



UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO ÓBITO NA
LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA**

TAIS SOARES SENA

Salvador - Bahia

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ

Programa de Pós-Graduação em Patologia Humana

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO ÓBITO NA
LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA**

TAIS SOARES SENA

Orientador: Dr. Washington Luís Conrado dos Santos

Co-orientadora: Dra. Ceuci de Lima Xavier Nunes

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia
Humana para obtenção do grau de
Mestre.

Salvador - Bahia

2018

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

S474a Sena, Tais Soares
Aspectos clínicos e laboratoriais associados ao óbito na leishmaniose visceral humana. / Tais Soares Sena. - 2018.
85 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Washington Luis Conrado dos Santos, Laboratório de Patologia e Intervenção.

Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, 2018

1. Leishmaniose Visceral. 2. Morte. 3. Prognóstico. I. Título.

CDU 616.993.161

**"ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO ÓBITO NA LEISHMANIOSE
VISCERAL HUMANA."**

**TAIS SOARES SENA
FOLHA DE APROVAÇÃO**

Salvador, 07 de agosto de 2018

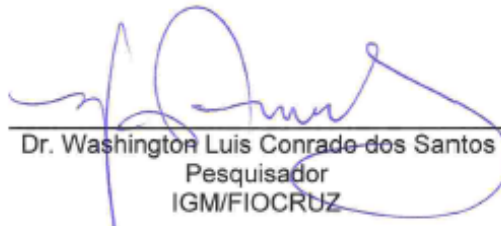
COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Patricia Sampaio Tavares Veras
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ



Dra. Viviane Sampaio Boaventura
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ



Dr. Washington Luis Conrade dos Santos
Pesquisador
IGM/FIOCRUZ

A Elis, que, em apenas um instante, deu sentido a toda a minha existência.

*“Olhemos para cima, em direção às
estrelas, e não para baixo, para os nossos
pés. Trate de dar sentido ao que vê.
Sejam curiosos.”*

Stephen Hawking.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Washington, pela oportunidade, confiança, direcionamento e solidariedade quando mais precisei.

À Dra. Ceuci de Lima Xavier Nunes pela oportunidade, confiança e por compartilhar de seu conhecimento para o enriquecimento deste trabalho.

À Dra. Valéria Borges, Dra. Patrícia Veras e Dra. Viviane, integrantes de minha banca, pelas inestimáveis contribuições para este trabalho.

Ao Dr. Edilson Sacramento, pelo incentivo e inspiração.

Aos meus colegas de curso e amigos Luciene da Cruz Oliveira, Rifkat Marie Laurance, Tiago Acrux e Marbele Guimarães, pelo apoio e parceria na nossa jornada de aprendizado.

A Ana Carolina Sodré Bitencourt e demais membros da Coordenação de Ensino, pelo direcionamento e incentivo.

À equipe da Biblioteca do IGM/Fiocruz-Ba, pela revisão do trabalho.

A Tales Soares Pagliarini e Rafael Gomes Ribeiro, pela parceria e auxílio na coleta dos dados.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital Couto Maia, que cuidadosamente possibilitaram meu acesso a cada prontuário solicitado.

Aos pacientes, cuja existência proporcionou a construção do conhecimento.

A minha família, pelo apoio e compreensão contínuos.

SENA, Tais Soares. Aspectos clínicos e laboratoriais associados ao óbito na leishmaniose visceral humana. 85 f. il. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2018.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A leishmaniose visceral (LV) é grave problema de saúde pública no Brasil, onde permanece com elevadas taxas de letalidade a despeito das tentativas de controle. **OBJETIVO:** Identificar aspectos clínicos e laboratoriais admissionais associados ao óbito na LV. **MATERIAIS E MÉTODOS:** trata-se de estudo de corte transversal retrospectivo incluindo os pacientes admitidos no Hospital Couto Maia (Salvador/Ba) com diagnóstico de LV entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014. Variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais admissionais foram coletadas em instrumento padronizado e analisadas no software Stata® versão 13.0 na comparação entre os grupos de desfecho clínico (DC) de alta hospitalar (n=106) ou óbito (n=12). **RESULTADOS:** Predominaram pacientes do sexo masculino (62,7%), da faixa etária pediátrica (53,4%), de procedência da área urbana de municípios do interior da Bahia com baixo Índice de Desenvolvimento Humano e de apresentação clínica clássica com hepatoesplenomegalia febril e citopenias. A letalidade média foi de 10,2%, superior a partir dos 40 anos de idade. As principais causas de óbito declaradas foram insuficiências renal e hepática/hepatite, sepse/choque séptico, choque não especificado e coagulação intravascular disseminada. Comorbidades ocorreram em 19,5% dos pacientes e foram associadas ao DC óbito (p=0,043), assim como a presença de dor abdominal (p=0,022), sangramentos mucosos (p=0,034), edema (p=0,029), icterícia (p=0,000), redução do sensorio (p=0,001), crepitação pulmonar (p=0,014), bulhas arrítmicas (p=0,027), coinfeção bacteriana (p=0,019) e alterações eletrocardiográficas (p=0,001). Apresentaram associação óbito níveis de plaquetas < 81.000/mm³ (p=0,004), albumina ≤ 2,2g/dL (p=0,032), ureia > 37 mg/dL (p=0,009), bilirrubinas totais > 0,9 mg/dL (p=0,001), bilirrubina direta > 0,4mg/dL (p=0,002), atividade de protrombina ≤ 45% (p=0,008) e creatinina elevada para a idade (p=0,003). Os escores obtidos nos modelos prognósticos clínico (EC) e clinicolaboratorial (ECL) adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil apresentaram concordância com o DC; EC ≥ 4 e ECL ≥ 6 foram significativamente associados ao óbito nesta amostra, com maior força de associação para o último (p=0,000). **CONCLUSÕES:** O perfil clínico da amostra foi concordante com a literatura, porém algumas variáveis classicamente associadas ao óbito na LV não se mostraram significantes, ou se fizeram em diferentes pontos de corte, o que pode ter se devido a variações populacionais ou ao delineamento do estudo, requerendo pesquisas mais robustas para a sua verificação. Os resultados para as pontuações nos EC e ECL nesta amostra refletem a importância de sua realização enquanto ferramenta de estratificação de risco dos pacientes diagnosticados com LV. Espera-se que este estudo possa contribuir no diagnóstico situacional da doença na população local e na identificação de questões-chave a serem aprofundadas através de diferentes metodologias.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral, Morte, Prognóstico.

SENA, Tais Soares. Clinical and laboratorial aspects associated to death in human visceral leishmaniasis. 85 f. il. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Gonçalo Moniz, Salvador, 2018.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Visceral leishmaniasis (VL) is a major public health problem in Brazil, where it persists with elevated fatality rates despite of controlling measures. **AIM:** Identify clinical and laboratorial admission aspects associated to death in VL. **MATERIAL AND METHODS:** It's a cross-sectional retrospective study including patients admitted to the Hospital Couto Maia (Salvador/Ba) with a diagnosis of VL between January 2010 and December 2014. Epidemiological, clinical and laboratory admission variables were collected in a standardized instrument and analyzed in the software Stata® version 13.0 in the comparison between groups of clinical outcome (CO), discharge (n=106) or death (n=12). **RESULTS:** predominated male patients (62.7%), pediatric age (53.4%), origin of the urban area of municipalities in the interior of Bahia with low Human Development Index and classical clinical presentation with hepatosplenomegaly feverish and cytopenias. The average fatality rate was 10.2%, higher than 40 years of age. The main declared causes of death were renal and liver insufficiencies/hepatitis, sepsis/septic shock, unspecified shock and disseminated intravascular coagulation. Comorbidities were referred in 19.5% of patients and was associated with the CO (p=0.043), as well as the presence of abdominal pain (p=0.022), mucosal bleeding (p=0.034), edema (p=0.029), jaundice (p=0.000), sensory reduction (p = 0.001), lung crepitation (p=0.014), arrhythmic cardiac sounds (p=0.027), bacterial coinfection (p=0.019) and electrocardiographic abnormalities (p=0.001). Presented death association platelet levels < 81,000/mm³ (p=0.004), serum albumin ≤ 2, 2 g/dL (p=0.032), urea > 37 mg/dL (p=0.009), total bilirubin > 0.9 mg/dL (p=0.001), direct bilirubin > 0, 4 mg/dL (p=0.002), prothrombin activity < 45% (p=0.008) and serum creatinine elevated to the age (p=0.003). The scores obtained in clinical (CP) and clinicolaboratorial (CLP) predictor models adopted by the Ministry of Health of Brazil showed agreement with the CO; CP ≥ 4 and CLP ≥ 6 were significantly associated with death in this sample, with greater strength of association for the last (p=0.000). **CONCLUSIONS:** the clinical profile of the sample was concordant with the literature, though some variables classically associated with death in VL showed no significant, or if made in different cut-offs, which may be due to population variations or study design, requiring more robust research for verification. The results for the CP and CLP scores in this sample reflect the importance of their achievement as a risk stratification tool of patients diagnosed with VL. It is hoped that this study will help in situational diagnosis of the disease in local population and in the identification of key issues to be deepened through different methodologies.

Key words: Visceral Leishmaniasis, Death, Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Letalidade por LV de 2000 a 2015 – Brasil e regiões.....	22
Figura 2.	Distribuição dos internamentos e coeficientes de letalidade por LV por ano.....	45
Figura 3.	Coeficientes de letalidade por LV por faixa etária.....	46
Figura 4.	Distribuição das citopenias pelo DC.....	58
Figura 5.	Dimensões viscerais segundo o DC.....	61
Figura 6.	Comparação entre os EC e ECL pelos grupos de DC.....	62
Figura 7.	Distribuição do número de pacientes por tipo de tratamento específico e DC.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Modelo prognóstico para menores de dois anos de idade.....	32
Tabela 2. Modelo prognóstico para maiores de dois anos de idade.....	32
Tabela 3. Indicações para o específico da LV com anfotericina B lipossomal.....	33
Tabela 4. Características clinicoepidemiológicas dos pacientes segundo o grupo de DC.....	48
Tabela 5. Distribuição dos critérios utilizados para o diagnóstico específico da LV.....	49
Tabela 6. Apresentação clínica dos pacientes com LV segundo o grupo de DC.....	50
Tabela 7. Distribuição dos parâmetros hematológicos por faixa etária e DC.....	52
Tabela 8. Distribuição dos parâmetros bioquímicos e de coagulação por faixa etária e DC.....	53
Tabela 9. Associação de variáveis laboratoriais selecionadas ao DC.....	56
Tabela 10. Focos de infecção bacteriana secundária segundo a faixa etária e DC..	59
Tabela 11. Distribuição da pontuação nos EC e ECL por faixa etária.....	61
Tabela 12. Variáveis associadas ao óbito na análise univariada.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AP	Atividade de protrombina
AST	Aspartato aminotransferase
Bpm	Batimentos por minuto
BD	Bilirrubina direta
BT	Bilirrubinas totais
Céls/mm ³	Células por milímetro cúbico
Cm	Centímetros
DC	Desfecho clínico
EC	Escore no modelo clínico
ECG	Eletrocardiograma
ECL	Escore no modelo clinicolaboratorial
Hb	Hemoglobina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
Ht	Hematócrito
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IFI	Imunofluorescência indireta
IIQ	Intervalo interquartilico
IL	Interleucina
INF- γ	Interferon-gama
LV	Leishmaniose visceral
Máx	Valor máximo
Med	Mediana
mg/dL	Miligramas por decilitro
Mín	Valor mínimo
mmHg	Milímetros de mercúrio
PT	Proteínas total
rK39	Antígeno recombinante K39
SHF	Síndrome hemofagocítica

SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informação em Mortalidade
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TGF- β	<i>Transforming growth fator beta</i>
Th1	<i>T helper 1</i>
Th2	<i>T helper 2</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
U/L	Unidades por litro

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
1.1	LEISHMANIOSE VISCERAL.....	16
1.1.1	Etiologia e patogênese	16
1.1.2	Aspectos epidemiológicos	19
1.1.3	A coinfeção LV/HIV	23
1.1.4	Estratégias para o controle da LV no Brasil	24
1.1.5	Manifestações clínicas	25
1.1.6	Formas graves da LV	30
1.1.7	Tratamento específico da LV no Brasil	33
2.	JUSTIFICATIVA	35
3.	OBJETIVOS	36
3.1	OBJETIVO GERAL.....	36
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1	DESENHO, CENÁRIO E PERÍODO DO ESTUDO.....	37
4.2	COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO.....	37
4.3	VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	38
4.3.1	Variáveis epidemiológicas	38
4.3.2	Variáveis clínicas	39
4.3.3	Variáveis laboratoriais e respectivas unidades de medida	39
4.3.4	Outros exames complementares	39
4.3.5	Definições	40

4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	44
5.	RESULTADOS.....	45
5.1	DELINEAMENTO DA AMOSTRA E DOS GRUPOS DE ESTUDO.....	45
5.2	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	45
5.2.1	Epidemiologia.....	45
5.2.2	Diagnóstico específico da LV.....	49
5.2.3	Tempo de internamento.....	49
5.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	49
5.3.1	Sinais e sintomas.....	49
5.3.2	Parâmetros laboratoriais.....	51
5.3.3	Alterações eletrocardiográficas.....	57
5.3.4	Citopenias.....	57
5.3.5	Infecções bacterianas secundárias.....	58
5.3.6	Sangramentos.....	60
5.3.7	Visceromegalias.....	60
5.3.8	Estratificação de risco pelos modelos prognósticos clínico (EC) e clinicolaboratorial (ECL).....	61
5.4	TRATAMENTO ESPECÍFICO ADMISSIONAL.....	62
5.5	CAUSAS DE ÓBITO.....	63
5.6	SÍNTESE DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO ÓBITO.....	63
6.	DISCUSSÃO.....	64
7.	CONCLUSÕES.....	68

8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
	REFERÊNCIAS.....	70
	APÊNDICES.....	79

1 INTRODUÇÃO

Desde a primeira descrição do primeiro caso autóctone de LV no Brasil em 1913, a epidemiologia da doença vem sofrendo profundas transformações, proporcionadas pela interação entre a urbanização desordenada, o desmatamento, as migrações e o crescimento populacionais, além das mudanças na ecologia do vetor (DRUMOND; COSTA, 2011; MARCONDES; ROSSI, 2013).

Considerando as medidas de controle da LV preconizadas no Brasil na década de 1970, Lainson & Shawn (1978, 599p.) então ponderaram:

Human visceral leishmaniasis due to L. chagasi is almost always fatal unless treated, and many as 3.621 cases were registered in Brazil alone, up to 1976. Although clearly of much greater importance than cutaneous or mucocutaneous leishmaniasis, the disease is, fortunately, easy to control because of its domestic or peridomestic nature (LAISON; SHAW, 1978).

Após exatos 40 anos destas reflexões, não apenas a LV não foi controlada, como atinge todas as regiões do país, avançando em direção aos grandes centros urbanos e sustentando altas taxas de letalidade, com grande impacto humano e financeiro aos níveis individual e coletivo. Apesar da adoção de medidas de controle vetorial e de reservatórios domésticos e da publicação de protocolos de manejo clínico pelo Ministério da Saúde do Brasil desde 2006, a LV continuou com elevados coeficientes de letalidade no país (BRASIL, 2014).

O problema da disseminação geográfica da LV no país é acompanhado por elevadas taxas de mortalidade e letalidade (MARCONDES; ROSSI, 2013), esta última diretamente relacionada à gravidade da doença e à qualidade da assistência. É comum o diagnóstico de pacientes em fase avançada da LV, para o que concorrem o retardo na procura por assistência e a baixa resolubilidade dos serviços/rede de atenção à saúde.

Diversidades entre as características climáticas, geográficas, biológicas e sociais entre as regiões do país podem produzir perfis epidemiológicos particulares (MAIA-ELKHOURY, 2008), conferindo significativa relevância a estudos do perfil clinicoepidemiológico da LV nas diferentes populações. Apesar de a identificação precoce dos critérios de gravidade ser medida crucial para a redução da letalidade

pela LV no país, há poucos estudos relacionando sinais e sintomas à admissão dos pacientes nos serviços de saúde à evolução letal pela doença (DE QUEIROZ SAMPAIO et al., 2010).

1.1 LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA

1.1.1 Etiologia e patogênese

A *Leishmania infantum* é um protozoário unicelular que se distribui majoritariamente na América Latina e pertence ao reino *Protozoa*, filo *Euglenozoa*, classe *Kinetoplastea*, ordem *Trypanosomatida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania*, subgênero *Leishmania* (LAINSON, 2010). Trata-se de parasita dixeño, o qual pode infectar duas espécies de hospedeiros e desenvolver parte de seu ciclo evolutivo em cada um deles (SAPORITO et al., 2013).

Seus reservatórios invertebrados são fêmeas de insetos flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, tendo como o *Lutzomyia longipalpis* o seu principal vetor no Brasil (LAINSON, 2010). O *Lutzomyia cruzi* tem sido implicado como possível transmissor do parasita no país, notadamente no Estado de Mato Grosso do Sul. Seus reservatórios mamíferos incluem “os canídeos selvagens *Cerdocyon thous* ("raposa caranguejeira") e *Speothos venaticus* ("cachorro vinagre"), os felídeos *Panthera onca* (onça pintada) e *Felis concolor* (suçuarana), os gambás *Didelphis marsupialis* e *D. albiventris*, o cachorro doméstico e humanos” (LAINSON, 2010, p. 20). Os reservatórios vertebrados selvagens estão envolvidos no ciclo epidemiológico silvestre da LV, enquanto que o *Canis familiaris*, no doméstico ou peridoméstico (COSTA, 2005).

A *Leishmania* mantém seu ciclo de vida através da sua transmissão entre um flebotomíneo e um hospedeiro mamífero (KAYE; SCOTT, 2011). Se a infecção do ser humano ocorrer na sequência reservatório animal – vetor – homem, a LV é definida como zoonose, forma de transmissão nas áreas de ocorrência da *L. infantum*. Quando o contágio humano se der a partir de outro ser humano por intermédio do vetor, a LV é uma antroponose, característica das áreas de circulação da *L. donovani* (CHAPPUIS et al., 2007).

As formas promastigota e paramastigota do parasita ocorrem no hospedeiro invertebrado como flageladas livres ou aderidas ao trato digestivo, e a amastigota, no hospedeiro vertebrado como parasito intracelular. Durante o repasto sanguíneo do inseto infectado, as promastigotas metacíclicas, que são as formas infectivas, são inoculadas no hospedeiro vertebrado, onde são internalizadas pelos macrófagos residentes e células dendríticas na derme e logo se transformam em amastigotas no interior do vacúolo parasitóforo. Sucessivas divisões binárias das amastigotas culminam com a ruptura da célula hospedeira, liberando o parasita para a endocitose por outros macrófagos (MICHALICK, 2005). A ingestão de fagócitos infectados por outro flebótomo durante o repasto sanguíneo completa o ciclo de transmissão do parasita, o qual se converte em promastigotas no intestino do inseto (KAYE; SCOTT, 2011).

De acordo com Michalick (2005, p. 42), “a *Leishmania*, nas diferentes formas evolutivas, apresenta em sua superfície uma variedade de moléculas muito importantes para a relação dos parasitas com seus hospedeiros, determinando a virulência, infecciosidade, sobrevivência e patogênese”, dos quais se destacam o complexo lipofosfoliglicano LPG e a gp63, uma metaloproteinase que é capaz de degradar as enzimas lisossomais do vacúolo digestivo dos macrófagos. Outro componente de grande relevância no contexto da hematofagia é a saliva do flebótomo, cujas ações vasodilatadora, anticoagulante, antiagregante plaquetária, quimiotática para mononucleares e imunomoduladora favorecem ao êxito infectivo do parasita sobre a célula do hospedeiro vertebrado (MICHALICK, 2005).

Uma vez que os macrófagos não são capazes de destruir as amastigotas, a *Leishmania* pode, então, se disseminar da pele para outros tecidos pelas vias hematogênica e/ou linfática. Habitualmente observado no baço, fígado, linfonodos e medula óssea, o parasitismo pode eventualmente dar-se no sangue periférico, pulmões, rins, intestinos e outros sítios (MICHALICK, 2005). A infecção restrita à pele resulta na leishmaniose cutânea. Quando as amastigotas atingem a circulação sistêmica e infectam células do sistema fagocítico-mononuclear em outros órgãos, sobrevém a LV (STEVRDING, 2017). Quando o linfonodo é envolvido, o comprometimento visceral é observado em sequência (MICHALICK; GENARO, 2005).

Outros tipos celulares estão envolvidos na captação do parasita recém-inoculado no hospedeiro vertebrado. Por exemplo, o dano capilar e tecidual

resultante da picada do flebótomo pode levar a liberação de alarminas endoteliais, como a IL-33, que facilitam o recrutamento de neutrófilos, os quais terminam por envolver promastigotas metacíclicas em vacúolos não-leishmanicidas. A ruptura da célula parasitada após a sua saturação com amastigotas libera alarminas que podem, então, facilitar a drenagem dos parasitas para o linfonodo. A replicação do patógeno a longo prazo e a sua perpetuação envolvem principalmente macrófagos e células dendríticas derivadas de monócitos (KAYE; SCOTT, 2011).

Apesar de a principal forma de transmissão da *Leishmania* ser a acima descrita, há raros relatos de contaminação congênita (por via transplacentária ou no parto), através do compartilhamento de seringas entre usuários de drogas intravenosas, por hemotransfusão, transplante de órgãos ou por acidentes de laboratório (MICHALICK, 2005; SAPORITO et al., 2013).

A imunidade mediada por células é o principal mecanismo de defesa contra a *Leishmania*, de forma que a resposta imune do hospedeiro é de crucial importância para o desfecho da infecção — a polaridade T *helper* 1 (Th1) está relacionada à resistência, enquanto que uma expansão T *helper* 2 (Th2), à suscetibilidade. A primeira resulta na ativação macrofágica mediada pela produção de Interferon-gama (INF- γ) e na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-2 (IL-2), IL-12 e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α); a IL-12 intermedeia o incremento da produção de INF- γ e a diferenciação Th1. Na resposta Th2, a inibição dos macrófagos ocorre por intermédio da IL-4 e da IL-10, possibilitando a sobrevivência e multiplicação parasitária intracelular, havendo, ainda, a produção de IL-5, IL-6, IL-10 e TGF- β (MELBY, 2005; MICHALICK, 2005; ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2007; SAPORITO et al., 2013). O panorama de um padrão restrito a respostas imunes polarizadas à infecção, no entanto, subestima a complexidade de interações possíveis na determinação de resistência ou suscetibilidade (VARMA; NASEEM, 2010).

A *Leishmania* é extremamente versátil e capaz de influenciar o padrão de resposta do linfócito T para favorecer a sua evasão do sistema imune do hospedeiro (BADARÓ et al., 1998). Ao se considerar a diversidade genética humana, entretanto, observa-se maior variabilidade e complexidade de respostas imunes relacionadas a um mesmo desfecho clínico, incluindo a coexistência de citocinas Th1 e Th2 (SAPORITO et al., 2013).

A maior parte dos expostos, particularmente em áreas endêmicas, não desenvolve a infecção clinicamente detectável (AKHOUNDI et al., 2017). A expressão da doença (forma assintomática *versus* forma ativa), a gravidade e o prognóstico são influenciados por fatores do hospedeiro (estado nutricional, *background* genético, presença de comorbidades), do parasita (inóculo, virulência, patogenicidade) e possivelmente do vetor (genótipo, constituintes salivares imunomodulatórios) (MELBY, 2005; AKHOUNDI et al., 2017). Estima-se que para cada 18 pessoas expostas, apenas uma desenvolva LV (MCCALL; ZHANG; MATLASHEWSKI, 2013).

Polimorfismos têm sido implicados na predisposição genética à infecção pela *Leishmania*, por influenciarem vias participantes da patogênese da LV (CARVALHO et al., 2014; SAPORITO et al., 2013). No entanto, não se sabe precisar seu grau de penetrância em genes envolvidos na resposta imune ao parasito para determinar a suscetibilidade à LV em áreas endêmicas (MCCALL; ZHANG; MATLASHEWSKI, 2013). Ainda, condições adquiridas como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a desnutrição, e constitucionais como a idade, podem influenciar no risco de desenvolvimento da doença (MCCALL; ZHANG; MATLASHEWSKI, 2013; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Na infecção pelo vírus HIV, há redução das respostas celular e humoral ao parasita, aumentando o risco de desenvolvimento de LV após a infecção inicial, a parasitemia e a carga parasitária na medula óssea. Observam-se também redução da sensibilidade dos testes sorológicos e maior taxa de falha terapêutica (CHAPPUIS et al., 2007).

Em áreas endêmicas para a LV, indivíduos coinfetados com o vírus HIV apresentam risco de 100 a 2300 vezes maior de desenvolverem a doença. Nessa condição, assim como em outras situações de imunodepressão, pode ocorrer a reativação da infecção a partir de sítios de latência após um longo período do contato primário com o parasita, além de falhas no controle de novas infecções (SAPORITO ET AL, 2013; VAN GRIENSVEN et al., 2014). Neste contexto, o parasita exibe maior polimorfismo enzimático do que na população geral, e espécies de *Leishmania* consideradas não patogênicas para seres humanos foram isoladas (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

1.1.2 Aspectos epidemiológicos

No Brasil, a LV apresenta comportamento epidemiológico cíclico, com aumento do número de casos a cada cinco anos, padrão variável entre os diferentes estados e municípios (ALVES, 2009; MAIA-ELKHOURY et al., 2008). A notificação compulsória da LV no Brasil iniciou-se em 1984 (COSTA, 2005), década a partir da qual se observou a ruptura do estereótipo da quase exclusiva proveniência de indivíduos com a doença da zona rural árida/semiárida nordestina, a expansão de seus limites para grandes centros urbanos e a sua introdução em áreas sem registros anteriores. Como consequência, foram registrados surtos e epidemias de LV ao longo do período nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, além de cidades das regiões Norte e Nordeste, como Palmas, Teresina, São Luís, Fortaleza, Natal, Aracaju, Feira de Santana e Camaçari (COSTA, 2005; MAIA-ELKHOURY, 2008).

Esse fenômeno é multicausal, envolvendo a migração humana e de seus cães domésticos do interior para se instalarem em áreas periurbanas e urbanas sob condições de precariedade estrutural, sanitária e de adensamento populacional, a interiorização do homem e a aproximação dos reservatórios selvagens das áreas peridomésticas, a capacidade adaptativa do vetor aos *habitats* antropogênicos e sob condições de mudanças ambientais e climáticas, promovendo, conseqüentemente, a coexistência do agente, do vetor e dos reservatórios vertebrados em ambientes urbanos com grande população suscetível ao patógeno (HARHAY et al., 2011; ORYAN; AKBARI, 2016). As precárias condições socioeconômicas no semiárido nordestino e nas periferias dos grandes centros contribuem, ainda, para a suscetibilidade à doença pela promoção à desnutrição dos indivíduos (COSTA, 2005).

Correntes migratórias do meio rural para o urbano com fixação nas periferias em condições precárias precederam a epidemia de LV em Teresina/PI que ocorreu entre os anos de 1980 e 1986 (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO, 1990). De forma análoga, a ocupação desordenada com degradação ambiental da região metropolitana de Cuiabá/MT resultou em epidemia de LV entre 1998 e 2005, quando atingiu incidência acumulada de 5,4 casos/100.000 habitantes e letalidade de 11,6% (LEANDRO et al., 2007).

No estado de São Paulo, o primeiro caso autóctone de LV foi registrado em 1999 em Araçatuba, dois anos após a identificação do vetor e um após a entozontia

canina. A partir de então, a doença só se expandiu, atingindo 73 dos seus 316 municípios (CARDIM et al., 2013).

Três Lagoas/MS registrou epidemia da LV humana entre os anos de 2000 e 2003, com notificação de 149 casos e letalidade de 8%. Em metade dos óbitos havia infecção bacteriana concomitante e a associação a comorbidades, como a insuficiência renal crônica, o *diabetes mellitus* tipo 2, cardiopatias e coinfeção pelo vírus HIV (LÚCIA et al., 2006).

Ainda no Centro-Oeste brasileiro, epidemia da doença em Campo Grande/MS ocorreu após quatro anos da notificação da autoctonia da LV canina no município. Entre os anos de 2002 e 2006, a incidência da LV, anteriormente de 3,1 casos/100.000 habitantes, atingiu no último ano a taxa de 21,3 casos/100.000 habitantes e letalidade média no interstício da epidemia de 7,7% (FURLAN, 2010). No mesmo município, Botelho & Natal (2009) relataram aumento de 1.510% no número de notificações da LV entre os anos de 2001 e 2006, com letalidade de 39% entre os idosos e de 15% entre coinfectados LV/HIV, a maioria homens entre os 20 e 49 anos de idade (BOTELHO; NATAL, 2009).

A ocorrência de grandes obras concorreu para a introdução da LV nas localidades citadas, notadamente o gasoduto Bolívia-Brasil e a rodovia Marechal Rondon, levando ao desmatamento, à grande migração de trabalhadores, entre outros eventos, crescendo-se da expansão do cultivo de cana de açúcar em São Paulo, que teria levado ao fluxo de trabalhadores migrantes do Nordeste para a região (CARDIM et al., 2013; FURLAN, 2010; LEANDRO et al., 2007).

Em Governador Valadares/MG, a reemergência da LV entre 2008 e 2011 resultou em letalidade de 16,2% (BARATA et al., 2013). A introdução da LV no município de Barra Mansa/RJ em 2010 rendeu-lhe nos três anos seguintes um coeficiente de letalidade de 44,4%. A ausência de circulação anterior da LV na região contribuiu para o retardo do diagnóstico e conseqüentemente do tratamento, impactando no desfecho clínico desfavorável (PIMENTEL et al., 2014).

No período do presente estudo (2010 a 2014), 18.274 casos confirmados e 1.195 óbitos por LV foram notificados no país, correspondendo a um coeficiente de letalidade médio de 6,5%. Houve, ainda, 383 óbitos por outras causas não especificadas. Os casos novos foram 91,6% do total, enquanto que as recidivas e o tipo de entrada ignorada, 4,4% e 2,3%, respectivamente. A maior parte dos casos (87%) foi confirmada laboratorialmente; 56,9% realizaram IFI e 49,3%, exame

parasitológico direto, os quais foram positivos em 85% e 77,1%, respectivamente. O critério clinicoepidemiológico foi a referência para 12,9% dos indivíduos neste interstício (BRASIL, 2018).

Todas as regiões notificaram casos de LV de 2010 a 2014. O Nordeste liderou as ocorrências no país no período com 48,3% (n=8.834) dos casos confirmados, destacando-se picos em 2011 (n=2.046) e 2014 (n=2.422). Nesta região, a Bahia ranqueou na terceira posição, totalizando 21,6% das confirmações de casos de LV, atrás apenas do Ceará e do Maranhão (BRASIL, 2018).

Os dados sobre a letalidade por LV no país e por região entre os anos de 2000 e 2015 podem ser observados na Figura 1. No período de 2015 a 2017, foram notificados 11.333 casos confirmados de LV, com 874 óbitos causados diretamente por ela e letalidade, portanto, de 7,7% (BRASIL, 2018). Considera-se que a LV está em expansão no país e que possui a maior taxa de mortalidade entre as doenças tropicais negligenciadas, com o maior impacto em anos de vida perdidos por morte prematura entre estas (DOS REIS et al., 2017).

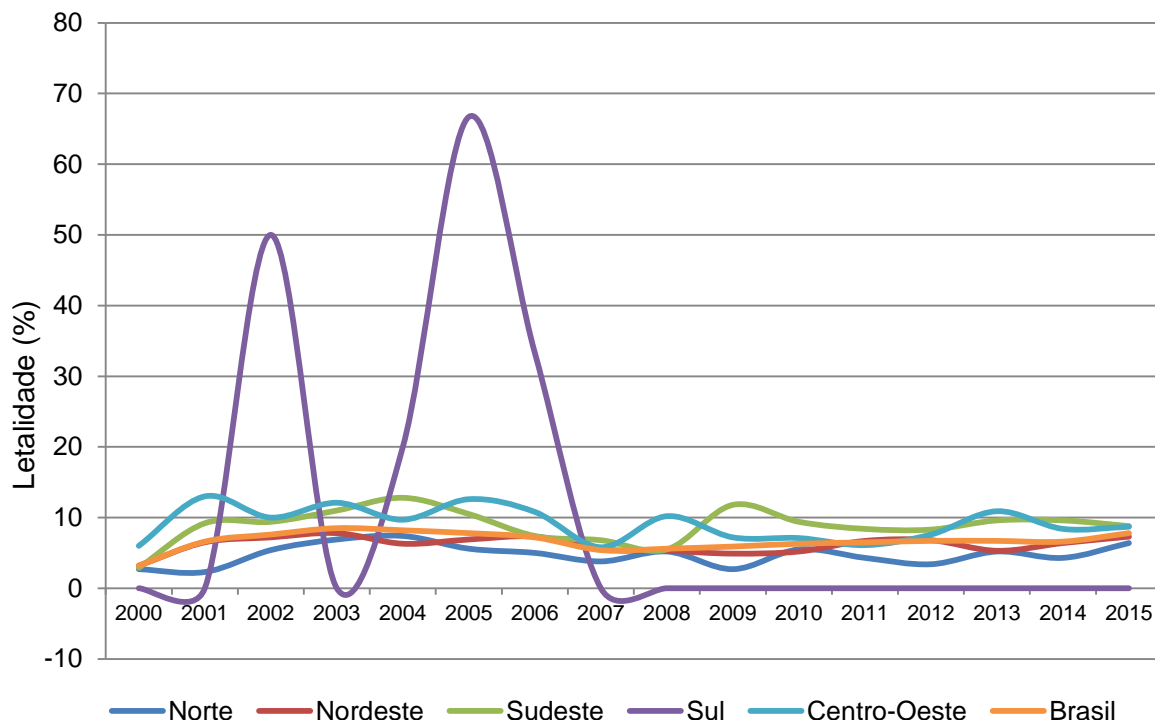


Figura 1. Letalidade por LV de 2000 a 2015 – Brasil e regiões. Elaborado a partir de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2016a).

Especificamente na Bahia, houve aumento de 65% e 56,8% na incidência da doença nos anos de 2009 e 2010, respectivamente, com um coeficiente de mortalidade geral que, embora tenha se assemelhado ao da dengue em 2010, foi 342% superior ao da arbovirose ao se considerar a faixa etária dos menores de cinco anos (BAHIA, 2013a).

De 2010 a 2014, intervalo da pesquisa apresentada, foram notificados pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia 2.110 casos confirmados e 120 óbitos por LV, com pico no último ano do período (27,5% dos casos e dos óbitos). Salvador concentrou 18,6% dos casos e 16,7% dos óbitos ocorridos no estado neste período. Salinas da Margarida e Irecê figuram entre os principais municípios notificantes de casos da doença (BAHIA, 2018a).

Apesar de na comparação entre o período de janeiro a março de 2014 e 2015 ter-se observado uma redução de 50% no coeficiente de incidência da LV no estado, o órgão sinalizou para a urbanização da doença em 2015, indicada pela ocorrência em representativos centros urbanos no estado — Salvador, Camaçari, Feira de Santana, Serrinha, Jequié, Juazeiro e Irecê (BAHIA, 2015) — comportamento que já havia sido observado nas avaliações de 2013 (BAHIA, 2013a; BAHIA, 2013b). Ainda que a LV concentre-se predominantemente na região central do estado, a doença vem se estendendo para as demais regiões e para o litoral, assumindo ampla distribuição geográfica (DE OLIVEIRA; DE ARAÚJO, 2003).

Entre os anos de 2015 e 2017, a Bahia concentrou 8,9% das notificações de LV do país, com 60 óbitos, 11,7% destes correspondentes à capital (BAHIA, 2018a). Em 2016 e 2017, as macrorregiões que mais notificaram casos novos da doença foram a Centro-Norte, da qual se destacou o município de Irecê, a Oeste e a Sudeste, respectivamente. Em fevereiro de 2018, a doença estava presente em 174 dos 417 municípios baianos, dos quais 17 foram de transmissão intensa, 26 de transmissão moderada e 131, esporádica (BAHIA, 2018b).

1.1.3 A coinfeção LV/HIV

Ao se considerar a problemática da coinfeção LV/HIV, a grave situação de saúde pública historicamente descrita torna-se mais alarmante (DRUMOND; COSTA, 2011). Mundialmente, a LV emerge como importante infecção oportunista

em indivíduos infectados pelo HIV, de forma que no sudeste da Europa aproximadamente 70% dos casos de LV estão associados à referida infecção viral (DRUMOND; COSTA, 2011).

No Brasil, essa associação já atinge aproximadamente 8,5% dos pacientes (MARCONDES; ROSSI, 2013). A letalidade durante o primeiro episódio de LV em pacientes infectados pelo HIV é de 10 a 19%, e 90% dos coinfectados apresentam recidiva da doença parasitária em um ano (BRASIL, 2014).

Do total de casos confirmados de 2010 a 2014, 7,7% foram de coinfectados LV/HIV. Notou-se uma elevada proporção de casos com *status* sorológico para HIV ignorado em todos os anos deste intervalo, correspondendo a 28,3% das notificações em 2010 e 26,5% em 2014. Em 2017, 20,7% dos indivíduos notificados enquadraram-se na condição de coinfectados LV/HIV (BRASIL, 2018).

1.1.4 Estratégias para o controle da LV no Brasil

Tentativas para o controle da LV no Brasil foram instituídas a partir de 1953, com intensificação a partir da década de 1980, abrangendo medidas educativas, de busca ativa, de controle vetorial e do reservatório canino (OLIVEIRA; ARAÚJO, 2003), além do diagnóstico e tratamento dos casos humanos confirmados. O emprego isolado dessas medidas, no entanto, foi capaz de reduzir a incidência da doença nos anos seguintes (BRASIL, 2014). De acordo com Gontijo & Melo (2004, p. 346):

Teoricamente, as estratégias de controle parecem adequadas, mas na prática a prevenção de doenças transmissíveis por vetores biológicos é bastante difícil, ainda mais quando associada à existência de reservatórios domésticos e silvestres e aos aspectos ambientais, incluindo aspectos físicos de utilização do espaço habitado (GONTIJO; MELO, 2004).

A revisão do programa de controle da LV no país por equipe de consultores especializados no ano de 2001 resultou nas seguintes atualizações: mudança do tempo de tratamento de 20 para 30 dias, indicação da anfotericina B em casos de insuficiência renal e na gestação, monitoramento renal e eletrocardiográfico em cardiopatas ou pessoas mais velhas, recomendação de articulação com programas de assistência nutricional para suplementação para crianças sob o risco de

contraírem a LV. Houve mudanças também nas recomendações específicas de controle vetorial e de reservatórios caninos (COSTA; VIEIRA, 2001). No entanto, observa-se a persistência do comportamento das taxas de incidência e dos coeficientes de letalidade pela doença no país (MARTINS-MELO et al., 2014), esta última com aumento de 67,6% entre os anos de 1994 e 2009 (RODRIGUES et al., 2017).

1.1.5 Manifestações clínicas

A LV caracteriza-se classicamente por febre irregular de longa duração, hepatoesplenomegalia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e pelas consequências das citopenias (MICHALICK; GENARO, 2005). O período de incubação varia de 10 dias a dois anos, porém dura em média de dois a seis meses (BRASIL, 2014). Os pacientes passam, então, a exibir sinais e sintomas de infecção sistêmica persistente e do parasitismo dos órgãos do sistema reticuloendotelial (CHAPPIUS, 2007).

A doença é dita espectral, pois, a partir da interação com o protozoário, é possível a evolução para as formas assintomática, oligossintomática, aguda ou crônica, as quais podem se apresentar com grande variabilidade clínica e em um *continuum* (BADARÓ et al., 1998; MICHALICK; GENARO, 2005).

A infecção assintomática, caracterizada pela reatividade sorológica ou no teste intradérmico sem história clínica, é comum em áreas endêmicas, onde se estima ocorrer em ao menos 30% dos adultos (BADARÓ et al., 1998; VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Nas formas oligossintomáticas predominam sinais e sintomas constitucionais inespecíficos, incluindo febre de baixa intensidade ou mesmo ausente, astenia, sudorese, tosse seca, diarreia, podendo ocorrer visceromegalias pouco pronunciadas (BADARÓ et al., 1998). Nos casos não tratados, há, então, a possibilidade de resolução espontânea ou de evolução para a cronicidade, sobrevivendo a forma visceral ativa (BADARÓ et al., 1998), em aproximadamente 25% destes nos meses seguintes (MELBY, 2005). O período de incubação é variável, com evolução para o quadro clínico clássico em média em até seis meses (BADARÓ et al., 1998). Em aproximadamente 20% dos indivíduos, no entanto, este estabelece-

se em um mês, o que pode ser favorecido pela desnutrição e pelo *status* imunológico (MELBY, 2005).

No calazar agudo, os marcos sintomatológicos são menos pronunciados do que na forma clássica, acrescentando dificuldade diagnóstica pelo rol de diferenciais. O quadro assemelha-se à sepse, com febre alta, diarreia e tosse, menor pronunciamento das visceromegalias, das alterações hematológicas e da positividade do esfregaço medular, apesar do parasitismo hepático e esplênico intensos (BADARÓ et al., 1998). A duração da fase aguda geralmente não ultrapassa dois meses (MELBY, 2005).

O panorama da forma clássica típica, também denominada sintomática crônica ou período de estado, geralmente guarda histórico de longa evolução até o seu diagnóstico, com febre irregular, aumento do volume abdominal pela hepatoesplenomegalia acentuada e pela ascite, além das consequências das citopenias e do estado consumptivo conduzido pela inflamação crônica, que conduz o doente da perda ponderal à caquexia, aos edemas e às alterações de fâneros (BADARÓ et al., 1998; SAPORITO et al., 2013). Ao favorecer a uma maior carga parasitária e a altos níveis de citocinas inflamatórias, a desnutrição pode determinar maior severidade da LV (SILVA et al., 2014) e foi associada significativamente à ocorrência de infecções bacterianas (COSTA et al., 2010).

Tais comemorativos evoluem insidiosa e progressivamente por períodos variáveis, em que podem ocorrer tosse (habitualmente seca), diarreia, palidez, astenia, vômitos, manifestações hemorrágicas, icterícia, infecções bacterianas secundárias, insuficiência cardíaca de alto débito (BADARÓ et al., 1998), com êxito letal em mais de 90% dos casos não tratados (MELBY, 2005) e em aproximadamente 10% dos que recebem tratamento específico (ALVARENGA et al., 2010). A linfadenopatia periférica pode estar presente em algumas áreas geográficas (MICHALICK; GENARO, 2005; SAPORITO et al., 2013).

Os sintomas da LV geralmente persistem por muitas semanas a meses antes que os pacientes procurem auxílio médico ou morram de infecções bacterianas, sangramento maciço ou anemia grave (CHAPPIUS, 2007). As infecções bacterianas são importante causa de óbito, as mais comuns de foco respiratório, além da diarreia e infecções concomitantes por *Plasmodium* ou *Schistosoma* (MICHALICK; GENARO, 2005). Na doença aguda e nos pacientes coinfectados pelo vírus HIV, a

morte pode ocorrer antes de manifestos os sintomas classicamente indicativos de gravidade, como o edema e a icterícia (MICHALICK; GENARO, 2005).

A infecção pelo vírus HIV tem modificado não apenas a epidemiologia, mas também os achados clínicos da LV, a qual é considerada infecção oportunista nas situações de coexistência. Em geral, a apresentação da LV nos indivíduos com HIV/Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é semelhante à dos soronegativos (SAPORITO et al., 2013), no entanto quadros atípicos podem sobrevir, geralmente em pessoas com baixa contagem de linfócitos T CD4+ (LINDOSO et al., 2014), dificultando o diagnóstico e retardando, conseqüentemente, o tratamento. A presença de outras comorbidades e infecções oportunistas contribuem para o aumento da letalidade (LIMA et al., 2013) e a imunodepressão cumulativa na coinfeção LV/HIV pode acelerar a evolução de ambas as condições (LINDOSO et al., 2014).

No cenário brasileiro, a linfadenomegalia, incomum em imunocompetentes, assume importância clínica na coinfeção LV/HIV (LIMA et al., 2013), cuja prevalência pode chegar a 20% nesta população (LINDOSO et al., 2014). Dessa forma, a presença deste achado em pacientes com LV deve atentar para a possibilidade da coinfeção com o vírus HIV (LIMA et al., 2013; MISHRA et al., 2013). Em países mediterrâneos, a linfadenopatia localizada causada pela *L. infantum* tem sido descrita em imunocompetentes, inclusive como sintoma isolado, podendo ocorrer na sequência da resolução de uma lesão cutânea. Na concomitância com a LV, no entanto, a suspeição de coinfeção com o vírus HIV deve sobrevir (HORRILLO et al., 2015).

Nos pacientes infectados pelo vírus HIV, a leishmaniose dérmica pós-calazar pode ser causada pela *L. infantum*, em alguns casos associada à síndrome de reconstituição imune (VAN GRIENSVEN et al., 2014) e lesões cutâneas causadas pela mesma espécie foram observadas na vigência da LV. A febre e a hepatoesplenomegalia são menos frequentes do que em imunocompetentes, sendo mais observados diarreia (cuja etiologia oportunista deve ser também considerada), sintomas gastrointestinais em geral e a desnutrição (LINDOSO et al., 2014). Entretanto, as apresentações atípicas, com ausência de esplenomegalia (SAHNI, 2012) ou de febre (SAYYAHFAR et al., 2014), não são exclusivas dos pacientes imunodeprimidos.

Na imunodepressão grave, incluindo situações secundárias a tratamentos imunossupressores, as manifestações clínicas da LV podem sobrepor-se às de outras condições oportunistas, como infecções disseminadas (a exemplo da micobacteriose ou da histoplasmose), e às de doenças hematológicas e reumatológicas, acrescentando dificuldade para o seu diagnóstico (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

As recidivas também são mais frequentes nessa população. Nascimento et al. (2011), em estudo retrospectivo com dados secundários do Rio Grande do Norte, relataram história prévia de LV em 41% dos pacientes coinfectados notificados no Estado entre 1990 e 2009 e sugeriram como possível mecanismo a reativação da infecção (NASCIMENTO et al., 2011). Na América Latina, há registros de taxas de recidivas da LV em pessoas coinfectadas com o vírus HIV variando de 10% a 56,5% (LINDOSO et al., 2014).

Em transplantados de órgãos sólidos, a LV geralmente é complicação tardia, devendo ser considerada no diagnóstico diferencial do transplantado com febre e pancitopenia em áreas endêmicas (ORYAN; AKBARI, 2016).

Laboratorialmente, as citopenias são o marco hematológico da LV. A anemia é o achado mais frequente nos indivíduos sintomáticos, para o que concorrem a hemólise extravascular, particularmente no baço (MICHALICK; GENARO, 2005), o estado inflamatório persistente e eventuais sangramentos. Podem participar de sua patogênese, ainda, mecanismos imunes (CHAPPIUS, 2007), a hemofagocitose (MOKHTARI; KUMAR, 2013), a carência nutricional de oligoelementos (ferro, folato, vitamina B12) e a hematopoiese ineficaz (VARMA; NASEEM, 2010). Outras possíveis causas são “o aumento da sensibilidade ao complemento, a inibição de enzimas eritrocitárias, a produção de hemolisinas pelo parasita e a presença de aglutininas frias” (VARMA; NASEEM, 2010, p.79).

Na série branca, observam-se frequentemente leucopenia com neutropenia, ausência de eosinófilos e de basófilos, com linfocitose relativa, atribuídos ao provável hiperesplenismo (VARMA; NASEEM, 2010). A plaquetopenia ocorre na evolução da doença pelo mesmo mecanismo de base da leucopenia, favorecendo os sangramentos (MICHALICK; GENARO, 2005; VARMA; NASEEM, 2010). Além da deficiência quantitativa, distúrbios na agregação plaquetária foram descritos no calazar indiano. A pancitopenia sobrevém com o avançar da doença (VARMA; NASEEM, 2010). A hipergamaglobulinemia deve-se à ativação policlonal de linfócitos

B, com produção de anticorpos específicos contra a *Leishmania* e anticorpos inespecíficos (GARDINASSI et al., 2014).

A ativação da cascata de coagulação pode ocorrer, traduzindo-se pelo aumento dos níveis de D-dímero, redução dos níveis de fibrinogênio, prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativado. Também foram observadas a circulação de imunocomplexos, a redução dos níveis de complemento e a crioglobulinemia (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Em pessoas com imunodepressão, o laboratório pode ser inespecífico, com pancitopenia e aumento de proteínas de fase aguda. A hiperativação de células B pode levar a, além da hipergamaglobulinemia policlonal, Coombs direto positivo, níveis detectáveis de fator antinúcleo, anticorpos anti-DNAs, antimúsculo liso e anticardiolipina (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

O envolvimento orgânico na LV é multissistêmico. Além da organomegalia, o comprometimento hepático pode manifestar-se clinicamente como hepatite, que pode ser fulminante. A pneumonite intersticial, cujo principal sintoma é a tosse seca, é frequente. Há processo inflamatório do trato digestivo, com possibilidade de evolução para enteropatia perdedora de proteína, a qual contribui para a hipoalbuminemia (BADARÓ et al., 1998).

As alterações renais são comuns, apresentam etiologia multifatorial e estão associadas ao aumento da mortalidade (OLIVEIRA et al., 2014; SILVA JUNIOR; BARROS; DAHER, 2014). Há comprometimento tubulointersticial e glomerular, manifestos como déficit da acidificação e da concentração urinárias, microalbuminúria (OLIVEIRA et al., 2014), lesão renal aguda, síndromes nefrótica, síndrome nefrítica e nefrite intersticial aguda (MICHALICK; GENARO, 2005; SILVA JUNIOR; BARROS; DAHER, 2014). Elevações dos níveis de creatinina e ureia são geralmente observadas nos casos de maior gravidade (MICHALICK; GENARO, 2005), no entanto, estudo prospectivo conduzido no Estado do Maranhão entre 1997 e 1998 incluindo 11 pacientes com LV de evolução recente (média de tempo de sintomatologia de 2,7 semanas) mostrou elevação da creatinina para a idade em 72,7% deles (SALGADO FILHO; FERREIRA; COSTA, 2003).

Foi demonstrado aumento dos níveis urinários da Proteína Quimiotática de Mnócitos-1, marcadora de inflamação e lesão renal em doenças agudas e crônicas, e do malondialdeído, marcador de estresse oxidativo, em pacientes com LV, o que pode indicar para a interface entre o processo inflamatório sistêmico e o dano renal

na doença (OLIVEIRA et al., 2014), além do já documentado mecanismo de produção de anticorpos e de imunocomplexos potencialmente nefritogênicos (SALGADO FILHO; FERREIRA; COSTA, 2003). Habitualmente, as alterações renais são revertidas com o tratamento da LV (MICHALICK; GENARO, 2005).

Ativação descontrolada do sistema imune na LV pode desencadear, ainda, síndrome hemofagocítica (SHF) secundária, cujas manifestações podem se somar às da doença de base, contribuindo para o seu subdiagnóstico. Manifesta-se clinicamente por febre, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia (acima de 265 mg/dL) (MOKHTARI; KUMAR, 2013), hiperferritinemia (acima de 500 µg/L, caracteristicamente acima de 10.000 µg/L); coagulação intravascular disseminada e insuficiência hepática são descritos, além de aumento das aminotransferases, das bilirrubinas e da velocidade de hemossedimentação e hiponatremia (RONCHI et al., 2011). Outros possíveis achados hematológicos são a hemólise, a megaloblastose e a doença das crioaglutininas (KOÇAK et al., 2004). Sintomas neurológicos, *rash* cutâneo e envolvimento pulmonar também foram descritos (CASCIO et al., 2012), além de lesão renal aguda (DAHER et al., 2015).

A síndrome pode culminar com falência múltipla de órgãos e tem alta mortalidade, chegando a 42% nos casos secundários (RONCHI et al., 2011), a maioria por complicações hemorrágicas e infecções bacterianas secundárias. O diagnóstico baseia-se na identificação de cinco de oito critérios clinicolaboratoriais (febre, esplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia, hemofagocitose na medula óssea, baço ou linfonodos, hiperferritinemia, baixa ou ausente atividade das células *Natural Killer*, CD25 solúvel ≥ 2400 U/mL) e/ou do critério molecular, como estabelecido pelo *Hemophagocytic Lymphohistocytosis Study Group* (2004) (SCALZONE et al., 2016).

1.1.4 Formas graves da LV

Em 2006, o Ministério da Saúde do Brasil publicou a primeira edição de um guia voltado para a orientação da equipe de saúde quanto ao manejo das formas graves da LV, visando à redução dos óbitos. A publicação chama a atenção para critérios que, quando presentes, indicariam a gravidade do quadro do paciente, o qual deveria ser referenciado para assistência hospitalar e cuidadoso monitoramento

quanto à sua evolução e quanto à possibilidade de toxicidade das drogas leishmanicidas. Na ocasião, os critérios de gravidade associados ao óbito foram idade inferior a seis meses ou superior a 65 anos, desnutrição grave, presença de comorbidades ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado e sinais de toxemia (BRASIL, 2006).

A referida publicação indica, ainda, sinais de alerta, que abrangem idade entre seis meses e um ano e entre 50 e 65 anos, casos de recidiva, ocorrência de diarreia, vômitos, infecção bacteriana suspeita ou febre há mais de 60 dias, situações que poderiam indicar evolução com gravidade. Além disso, leucometria menor que $1.000/\text{mm}^3$ ou neutrófilos abaixo de $500/\text{mm}^3$, plaquetometria menor que $50.000/\text{mm}^3$, hemoglobina sérica menor que 7g/dL , creatinina sérica maior que duas vezes o valor de referência, atividade de protrombina menor que 70%, bilirrubina acima dos valores de referência, enzimas hepáticas acima de cinco vezes o maior valor de referência, albumina menor que $2,5\text{mg/dL}$ e radiografia de tórax com imagem sugestiva de infecção ou de edema pulmonar (BRASIL, 2006).

Mesmo com essas recomendações, na segunda edição do manual, em 2011, o Ministério da Saúde ressaltou não terem sido atingidas as metas de redução da letalidade pela LV no país. Os sinais de gravidade e alarme foram revisados e organizados em escores de risco para menores e maiores de dois anos de idade, aumentando a sensibilidade da avaliação clinicolaboratorial na detecção de pacientes com indicação de suporte mais intensivo, na expectativa de que, aliada à intensificação das ações de vigilância, tais medidas pudessem impactar prospectivamente na redução da letalidade da doença (BRASIL, 2011).

Para pacientes com menos de dois anos de idade, o escore considerou como critérios de gravidade a idade menor de 12 meses, a presença de sangramentos, edema, icterícia e/ou dispneia, além de aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) acima de 100UK/L . Para o outro grupo, além da idade a partir de 20 anos (maior peso acima de 40 anos), somam-se aos critérios já descritos a coinfeção com o vírus HIV, infecções bacterianas, leucometria inferior a $1.500/\text{mm}^3$, plaquetometria inferior a $50.000/\text{mm}^3$ e insuficiência renal, definida por taxa de filtração glomerular inferior a 60mL/minuto/m^2 ou creatinina sérica acima dos limites superiores para a idade. Pontuação maior ou igual a quatro no modelo clínico (EC), ou maior ou igual a seis no clinicolaboratorial (ECL), indicam gravidade e a

necessidade de adequação da terapêutica específica e de suporte (BRASIL, 2011). Tais recomendações foram mantidas em publicação posterior do mesmo órgão (BRASIL, 2016b) e podem ser conferidas nas Tabelas 1 e 2. Os esforços do Ministério da Saúde, no entanto, não foram capazes de impactar significativamente na redução da letalidade pela LV no país, o qual apresentou coeficiente de letalidade médio de 6,7% de 2010 a 2014, e de 7,8% no ano de 2015 (BRASIL, 2016a).

Tabela 1. Modelo prognóstico para menores de dois anos de idade

Variável	Peso no EC	Peso no ECL
Idade		
< 12 meses	1	1
> 12 meses	0	0
Sangramentos		
1 – 2 sítios	1	1
3 – 4 sítios	2	2
5 – 6 sítios	4	4
Edema	1	2
Icterícia	1	-
Dispneia	1	1
AST ou ALT > 100 U/L	-	3
Pontuação máxima	8	11

Adaptado de BRASIL, 2016b.

Tabela 2. Modelo prognóstico para maiores de dois anos de idade

Variável	Peso no EC	Peso no ECL
Idade		
2 - 20 anos	-	-
20 - 40 anos	1	1
> 40 anos	2	2
Sangramentos		
1 – 2 sítios	1	1
3 – 4 sítios	2	2
5 – 6 sítios	3	3
SIDA	2	3

Edema	1	1
Icterícia	1	1
Dispneia	1	1
Infecção bacteriana	1	1
Leucócitos < 1.500/mm ³	-	2
Plaquetas < 50.000/mm ³	-	3
Insuficiência renal	-	3
Pontuação máxima	11	20

Adaptado de BRASIL, 2016b.

1.1.6 Tratamento específico da LV no Brasil

No Brasil, a droga de primeira linha recomendada há décadas pelo Ministério da Saúde para casos sem critérios de gravidade é o antimoniato de N-metil glucamina, com reserva da anfotericina B, com preferência para as formulações lipossomais, àqueles que apresentem ao menos uma das situações clínicas listadas na Tabela 3. De acordo com o Ministério da Saúde, a anfotericina B desoxicolato pode ser utilizada quando houver falha terapêutica ou hipersensibilidade ao antimônio e não haja critérios para a indicação da formulação lipossomal (BRASIL, 2016b).

Tabela 3. Indicações para o específico da LV com anfotericina B lipossomal

Condição clínica indicativa de tratamento com anfotericina B lipossomal
Idade < 1 ano ou > 50 anos
EC >4 ou ECL >6
Insuficiência renal
Insuficiência hepática
Insuficiência cardíaca
Intervalo QT corrigido > 450 ms
Uso concomitante de drogas que alterem o intervalo QT
Hipersensibilidade ao antimônio pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV
Infecção pelo HIV
Comorbidades que comprometem a imunidade
Uso de medicação imunossupressora
Falha terapêutica ao antimônio pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV
Gestantes

Adaptado de BRASIL, 2016b.

O antimônio pentavalente pode ser administrado pelas vias intramuscular ou endovenosa em dose única diária, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias (BRASIL, 2016b), com taxas de cura descritas em torno de 95% (MONGE-MAILLO; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013), embora apresente importante potencial de toxicidade multiorgânica (MCGWIRE; SATOSKAR, 2014). A anfotericina B lipossomal é utilizada por via endovenosa em dose única diária, por cinco a sete dias, tendo como principais eventos adversos a disfunção renal e os distúrbios eletrolíticos, notadamente hipocalemia e hipomagnesemia (BRASIL, 2016b). Esta última tem-se mostrado menos tóxica e mais eficaz do que o antimônio, reduzindo, ainda, o tempo de hospitalização, porém com limitações econômicas para o seu uso universal como terapêutica de primeira linha (MCGWIRE; SATOSKAR, 2014; MONGE-MAILLO; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013). O uso da anfotericina B desoxicolato é recomendado por via endovenosa em dose única diária, por 14 dias (ROMERO et al., 2017).

Publicação recente resultante de ensaio clínico multicêntrico em cinco hospitais brasileiros não recomendou a utilização da anfotericina B desoxicolato, cujo braço foi descontinuado no estudo devido ao maior risco de ocorrência de eventos adversos graves, e reforçou o melhor perfil de segurança da anfotericina B lipossomal em comparação ao antinomial pentavalente (ROMERO et al., 2017).

Medidas de suporte devem acompanhar o tratamento específico de acordo com as necessidades individuais, incluindo hidratação, antibioticoterapia, transfusões de hemocomponentes e suporte nutricional (BRASIL, 2016b).

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista a importância da LV para a Saúde Pública, as informações sobre a distribuição e o impacto da doença ainda são consideradas esparsas e discrepantes, principalmente se comparado ao de outras doenças com a mesma magnitude (PIGOTT et al., 2014).

O problema da LV e de seus elevados coeficientes de letalidade no país é não apenas persistente como emergente e reemergente no Brasil. As modificações em sua dinâmica ao longo das últimas décadas tornam a discussão da temática atual, apesar de sua secularidade, e urgente. A complexidade da doença e de sua interface com os múltiplos agentes participantes e modificadores nos diferentes cenários e populações, aliada às lacunas existentes no conhecimento sobre sua patogênese, confere grande importância ao estudo do comportamento da LV em seres humanos.

A identificação de pacientes de maior risco de óbito é essencial para a redução da letalidade pela LV por propiciar a adoção de medidas terapêuticas adequadas e oportunas. O entendimento sobre as peculiaridades e diferenças entre os indivíduos que evoluem de forma favorável ou desfavorável pode subsidiar a identificação de alvos para pesquisas mais específicas e aprofundadas na busca de novas estratégias terapêuticas e medidas preventivas eficazes.

A complexidade da LV e variabilidade de condições ambientais e populacionais no país sustentam a necessidade de conhecimento de seu comportamento nos diferentes panoramas, especialmente naqueles em que a doença se destaca enquanto problema de saúde pública, como na Bahia. Entretanto, apenas alguns estudos epidemiológicos de caráter exclusivamente descritivo produzidos no estado foram identificados (DOS SANTOS et al., 1993; LEAL SILVA et al., 2017; VIEIRA; JACOBINA; SOARES, 2007), ratificando a importância da pesquisa apresentada como a primeira a considerar a associação do perfil clinicoepidemiológico dos pacientes assistidos no estado ao óbito por LV.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar variáveis clinicolaboratoriais associadas com a morte por leishmaniose visceral (LV) em seres humanos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil clínico e laboratorial de pacientes com LV internados no Hospital Especializado Couto Maia entre os anos de 2010 e 2014.

- Definir sintomas, sinais clínicos e laboratoriais (hematológicos / bioquímicos) associados com a morte por LV no período de observação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO, CENÁRIO E PERÍODO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, retrospectivo, quantitativo, do tipo corte transversal, considerando dados coletados a partir dos prontuários e fichas do SINAN dos pacientes internados no Hospital Especializado Couto Maia, situado em Salvador/BA, com diagnóstico confirmado de LV no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2014.

A Bahia, cuja capital é a cidade de Salvador, integra a região Nordeste do Brasil, com extensão territorial de 564.733,177Km², 417 municípios e a maior costa litorânea dos estados brasileiros, banhada a leste pelo Oceano Atlântico. Delimita-se ao sul e sudoeste com Minas Gerais, com o Espírito Santo ao sul, com Goiás a oeste e sudoeste, com o Tocantins a oeste e noroeste, com o Piauí ao norte e noroeste, com Pernambuco ao norte e com Alagoas e Sergipe a nordeste.

Sua população, de acordo com o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de 2010, é de 14.016.906 pessoas, das quais 72% residem no ambiente urbano, com projeção de 15.344.447 pessoas em 2017. Considerando o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,66, o estado ocupa o 21º lugar entre os 27 do país (IBGE, 2017).

O Hospital Especializado Couto Maia é a referência no sistema público de saúde estadual para o diagnóstico e tratamento das doenças de natureza infecciosa e parasitária em todas as faixas etárias, oferecendo cuidado multiprofissional de média complexidade com demanda referenciada de emergência, internação e ambulatoriais.

4.2 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

A amostra foi obtida a partir do levantamento de todos os registros de internamentos no Serviço de Arquivo Médico e Estatística e das notificações pelo Núcleo Hospitalar de Epidemiologia quanto à admissão de usuários com suspeita de LV no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2014, com revisão de

todos os prontuários para a eleição apenas daqueles pacientes com diagnóstico confirmado de LV e que preencheram os demais critérios de inclusão.

O diagnóstico confirmado de LV foi definido por quadro clínico compatível (incluindo febre prolongada, hepatoesplenomegalia, citopenias e hipergamaglobulinemia), associado a, no mínimo, um dos seguintes requisitos: demonstração direta do parasita em espécimes de medula óssea ou outros tecidos; reação de imunofluorescência positiva (IFI), com títulos $\geq 1:80$; atividade de anticorpos séricos contra o antígeno recombinante K39 (rK39) positiva; na impossibilidade de testes diagnósticos específicos, foi considerado o critério clinicoepidemiológico isolado associado à resposta favorável à terapêutica específica para a doença (BRASIL, 2014).

Foram excluídos os pacientes que, embora admitidos com a suspeita de LV, tenham recebido outro diagnóstico definitivo ou para os quais a LV tenha sido excluída como entidade nosológica; aqueles que, mesmo com diagnóstico da doença, foram transferidos para outros serviços antes do término do tratamento específico e cuja evolução e desfecho clínico (DC) foram, portanto, desconhecidos; casos de recidiva e/ou reinfecção relatada (quando tratada em outros serviços) ou documentada (quando gerou mais de um internamento no Hospital Especializado Couto Maia); indivíduos com diagnóstico confirmado, porém admitidos em uso de terapêutica específica, o que poderia interferir na apresentação da doença à entrada no serviço.

4.3 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Variáveis de natureza epidemiológica, clínica e laboratorial foram coletadas em um instrumento padronizado estruturado elaborado especificamente para este fim (Apêndice A). Para este estudo, foram considerados apenas os dados referentes ao momento da admissão hospitalar, ou aquele mais próximo a ela, descritos em panorama geral e de forma estratificada por grupos de faixa etária detalhada, de faixa etária pediátrica *versus* adulta e de DC óbito *versus* alta hospitalar.

4.3.1 Variáveis epidemiológicas

Sexo, município, Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), mesorregião baiana e zona de procedência, idade em anos, idade categorizada por faixa etária detalhada, idade categorizada por grupo adulto *versus* pediátrico, duração do internamento em dias, acesso à assistência à saúde prévia à admissão no Hospital Especializado Couto Maia e sua natureza (com tratamento específico ou cuidados inespecíficos).

4.3.2 Variáveis clínicas

Presença de comorbidades e seu tipo específico, se pertinente; presença de coinfeção LV/HIV; intervalo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar em dias; presença ou ausência dos sinais e sintomas a seguir: febre, calafrios, sudorese, perda ponderal, astenia, hiporexia/recusa alimentar, palidez cutaneomucosa, aumento de volume abdominal, náuseas/vômitos, dor abdominal, diarreia, redução do volume urinário, tontura, rebaixamento do sensório, convulsões, tosse, taquipneia, dispneia, crepitação, sibilância ou redução localizada do murmúrio vesicular à ausculta pulmonar, presença de edema, hemorragias e sítios de ocorrência, icterícia, taquicardia, sopro cardíaco, bulhas arrítmicas ou arritmia em traçado eletrocardiográfico com descrição ou laudo oficial em prontuário, má perfusão periférica, hipotensão arterial sistêmica, hepatomegalia, esplenomegalia, desnutrição e infecção bacteriana secundária diagnosticada à admissão hospitalar. Para fins descritivos, foi considerado o tratamento específico inicialmente prescrito.

4.3.3 Variáveis laboratoriais e respectivas unidades de medida

Hemoglobina (Hb) (g/dL), hematócrito (Ht) (%), leucócitos totais/mm³, neutrófilos totais/mm³, neutrófilos jovens/mm³, linfócitos/mm³, monócitos/mm³, eosinófilos (%), plaquetas/mm³, aspartato aminotransferase (AST) (U/L), alanina aminotransferase (ALT) (U/L), bilirrubinas total (BT) e direta (BD) (mg/dL), atividade de protrombina (AP) (%), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) (segundos), proteínas total (PT) (g/dL), albumina (g/dL), ureia (mg/dL) e creatinina (mg/dL).

4.3.4 Outros exames complementares

Foram considerados, ainda, os registros de alterações à radiografia de tórax e à eletrocardiografia admissionais.

4.3.5 Definições

Recidiva: “recrudescimento da sintomatologia em até 12 meses após cura clínica” (BRASIL, 2014, p.34).

Reinfecção: “é considerado caso novo o reaparecimento de sintomatologia após 12 meses de cura clínica, desde que não haja evidencia de imunodeficiência” (BRASIL, 2014, p.34).

Tratamento específico: uso em qualquer tempo e posologia de droga leishmanicida, incluindo antimoniato de N-metil glucamina, anfotericina B desoxicolato ou em formulações lipídicas.

Sexo: masculino ou feminino.

Zona de procedência: grau de urbanização da região de domicílio dos pacientes e cuja nomenclatura adotada seguiu o estabelecido no SINAN - urbana, periurbana, rural ou sem informação (quando não constou em prontuário e/ou ficha de notificação compulsória).

Idade categorizada por faixa etária detalhada: foram estabelecidas cinco faixas etárias, com seus respectivos critérios:

- Lactentes, pelo critério da Sociedade Brasileira de Pediatria: menores de dois anos de idade.
- Crianças, pelo critério do Estatuto da Criança e do Adolescente do Brasil: de dois a 11 anos, 11 meses e 29 dias de idade.
- Adolescentes, pelo critério do Estatuto da Criança e do Adolescente do Brasil: de 12 a 17 anos, 11 meses e 29 dias de idade.
- Adultos, subdivididos em até 40 anos e acima dos 40 anos de idade, por ter sido demonstrado na literatura maior risco de complicações a partir deste ponto de corte (BRASIL, 2014).

Idade categorizada por faixa etária adulta versus pediátrica: a primeira abrangeu as idades categorizadas de lactentes, crianças e adolescentes (de zero a

17 anos 11 meses e 29 dias de idade), e a faixa adulta, em indivíduos a partir dos 18 anos de idade.

Acesso à assistência à saúde prévia ao internamento: ausente, quando o paciente não recebeu atendimento em nenhum nível de complexidade; assistência sem tratamento específico, incluindo avaliação clínica com ou sem medidas de suporte; assistência com tratamento específico (definido a seguir); sem informação, quando não se pode determinar sua ocorrência de acordo com os registros em prontuário. Ressalte-se que pacientes que receberam tratamento específico foram excluídos do presente estudo.

Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM): indicador de desenvolvimento municipal que leva em consideração a longevidade, a renda e a educação. Os valores considerados seguem à divulgação do censo demográfico do IBGE de 2010. IDHM muito baixo: 0,000 a 0,499; IDHM baixo: de 0,500 a 0,599; IDHM médio: de 0,600 a 0,699; IDHM alto: de 0,700 a 0,799; IDHM muito alto: de 0,800 a 1,000.

Redução do volume urinário: citado, nestes termos, nos registros da equipe multiprofissional, ou, ainda, como “anúria”, “oligúria” ou “ausência de diurese”, visto que não houve dados suficientes em prontuário que permitissem o cálculo do débito urinário por faixa etária.

Rebaixamento do sensório: citado, nestes termos ou sinônimos, nos registros da equipe multiprofissional, ou, ainda, como pontuação inferior a 15 obtida na Escala de Coma de Glasgow.

Edema: presença de periférico e/ou de derrames cavitários.

Taquicardia: frequência cardíaca na vigília acima de 205 batimentos por minuto (bpm) para lactentes menores de três meses de idade, acima de 190 bpm para lactentes, acima de 140 bpm para crianças de dois a 10 anos e acima de 100 bpm a partir dos 10 anos de idade. No sono, frequências acima de 160 para lactentes até três meses, acima de 160 para lactentes de três meses a dois anos, acima de 90 bpm a partir dos dois anos de idade (CARVALHO et al., 2012).

Arritmia cardíaca: traçado eletrocardiográfico diverso ao ritmo sinusal com descrição ou laudo oficial em prontuário.

Bulhas arrítmicas: ritmo cardíaco à ausculta diverso ao de bulhas rítmicas em dois tempos.

Taquipneia: frequência respiratória acima de 60 incursões/min para menores de um ano de idade, acima de 40 incursões/min para crianças de um a três anos, acima de 34 incursões/min para crianças de quatro a cinco anos de idade, acima de 30 incursões/min para crianças de seis a 12 anos, acima de 16 para incursões/min a partir dos 13 anos de idade (CARVALHO et al., 2012).

Desconforto respiratório: dificuldade respiratória ou descrição da presença de sinais de esforço respiratório anormal, incluindo a presença de tiragens / retrações / uso de musculatura acessória, *alateo* nasal, maneios de cabeça ou respirações paradoxais, *gasping* ou tempo expiratório prolongado, acompanhados ou não de queda da saturação arterial de oxigênio documentada (CARVALHO et al., 2012).

Hipotensão arterial sistêmica: pressão arterial sistólica não invasiva abaixo de 70 mmHg para lactentes até um ano de idade, abaixo do 5º percentil de pressão arterial para crianças de um a 10 anos de idade e abaixo de 90 mmHg a partir dos 10 anos de idade. Considerou-se para o cálculo do 5º percentil de pressão arterial a seguinte fórmula: $70 + (\text{idade em anos} \times 2)$ (CARVALHO et al., 2012).

Má perfusão periférica: registro em prontuário de enchimento capilar a partir de três segundos ao exame físico (CARVALHO et al., 2012).

Hepatomegalia: fígado palpável além do rebordo costal direito, expresso em centímetros (cm).

Esplenomegalia: espaço de Troube ocupado à percussão ou baço palpável além do rebordo costal esquerdo, expresso em cm.

Desnutrição: referência ao termo em prontuário pela equipe multiprofissional, visto que não se encontrou registro de comprimento/estatura ou de cálculo de escores e/ou índices apropriados à avaliação nutricional em cada faixa etária em nenhum dos prontuários.

Infecção bacteriana secundária: considerada quando do registro em prontuário pela equipe médica de seu diagnóstico e respectivo foco, resultando, conseqüentemente, em prescrição de antibioticoterapia.

Sangramentos mucosos: hemoptise, hematêmese, enterorragia, melena, menorragia ou hematúria macroscópica.

Sangramentos em geral: além dos citados anteriormente, sangramentos de cavidade oral, cutâneo e epistaxes.

Citopenias: redução dos valores de referência das séries eritrocítica (Hb), granulocítica (leucometria total e/ou neutrófilos totais) e plaquetária abaixo dos

limites inferiores para cada faixa etária. Comprometimento de duas séries caracterizou bicitopenia e das três, pancitopenia.

Anemia: Hb < 11 g/dL de seis a 59 meses de idade e em mulheres grávidas; Hb < 11,5 g/dL de cinco aos 11 anos de idade; Hb < 12 g/dL para adolescentes entre 12 e 14 anos de idade e mulheres não grávidas acima de 15 anos de idade; < 13g/dL em homens a partir dos 15 anos de idade (GENEVA, 2017).

Leucopenia: leucócitos totais < 4.000/mm³ (PROVAN et al., 2004).

Plaquetopenia: plaquetometria < 150.000/mm³ (PROVAN et al., 2004).

Creatinina alterada para a idade: de acordo com (COLANTONIO et al., 2012; KRATZ et al., 2004). Por insuficiência de dados antropométricos, não foi possível o cálculo da estimativa do ritmo de filtração glomerular para a avaliação da função renal neste estudo.

Neutropenia: redução do número de neutrófilos totais em sangue periférico abaixo de 1500 células/mm³ (cél/s/mm³), considerada, ainda, nas seguintes graduações, de acordo com o risco de infecção bacteriana: leve — 1499 a 1000 células/mm³; moderada — 999 a 500 células/mm³; grave — < 500 células/mm³ (PROVAN et al., 2004).

Neutrófilos jovens: mielócitos, metamielócitos e bastonetes.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados em um banco de dados no programa Excel® 2013 e analisados no software Stata® versão 13.0 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

Procedeu-se à análise descritiva, com determinação das medidas de frequência das variáveis qualitativas e das medidas de tendência central e de dispersão das variáveis quantitativas, de forma geral e comparando as faixas etárias pediátrica e adulta. Dado que a distribuição da grande maioria das variáveis quantitativas foi assimétrica, optou-se por trabalhar com as medianas (Med), valores máximos (Máx), valores mínimos (Mín) e respectivos intervalos interquartílicos (IIQ). Tal padrão de distribuição foi verificado pelo teste de Shapiro-Wilk, histogramas e/ou bloxplots.

Em seguida, os dados referentes ao grupo de pacientes com êxito letal foram comparados aos que receberam AH por terem completado o tratamento específico

estabelecido, buscando a identificação de variáveis potencialmente associadas ao óbito por LV.

A significância da associação entre as variáveis categóricas e o DC foi avaliada através do teste Qui-quadrado ou do teste Exato de Fisher (quando da verificação de frequências esperadas abaixo de cinco nas tabelas 2x2). Não havendo aleatoriedade da amostra, assim como normalidade da distribuição dos dados, optou-se por comparações das medianas das variáveis contínuas entre os grupos citados pelo teste de Mann-Whitney.

As variáveis correspondentes aos exames laboratoriais foram categorizadas tendo como referência seus respectivos valores normais ou alterados, além dos seguintes pontos de corte, estabelecidos na literatura como conferidores de gravidade a pacientes com LV: Hb \leq 7g/dL ou Hb $>$ 7g/dL, leucometria $<$ 1.500 céls/mm³ ou \geq 1.500 céls/mm³, plaquetometria \geq 50.000/mm³ ou $<$ 50.000/mm³, AST e ALT $>$ 100U/L ou \leq 100 U/L, albumina $<$ 2,5g/dL ou \geq 2,5g/dL, AP $<$ 70% ou \geq 70% (BRASIL, 2011). A variável creatinina foi categorizada em normal ou alterada para a idade, de acordo com Colantonio et al. (2012) e Kratz et al. (2004). Consideraram-se, ainda, os valores correspondentes às medianas e aos primeiros e terceiros quartis das variáveis Hb, leucócitos totais, plaquetas, AST, ALT, ureia, BT, BD, albumina, AP e TTPa, referentes à amostra geral.

Para todas as análises, foi considerado um nível de significância de 5%.

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCM sob o número CAAE 45643015.8.0000.0046 e foi conduzido em observância com as recomendações contidas na resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde sobre Ética em pesquisa com seres humanos. Não houve requerimentos de intervenções ou abordagens ao paciente em decorrência da sua execução, pelo que houve dispensa ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, contudo os prontuários e as fichas de notificação compulsória constantes no SINAN foram criteriosamente revistos para o levantamento e registro das informações requeridas, mantendo-se sempre a garantia de sigilo.

5 RESULTADOS

5.1 DELINEAMENTO DA AMOSTRA E DOS GRUPOS DE ESTUDO

A aplicação dos critérios e inclusão e de exclusão após a análise dos prontuários dos internamentos por suspeita de LV no período resultou em 118 pacientes, dos quais 106 evoluíram para a alta hospitalar e 12 para o óbito, correspondendo a um coeficiente de letalidade de 10,2%.

Os internamentos distribuíram-se no período estudado conforme a Figura 2, com destaque para o ano de 2011, em que ocorreram 33,9% de todas as admissões por LV. Em relação à letalidade por LV, os anos de 2010 e 2014 foram os destaques negativos, com coeficientes de 16% e 17,4%, respectivamente.

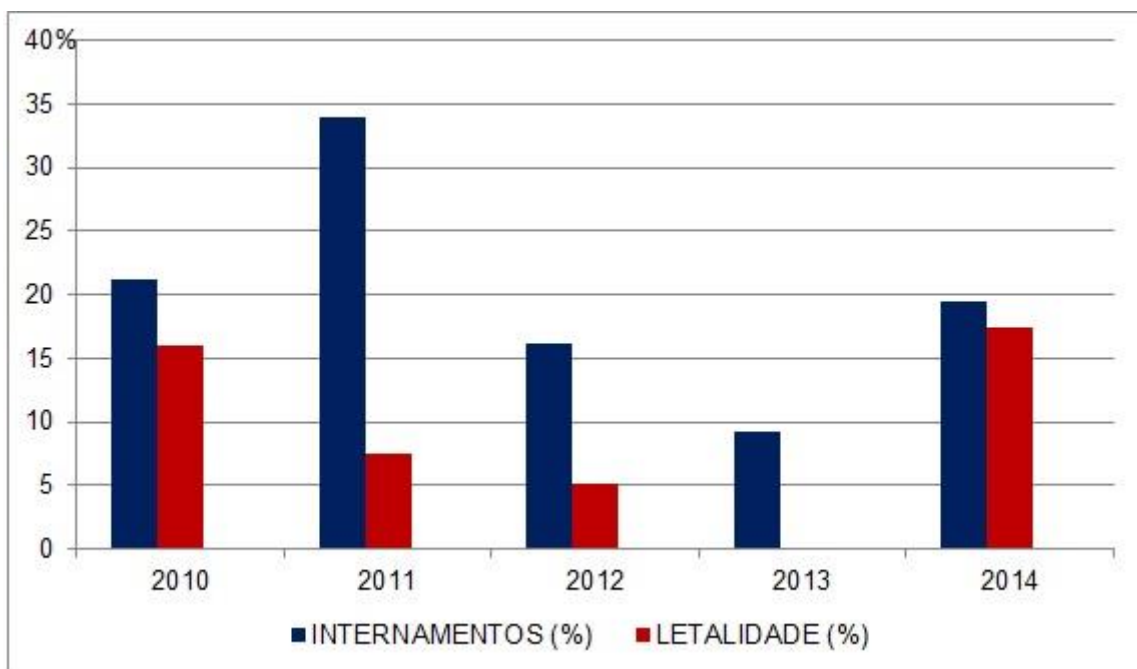


Figura 2. Distribuição dos internamentos e coeficientes de letalidade por LV por ano

5.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

5.2.1 Epidemiologia

A maioria dos indivíduos foi do sexo masculino ($n=74 / 62,7\%$), com razão masculino/feminino de 1,68. Predominaram indivíduos da faixa etária pediátrica (53,4%), com idade variando de seis meses a 79 anos e mediana de 16 anos (IIQ=6; 35 anos). Os lactentes corresponderam a 9,3% ($n=11$) de todos os pacientes, crianças a 26,3% ($n=31$), adolescentes a 17,8% ($n=21$), adultos até 40 anos a 25,4% ($n=30$) e acima desta idade a 21,2% ($n=25$).

Considerando os grupos de DC, a idade variou de seis meses a 79 anos, com mediana de 16 anos (IIQ= 5; 35 anos) para os que receberam alta hospitalar, e de 25,5 anos (IIQ=12,5; 64,5 anos) para os que evoluíram a óbito. A distribuição etária dos pacientes entre os grupos de interesse encontra-se sumarizada na Tabela 4, com destaque para o número de indivíduos acima dos 40 anos de idade com desfecho letal e seu respectivo coeficiente de letalidade, muito superior ao dos demais grupos etários (Figura 3).

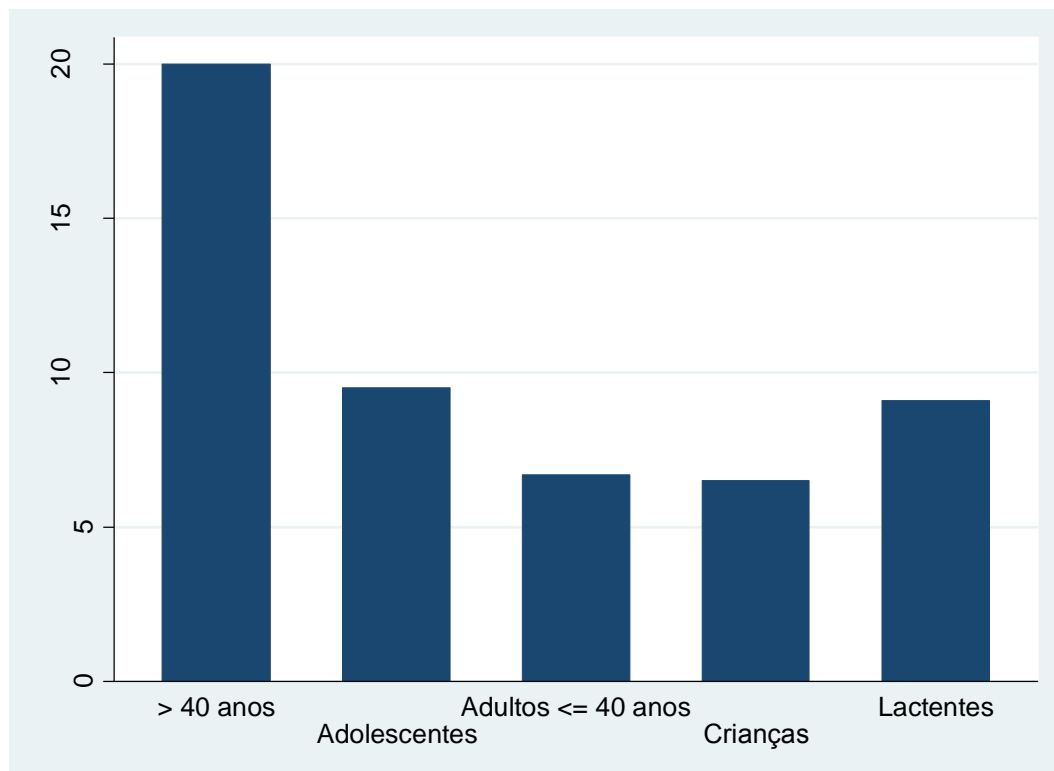


Figura 3. Coeficientes de letalidade por LV por faixa etária

Um paciente proveniente de outro estado foi excluído da comparação da variável “procedência” e correlatas entre os grupos de estudo, residindo os demais em municípios baianos. Houve predominância de procedência de municípios da mesorregião Metropolitana de Salvador, daqueles com baixo Índice de

Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e de domicílio em zona urbana (Tabela 4). Os municípios e seu quantitativo de casos correspondente estão listados no Apêndice B.

A presença de comorbidades foi registrada em 19,5% dos pacientes (n=23), 10 destes apresentando mais de uma simultaneamente, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial sistêmica e o *diabetes mellitus* tipo 2, com oito casos cada, seguidas por insuficiência renal crônica, com quatro casos. As outras ocorrências foram de cardiopatia chagásica (n=3), arritmia cardíaca (n=2), doença crônica parenquimatosa hepática (n=2), comunicação interatrial, megaesôfago não especificado, megaesôfago chagásico, osteogênese imperfeita, infecção pelo vírus HTLV-1, epilepsia, neurotoxoplasmose no curso da SIDA, cardiopatia não especificada, gastrite erosiva, colelitíase e endocardite bacteriana em paciente com fratura de fêmur prévia. A presença de comorbidade foi associada estatisticamente ao DC (Tabela 4).

A coinfeção LV/HIV foi registrada em apenas um paciente, o qual foi a óbito, destacando-se a elevada frequência de prontuários em que não se pode identificar a informação sobre a presença ou não desta associação (55% / n=65).

A maior parte dos indivíduos recebeu algum tipo de assistência à saúde previamente à admissão no Hospital Especializado Couto Maia, resultando em sua referência para o internamento em questão, salientando-se que os casos encaminhados já em uso de tratamento específico não foram considerados neste estudo.

Tabela 4. Características clinicoepidemiológicas dos pacientes segundo o grupo de DC

Característica	Óbito [n=12] n (%)	Alta [n=106] n (%)	p valor ^a
Sexo			
Masculino	7 (58,3)	67 (63,2)	0,760
Feminino	5 (41,7)	39 (36,8)	
Faixa etária			
< 2 anos	1 (8,3)	10 (9,4)	0,523
2 a 11 anos	2 (16,7)	29 (27,4)	
12 a 17 anos	2 (16,7)	19 (17,9)	
18 a 40 anos	2 (16,7)	28 (26,4)	
> 40 anos	5 (41,6)	20 (18,9)	
Faixa etária pediátrica versus adulto			
Pediatria	5 (41,6)	58 (54,7)	0,390
Adulto	7 (58,4)	48 (45,3)	
Procedência – Mesorregião ^b			
Centro-Norte	2 (16,7)	23 (21,9)	0,829
Centro-Sul	- (-)	8 (7,6)	
Metropolitana de Salvador	6 (50)	50 (47,6)	
Nordeste	4 (33,3)	22 (21)	
Sul	-	2 (1,9)	
Sem informação			
Procedência – Urbanização			
Zona urbana	9 (75)	64 (60,4)	0,072
Zona periurbana	1 (8,3)	2 (1,9)	
Zona rural	- (-)	28 (26,4)	
Sem informação	2 (16,7)	12 (11,3)	
Procedência – IDHM ^c			
Alto	1 (8,3)	6 (5,7)	0,249
Médio	7 (58,3)	39 (37,2)	
Baixo	4 (33,4)	60 (57,1)	
Comorbidade			
Sim	5 (41,7)	18 (17)	0,043
Não	7 (58,3)	87 (82,1)	
Sem informação	- (-)	1 (0,9)	
Coinfecção LV/HIV			
Sim	1 (8,3)	- (-)	0,106
Não	4 (33,3)	48 (45,3)	
Sem informação	7 (58,3)	58 (54,7)	
Assistência à saúde prévia à referência			
Sim	8 (66,6)	93 (87,7)	0,616
Não	2 (16,7)	13 (12,3)	
Sem informação	2 (16,7)	- (-)	

^a Teste Qui-quadrado ou Exato de Fischer. ^b As mesorregiões Vale São-Franciscana e Extremo Oeste não pontuaram. Grupo AH n = 105, após a exclusão dos dados de um paciente advindo de Bom Jesus dos Pobres/SP, para a análise desta variável. ^c IDHM dos municípios baianos (n=105, após a exclusão dos dados de um paciente advindo de Bom Jesus dos Pobres/SP para a análise desta variável).

5.2.2 Diagnóstico específico da LV

O método de diagnóstico mais utilizado no período foi o rK39. Destacam-se um caso em que o critério utilizado foi o clinicoepidemiológico isolado e um caso de biópsia de linfonodo em indivíduo com SIDA durante a investigação de linfonodomegalia generalizada (Tabela 5). A mediana do tempo para a obtenção do diagnóstico específico foi de quatro dias (IIQ=0; 7 dias).

Tabela 5. Distribuição dos critérios utilizados para o diagnóstico específico da LV

Critério diagnóstico	Número de observações (n)	Frequência (%)
rK39	75	63,6
rK39 + sorologia	21	17,8
Sorologia	7	6,0
Mielograma	6	5,1
rK39 + mielograma	6	5,1
rK39 + sorologia + mielograma	1	0,8
Biópsia de linfonodo	1	0,8
Critério clinicoepidemiológico	1	0,8
Total	118	100

5.2.3 Tempo de internamento

O tempo de internamento para os pacientes pediátricos apresentou mediana de 31 dias (IIQ=21; 34 dias) e para os adultos, de 30 dias (IIQ=21; 36 dias). Considerando os grupos de DC, a mediana do tempo de internamento para os que evoluíram a óbito ou para a alta hospitalar foi de 7,5 dias e de 30,5 dias, respectivamente.

5.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

5.3.1 Sinais e sintomas

A duração da sintomatologia até a admissão hospitalar variou de três a 365 dias e apresentou mediana de 42,5 dias (IIQ=15; 90 dias), sendo de 21 dias para o

grupo pediátrico (IIQ=14; 90 dias) e de 60 dias para o grupo dos adultos (IIQ=30; 120 dias). Não houve diferença entre os grupos de DC, com mediana de 45 dias (IIQ=15; 90 dias) para a alta hospitalar e de 30 dias (IIQ=15; 60) para o óbito ($p=0,656$).

A análise da associação dos sinais e sintomas admissionais ao óbito por LV resultou em significância estatística para a presença de dor abdominal, sangramentos mucosos, edema, icterícia, redução do sensório, crepitação pulmonar e bulhas arrítmicas (Tabela 6).

Tabela 6. Apresentação clínica dos pacientes com LV segundo o grupo de DC

Sinal/sintoma	Geral n+/n ^a (%)	Óbito n+/n ^a (%)	Alta n+/n ^a (%)	p valor ^b
Febre	112/117 (95,7)	11/11 (100)	101/106 (95,3)	1,000
Astenia	104/116 (89,6)	11/11 (100)	93/105 (88,6)	0,602
Perda ponderal	102/116 (87,9)	9/11 (81,8)	93/105 (88,6)	0,621
Esplenomegalia	112/118 (94,9)	10/12 (83,3)	102/106 (96,2)	0,113
Hepatomegalia	107/117 (91,5)	11/12 (91,7)	96/105 (91,4)	1,000
Palidez	104/118 (88,1)	11/12 (91,6)	93/106 (87,7)	1,000
Aumento do volume abdominal	103/117 (88)	10/11 (90,9)	93/106 (87,7)	1,000
Hiporexia/recusa alimentar	61/101 (60,4)	7/10 (70)	54/91 (59,3)	0,736
Desnutrição	49/97 (50,5)	3/9 (33,3)	46/88 (52,3)	0,317
Calafrios	23/47 (48,9)	1/3 (33,3)	22/46 (47,8)	1,000
Dor abdominal	52/114 (45,6)	9/11 (81,8)	43/103 (41,7)	0,022
Tosse	51/117 (43,6)	6/11 (54,5)	45/106 (42,5)	0,530
Vômitos/náuseas	42/116 (36,2)	4/11 (36,3)	38/105 (36,2)	1,000
Taquipneia	40/118 (33,9)	6/12 (50)	34/106 (32)	0,334
Sudorese	14/42 (33,3)	2/4 (50)	12/38 (31,6)	0,059
Taquicardia	39/118 (33)	7/12 (58,3)	32/106 (30,2)	0,060
Sangramentos em geral	27/117 (23)	4/11 (36,4)	23/106 (21,7)	0,275
Sangramentos mucosos	7/117 (6)	4/11 (36,4)	11/106 (10,4)	0,034
Edema	27/118 (22,9)	6/12 (50)	21/106 (19,8)	0,029
Diarreia	24/117 (20,5)	2/11 (18,2)	22/106 (20,8)	1,000
Icterícia	21/118 (17,8)	6/12 (66,7)	21/106 (12,3)	0,000
Sopro cardíaco	20/118 (16,9)	4/12 (33,3)	16/106 (15,1)	0,120
Dispneia	17/117 (14,5)	3/11 (27,3)	14/106 (13,2)	0,199
Tontura	9/111 (8,1)	1/8 (12,5)	8/103 (7,8)	0,503
Hipotensão arterial sistêmica	7/95 (7,4)	-/12 (-)	7/85 (8,2)	1,000
Redução do sensório	7/117 (6)	4/11 (36,4)	3/106 (2,8)	0,001
Redução do murmúrio vesicular	6/118 (5,1)	2/12 (16,7)	4/106 (3,8)	0,113
Crepitação à ausculta pulmonar	6/118 (5)	3/12 (25)	3/106 (2,8)	0,014

Redução do volume urinário	3/117 (2,6)	1/11 (9)	2/106 (1,9)	0,258
Bulhas arrítmicas	3/118 (2,5)	2/12 (16,7)	1/106 (0,9)	0,027
Sibilância à ausculta pulmonar	1/118 (0,9)	-/12 (-)	1/106 (0,9)	1,000
Convulsão	1/117 (0,9)	-/11 (-)	1/106 (0,9)	1,000
Má perfusão periférica	1/118 (0,8)	1/12 (8,3)	-/106(-)	-

^aOcorrências positivas em relação ao total de observações. ^bTeste Qui-quadrado ou Exato de Fischer.

5.3.2 Parâmetros laboratoriais

Os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram valores significativamente maiores de ureia, creatinina, BT e BD do que os do grupo alta hospitalar, além de níveis mais baixos de Hb e de albumina (Tabelas 7 e 8).

Variáveis com pontos de corte documentados na literatura como de maior risco para o óbito foram categorizadas para a análise de sua associação ao DC no presente estudo, a saber, hemoglobina, leucometria total, AST e ALT, acrescidas de neutrófilos totais, creatinina elevada para a idade, AP e albumina, resultando em maior associação ao óbito para a contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³ e para a creatinina elevada para a idade.

A categorização das variáveis Hb, leucócitos totais, plaquetas, AST, ALT, BT, BD, albumina, ureia, AP e TTPA tendo os valores correspondentes às medianas e aos primeiros e terceiros quartis observados na amostra geral resultou na observação de significância da associação entre o DC e níveis de plaquetas < 81.000/mm³, albumina ≤ 2,2g/dL, ureia > 37 mg/dL, BT > 0,9 mg/dL, BD > 0,4mg/dL e AP ≤ 45% (Tabela 9).

Tabela 7. Distribuição dos parâmetros hematológicos por faixa etária e DC

Parâmetro / Idade (anos) /DC	Geral	< 2	2 a 11	12 a 17	18 a 40	>40	Alta	Óbito	p valor ^a
Hemoglobina (g/dL)									
n	118	11	31	21	30	25	106	12	0,014
Med	7,6	7,3	7,4	7,8	7,5	8,1	7,6	6,5	
IIQ	6,5; 8,8	5,7; 8,1	6,7; 8,7	6,5; 8,9	6,3; 8,6	6,6; 9	6,7; 8,8	5,4; 8,7	
Mín	3,9	4,1	4,7	5,9	5	3,9	3,9	4,9	
Máx	11,3	8,4	10	11,3	11,3	10,8	11,3	9,4	
Hematócrito (%)									
n	118	11	31	21	30	25	106	12	0,061
Med	24,7	23,1	24,3	25,3	25,3	26,7	24,8	20,2	
IIQ	20,8; 28,1	18,8; 26,2	21,7; 27,2	21; 28,8	19,9; 28,6	20,8; 29	21,6; 28,2	17; 28	
Mín	12,7	13	15,3	19,3	16,6	12,7	12,7	15,1	
Máx	35,8	27,1	31,9	35,4	35,8	33,7	35,8	29,1	
Leucócitos (x10³/mm³)									
n	118	11	31	21	30	25	106	12	0,168
Med	2,5	5	2,9	1,5	1,8	2,4	2,6	1,9	
IIQ	1,5; 3,6	3,7; 6,5	2,2; 3,8	1,2; 2,8	1,2; 2,9	1,5; 3,2	1,5; 3,6	1,2; 2,6	
Mín	0,8	3	1,04	1,1	0,7	0,8	0,7	1	
Máx	13,6	9,1	5,9	7,1	5,3	16	16	13,6	
Neutrófilos jovens (/mm³)									
n	117	11	31	21	30	24	105	12	0,526
Med	35	38	38	27	33	30	36	15	
IIQ	9; 66	0; 65	0; 100	13; 56	7; 58	11,5; 91,5	11; 65	0; 96	
Mín	0	0	0	0	0	0	0	0	
Máx	544	150	342	213	360	544	360	544	
Neutrófilos totais (x10³/mm³)									
n	117	11	31	21	30	24	105	12	0,261
Med	0,9	1	1	0,5	0,7	1,2	0,9	0,8	
IIQ	0,5; 1,4	0,8; 1,2	0,7; 1,4	0,4; 1,4	0,5; 1,4	0,6; 1,5	0,5; 1,4	0,3; 1,3	
Mín	0,5	0,7	0,05	0,08	0,08	0,3	0,08	0,05	
Máx	12,8	1,7	4,7	3,7	4,4	12,8	8	12,8	

Parâmetro / Idade (anos) /DC (Continuação)	Geral	< 2	2 a 11	12 a 17	18 a 40	>40	Alta	Óbito	p valor ^a
Segmentados (x10 ³ /mm ³)									
n	117	11	31	21	30	24	105	12	0,255
Med	0,8	1,05	0,92	0,48	0,57	1,1	0,8	0,7	
IIQ	0,5; 1,3	0,76; 1,11	0,6; 1,4	0,4; 1,3	0,4; 1,3	0,5; 1,4	0,5; 1,4	0,3; 1,2	
Mín	0,05	0,68	0,52	0,57	0,07	0,3	0,06	0,05	
Máx	12,2	1,71	4,5	3,7	4,2	12,2	8	12,2	
Linfócitos (x10 ³ /mm ³)									
n	117	11	31	21	30	24	105	12	0,037
Med	10,8	3,6	1,6	1,03	0,8	0,8	1,2	0,8	
IIQ	0,7; 17,6	2,5; 5,1	1; 2,2	0,7; 1,5	0,6; 1,2	0,6; 1,3	0,7; 1,9	0,5; 1	
Mín	0,2	2,04	0,5	0,5	0,3	0,2	0,2	0,4	
Máx	7,2	7,2	3,5	3,2	1,9	2,6	7,2	5,3	
Monócitos (/mm ³)									
n	117	11	31	21	30	24	105	12	0,935
Med	144	295	152	132	100,5	167,5	144	135	
IIQ	81; 220	164;370	102;222	65;186	72; 160	108; 228	90; 203	63; 325	
Mín	13	60	20,8	24	24	13	13	21	
Máx	710	710	400	497	517	408	640	710	
Eosinófilos (%)									
n	117	11	31	21	30	24	105	12	0,344
Med	1	0	1	1	1	1	1	1	
IIQ	0; 1	0; 1	0; 1	0; 1	0;1	0;1	0; 1	0; 1,5	
Mín	0	0	0	0	0	0	0	0	
Máx	5	2	2	2	5	2	5	2	
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)									
n	118	11	31	21	30	25	106	12	0,000
Med	81	44	97	74	85	70	85,5	36,5	
IIQ	54; 302	30; 82	66;142	55; 154	60; 122	52; 140	60; 140	25,5; 53	
Mín	7	25	7	20	13	8	12	7	
Máx	344	163	302	217	273	344	302	344	

^aSignificância da associação entre as variáveis e os grupos de DC.

Tabela 8. Distribuição dos parâmetros bioquímicos e de coagulação por faixa etária e DC

Parâmetro / Idade (anos) /DC	Geral	< 2	2 a 11	12 a 17	18 a 40	>40	Alta	Óbito	p valor ^a
Ureia (mg/dL)									
n	113	11	29	21	28	24	101	12	0,001
Med	25	15	17	34	27,5	38	24	62,5	
IIQ	16; 37	11; 23	13; 23	27; 41	19,5; 44	23,5; 72	15; 35	28; 95,5	
Min	4	8	5	13	10	4	4	18	
Máx	440	29	51	1,9	126	440	440	237	
Creatinina (mg/dL)									
n	114	11	30	21	28	24	102	12	0,039
Med	0,8	0,4	0,6	0,8	0,95	1,05	0,8	1,7	
IIQ	0,5; 1,1	0,2; 0,5	0,4; 0,8	0,5; 1,3	0,75; 1,45	0,75; 1,7	0,5; 1	0,5; 3	
Min	0,1	0,1	0,2	0,4	0,4	0,1	0,1	0,2	
Máx	14,9	0,6	1,4	3,6	9,4	14,9	14,9	11	
AST (U/L)									
n	117	11	31	21	29	25	105	12	0,672
Med	80	129	83	110	59	52	80	97,5	
IIQ	43; 170	50; 195	35; 256	75; 245	43; 143	32; 127	43; 170	34; 260,5	
Min	4	39	21	21	25	4	4	30	
Máx	2325	507	2325	495	971	388	2325	971	
ALT (U/L)									
n	117	11	31	21	29	25	105	12	0,621
Med	49	46	45	75	47	35	47	57,5	
IIQ	31; 433	33; 67	29; 107	52; 129	32; 101	28; 63	30; 103	36; 83,5	
Min	4	12	18	20	22	4	4	24	
Máx	1178	196	1178	220	269	165	1178	269	
BT (mg/dL)									
n	78	7	19	13	20	19	70	8	0,003
Med	0,6	0,4	0,4	0,6	0,78	0,7	0,57	5,1	
IIQ	0,4; 0,9	0,3; 0,4	0,3; 0,6	0,56; 0,7	0,45; 4,45	0,44; 3,5	0,4; 0,8	0,8; 8,7	
Min	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,44	
Máx	19,8	0,5	6,2	9,3	19,8	8,1	19,8	13,1	
BD (mg/dL)									
n	77	7	19	13	19	19	69	8	0,002
Med	0,2	0,1	0,1	0,21	0,31	0,3	0,2	3,05	
IIQ	0,4; 0,4	0,1; 0,2	0,1; 0,2	0,1; 0,36	0,2; 5,9	0,17; 0,8	0,1;	0,5; 5,8	
Min	0	0,03	0,1	0,08	0,01	0	0,36	0,2	
Máx	19,5	0,2	4,8	2,6	19,5	6	19,5	10,4	

Parâmetro / Idade (anos) /DC (Continuação)	Geral	< 2	2 a 11	12 a 17	18 a 40	>40	Alta	Óbito	p valor ^a
AP (%)									
n	81	4	21	14	22	20	72	9	0,005
Med	60	67,5	64,1	51,3	56,15	57,25	60,3	36,4	
IIQ	45; 69	40; 86,5	55; 74	43,2; 60,1	45; 63,7	39,2; 68,5	46; 70,5	28,3; 49,5	
Min	18	18	19,7	32,3	28	23	19,7	18	
Máx	100	100	100	82	100	91	100	64	
TTPA (segundos)									
n	22	1	6	5	4	6	19	3	0,196
Med	38,2	24	47,1	38	35,6	32	39	32	
IIQ	31; 47	24; 24	38,5; 47,3	31; 45	26,5; 42,5	28; 42	31; 47,2	10; 38,5	
Min	10	24	32	29,6	20,7	10	20,7	10	
Máx	69,5	24	68,9	69,5	46	49,1	69,5	38,5	
PT (g/dL)									
n	98	9	25	19	23	22	90	8	0,299
Med	8,1	6,6	7,7	8,2	8,5	8,2	8,05	7,9	
IIQ	6,7; 9,6	6,4; 7,7	6,7; 9,4	6,6; 11	7,4; 10,5	7; 10	6,7; 9,8	6,35; 8,25	
Min	5,1	5,9	5,1	5,7	5,7	5,3	5,1	5,7	
Máx	15,4	8,2	11,5	14	15,4	11,7	15,4	8,5	
Albumina (g/dL)									
n	106	9	27	19	27	24	97	9	0,025
Med	2,2	2,2	2,4	2,2	2	2,05	2,3	1,8	
IIQ	1,8; 2,6	2,2; 2,4	2,2; 2,7	1,8; 2,6	1,6; 2,5	1,8; 3	1,8; 2,7	1,6; 1,9	
Min	0,6	1,4	1,2	1,3	0,6	1	0,6	1,5	
Máx	4	3,3	3,9	4	3,5	3,4	4	3	

^aSignificância da associação entre as variáveis e os grupos de DC.

Tabela 9. Associação de variáveis laboratoriais selecionadas ao DC

Variável	DC		p-valor ^b
	Alta n+/n ^a (%)	Óbito n+/n ^a (%)	
Hb (g/dL)¹			
≤7	38/106 (38,85)	7/12 (58,33)	0,208
>7	68/106 (64,15)	5/12 (41,67)	
Leucócitos (/mm³)¹			
<1500	24/106 (22,64)	5/12 (41,67)	0,165
≥1500	82/106 (77,36)	7/12 (58,33)	
Neutrófilos totais (/mm³)¹			
<500	24/105 (22,85)	5/12 (41,66)	0,168
≥500	81/105 (77,14)	7/12 (58,33)	
Plaquetas (/mm³)¹			
<50.000	18/106 (16,98)	7/12 (58,33)	0,003
≥50.000	88/106 (83,02)	5/12 (41,67)	
Plaquetas (/mm³)²			
≤81.000	48/106 (45,28)	11/12 (91,66)	0,004
>81.000	58/106 (54,71)	1/12 (8,33)	
AST (U/L)¹			
>100	42/105 (40)	6/12 (50)	0,547
≤100	63/105 (60)	6/12 (50)	
ALT (U/L)¹			
>100	28/105 (26,66)	2/12 (16,67)	0,728
≤100	77/105 (73,33)	10/12 (83,33)	
BT (mg/dL)³			
≤0,9	58/70 (82,85)	2/8 (25)	0,001
>0,9	12/70 (17,14)	6/8 (75)	
BD (mg/dL)³			
≤0,4	56/69 (81,15)	2/8 (25)	0,002
>0,4	13/69 (18,84)	6/8 (75)	
Creatinina elevada para a idade (mg/dL)			
	17/102 (16,7)	7/12 (58,3)	0,003
Ureia (mg/dL)³			
≤37	80/101 (79,2)	5/12 (41,66)	0,009
>37	21/101 (20,79)	7/12 (58,33)	
AP (%)¹			
<70	52/72 (72,22)	9/9 (100)	0,103
≥70	20/72 (27,78)	-/9 (-)	
AP (%)⁴			
≤45	15/72 (20,83)	6/9 (66,66)	0,008
>45	57/72 (79,16)	3/9 (33,33)	

Variável (Continuação)	DC		p-valor ^b
	Alta n+/n ^a (%)	Óbito n+/n ^a (%)	
Albumina (g/dL)¹			
<2,5	59/97 (60,82)	8/9 (88,89)	0,150
≥2,5	38/97 (39,18)	1/9 (11,11)	
Albumina (g/dL)²			
≤2,2	47/97 (48,45)	8/9 (88,88)	0,032
>2,2	50/97 (51,54)	1/9 (11,11)	

^aOcorrências positivas em relação ao total de observações. ^bTeste Qui-Quadrado ou Exato de Fischer. ¹Pontos de corte estabelecidos na literatura. ²Mediana da amostra geral como referência. ³Terceiro quartil da amostra geral como referência. ⁴Primeiro quartil da amostra geral como referência.

5.3.3 Alterações eletrocardiográficas

Apenas 42 pacientes apresentaram descrição de resultado de eletrocardiograma (ECG) admissional (n=39 do grupo AH e n=3 do grupo óbito). Dos cinco ECG alterados, dois foram de pacientes do grupo AH e três do grupo óbito. As alterações ao ECG admissional foram estatisticamente associadas ao DC (p=0,001).

5.3.4 Citopenias

A totalidade dos pacientes apresentou anemia à admissão, 95% plaquetopenia e 82,2% leucopenia. A Figura 4 ilustra a distribuição das citopenias pelo grupo de DC.

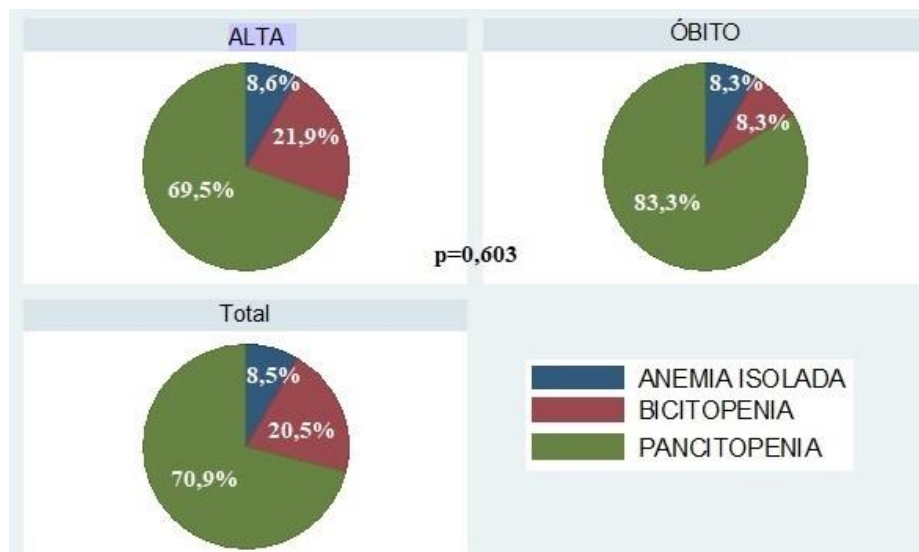


Figura 4. Distribuição das citopenias pelo DC

5.3.5 Infecção bacteriana secundária

Infecções bacterianas secundárias foram diagnosticadas em 21,2% dos pacientes à avaliação admissional, a maioria de foco respiratório baixo (Tabela 10). A associação de infecção bacteriana secundária ao óbito foi significativa ($p= 0,019$). A radiografia de tórax admissional teve resultado documentado em 28% dos prontuários e foi considerada anormal em metade dos 12 casos de pneumonia. As alterações registradas nestes casos foram imagem de infiltrado intersticial ($n=2$), condensação alveolar ($n=1$), derrame pleural ($n=2$) e congestão pulmonar ($n=1$). Apenas dois pacientes com infecção tiveram o agente etiológico identificado por hemocultura, sendo estes *Streptococcus pneumoniae* resultando em sepse e *Salmonella sp.* com registro em prontuário, no entanto, como foco de infecção o de vias aéreas superiores.

Tabela 10. Focos de infecção bacteriana secundária segundo a faixa etária e DC

Foco de infecção / Idade (anos) / DC	< 2 n (%)	2 a 11 n (%)	12 a 17 n (%)	18 a 40 n (%)	>40 n (%)	Alta n (%)	Óbito n (%)
Sepse	1 (25)	1 (20)	1 (33,3)	- (-)	1 (20)	2 (10,5)	2 (33,3)
Respiratório baixo	2 (50)	3 (60)	1 (33,3)	5 (62,5)	1 (20)	10 (52,6)	2 (33,3)
Respiratório alto	1 (25)	- (-)	- (-)	2 (25)	1 (20)	4 (21,1)	- (-)
Urinário	- (-)	- (-)	- (-)	1 (12,5)	1 (20)	2 (10,5)	- (-)
Intestinal	- (-)	1 (20)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (5,3)	- (-)
Cardíaco	- (-)	- (-)	1 (33,3)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (16,7)
Sistema nervoso central	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (20)	- (-)	1 (16,7)
Total	4 (100)	5 (100)	3 (100)	8 (100)	5 (100)	19 (100)	6 (100)

5.3.6 Sangramentos

Os sítios de sangramentos mais frequentes foram o nasal (29,6%) e o trato gastrointestinal baixo (25,9%), seguidos pelos focos urinário, oral e cutâneo (7,4% cada), genital e gastrointestinal alto (3,7% cada). A concomitância de focos ocorreu em quatro indivíduos, tendo como principais sítios os tratos gastrointestinais alto (n=3) e baixo (n=1).

Não houve associação estatística entre o relato à anamnese e/ou constatação ao exame clínico admissionais de sangramentos ao DC, quando considerados todos os focos de ocorrência. A restrição, no entanto, aos sangramentos mucosos mais significativos (vide sessão de definição das variáveis) resultou em significância de sua associação ao óbito por LV ($p=0,034$).

5.3.7 Visceromegalias

As dimensões da porção palpável do baço variaram de zero a 25cm, com mediana de 7,5cm (IIQ= 4; 10cm), e as do fígado, de zero a 15cm, com mediana de 4cm (IIQ= 2,5; 7cm). Entre as crianças, a mediana da medida hepática foi de 4cm (IIQ= 2,8; 6cm) e do baço, de 5cm (IIQ= 1; 10cm). Para os adultos, as medianas hepática e esplênica foram de 5cm (IIQ= 2; 8cm) e de 8cm (IIQ= 4; 10cm), respectivamente. Não houve diferença entre as medidas citadas pelo grupo de DC (Figura 5).

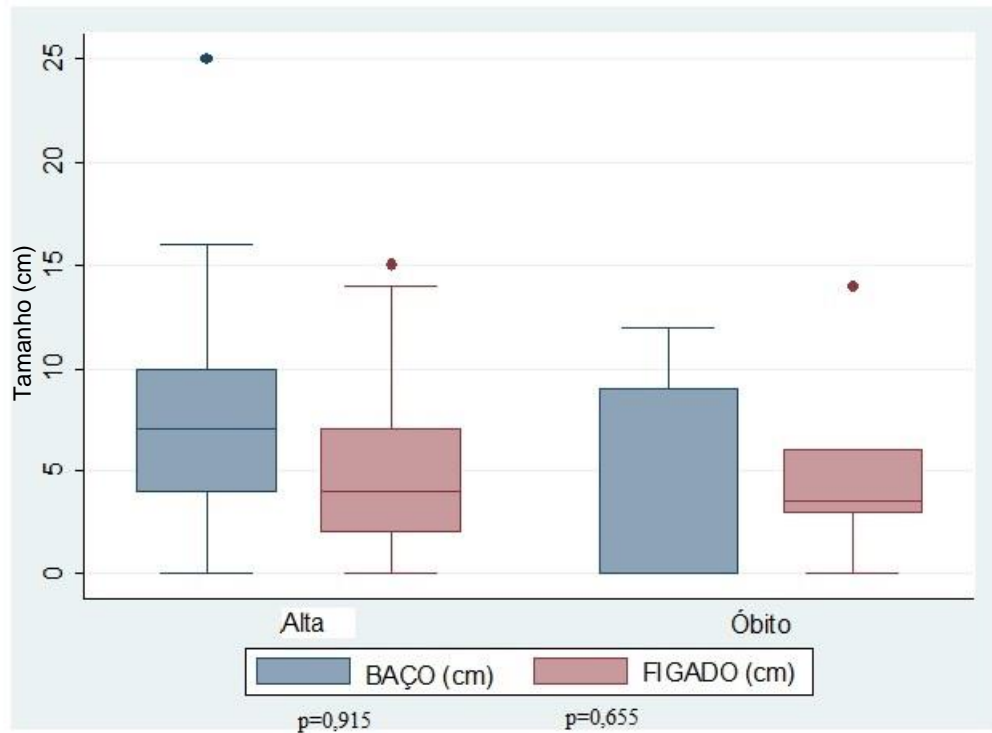


Figura 5. Dimensões viscerais segundo o DC

5.3.8 Estratificação de risco pelos modelos prognósticos EC e ECL

Observou-se aumento dos valores de ambos os escores com o avançar da idade, com destaque, ainda, para as pontuações do grupo dos lactentes (Tabela 11). Considerando o DC, os valores dos escores foram significativamente superiores no grupo óbito, com maior força de associação no ECL (Figura 6).

Tabela 11. Distribuição da pontuação no EC e ECL por faixa etária

Pontuação nos Escores / Idade (anos)		< 2 (n=11)	2 a 11 (n=31)	12 a 17 (n=19)	18 a 40 (n=30)	>40 (n=25)
EC						
	Med	1	0	0	2	3
	IIQ	0; 2	0; 1	0; 1	1; 3	2; 3
	Min	0	0	0	0	2
	Máx	2	3	2	6	6
ECL						
	Med	2	1	3	4	5
	IIQ	1; 4	0; 3	1; 5	2; 6	2; 8
	Min	0	0	0	0	2
	Máx	5	6	7	11	15

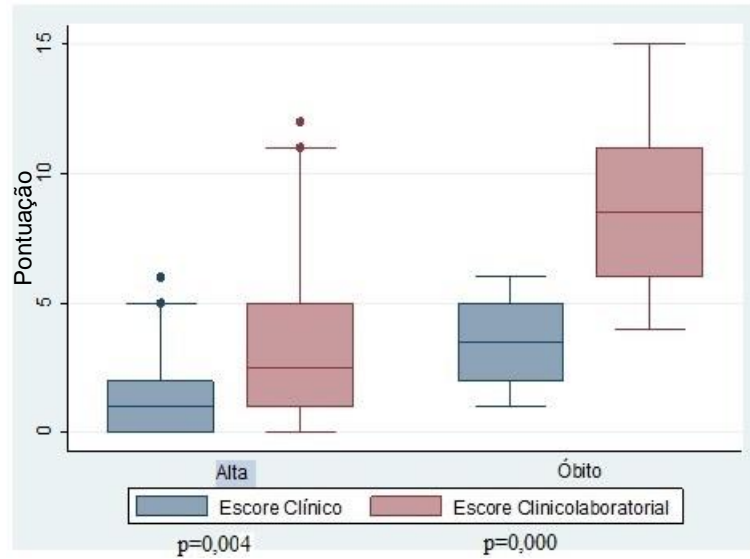


Figura 6. Comparação entre os EC e ECL pelos grupos de DC

5.4 TRATAMENTO ESPECÍFICO ADMISSIONAL

As medianas do intervalo de tempo entre a admissão hospitalar e a introdução do tratamento específico foram de três dias para os pacientes que receberam alta hospitalar (variando de zero a 23 dias) e de 1,5 dias para aqueles que evoluíram a óbito (variando de zero a 11 dias).

O antimoniato de N-metil glucamina foi a droga de escolha para a maioria dos pacientes do DC alta hospitalar, seguida pela anfotericina B lipossomal. Dos indivíduos com DC óbito, 25% não receberam tratamento específico por falta de tempo hábil para a administração da anfotericina B lipossomal, enquanto que para os demais houve utilização em iguais proporções do antimônio pentavalente, da anfotericina B desoxicolato e lipossomal (Figura 7).

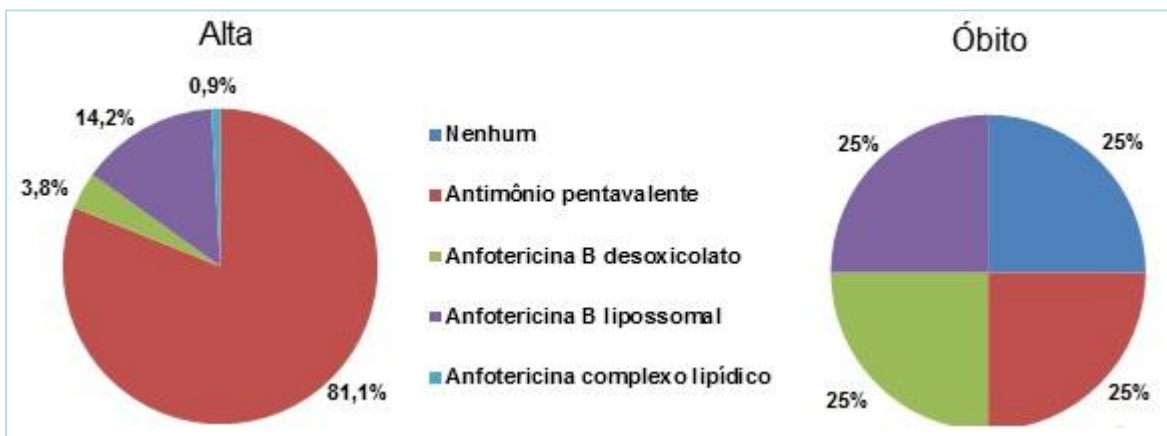


Figura 7. Distribuição do número de pacientes por tipo de tratamento específico e DC

5.5 CAUSAS DE ÓBITO

A insuficiência renal aguda foi a complicação mais citada nas declarações de óbito (66,7%), seguida pela insuficiência hepática/hepatite (33,3%). Choque séptico/sepse, choque não especificado e coagulação intravascular disseminada foram referidos em 16,7% das declarações de óbito cada, enquanto que arritmia, insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão e hemorragia digestiva baixa em 8,3% cada.

5.6 SÍNTESE DAS VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO ÓBITO

As variáveis de associação ao DC óbito na amostra estudada identificadas à análise univariada encontram-se listadas na Tabela 12.

Tabela 12. Variáveis associadas ao óbito à análise univariada

Variável	p valor
Comorbidade	0,043
Dor abdominal	0,022
Sangramentos mucosos	0,034
Edema	0,029
Icterícia	0,000
Redução do sensório	0,001
Crepitação à ausculta pulmonar	0,014
Bulhas arrítmicas	0,027
Plaquetas $\leq 81.000/\text{mm}^3$	0,004
BT $\geq 0,9\text{mg/dL}$	0,001
BD $\geq 0,4\text{mg/dL}$	0,002
Creatinina elevada para a idade (/mg/dL)	0,003
Ureia $> 37\text{mg/dL}$	0,009
AP $\leq 45\%$	0,008
Albumina $\leq 2,2\text{g/dL}$	0,032
ECG com arritmia	0,001
Infecção bacteriana secundária	0,019
EC ≥ 4	0,004
ECL ≥ 6	0,000

6 DISCUSSÃO

O comportamento da distribuição do número de casos e dos coeficientes de letalidade por LV observados na casuística apresentada coincidiu com o observado no Brasil e na Bahia no mesmo período. A letalidade média observada na amostra, no entanto, foi superior à nacional (11,3% *versus* 6,5%) (BRASIL, 2018), assemelhando-se à relatada em uma área de introdução relativamente recente da LV (BRUHN et al., 2018).

Ainda que esta amostra equivalha a apenas 5,6% dos casos confirmados de LV notificados na Bahia no intervalo do estudo, correspondeu a 10% dos óbitos (BAHIA, 2018a), provavelmente por ter sido obtida em um serviço de referência para o tratamento de casos graves de doenças infectocontagiosas. Este possível efeito seletivo de um perfil clínico mais grave também foi observado por outros autores brasileiros (ALVARENGA et al., 2010; MARTINS-MELO et al., 2014a).

A predominância de casos do sexo masculino é classicamente relatada e não foi associada ao DC, assim como na maior parte dos estudos visitados (DRUZIAN et al., 2015; TOURINHO et al., 2017). Os maiores coeficientes de letalidade em pacientes com mais de 40 anos acompanharam as recentes tendências de mudanças na epidemiologia da doença e estão associados à elevada prevalência de comorbidades neste grupo (BRUHN et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2010), com destaque para a infecção pelo vírus HIV como um dos mais importantes fatores prognósticos independentes na LV (ALVARENGA et al., 2010; BELO et al., 2014; COURA-VITAL et al., 2014; DE ARAÚJO et al., 2012; DRUZIAN et al., 2015).

Apesar da relevância do caráter oportunista da LV em pessoas com coinfeção HIV, da sua contribuição para as altas taxas de letalidade neste grupo (BRUHN et al., 2018; DRUZIAN et al., 2015) e da recomendação para a testagem sorológica para o HIV em pacientes diagnosticados com LV (BRASIL, 2016b), o papel da coinfeção LV/HIV para a elevada letalidade em maiores de 40 anos de idade neste estudo não pode ser estabelecida. Tal ocorrência em uma instituição de referência para o diagnóstico e tratamento de ambas as condições levanta a possibilidade de subnotificação do problema também em outros centros, e, conseqüentemente, nos sistemas de informação em saúde do país (TOURINHO et al., 2017).

No presente estudo, a ausência de referência a importantes condições associadas, como a tuberculose e a desnutrição (DE QUEIROZ SAMPAIO et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2010), prejudicou a análise dessas variáveis, o que também ocorreu em outras pesquisas conduzidas com dados secundários (COSTA et al., 2010; MADALOSSO et al., 2012).

A constatação de que a maior parte dos pacientes foi procedente de municípios do interior da Bahia com baixo IDHM sugere a importância da vulnerabilidade social atrelada à LV no estado e a necessidade de investimentos intersetoriais para seu controle. A urbanização da doença descrita nas últimas décadas traduz-se pela origem da maior parte dos indivíduos de municípios da região metropolitana e pela residência em zona urbana (HARHAY et al., 2011; ORYAN; AKBARI, 2016; COURA-VITAL et al., 2014; DRUZIAN et al., 2015; MADALOSSO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2010).

A conexão entre uma maior duração da LV e sua severidade parece lógica, por permitir a progressão da inflamação sistêmica, implicada na patogênese do comprometimento multissistêmico observado nas formas graves da doença (COSTA et al., 2010). O intervalo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar acima de 60 e de 120 dias foi previamente considerado fator independente para a morte por LV (MADALOSSO et al., 2012; WERNECK et al., 2003; DRIEMEIER et al., 2015), mas esta variável não se apresentou associada ao óbito nesta amostra.

Os sinais e sintomas clássicos da LV compuseram a apresentação clínica predominante neste estudo e foi compatível com as descrições em outras localidades do país (BRAGA; TOLEDO JUNIOR; RABELLO, 2013; MADALOSSO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2010). Nos diferentes estudos, observa-se uma grande variabilidade no rol de sinais e sintomas avaliados na associação ao óbito por LV. Aqueles realizados com dados secundários extraídos do SINAN e/ou SIM não incluíram em suas análises, conseqüentemente, as variáveis dor abdominal, redução do sensório, crepitação pulmonar ou bulhas arrítmicas, assim como exames complementares e pontuação em escores prognósticos, limitando paralelos com nossos resultados.

A contribuição das anormalidades respiratórias para o óbito na LV já foi registrada (BELO et al., 2014; COSTA et al., 2010, 2016; DE QUEIROZ SAMPAIO et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2010; BRAGA; TOLEDO JUNIOR; RABELLO, 2013). Sua identificação à avaliação admissional pode remeter ao principal foco de infecção

bacteriana nos pacientes com LV e justificar a introdução precoce de antibioticoterapia.

A elevada prevalência de infecções bacterianas secundárias diagnosticadas à admissão hospitalar na amostra geral e sua associação ao DC desfavorável concorda com outras observações (BELO et al., 2014; COSTA et al., 2010; DRUZIAN et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2010; TOURINHO et al., 2017; COSTA et al., 2016; COURA-VITAL et al., 2014; DE ARAÚJO et al., 2012; DE QUEIROZ SAMPAIO et al., 2010). A baixa positividade das culturas nos casos de sepse remete à possibilidade de que o comprometimento multissistêmico seja consequente à SRIS desencadeada na LV grave, independente da coexistência de infecções bacterianas (COSTA et al., 2010).

Sangramentos mucosos de maior representatividade, edema e icterícia foram associados ao óbito na LV por vários autores e resultam de uma combinação de mecanismos desencadeados pela SRIS (COSTA et al., 2010; COSTA et al., 2016; COURA-VITAL et al., 2014; TOURINHO et al., 2017; DAHER et al., 2017; BELO et al., 2014). Além de não ter sido investigada na maior parte dos trabalhos, a redução do sensorio, apontada neste estudo, pode ter sido consequência de uma variedade de condições associadas à evolução do paciente grave, incluindo desidratação, estados de choque, distúrbios eletrolíticos e metabólicos.

Os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram valores médios significativamente maiores de ureia, creatinina, BT e BD do que os do grupo alta hospitalar, além de níveis mais baixos de hemoglobina e de albumina. Dos pontos de corte bem estabelecidos como de risco de morte na LV (COSTA et al., 2016), apenas a trombocitopenia $\leq 50.000/\text{mm}^3$ esteve associada ao DC na amostra em questão, embora tenha sido significativa com níveis $\leq 81.000/\text{mm}^3$. A neutropenia grave, preditora de óbito em outras análises (BELO et al., 2014; DE QUEIROZ SAMPAIO et al., 2010), assim como leucometria $< 4.000/\text{mm}^3$ (HELEL et al., 2017) ou $< 1.500/\text{mm}^3$ (COSTA et al., 2016), não configurou associação neste trabalho.

Ao se considerar como referência as medianas e quartis inferior e superior dos exames laboratoriais, a associação ao DC ocorreu com níveis mais baixos de BT, BD, ureia, AP e albumina do que os anteriormente relatados (BRAGA; TOLEDO JUNIOR; RABELLO, 2013). No entanto, tais achados devem ser avaliados cuidadosamente, devido à grande perda de dados para estas variáveis, além das

especificidades das faixas etárias, que foram analisadas em conjunto, à exceção da creatinina, ajustada pelos valores de referência para a idade.

O cálculo da pontuação nos EC e ECL para os pacientes incluídos na pesquisa revelou grande concordância de seus resultados ao DC, ratificando a importância de sua utilização sistemática na avaliação admissional dos usuários com LV nos serviços de saúde, possibilitando a oportuna referência para maiores níveis de complexidade e a adequação da terapêutica de eleição para casos mais graves.

7 CONCLUSÕES

- De forma geral, o perfil clínico da amostra foi concordante com as descrições em outros estados brasileiros.
- Algumas variáveis classicamente associadas ao óbito na LV não se mostraram significantes na amostra, ou se fizeram em outras estratificações, o que pode ser devido a variações populacionais ou ao delineamento do estudo.
- Os sinais, sintomas e condições associadas ao óbito nesta amostra foram: presença de comorbidades, dor abdominal, edema, icterícia, sangramentos mucosos (TGI, urinário, genital), redução do sensório, crepitação à ausculta pulmonar, bulhas arrítmicas, ECG com arritmia, infecção bacteriana secundária, pontuações no EC ≥ 4 e no ECL ≥ 6 .
- Os pontos de corte das variáveis laboratoriais de associação ao óbito foram: plaquetas $\leq 81.000/\text{mm}^3$, BT $\geq 0,9\text{mg/dL}$, BD $\geq 0,4\text{mg/dL}$, creatinina elevada para a idade (mg/dL), ureia $\geq 37\text{mg/dL}$, AP $\leq 45\%$, albumina $\leq 2,2\text{g/dL}$.
- As variáveis com maior força de associação ao óbito foram icterícia e a pontuação no ECL.
- Os pontos de corte de associação com o óbito de plaquetas, ureia e creatinina observados neste estudo podem refletir a necessidade de uma avaliação mais cuidadosa e individualizada no nível local, pela possibilidade de que maiores contagens de plaquetas e menores níveis de ureia e de creatinina aos classicamente descritos já possam refletir potencial de gravidade.
- A concordância entre a pontuação de risco nos EC e ECL e a associação ao óbito na LV nesta amostra ratifica a importância de sua utilização sistemática na estratificação de risco dos pacientes no nosso serviço.
- A condição de coinfeção LV/HIV nesta amostra foi possivelmente gravemente subestimada.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

À parte das variabilidades populacionais, do conjunto de variáveis elencadas e das naturezas dos diferentes estudos consultados, que podem ter interferido em alguns paralelos com a pesquisa apresentada, a análise de algumas variáveis classicamente descritas como preditoras de óbito na LV grave pode ter sido comprometida por importantes limitações: falta de planejamento estatístico e de aleatoriedade da amostra, tamanho amostral, desenho do estudo (impossibilitando o seguimento dos pacientes após a AH), a utilização de dados secundários observados e registrados sem padronização, grande número de dados faltantes para variáveis críticas (como sorologia para HIV), ausência de avaliação nutricional, impossibilidade de estimativa da taxa de filtração glomerular, não atendimento dos dados aos requisitos para a realização de análises de regressão, restringindo os resultados apresentados à análise univariada.

Ainda assim, contribuições da pesquisa podem ser citadas: maior visibilidade para o problema da letalidade pela LV em nível local, fornecimento de um panorama para planejamento de ações e uso de tecnologias leves para o cuidado ao usuário com LV, promoção à sistematização da avaliação do usuário com LV a nível institucional (rotina de avaliação nutricional com dados antropométricos, de estimativa da taxa de filtração glomerular, do emprego dos EC e ECL à admissão, realização do teste rápido para HIV ao diagnóstico da LV, da radiografia de tórax e dos exames de bioquímica de coagulação, urinálise, microalbuminúria e dos critérios diagnósticos para SHF, sugestão de equipe de referência para a avaliação diária dos pacientes com LV, universalização na instituição do formulário de coleta de dados elaborado para este trabalho, com as adaptações necessárias), fornecimento de subsídios para o planejamento de estudos prospectivos com planejamento estatístico na instituição, que permitam responder às lacunas atuais.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LITCHMAN, A. H.; PILLAI, S. Immunity to microbes. In: ABBAS, A. K.; LITCHMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and Molecular Immunology**. 6. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p. 351 – 373.
- AKHOUNDI, M. et al. Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 57, p. 1–29, 2017.
- ALVARENGA, D. G. DE et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade Visceral leishmaniasis : retrospective study on factors associated with lethality. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010.
- ALVES, W. A. Leishmaniose visceral americana : situação atual no Brasil Leishmaniasis : current situation in Brazil. **Bepa**, v. 6, n. 71, p. 25–29, 2009.
- BADARÓ, R.; DUARTE, M. I.; LUZ, K. G. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: FARHAT, C., K.; CARVALHO, E. S.; CARVALHO, L.H. F. R.; SUCCI, R. C. M. **Infectologia Pediátrica**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 563-578.
- BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Situação Epidemiológica da Leishmaniose Visceral no Estado da Bahia. Portal de Vigilância em Saúde / 2015. **Boletins Epidemiológicos e Notas Técnicas / Leishmaniose**, v. 3, n. 1, maio. 2015. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2015-Boletim-de-Leishmaniose-Visceral-n.-01.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2018.
- BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Situação da Leishmaniose Visceral (LV). Estado da Bahia. Portal de Vigilância em Saúde / 2013. **Boletins Epidemiológicos e Notas Técnicas / Leishmaniose**, v. 1, n. 2, jul. 2013a. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2013-Boletim-de-Leishmaniose-Visceral-n.-02.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2018.
- BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Situação da Leishmaniose Visceral (LV). Estado da Bahia, Portal de Vigilância em Saúde / 2013. **Boletins Epidemiológicos e Notas técnicas / Leishmaniose**, v. 1, n. 1, mar. 2013b. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2013-Boletim-de-Leishmaniose-Visceral-n.-01.pdf>. Acesso em: 17 Jun. 2018.
- BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Diretoria de Informação em Saúde. **Casos notificados e confirmados de Leishmaniose Visceral – Bahia**. Salvador: Secretaria de Saúde, 2018a. Disponível em: <http://www3.saude.ba.gov.br/cgi/defthtm.exe?tabnet/sinan/leish.def>. Acesso em: 17 Jun. 2018.

BAHIA. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde. Informe Epidemiológico de Leishmaniose Visceral (LV) – Bahia. Portal de Vigilância em saúde / **Boletins Epidemiológicos e Notas técnicas / Leishmaniose**, n. 01, fev. 2018b. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2017/11/2018-Boletim-de-Leishmaniose-Vivsceral-n.-01.pdf>. Acesso em: 17 Jun. 2018.

BARATA, R. A. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.

BELO, V. S. et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, 2014.

BOTELHO, A. C. A.; NATAL, D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 503–508, 2009.

BRAGA, A. S.; TOLEDO JUNIOR, A. C.; RABELLO, A. Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. **Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 1, p. 55–59, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Notificação de Agravos à Saúde. **Letalidade de Leishmaniose Visceral. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2000 a 2015**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/08/LV-Letalidade.pdf>. Acesso em: 17 Jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LV-Casos.pdf>. Acesso em: 18 Jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net. **Leishmaniose Visceral – casos confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>. Acesso em: 17 Jun. 2018.

BRUHN, F. R. P. et al. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. **Epidemiology and Infection**, 2018.

CARDIM, M. F. M. et al. Introduction and expansion of human American visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil, 1999-2011. **Revista de Saude Publica**, v. 47, n. 4, p. 691–700, 2013.

CARVALHO, P.; KORB, C.; DEWES, D.; BRAUN FILHO, L. R. **Suporte Avançado de Vida em Pediatria Manual do Profissional - edição em português**. American Heart Association. Guarulhos: Artes Gráficas e Editora Sesil LTDA – Gráfica Bandeirantes, 2012.

CARVALHO, M. D. T. et al. Lipoprotein lipase and PPAR alpha gene polymorphisms, increased very-low-density lipoprotein levels, and decreased high-density lipoprotein levels as risk markers for the development of visceral leishmaniasis by leishmania infantum. **Mediators of Inflammation**, n. 6, 2014.

CASCIO, A. et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1324–1337, 2012.

CHAPPUIS, F. et al. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 11, p. 873–882, 2007.

COLANTONIO, D. A. et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 5, p. 854–868, 2012.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 361–372, 1990.

- COSTA, C. H. N.; VIEIRA, J. B. Mudanças no controle da leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 2, p. 223–228, 2001.
- COSTA, J. M. L. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n. 1, p. 3–17, 2005.
- COSTA, C. H. N. et al. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 386–392, 2010.
- COSTA, D. L. et al. Predicting death from kala-azar: Construction, development, and validation of a score set and accompanying software. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 6, p. 728–740, 2016.
- COURA-VITAL, W. et al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 12, p. 1–12, 2014.
- DAHER, E. D. F. et al. Hyponatremia and risk factors for death in human visceral leishmaniasis: New insights from a cross-sectional study in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2017.
- DAHER, E. F. et al. Hemophagocytic Syndrome in Children With Visceral Leishmaniasis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 34, n. 12, p. 1311–1314, 2015.
- DE ARAÚJO, V. E. M. et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, p. e1511, 2012.
- DE QUEIROZ SAMPAIO, M. J. A. et al. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 11, p. e877, 2010.
- DE OLIVEIRA, S. S.; DE ARAÚJO, T. M. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em área endêmica do estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p. 1681–1690, 2003.
- DOS REIS, L. L. et al. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 638–645, 2017.
- DOS SANTOS, A. J. et al. Report on a visceral and cutaneous leishmaniasis focus in the town of Jequié, State of Bahia, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, 1993.
- DRIEMEIER, M. et al. Late diagnosis: a factor associated with death from visceral leishmaniasis in elderly patients. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 6, p. 283–289, 2015.

DRUMOND, O.; COSTA, F. A. L. Quarenta anos de leishmaniose visceral no estado do piauí: Revisão. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 53, n. 1, p. 3–11, 2011.

DRUZIAN, A. F. et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 8, p. e0003982, 2015.

FURLAN, M. B. G. Epidemia de leishmaniose visceral no Município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006. **Epidemiologia Serviços de Saude**, v. 19, n. 1, p. 15–24, 2010.

GARDINASSI, L. G. et al. Clinical Severity of Visceral Leishmaniasis Is Associated with Changes N-glycosylation, Immunoglobulin G Fc. **mBio**, v. 5, n. 6, p. 1–14, 2014.

GENEVA. World Health Organization. **Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control**. Geneva: World Health Organization; 2017.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004.

HARHAY, M. O. et al. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409, 2011.

HELEL, K. B. et al. Risk factors for mortality of children with zoonotic visceral leishmaniasis in Central Tunisia. **PLoS ONE**, v. 12, n. 12, p. 1–9, 2017.

HORRILLO, L. et al. Atypical presentation in adults in the largest community outbreak of leishmaniasis in Europe (Fuenlabrada, Spain). **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 3, p. 269–273, 2015.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Brasil / Bahia: panorama**. Rio de Janeiro: 2017. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ba/panorama>. Acesso em: 19 Jun. 2018.

KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: Complexity at the host-pathogen interface. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 8, p. 604–615, 2011.

KOÇAK, N. et al. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. **Indian pediatrics**, v. 41, n. 6, p. 605–607, 2004.

KRATZ, A. et al. Laboratory reference values. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 15, p. 1548–1563, 2004.

LAINSON, R. The Neotropical Leishmania species: a brief historical review of their discovery, ecology and taxonomy. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 2, p. 13–32, 2010.

LAISON, R.; SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. **Nature**, v. 273, n. Suppl., p. 595–600, 1978.

LEAL SILVA, P. et al. Epidemiologia Da Leishmaniose Visceral em um município da Bahia. **Rev. Saúde.Com**, v. 13, n. 3, p. 933–940, 2017.

LEANDRO, G. et al. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 42–48, 2007.

LIMA, I. P. et al. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: Clinical presentation from 1994 to 2010. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 2, p. 156–160, 2013.

LINDOSO, J. A. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, p. e3136, 2014.

LÚCIA, A. et al. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 5, p. 446–450, 2006.

MADALOSSO, G. et al. American visceral leishmaniasis: Factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, 2012.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2941–2947, 2008.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal Veterinay Research Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341–352, 2013.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.

MCCALL, L. I.; ZHANG, W. W.; MATLASHEWSKI, G. Determinants for the Development of Visceral Leishmaniasis Disease. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 1, p. e1003053, 2013.

MCGWIRE, B.S.; SATOSKAR, A.R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. **Quarterly Journal Medicine**, v. 107, p. 7-14, 2014.

MELBY, P. C. Leishmaniose (*Leishmania*). In: BEHRMAN, R. E.; KLIEGMAN, R. M.; JENSON, H. B. **Nelson, Tratado de Pediatria**. 17. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 1205-1209.

MICHALICK, M. S. M.; GENARO, O. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.67-83.

MICHALICK, M. S. M. Gênero *Leishmania*. In: NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 41-46.

MISHRA, S. et al. Visceral leishmaniasis with HIV co-infection and cervical lymphadenopathy. **BMJ Case Reports**, p. 2012–2014, 2013.

MOKHTARI, M.; KUMAR, P. V. Visceral leishmaniasis-associated hemophagocytosis: A single center experience. **Archives of Iranian Medicine**, v. 16, n. 8, p. 471–473, 2013.

MONGE-MAILLO, B.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic options for Visceral Leishmaniasis. **Drugs**, v.73, p. 1863-1888, 2013.

NASCIMENTO, E. T. et al. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 5, p. 298–300, 2011.

OLIVEIRA DE, S. S.; ARAÚJO DE, T. M. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p. 1681-1690, nov./dez., 2003.

OLIVEIRA, J. M. DE et al. Mortalidade por leishmaniose visceral : aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 188–193, 2010.

OLIVEIRA, M. J. C. et al. Short report: Preliminary study on tubuloglomerular dysfunction and evidence of renal inflammation in patients with Visceral leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 91, n. 5, p. 908–911, 2014.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 10, p. 925–932, 2016.

PIGOTT, D. M. et al. Global database of leishmaniasis occurrence locations, 1960-2012. **Scientific Data**, v. 1, p. 1–7, 2014.

PIMENTEL, M. I. F. et al. High visceral leishmaniasis mortality rate in Barra Mansa, A new area of visceral leishmaniasis transmission in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 4, p. 521–523, 2014.

PROVAN, D.; SINGER, C. R. J.; BAGLIN, T.; LILLEYMAN, J. Normal ranges. In: **Oxford Handbook of Clinical Haematology**. 2. Ed. New York: Oxford University Press, 2004.

RODRIGUES, A. C. M. et al. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 10, p. 1119–1124, 2017.

- ROMERO, G. A. S., et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 11, n.6, p. e0005706, 2017.
- RONCHI, I. J. et al. Síndrome hemofagocítica . Relato de caso. **Revista Brasileira Clinica Medica**, v. 9, n. 5, p. 382–8, 2011.
- SAHNI, G. S. Visceral leishmaniasis (kala-azar) without splenomegaly. **Indian Pediatrics**, v. 49, n. 7, p. 590–591, 2012.
- SALGADO FILHO, N.; FERREIRA, T. M. A. F.; COSTA, J. M. L. Involvement of the renal function in patients with visceral leishmaniasis (kala-azar). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 217–221, 2003.
- SAPORITO, L. et al. Visceral leishmaniasis: Host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 8, p. e572–e576, 2013.
- SAYYAHFAR, S. et al. Visceral leishmaniasis without fever in an 11-Month-Old Infant: A rare clinical feature of kala-azar. **Korean Journal of Parasitology**, v. 52, n. 2, p. 189–191, 2014.
- SCALZONE, M. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: Case report and systematic review of literature. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 1, p. 103–108, 2016.
- SILVA JUNIOR, G. B. DA; BARROS, E. J. G.; DAHER, E. D. F. Kidney involvement in leishmaniasis - a review. **Brazilian Journal Infectious Disease**, v. 18, n. 4, p. 434–440, 2014.
- SILVA, J. M. et al. Bone marrow parasite burden among patients with new world kala-azar is associated with disease severity. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 4, p. 621–626, 2014.
- STEVERDING, D. The history of leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2017.
- TOURINHO, B. D. et al. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in patients treated with liposomal amphotericin B in an endemic state in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 111, n. 4, p. 163–171, 2017.
- VAN GRIENSVEN, J. et al. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 4, p. 286–299, 2014.
- VARMA, N.; NASEEM, S. Hematologic changes in visceral Leishmaniasis/Kala Azar. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 26, n. 3, p. 78–82, 2010.

VIEIRA, M. L.; JACOBINA, R. R.; SOARES, N. M. Casos de leishmanioses em pacientes atendidos nos centros de saúde e hospitais de jacobina-ba no período de 2000 a 2004. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 102–114, 2007.

WERNECK, G. L. et al. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection**, v. 31, n. 3, p. 174–177, 2003.

APÊNDICE A. Instrumento padronizado para o registro de dados

INSTRUMENTO PADRONIZADO PARA REGISTRO DE DADOS

I. EPIDEMIOLOGIA BÁSICA

1. REGISTRO _____
2. NÚMERO DO INTERNAMENTO POR LV 0- 1º INTERNAMENTO 1- 2º INTERNAMENTO
3. DESFECHO: 0-ALTA 1-ÓBITO
4. SEXO: 0-MASCULINO 1-FEMININO
5. IDADE (ANOS): _____
6. DURAÇÃO INTERNAMENTO (DIAS) _____
7. MUNICÍPIO DE PROCEDÊNCIA: _____
8. ZONA DE RESIDÊNCIA: 0- URBANA 1- PERIURBANA 2- RURAL 9- IGNORADA
9. LV < 1 ANO (RECIDIVA): 0-NÃO 1-SIM 9- IGNORADO
10. LV > 1 ANO (REINFECÇÃO): 0- NÃO 1- SIM 9- IGNORADO
11. COMORBIDADE: 0- NÃO 1-SIM 9-IGNORADO
12. TIPO COMORBIDADE: _____
13. HIV: 0-NÃO 1-SIM 9- IGNORADO
14. ASSISTÊNCIA PRÉVIA AO INTERNAMENTO ATUAL
0-NÃO 1-SIM – SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO 2-SIM – COM TRATAMENTO ESPECÍFICO 9-IGNORADO
15. TRATAMENTO ESPECÍFICO PRÉVIO À INTERNAÇÃO NO HCM
0- NÃO SE APLICA 1- GLUCANTIME 2-ANFOTERICINA DESOXICOLATO 3-ANFOTERICINA LIPOSSOMAL
16. EFEITO COLATERAL DE TRATAMENTO ESPECÍFICO PRÉVIO (DESCREVER)

17. FALHA TERAPÊUTICA DE TRATAMENTO ESPECÍFICO PRÉVIO:
9- NÃO SE APLICA 0- NÃO 1-SIM

II. DADOS CLÍNICOS DA ADMISSÃO

18. TEMPO ENTRE O INÍCIO DOS SINTOMAS E O INTERNAMENTO (DIAS): _____

SINAIS E SINTOMAS	0- NÃO 1- SIM 9- IGNORADO	SINAIS E SINTOMAS	0-NÃO 1- SIM 9- IGNORADO
19. FEBRE		35. CALAFRIOS	
20. ASTENIA/HIPOATIVIDADE		36. SUDORESE	
21. PERDA PONDERAL		37. OLIGÚRIA	
22. AUMENTO DO VOLUME ABDOMINAL		38. TONTURA	
23. DOR ABDOMINAL		39. REBAIXAMENTO DO SENSÓRIO (*)	
24. NÁUSEAS/VÔMITOS		40. CONVULSÃO	
25. HIPOREXIA/RECUSA ALIMENTAR		41. SANGRAMENTO (*)	
26. DIARREIA		42. Sítios de sangramento	
27. TOSSE		43. ICTERÍCIA	
28. TAQUIPNEIA		44. EDEMA	
29. DISPNEIA/DESCONFORTO (*)		45. PALIDEZ	
30. CREPITAÇÃO À AUSCULTA		46. TAQUICARDIA	
31. SIBILÂNCIA À AUSCULTA		47. SOPRO CARDÍACO	
32. REDUÇÃO LOCALIZADA DE MV		48. ARRITMIA	
		49. MÁ PERFUSÃO	

(*) referido/observado

50. HIPOTENSÃO: 0- NÃO 1-SIM 9-IGNORADO

51. BAÇO: 0-NÃO/ PALPÁVEL/TROUBE LIVRE 1- APENAS TROUBE OCUPADO 2-PALPÁVEL 9-IGNORADO

52. MEDIDA BAÇO (cm): _____

53. FÍGADO: 0-NÃO PALPÁVEL 1-PALPÁVEL 9- IGNORADO

54. MEDIDA FÍGADO (cm): _____

55. DESNUTRIÇÃO: 0-NÃO 1-SIM 9-IGNORADO

III. EXAMES COMPLEMENTARES

56. CRITÉRIO DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO (CITAR): _____

57. INTERVALO ENTRE A ADMISSÃO HOSPITALAR E A OBTENÇÃO DO DIANÓSTICO ESPECÍFICO (DIAS) _____

EXAMES INESPECÍFICOS:

EXAME	ADMISSÃO	DESFECHO	EXAME	ADMISSÃO	DESFECHO
58. HB (g/dL)			69. UREIA (mg/dL)		
59. HT (%)			70. CREATININA (mg/dL)		
60. LEUCOCITOS (n^2/mm^3)			71. TGO (U/L)		
61. NEUTROFILOS JOVENS (n^2/mm^3)			72. TGP (U/L)		
62. SEGMENTADOS (n^2/mm^3)			73. BT (mg/dL)		
63. LINFOCITOS (%)			74. BD (mg/dL)		
64. LINFÓCITOS (n^2/mm^3)			75. AP (%)		
65. MONÓCITOS (%)			76. TTPA (s)		
66. MONÓCITOS (n^2/mm^3)			77. PT (g/dL)		
67. EOSINÓFILOS (%)			78. ALBUMINA (g/dL)		
68. PLAQUETAS (n^2/mm^3)			79. HEMOCULTURA POSITIVA (*)		
			80. OUTRA CULTURA POSITIVA (*)		

(*) DESCREVER ESPÉCIME E PATÓGENO ISOLADO

81. NEUTROPENIA: 0-NÃO 1- <500 2- 500 A 999 3- 1000 A 1499

82. RADIOGRAFIA DE TÓRAX: 0-NORMAL 1- ALTERADO (descrever): _____ 9- IGNORADA

83. USG ABDOME: 0-NORMAL 1- ALTERADO (descrever): _____ 9- IGNORADO

84. ECG ADMISSÃO: 0-NORMAL 1- ALTERADO (descrever): _____ 9- IGNORADO

85. NÚMERO DE ECGS REALIZADOS DURANTE O INTERNAMENTO: _____

IV. TRATAMENTO ESPECÍFICO

86. MEDICAÇÃO ESPECÍFICA INTRODUZIDA À ADMISSÃO:
 0-NENHUMA 1-GLUCANTIME 2-ANFOTERICINA B DESOXICOLATO 3-ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL 4-COMPLEXO LIPÍDICO
87. DROGA DE SEGUNDA LINHA À ADMISSÃO – JUSTIFICATIVA:
 0- NÃO SE APLICA 1- GRAVIDADE/COMORBIDADE 2- RECIDIVA/REINFECÇÃO (LV PRÉVIA)
 3- FALHA TERAPÊUTICA DE TRATAMENTO PRÉVIO 9- IGNORADO
88. INTERVALO ADMISSÃO E O INÍCIO TRATAMENTO ESPECÍFICO (DIAS): _____
89. EVENTOS ADVERSOS DA MEDICAÇÃO INICIAL:
 0- NÃO SE APLICA (NÃO HOUE TRATAMENTO) 1- NÃO 2-SIM (especificar): _____
90. TEMPO DE USO DA PRIMEIRA MEDICAÇÃO ESPECÍFICA (dias): _____
91. MUDANÇA DE MEDICAÇÃO ESPECÍFICA DURANTE O INTERNAMENTO:
 0-NÃO SE APLICA (NÃO HOUE MUDANÇA OU TRATAMENTO)
 1-GLUCANTIME 2-ANFOTERICINA B DESOXICOLATO 3-ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL 4- COMPLEXO LIPÍDICO
 5- SUSPENSÃO DA DROGA INICIAL, SEM SUBSTITUIÇÃO
92. MOTIVO DE MUDANÇA DE TRATAMENTO DURANTE O INTERNAMENTO:
 0- NÃO SE APLICA (NÃO HOUE MUDANÇA OU TRATAMENTO)
 1-GRAVIDADE/COMORBIDADE 2-EFEITO COLATERAL 3-FALHA TERAPÊUTICA 9- IGNORADO
93. EVENTOS ADVERSOS DA SEGUNDA MEDICAÇÃO:
 0- NÃO SE APLICA (NÃO HOUE TRATAMENTO/MUDANÇA DE TRATAMENTO ESPECÍFICO)
 1- NÃO 2-SIM (especificar): _____
94. TEMPO DE USO DA SEGUNDA MEDICAÇÃO ESPECÍFICA (dias): _____

V. TRATAMENTO DE SUPORTE

TRANSFUSÕES DE HEMOCOMPONENTES / HEMODERIVADOS NO HCM
 REGISTRAR NÚMERO DE TRANSFUSÕES (SEM USO=ZERO)

95. HEMÁCIAS: Nº _____
96. PLAQUETAS: Nº _____
97. PLASMA: 0- NÃO 1-SIM
98. CRIOPRECIPITADO: 0- NÃO 1-SIM
99. ALBUMINA: 0- NÃO 1-SIM

ANTIBIÓTICOS (ATB)

100. ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS À ADMISSÃO: 0-NÃO 1- SIM
101. TIPO-ATB1 (especificar): _____
102. MOTIVO-ATB1: 0-NÃO SE APLICA (NÃO USOU ANTIBIÓTICO) 1- NEUTROPENIA FEBRIL 2- FEBRE PERSISTENTE
 3- INFECÇÃO COMUNITÁRIA (<72H DO INTERNAMENTO) 4- INFECÇÃO NOSOCOMIAL (>72H INTERNAMENTO) 9- IGNORADO
103. TEMPO-ATB1 (dias): _____
104. ANTIBIÓTICOS SISTÊMICOS NA EVOLUÇÃO POR INFECÇÃO NOSOCOMIAL OU FALTA DE RESPOSTA AO ESQUEMA ADMISSÃO:
 0-NÃO 1-SIM
105. TIPO-ATB2 (especificar): _____
106. TEMPO-ATB2 (dias): _____

VI. EVOLUÇÃO

107. EVOLUÇÃO DA FEBRE: 0-NÃO HOUVE FEBRE 1- MANUTENÇÃO DA FEBRE ATÉ O DESFECHO
 2-RESOLUÇÃO DA FEBRE DURANTE O INTERNAMENTO, SEM RECORRÊNCIA 3-RESOLUÇÃO – RETORNO DA FEBRE - RESOLUÇÃO
108. INTERVALO (DIAS) ENTRE A ADMISSÃO E A RESOLUÇÃO DA FEBRE (SE RESPOSTA 2 PERGUNTA 107)
 (dias): _____
109. INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA À ADMISSÃO: 0-NÃO 1- SIM
110. FOCO DE INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA À ADMISSÃO 0- NÃO SE APLICA
 1-SEPSE 2-PELE/TCSC 3-RESPIRATÓRIO ALTO 4-RESPIRATÓRIO BAIXO 5-URINÁRIO 6-INTESTINAL 7-OSTEOARTICULAR
 8-FLEBITE 9-CARDÍACO 10-SNC 11- IGNORADO
111. INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA À EVOLUÇÃO: 0-NÃO 1- SIM
112. FOCO DE INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA À EVOLUÇÃO: 0- NÃO SE APLICA
 1-SEPSE 2-PELE/TCSC 3-RESPIRATÓRIO ALTO 4-RESPIRATÓRIO BAIXO 5-URINÁRIO 6-INTESTINAL 7-OSTEOARTICULAR
 8-FLEBITE 9-CARDÍACO 10-SNC 11- IGNORADO
113. INTERNAMENTO EM UTI: 0- NÃO 1- SIM
114. DROGA VASOATIVA: 0- NÃO 1- SIM
115. VENTILAÇÃO MECÂNICA: 0- NÃO 1- SIM
116. HEMODIÁLISE: 0- NÃO 1- SIM
117. SE ÓBITO, CAUSAS NO ATESTADO: _____
118. REDUÇÃO DE VÍSCERAS EM RELAÇÃO À ADMISSÃO:
 0- NÃO/SEM VMG/ÓBITO 1- SIM 9- IGNORADO
119. PERCENTUAL DE REDUÇÃO DE VMG DA ADMISSÃO AO DESFECHO:
 0-NÃO SE APLICA 1- ATÉ 24% 2-25 A 49% 3->50% 9-IGNORADO
120. ESCORE CLÍNICO: _____
121. ESCORE CLINICOLABORATORIAL: _____

Apêndice B. Lista dos municípios baianos de procedência dos pacientes.

Município	n
Cabaceiras do Paraguaçu	15
Salinas da Margarida	9
Jaguaripe	6
Salvador	6
Euclides da Cunha	5
Jacobina	5
Muritiba	5
Santa Luz	5
Itaberaba	4
Tucano	4
Itaete	3
Andaraí	2
Camaçari	2
Conde	2
Governador Mangabeira	2
Iaçu	2
Rafael Jambeiro	2
Sapeaçu	2
Saubara	2
Saúde	2
Alagoinhas	1
Amélia Rodrigues	1
Antônio Cardoso	1
Araci	1
Boa Vista do Tupim	1
Bom Jesus dos Pobres (SP)	1
Cairu	1
Cafarnaum	1
Conceição do Coité	1
Dias D'Ávila	1
Entre Rios	1
Inhambupe	1
Ipirá	1
Itiúba	1
Jeremoabo	1
Lauro de Freitas	1
Marcionílio Souza	1
Mirangaba	1
Morro do Chapéu	1
Mundo Novo	1
Novo Horizonte	1
Palmeiras	1
Pé de Serra	1
Queimadas	1
Ruy Barbosa	1
Santo Amaro	1
Santo Estevão	1
São Felipe	1
São Félix	1
Sátiro Dias	1
Serrinha	1
Simões Filho	1
Valença	1