHAJAN, V.; MARWAHA, R.K. Immune mediated hemolysis in visceral leishmaniasis. **J. Trop. Pediatr.**, London, v.53, n.4, p.284-286, 2007. Disponível em: <http://tropej.oxfordjournals.org/content/53/4/284.short>. Acesso em: 30 de ago. 2014

MAIA-ELKHOURY, A. N. S., *et al.*, Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, 24(12), 2941-2947, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n12/24.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2014

MARZOCHI, M. C. A., *et al.* Leishmaniose Visceral (Calazar). **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 1, p. 61-84, 1981.

MOREIRA Jr, E. D., *et al.* Urbanização do calazar ou ruralização da periferia dos centros urbanos? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 33 (supl II): 100, 2006.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia Humana**. 12. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

OLIVEIRA, J. M. DE, *et al.* Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 2, Apr. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n2/16.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2013

PIAUÍ. Secretaria de Saúde do estado do Piauí – SINANET, 2013.

PONTE, C. B., *et al.* Risk factors for Leishmania chagasi infection in an endemic area in Raposa, State of Maranhão, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** [online]. 2011, vol.44, n.6, pp. 712-721. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v44n6/aop57_2011.pdf. Acesso em: 30 de ago. 2014

QUEIROZ, M. J. L (2002). Fatores prognósticos associados ao óbito por calazar em crianças internadas no Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP). [MSC Dissertation]. Recife, PE: IMIP. 130p.

RATH, S., *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, Aug. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n4/16438.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2013

REY, L. C., *et al.* Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **J Pediatr** 81: 73-78. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n1/v81n1a14.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2013

REY, L. **Parasitologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SANTA CATARINA. Secretaria de estado de Saúde. Superintendencia de Vigilancia em saúde. Protocolo de vigilância epidemiológica, manejo clínico e aspectos laboratoriais para leishmaniose visceral. Santa Catarina, set/2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0870.pdf>. Acesso em: 30 de ago. 2014

SHEIKHAN, A. Dyserythropoiesis in 105 patients with visceral leishmaniasis. **Int. J. Lab. Hematol.**, Oxford, v.10, n.4, p. 206-211, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15697090>. Acesso em: 15 de nov. 2013

SILVA, A. R., *et al.* Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. **Rev Soc Bras Med Trop** 41: 358-364, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v41n4/a07v41n4.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2013

SRIVASTAVA, P.; DAYAMA, A.; MEHROTRA, S.; SUNDAR, S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. 105, no. 1, 1-6. 2011. Disponível em: <http://trstmh.oxfordjournals.org/content/105/1/1>. Acesso em: 30 de ago. 2014

VARMA, N.; NASEEM S. Hematologic Changes in Visceral Leishmaniasis/Kala Azar. **Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion : An Official Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion**. 2010;26(3):78-82. doi:10.1007/s12288-010-0027-1. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002089/pdf/12288_2010_Article_27.pdf. Acesso em: 30 de ago. 2014

WERNECK, G. L., *et al.* Prognostic Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection**,; 31:174-177. 2003.

WERNECK, G. L., *et al.* Avaliação da efetividade das estratégias de controle da leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Estado do Piauí, Brasil: resultados do inquérito inicial – 2004* **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 17(2):87-96, abr-jun, 2008. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v17n2/v17n2a02.pdf>. Acesso em: 15 de nov. 2013

WHO. Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. **Weekly epidemiological record**, v. 1, n. 44. 2002. Disponível em: Acesso em: 05 de abr. 2015

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. In: Organization WHO, editor. Geneva: WHO Technical Report Series; 2010. p. 186p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44412>. Acesso em: 24 de aJun. 2014

ANEXOS

ANEXO I

FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ
MESTRADO PROFISSIONAL EM EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS
TRANSMISSÍVEIS, COM ÊNFASE ÀS RELACIONADAS À POBREZA

FORMULÁRIO N° _____

AVALIAÇÃO DE PRONTUÁRIO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEISHMANIOSE VISCERAL (CID 10 - B55.0)

I. IDENTIFICAÇÃO DO PRONTUÁRIO

1. N° do prontuário: _____
2. Data de admissão: ____/____/____
3. Data dos primeiros sintomas: ____/____/____
4. Data de alta: ____/____/____ ou Data de óbito: ____/____/____

II. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

5. Nome do paciente: _____
6. Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____
7. Sexo: 1-()M 2-()F 4- ()Ignorado
8. Gestante: 1-() 1º trim 2-() 2º trim 3-() 3º trim 4-() idade gestacional ignorada
5-() não 6-() não se aplica 9-() ignorado
09. Zona: () Urbana () Rural () Periurbana () Ignorado

III. DADOS COMPLEMENTARES DO CASO

10. Tipo de entrada: 1-() caso novo 2-() recidiva 3-() transferência 9-() ignorado
11. Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
() Febre () Emagrecimento () Aumento do Baço () Aumento do fígado
() Fraqueza () Tosse e/ou diarreia () Quadro infeccioso () Icterícia
() Edema () Palidez () Fenômenos hemorrágicos
() Outros _____
12. Co-morbidade: 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado
() Ausente () Doença renal () Doença cardíaca
() Doença hepática () HIV/aids
Infecção bacteriana associada: () Não () Sim Especificar: _____
Outras: _____
- 13 - Diagnóstico Parasitológico:
1-() Positivo 2-() Negativo 3-() Não Realizado
14. Diagnóstico Imunológico: 1-() Positivo 2-() Negativo 3-() Não Realizado
() IFI () Outro: _____

15. Exames complementares:

Hemácias: _____ x106	Hemácias: _____ x106
Hematócrito: _____ %	Hematócrito: _____ %
Hemoglobina: _____ g/dL	Hemoglobina: _____ g/dL
Plaquetas: _____ mm ³	Plaquetas: _____ mm ³
Leucócitos: _____ mm ³	Leucócitos: _____ mm ³
Seg: (%) Bast: (%) Linf: (%)	Seg: (%) Bast: (%) Linf: (%)
Mon: (%) Eosi: (%) Baso: (%)	Mon: (%) Eosi: (%) Baso: (%)
AST/TGO: _____ U/L	AST/TGO: _____ U/L
ALT/TGP: _____ U/L	ALT/TGP: _____ U/L
Albumina: _____ g/dL Globulina: _____ g/dL	Albumina: _____ g/dL Globulina: _____ g/dL
Bilirrubinas: Total: _____ mg/dL	Bilirrubinas: Total: _____ mg/dL
Direta: _____ mg/dL	Direta: _____ mg/dL
Atividade de protrombina: _____ %	Atividade de protrombina: _____ %
Uréia: _____ mg/dL	Uréia: _____ mg/dL
Creatinina: _____ mg/dL	Creatinina: _____ mg/dL
VHS na 1. ^a hora: _____ mm	VHS na 1. ^a hora: _____ mm
Outros _____	Outros _____

16. Droga Inicial Administrada:

- 1- () Antimonial Pentavalente 2- () Anfotericina b 3- () Pentamidina
 4- () Anfot. B lipossomal 5- () Outras 6- () Não Utilizada

17. Outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial

- 1- () Anfotericina b 2- () Anfot. b lipossomal 3- () Outras 4- () Não se Aplica

18. Dias de tratamento: _____

19. Evolução do caso:

- 1- () Cura 2- () Abandono 3- () Óbito por LV
 4- () Óbito por outras causas 5- () Transferência 6- () Tto ambulatorial

20. Causa morte imediata:

- 1- () Infec. associadas 2- () sangramentos 3- () Infec+sang 4- () Insuf. resp
 5- () insuf hepat 6- () insuf renal 7- () infc+ins resp 8- () inf + ins renal
 9- () san+ins resp 10- () sang+ insuf hep 11- () sang+ins renal
 12- () ins hep+ins ren 0- () não determinada