

**HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA DISTRITO FEDERAL
– HMIB -DF**

PAULA MARTINS BALDUINO

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL
EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL
DE BRASÍLIA DF**

Brasília
2014
PAULA MARTINS BALDUINO

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE VISCERAL
EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL
DE BRASÍLIA DF**

Relatório final, apresentado como
requisito de conclusão de Residência
Médica em Pediatria.

Orientadora: Dra. Sylvia Maria Leite
Freire

Brasília, 04 de novembro de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Bruno Vaz da Costa

Dra. Flávia de Assis Silva

SUMÁRIO:

| | |
|---|-----------|
| 1- INTRODUÇÃO..... | 5 |
| 2- OBJETIVOS..... | 8 |
| 3- METODOLOGIA..... | 9 |
| 4- RESULTADOS..... | 11 |
| 5- DISCUSSÃO/CONCLUSÕES..... | 22 |
| 6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 26 |
| 7- ANEXOS..... | 28 |

Resumo:

Introdução: A Leishmaniose Visceral é uma patologia endêmica importante no Brasil. A OMS estima que ocorram 300.000 novos casos por ano no mundo e mais de 20.000 mortes em decorrência da doença. **Objetivo:** Definir o perfil clínico-epidemiológico das crianças internadas no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB-DF) com diagnóstico de leishmaniose visceral. **Metodologia:** Estudo observacional descritivo retrospectivo realizado no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB-DF), baseado na análise de prontuários. **Resultados:** A amostra analisada apresentou ligeiro predomínio do gênero masculino (47 pacientes – 56%). A queixa mais frequente foi febre (92,8%) seguida por aumento abdominal (44%) e hiporexia (39,29%). Em 43 (51,2%) pacientes o diagnóstico laboratorial foi dado a partir do teste rápido para leishmaniose visceral. Apenas 10 (11,9%) pacientes apresentaram complicações infecciosas, sendo pneumonia a complicação mais frequente. O tratamento com antimonial pentavalente possibilitou melhora mais rápida dos valores de hemoglobina e plaquetas e redução significativa do tamanho das vísceras, enquanto a anfotericina B lipossomal levou a menor tempo de internação. Complicações durante o tratamento e idade menor que 1 ano foram correlacionados com maior risco de evoluir com desfecho desfavorável ($p= 0,05$ e $p<0,001$ respectivamente). Apenas 3 pacientes foram a óbito, o que configura coeficiente de letalidade de 3,5%.

I- Introdução:

A Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar é uma patologia endêmica importante no Brasil, Bangladesh, Etiópia, Índia, Iraque e Sudão. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2012 a incidência de Leishmaniose Visceral nesses países foi responsável por 94% da incidência mundial, sendo que a maior taxa de incidência está na Índia que correspondeu a 52% da taxa mundial. A OMS considera a Leishmaniose Visceral uma endemia prioritária e estima que ocorram 300.000 novos casos por ano no mundo e mais de 20.000 mortes em decorrência da doença, o que caracteriza uma taxa de letalidade de 6,6%.¹⁹

Nas últimas três décadas houve um aumento da incidência no mundo acompanhado de aumento na letalidade. Segundo o Ministério da Saúde houve um aumento de 85% da letalidade de 1994 para 2003 (de 3,6% para 6,7%).⁹ Este notório aumento do número de casos está relacionado à mudança do padrão epidemiológico de silvestre para peri-urbano e urbano. Com os desmatamentos, a invasão das áreas silvestre e o êxodo rural o vetor se adaptou aos domicílios e o cão passou a ser o reservatório mais frequente. O aumento na letalidade está relacionado à coinfeção pelo vírus HIV, principalmente em adultos.^{3,4,9}

Após esse ressurgimento da LV no mundo, em razão da mudança para o padrão urbano, o que nota-se nos últimos anos é uma estagnação. Quando analisados dados da OMS de 2005 a 2012 percebe-se que o número de casos novos anuais não sofreu grandes variações.¹⁹ O panorama no Brasil segue o mesmo padrão. De 2007 a 2013 a média do número de casos confirmados por ano é de 3.730, mantendo uma letalidade de 6%.¹²

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) de 2013, as principais áreas endêmicas de LV são Ceará, Minas Gerais e Tocantins¹² (conforme tabela 1).

Tabela 01. Número de casos confirmados de leishmaniose visceral e distribuição percentual em relação ao ano de notificação

| Ano | Ceará | Minas Gerais | Tocantins | Distrito Federal | Total |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Total | 3.855 (14,8%) | 3.365 (12,9%) | 2.938 (11,3%) | 337 (1,3%) | 26.112 (100%) |
| 2007 | 550 (15,4%) | 423 (11,9%) | 424 (11,9%) | 57 (1,6%) | 3.562 (100%) |
| 2008 | 556 (13,9%) | 526 (13,2%) | 488 (12,2%) | 61 (1,5%) | 3.990 (100%) |
| 2009 | 677 (17,4%) | 579 (14,9%) | 464 (11,9%) | 59 (1,5%) | 3.892 (100%) |
| 2010 | 541 (14,6%) | 580 (15,7%) | 372 (10,1%) | 37 (1%) | 3.701 (100%) |
| 2011 | 611 (14,9%) | 506 (12,3%) | 519 (12,6%) | 40 (1%) | 4.105 (100%) |
| 2012 | 439 (12,9%) | 412 (12,1%) | 374 (11%) | 38 (1,1%) | 3.392 (100%) |
| 2013 | 481 (13,9%) | 339 (9,8%) | 297 (8,6%) | 45 (1,3%) | 3.470 (100%) |

Fonte: Sinan / Ministério da Saúde

O Distrito Federal (DF) atende principalmente casos alóctones. De 2009 a 2013 foram notificados 219 casos de LV no DF, sendo que 49% destes casos acometeram crianças (menores de 14 anos). Destes casos notificados em crianças 77% foram tratados no Hospital Materno Infantil de Brasília - DF (HMIB- DF).¹² O HMIB é um hospital secundário, referência para tratamento de LV, atendendo os casos do DF, Goiás, Minas Gerais e Bahia.

Tabela 02. Número de casos confirmados de leishmaniose visceral, em crianças menores que 14 anos, no Distrito Federal e no HMIB, 2009 - 2013

| Ano | Distrito Federal | HMIB | (%) |
|--------------|------------------|-----------|---------------|
| Total | 109 | 84 | 77,06% |
| 2009 | 31 | 13 | 41,94% |
| 2010 | 23 | 22 | 95,65% |
| 2011 | 19 | 15 | 78,95% |
| 2012 | 14 | 11 | 78,57% |
| 2013 | 21 | 12 | 57,14% |

Fonte: Sinan / Ministério da Saúde

A Leishmaniose Visceral é primariamente uma zoonose que pode acometer os seres humanos quando estes entram em contato com o ciclo da doença, configurando uma antropozoonose. O agente etiológico é o protozoário do gênero *Leishmania* e espécie *donovani*. Três subespécies foram identificadas com causadoras de doença em humanos : *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*, sendo a última delas a responsável pela ocorrência da doença no Brasil. Os vetores são os flebotomíneos *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, popularmente conhecidos

como mosquito palha ou birigui. Nas áreas rurais os principais reservatórios são as raposas e os marsupiais e nas áreas urbanas são os cães.^{6,7,9,10}

Após a inoculação na pele, as formas promastigotas entram em contato com as células de defesa do organismo (linfócitos T e B, macrófagos residentes, células de Langerhans, mastócitos) e através de mecanismo mediado por receptores são fagocitadas pelos macrófagos, se transformam em amastigotas e se replicam até destruir a célula. Os parasitas que entram em contato com as células apresentadoras de antígenos são carregados até linfonodos e apresentados aos linfócitos. Os Linfócitos T Helper se dividem em dois padrões de resposta: células TH1 que produzem IFN- γ e são associadas à proteção contra os patógenos intracelulares, como as leishmanias, e células TH2 que produzem interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-10 e estão envolvidas nos processos alérgicos e na proteção contra agentes extracelulares. Se o hospedeiro mostra uma resposta do tipo TH1 os macrófagos ativados apresentam uma grande capacidade de destruir as leishmanias no foco inoculatório, com resolução do processo. No entanto se a resposta for preferencialmente TH2 os macrófagos tem pequena ação leishmanicida e os protozoários acabam se disseminando pelo sistema reticuloendotelial causando as manifestações da patologia.^{6,7,9,10}

A grande incidência da Leishmaniose Visceral em crianças se deve ao fato da resposta imunológica nesta faixa etária ser preferencialmente do tipo TH2. O quadro clínico pode variar desde forma assintomática e oligossintomática até a forma clássica que é caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia, anemia e, à medida que a infecção se torna mais prolongada, sintomas de desnutrição como edema e cabelos quebradiços. Os pacientes não tratados evoluem para óbito em 90% dos casos.^{6,7}

Da observação dos atendimentos surgiu a necessidade de realizar um estudo para conhecer o perfil clínico laboratorial das crianças com Leishmaniose Visceral atendidas no HMIB e sua evolução. Com o intuito de, a partir das peculiaridades encontradas na população atendida, aprimorar a assistência.

II- Objetivos:

Objetivo primário: Definir o perfil clínico-epidemiológico das crianças internadas no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB DF) com diagnóstico de leishmaniose visceral de janeiro de 2009 a agosto de 2014.

Objetivos secundários: Identificar o perfil epidemiológico, os sintomas mais prevalentes no momento do diagnóstico, o perfil laboratorial, o tempo de internação, o tratamento, as complicações e os desfechos desfavoráveis das crianças internadas para tratamento de leishmaniose visceral. Comparar dados clínicos e laboratoriais pré e pós tratamento.

III- Metodologia:

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo realizado no Hospital Materno Infantil de Brasília (HMIB-DF). Foi realizada a análise de prontuários médicos de todas as crianças internadas no HMIB-DF com o diagnóstico de leishmaniose visceral no período de janeiro de 2009 a agosto de 2014. Como leishmaniose visceral é uma doença de notificação compulsória, foram levantados os dados através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) possibilitando a localização dos prontuários no arquivo do hospital e dos prontuários eletrônicos no Trakcare, programa de prontuários eletrônicos adotado pelo Hospital a partir de 2010. As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, gênero, peso na admissão, procedência, data da admissão, da alta ou do óbito, sintomas da doença descritos pela mãe ou responsável, duração dos sintomas antes do diagnóstico, achados do exame físicos na admissão, medicação usada, dimensões do fígado e baço na admissão e na alta, dados laboratoriais (hemograma, proteínas, TGO, TGP, ureia, creatinina, INR, potássio), ECG, complicações infecciosas, desfecho desfavorável como internação em unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas e óbito.

Foram notificados 126 casos de Leishmaniose Visceral no HMIB de janeiro de 2009 a agosto de 2014, sendo que 84 casos tiveram o diagnóstico de LV confirmado e foram objeto do estudo.

A análise dos dados foi dividida em quatro etapas: coleta dos dados, criação do banco de dados, formulação do plano tabular e análise descritiva dos cruzamentos. O banco de dados estruturado foi criado a partir das informações presentes nos prontuários analisados. A formulação do plano tabular visou a responder todos os objetivos traçados no estudo. A análise descritiva, e última etapa da análise dos dados, objetivou aumentar o conhecimento sobre a patologia estudada, assim como, retratar todas evidências presentes nos dados.

O nível de significância do presente estudo será de 5%. Isso significa que p-valores menores que esse valor evidenciam a rejeição da hipótese nula (H_0) e consequente aceitação da hipótese alternativa (H_a).

Foram aplicados três tipos de testes de hipótese no presente estudo: o teste de Shapiro-Wilk, o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney e o teste qui-quadrado de aderência. O primeiro, objetiva testar se a amostra provém de uma distribuição de probabilidade Normal (H_0) ou não (H_a). Vale a pena ressaltar que esse teste não é muito sensível quando o tamanho amostral é pequeno. O segundo, objetiva testar se duas amostras independentes foram (H_0) ou não (H_a) extraídas de uma mesma população. É um teste bastante robusto, sendo uma alternativa muito útil para o teste paramétrico t de student. O terceiro, objetiva testar se duas variáveis categóricas são associadas (H_a) ou não (H_0). Vale ressaltar que a estatística desse teste tem, sob a hipótese nula, distribuição qui-quadrado. No entanto, isso é um resultado aproximado para grandes amostras, e, por tanto, deve-se tomar certos cuidados na sua aplicação. Um deles é garantir que todos os valores esperados (uma estatística a ser calculada no teste) das células não sejam inferiores a cinco. Caso isso não ocorra, utiliza-se o p-valor simulado de Monte Carlo. Esse p-valor é calculado via simulação e não requer nenhuma condição a priori.

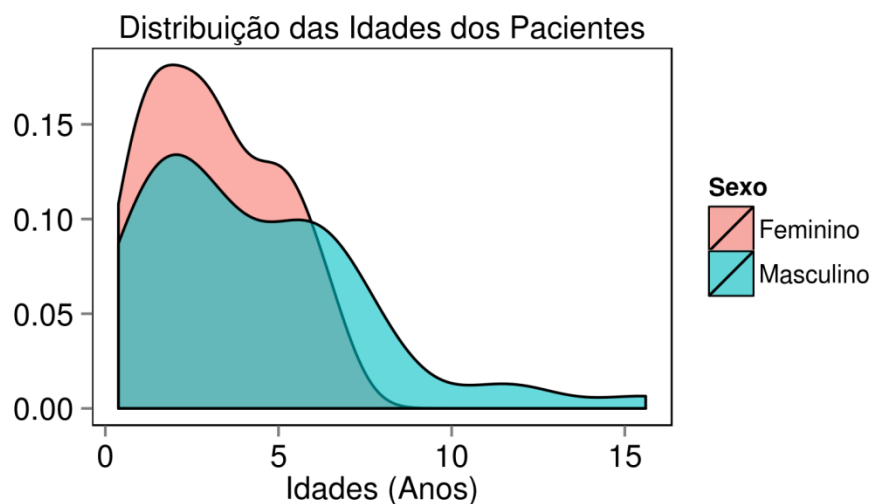
Todas essas etapas, assim com a validação do banco de dados, bem como, todas as análises, foram feitas usando o software estatístico R 3.1.1.

IV- Resultados:

A distribuição dos gêneros dos pacientes é semelhante, com ligeiro predomínio do gênero masculino (56%). A grande maioria (70.2%) apresenta idade superior a 02 anos. Em média, os pacientes masculinos são mais velhos (4.28 anos) que as pacientes do sexo feminino (3.11 anos). O motivo para esse fato é que todos os 09 (10.71%) pacientes com idade superior a 07 anos são do sexo masculino.

Tabela 03. Número e distribuição percentual do sexo dos pacientes

| Sexo | N | (%) |
|-----------|----|--------|
| Total | 84 | (100%) |
| Feminino | 37 | (44%) |
| Masculino | 47 | (56%) |

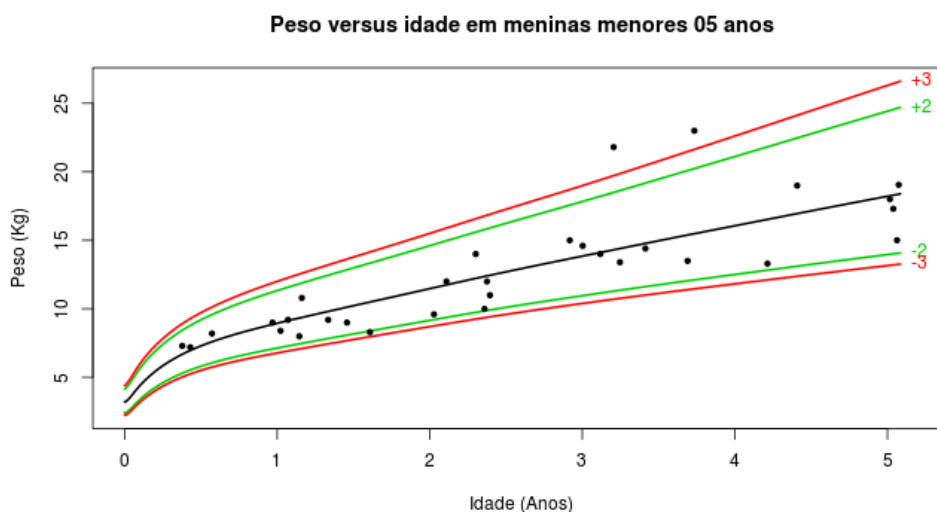
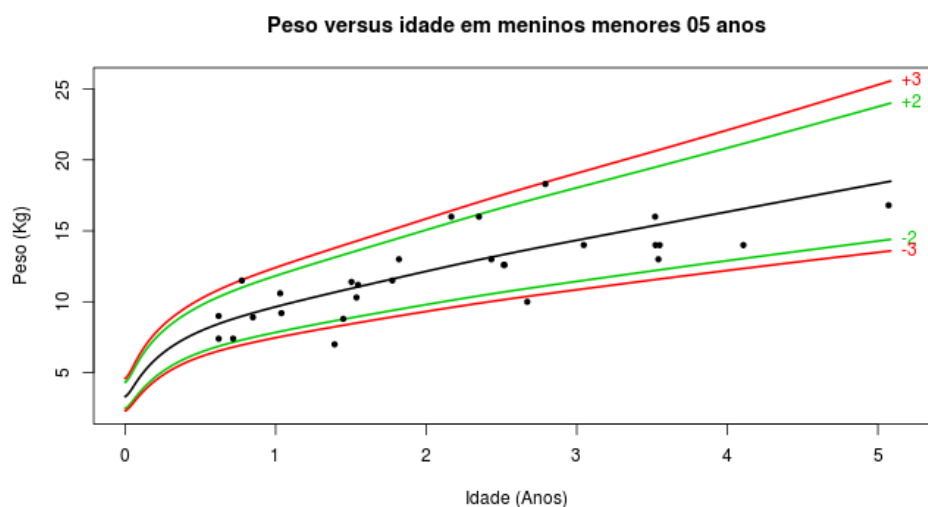


Quando se compara o peso dos pacientes com a curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde, apenas 08 (9,52%) pacientes apresentaram baixo peso para suas idades. Novamente, a distribuição em relação ao sexo dos pacientes é semelhante. Aplicando o teste de qui-quadrado obtém-se p-valor igual a 0.74. Logo, infere-se que não existe associação entre o sexo do paciente e a classificação do seu peso de acordo com sua idade.

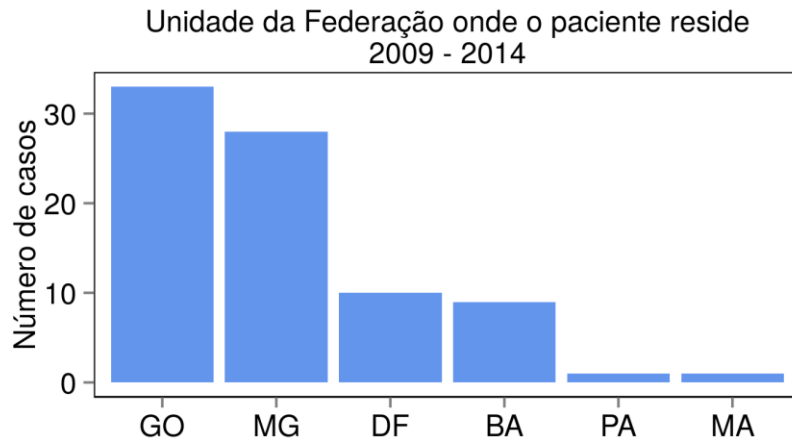
Tabela 04. Número e distribuição percentual do sexo do paciente em relação à classificação do seu peso de acordo com sua idade

| | Baixo | Normal | Total |
|-----------|-----------|------------|-----------|
| Feminino | 3 (8,1%) | 34 (91,9%) | 37 (100%) |
| Masculino | 5 (10,9%) | 41 (89,1%) | 46 (100%) |

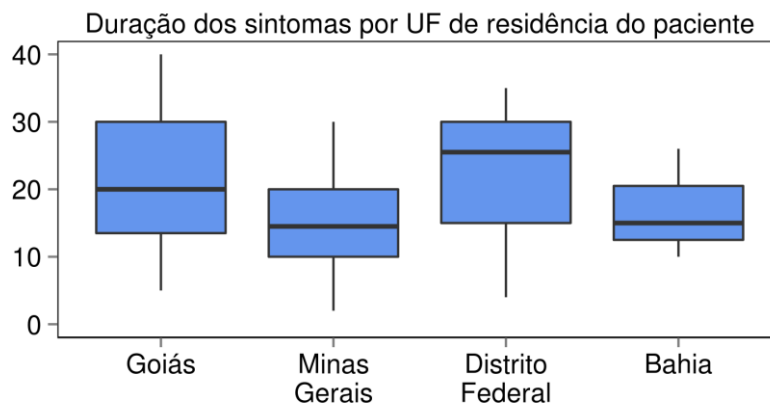
Estadística Teste: 0.179 ; p-valor: 0.74



A grande maioria (88,09%) dos pacientes tratados no HMIB não reside no Distrito Federal. As unidades de federação mais frequentes são Goiás e Minas Gerais, totalizando (72,62%) das ocorrências entre os anos de 2009 e 2014.



Não existe relação entre os locais de residência do paciente com a duração dos sintomas. As medianas do tempo de duração dos sintomas nas quatro unidades da federação mais frequentes estão todas em torno de 20 dias. Apenas 09 (9.52%) dos pacientes apresentam duração dos sintomas superior a 50 dias.



A queixa mais frequente foi febre (92.86%). As outras queixas mais recorrentes foram aumento abdominal (44.05%), hiporexia (39.29%) e astenia (26.19%). Emagrecimento apareceu em apenas (14.29%) dos casos. Nos achados dos exames físicos, praticamente todos pacientes apresentaram esplenomegalia (91.67%), hepatomegalia (90.48%) e palidez (80.95%). Vinte pacientes (23.81%) apresentaram sopro cardíaco. Os outros achados são menos frequentes.

Tabela 05. Número e distribuição percentual das queixas relatadas pelos pais dos pacientes no momento da admissão

| | N (%) |
|-----------------------------|--------------|
| Febre | 78 (92,86%) |
| Aumento Abdominal | 37 (44,05%) |
| Hiporexia | 33 (39,29%) |
| Astenia | 22 (26,19%) |
| Dor Abdominal | 18 (21,43%) |
| Tosse | 16 (19,05%) |
| Palidez | 14 (16,67%) |
| Vômitos | 14 (16,67%) |
| Emagrecimento | 12 (14,29%) |
| Edemas | 7 (8,33%) |
| Diarreia | 5 (5,95%) |
| Alterações de pele e anexos | 1 (1,19%) |

A maioria dos pacientes (51.2%) foram diagnosticados através do teste rápido, 24 (28.6%) por sorologia, 10 (11.9%) por diagnóstico clínico-epidemiológico e apenas 7 (8.3%) por aspirado de medula óssea.

Tabela 06. Número e distribuição percentual dos achados no exame físico no momento da admissão

| | N (%) |
|-----------------------------|--------------|
| Esplenomegalia | 77 (91,67%) |
| Hepatomegalia | 76 (90,48%) |
| Palidez | 68 (80,95%) |
| Sopro | 20 (23,81%) |
| Alterações de pele e anexos | 5 (5,95%) |
| Emagrecimento | 4 (4,76%) |
| Edema | 3 (3,57%) |
| Icterícia | 3 (3,57%) |
| Febre | 2 (2,38%) |
| Adenopatias | 1 (1,19%) |

Os gráficos abaixo apresentam as distribuições de probabilidade empíricas do tamanho do fígado e do baço no momento da admissão e da alta. Nas quatro distribuições, após aplicar o teste não paramétrico de Shapiro-Wilk, rejeita-se a hipótese de que cada uma delas pertença a distribuição de probabilidade Normal.

Nos momentos da admissão e da alta, o fígado apresenta tamanho médio de 4.26cm e 1.98cm respectivamente, enquanto que o baço apresenta tamanho médio de 5.87cm e 2.53cm respectivamente. A fim de se testar, em ambos os casos, se essas médias diferem entre si, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Em ambos os casos (fígado e baço) obteve-se p-valores menores que 0.0001. Assim, infere-se que as médias no momento da alta são menores que no momento da admissão.

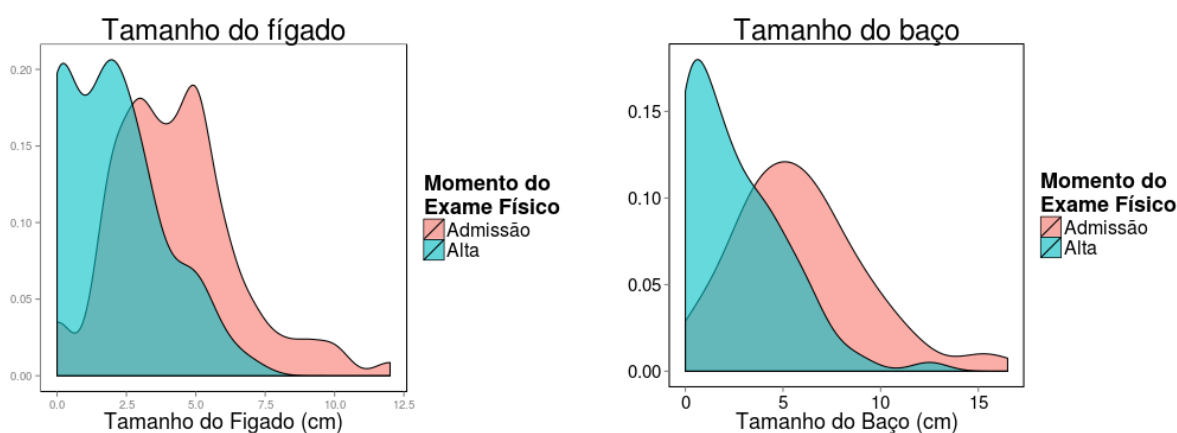


Tabela 07. Estatísticas do teste e p-valores dos testes de hipóteses sobre as médias do tamanho do fígado e do baço nos diferentes momentos do exame físico

| | Exame Físico | Média (cm) | Shapiro Wilk | | Wilcoxon | |
|--------|--------------|------------|--------------|----------|-------------|----------|
| | | | Estatística | p-valor | Estatística | p-valor |
| Fígado | Admissão | 4,26 | 0,9448 | 0,001 | 5555 | < 0,0001 |
| | Alta | 1,98 | 0,8996 | < 0,0001 | | |
| Baço | Admissão | 5,86 | 0,9585 | 0,008 | 5620,5 | < 0,0001 |
| | Alta | 2,52 | 0,8727 | < 0,0001 | | |

A Tabela 08 apresenta estatísticas descritivas, mínimo, média, mediana, máximo e desvio padrão, dos exames laboratoriais feitos no momento da admissão do paciente. Além dos exames laboratoriais, a Tabela 08 traz informações sobre o tempo de duração dos sintomas e o tempo de internação do paciente.

Tabela 08. Estatísticas descritivas da duração dos sintomas, do tempo de internação e dos exames laboratoriais na admissão

| | Mínimo | Média | Mediana | Máximo | DP |
|-----------------------------|--------|--------|---------|---------|--------|
| Duração dos Sintomas (Dias) | 2,00 | 25,60 | 20,00 | 150,00 | 24,10 |
| Tempo de Internação (Dias) | 4,00 | 18,70 | 20,00 | 44,00 | 5,80 |
| Hemoglobina | 1,80 | 7,80 | 8,10 | 13,70 | 2,00 |
| Hematócrito | 3,40 | 24,10 | 24,30 | 38,00 | 5,60 |
| Leucócitos | 930 | 3.879 | 3.180 | 11.300 | 2.249 |
| Neutrófilos | 100 | 1.188 | 1.000 | 3.900 | 791 |
| Linfócitos | 402 | 2.383 | 1.830 | 8.120 | 1.753 |
| Plaquetas | 8.000 | 94.807 | 94.000 | 256.000 | 53.359 |
| TGO | 10,00 | 202,80 | 84,00 | 1.772 | 318,30 |
| TGP | 3,00 | 141,20 | 40,50 | 4.894 | 562,70 |
| Uréia | 8,00 | 24,10 | 23,00 | 51,00 | 9,10 |
| Creatinina | 0,20 | 0,50 | 0,50 | 1,80 | 0,20 |
| Proteína Total | 4,00 | 6,80 | 6,70 | 17,90 | 1,80 |
| Albumina | 1,50 | 3,20 | 3,40 | 4,60 | 0,70 |
| INR | 1,20 | 1,60 | 1,47 | 2,30 | 0,40 |
| Bilirrubina Total | 0,20 | 0,80 | 0,42 | 6,40 | 1,30 |
| Bilirrubina Direta | 0,07 | 0,50 | 0,20 | 4,80 | 1,00 |
| Bilirrubina Indireta | 0,07 | 0,40 | 0,26 | 1,50 | 0,30 |

No total, 15 (16.66%) pacientes apresentaram algum tipo de complicação durante o tratamento: 07 apresentaram apenas pneumonia, 01 apresentou pneumonia e distúrbio hemorrágico, 01 apresentou infecção do trato urinário e outro apresentou todas essas complicações. Além desses pacientes, 05 apresentaram distúrbios hemorrágicos e 01 apresentou convulsão.

Tabela 09. Número e distribuição percentual das complicações infecciosas apresentadas pelos pacientes em durante o tratamento

| | N (%) |
|-----------|------------|
| Pneumonia | 9 (10,71%) |
| ITU | 2 (2,38%) |

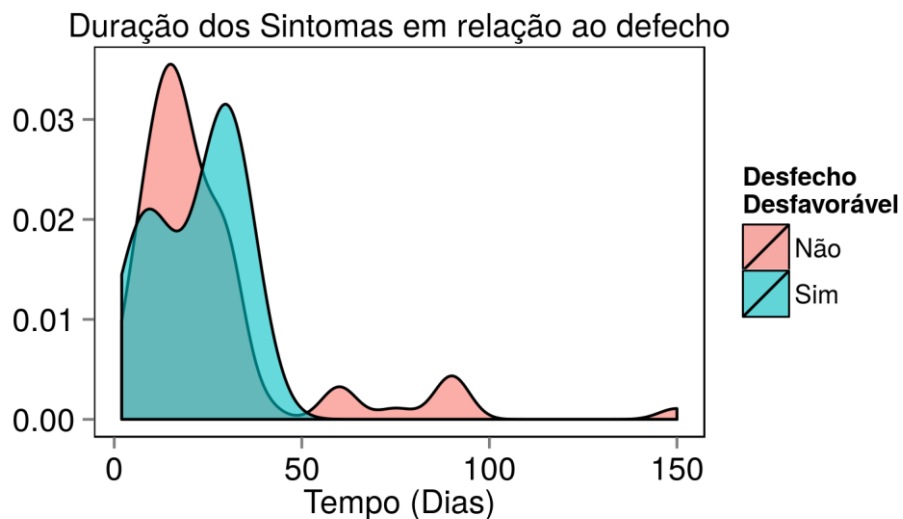
No total, 05 (5.85%) pacientes apresentaram desfecho desfavorável: 01 fez uso de droga vasoativa; outro necessitou de internação em UTI, de ventilação mecânica e

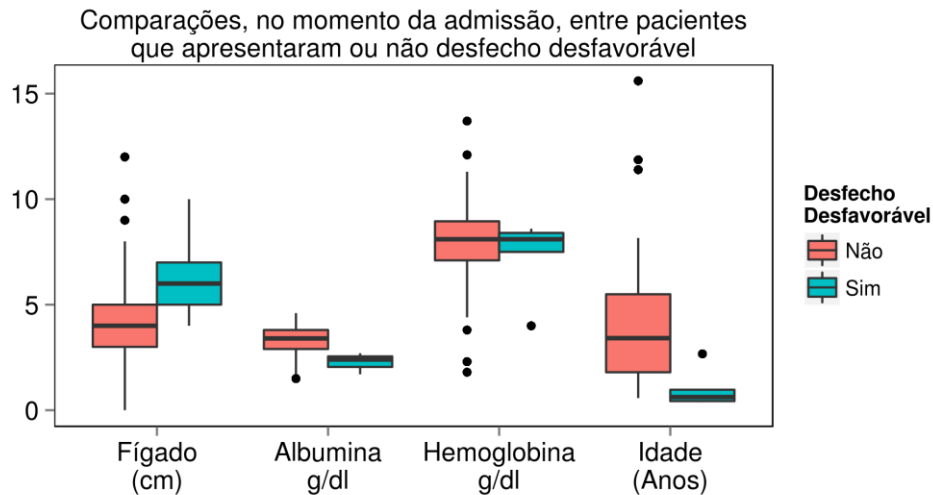
foi a óbito; os outros 03 necessitaram das três intervenções citadas, sendo que 02 foram a óbito.

Tabela 10. Número e distribuição percentual dos desfechos desfavoráveis

| | N (%) |
|---------------------|-----------|
| UTI | 4 (4,76%) |
| Ventilação Mecânica | 4 (4,76%) |
| Droga Vasoativa | 4 (4,76%) |

Como o número de pacientes que apresentaram desfechos desfavoráveis é pequeno, a aplicação de testes de hipótese, que objetivam inferir se as médias de duas distribuições diferem entre si, se torna inviável. O grupo que apresentou desfecho desfavorável teve tempo médio de duração dos sintomas de 21.4 dias e tempo mediano de 30 dias, enquanto que os demais apresentaram tempo médio de 25.86 dias e tempo mediano de 19 dias. O motivo do tempo médio de duração dos sintomas ser maior no grupo que não apresentou desfecho desfavorável é que todos os 09 pacientes que apresentam duração dos sintomas superior a 50 dias pertencem a esse grupo.





Pacientes que tiveram desfecho desfavorável apresentaram, no momento da admissão, medianas do tamanho do fígado igual de 6cm, albumina igual a 2.4g/dl, hemoglobina igual a 8.1g/dl e idade igual a 0.62 ano. Esses valores são respectivamente 2cm maior, 1g/dl menor, igual e 2.8 anos menor do que as medianas daqueles que não tiveram desfecho desfavorável.

A Tabela 11 apresenta a categorização de algumas variáveis que, segundo a literatura, são fatores de risco para desfecho desfavorável. Por sua vez, essa categorização permite a aplicação de teste de hipótese para averiguar a existência de associação entre essas variáveis e a ocorrência de desfecho desfavorável. Para tanto, aplicou-se o teste qui-quadrado utilizando o p-valor simulado de Monte Carlo. Finalmente, infere-se que pacientes que apresentam complicações durante o tratamento e crianças menores que 01 ano estão mais suscetíveis a evoluírem com desfecho desfavorável.

Tabela 11. Número e distribuição percentual dos pacientes que tiveram ou não desfecho desfavorável em relação a existência de complicações durante o tratamento

| | | Desfecho Desfavorável | | Estatística do Teste | p-valor |
|-------------------------|-----|-----------------------|------------|----------------------|----------|
| | | Sim | Não | | |
| Complicações | Sim | 4 (80%) | 11 (13,9%) | 13.99 | 0.005 |
| | Não | 1 (20%) | 68 (86,1%) | | |
| Idade < 01 ano | Sim | 4 (80%) | 5 (6,3%) | 26.67 | < 0.0001 |
| | Não | 1 (20%) | 74 (93,7%) | | |
| Baixo Peso | Sim | 1 (20%) | 7 (9%) | 0.656 | 0.405 |
| | Não | 4 (80%) | 71 (91%) | | |
| Dimensão do Fígado > 7 | Sim | 1 (20%) | 6 (7,6%) | 0.947 | 0.349 |
| | Não | 4 (80%) | 73 (92,4%) | | |
| Dimensão do baço > 7 cm | Sim | 1 (20%) | 22 (27,8%) | 0.1457 | > 0.999 |
| | Não | 4 (80%) | 57 (72,2%) | | |
| Albumina < 2.5 g/dl | Sim | 2 (66,7%) | 9 (13,8%) | 5.90 | 0.067 |
| | Não | 1 (33,3%) | 56 (86,2%) | | |
| Hemoglobina < 7 g/dl | Sim | 1 (20%) | 19 (24,4%) | 0.0488 | > 0.999 |
| | Não | 4 (80%) | 59 (75,6%) | | |

Tabela 12. Número e distribuição percentual da medicação utilizada durante a maior parte do tratamento

| | N (%) |
|--------------------------------|------------|
| Antimonial Pentavalente | 62 (73,8%) |
| Anfotericina B Lipossomal | 21 (25%) |
| Desoxicolado de Anfotericina B | 1 (1,2%) |

Onze (13,09%) pacientes iniciaram o tratamento com Antimonial Pentavalente e a substituíram por Anfotericina B Lipossomal. A substituição foi em um tempo médio de 5.18 dias com um desvio-padrão de 2.99 dias. Dos efeitos colaterais decorrentes da primeira medicação, 15 (17,85%) crianças apresentaram sintomas gastrointestinais, 08 (9,52%) apresentaram alterações hepáticas, e 01 (1,19%) apresentou taquicardia sinusal.

Tabela 13. Médias, estatística do teste não paramétrico de Wilcoxon e p-valores dos exames laboratoriais no momento da admissão e da alta nos grupos de pacientes que tomaram, durante todo tratamento, Antimonial Pentavalente ou Anfotericina B Lipossomal

| | | Antimonial Pentavalente | Anfotericina B Lipossomal | Estatística do Teste | p-valor |
|-----------------------------------|----------|-------------------------|---------------------------|----------------------|----------|
| | | Média | Média | | |
| Internação (dias) | | 20,60 | 15,00 | 494,5 | 0,002 |
| Febre durante o tratamento (dias) | | 3,05 | 3,20 | 318,0 | 0,901 |
| Dimensão fígado (cm) | Admissão | 3,96 | 5,90 | 181,0 | 0,034 |
| | Alta | 1,40 | 4,00 | 91,0 | < 0,0001 |
| Dimensão baço (cm) | Admissão | 5,77 | 5,50 | 338,0 | 0,653 |
| | Alta | 1,72 | 4,60 | 93,5 | < 0,0001 |
| Hemoglobina | Admissão | 7,89 | 7,78 | 309,0 | 0,954 |
| | Alta | 10,37 | 7,81 | 480,0 | 0,003 |
| Leucócitos | Admissão | 3.751 | 4.522 | 276,0 | 0,638 |
| | Alta | 6.173 | 9.910 | 281,5 | 0,704 |
| Neutrófilos | Admissão | 1.193 | 1.159 | 329,0 | 0,698 |
| | Alta | 2.246 | 7.740 | 352,0 | 0,442 |
| Plaquetas | Admissão | 104.098 | 60.400 | 444,5 | 0,022 |
| | Alta | 284.754 | 130.444 | 485,0 | < 0,0001 |
| TGO | Admissão | 126,10 | 519,25 | 91,5 | 0,005 |
| | Alta | 48,30 | 436,33 | 113,0 | 0,005 |
| TGP | Admissão | 68,64 | 748,50 | 87,0 | 0,004 |
| | Alta | 36,98 | 271,11 | 172,5 | 0,075 |
| Proteína Total | Admissão | 6,91 | 6,56 | 179,0 | 0,953 |
| | Alta | 7,62 | 6,55 | 240,5 | 0,017 |
| Albumina | Admissão | 3,34 | 3,04 | 222,5 | 0,347 |
| | Alta | 3,92 | 3,03 | - | - |
| INR | Admissão | 1,50 | 1,46 | - | - |
| | Alta | 1,10 | 1,25 | - | - |

A fim de comparar a evolução dos pacientes, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para inferir se as médias dos exames laboratoriais diferem entre os pacientes que foram tratados com Antimonial Pentavalente (grupo A) ou Anfotericina B Lipossomal (grupo B). Infere-se que os pacientes do grupo B apresentam tempo de internação menor que os pacientes do grupo A ($p = 0,002$). Os pacientes do grupo A apresentam redução das vísceras significativamente maior que os pacientes do grupo B no momento da alta ($p < 0,0001$). Os pacientes do grupo A apresentaram significativo aumento dos valores de hemoglobina, plaquetas e proteínas totais na alta em comparação aos do grupo B ($p = 0,003$, $p < 0,0001$, $p = 0,01$). Tanto na admissão quanto na alta, pacientes do grupo B apresentaram TGO superior aos pacientes do grupo A.

V- **Discussão:**

Segundo dados do SINAN de 2007 a 2013 os casos de LV notificados no DF corresponderam a apenas 1,3% das notificações totais feitas no país.¹² Sendo que a grande maioria dos casos notificados são alóctones. Campo Jr et al em estudo realizado de 1982 a 1991 em Brasília apontou que 77% dos pacientes eram procedentes da Bahia.⁵ O presente estudo corroborou com esta interpretação já que apenas 10 (11,9%) dos casos notificados no HMIB foram de pacientes que residem no DF. Dos pacientes analisados 33 (39,29%) eram procedentes de Goiás e 28 (33,33%) de Minas Gerais o que mostra uma mudança na procedência dos pacientes com Calazar tratados no Distrito Federal.

A amostra analisada apresentou ligeiro predomínio do gênero masculino (47 pacientes – 56%). Essa diferença também foi relatada por Campo Jr,D et al, Pastorino et al, Rey LC et al, Apa H et al.^{1,5,13,15}

Considerando a curva de peso para idade (escore Z) da OMS apenas 8 (9,5%) das crianças analisadas estão abaixo do escore -2. O que difere da literatura que aponta o baixo peso e a desnutrição como achado frequente entre as crianças com Calazar.^{6,9,10} Campos Jr et al, em estudo realizado em Brasília de 1982 a 1991 encontrou 62% da amostra com peso para a idade inferior ao percentil 10 da curva do National Center of Health's Statistics.⁵ Embora os achados não possam ser comparados já que foram usadas curvas de crescimento diferentes, nota-se que o baixo peso foi menos frequente neste estudo. Pastorino et al relata em seu estudo que apesar da desnutrição ser considerada um dos principais fatores de risco para a LV, foram observados casos típicos de LV com percentis normais de peso e especialmente de estatura, salientando a possibilidade deste diagnóstico mesmo na ausência de desnutrição crônica.¹³

As manifestações clínicas da LV foram compatíveis com as descritas na literatura, tanto em relação às queixas dos responsáveis quanto aos achados no exame físico da admissão.^{1,5,11,13,15,16,17} A queixa mais frequente foi febre (92,8%) seguida por aumento abdominal (44%) e hiporexia (39,29%).

Em 43 (51,2%) pacientes analisados o diagnóstico laboratorial foi dado a partir do teste rápido para leishmaniose visceral que é feito com base em

imunocromatografia de papel, onde se utiliza o antígeno recombinante (rK39), fixado no papel. Este antígeno reconhece os anticorpos específicos antileishmania, do complexo donovani. A presença de anticorpos contra rK39 indica doença em atividade e torna-se negativa em pacientes assintomáticos. Trata-se de um método sensível, específico e de rápida execução.² A partir de 2010 esse método tornou-se disponível no nosso serviço e passou a ser o método mais utilizado. Em 10(11,9%) pacientes o diagnóstico foi clínico-epidemiológico, baseado nos critérios do Ministério da Saúde, que são epidemiologia positiva e resposta satisfatória ao tratamento específico.¹⁰

Sessenta e dois pacientes (63,8%) iniciaram tratamento com antimonial pentavalente, em 11 casos o tratamento foi modificado para anfotericina B lipossomal, na maioria dos casos por apresentarem aumento das transaminases hepáticas.

A literatura descreve como principal efeito colateral do antimonial pentavalente as alterações cardíacas.^{10,11} No nosso serviço optou-se por não realizar ECG de rotina em todos os pacientes pois são infrequentes as complicações cardíacas na faixa etária. Não foi notado aumento da morbiletalidade.

Apa H. et al, ao comparar o uso de antimonial pentavalente e de anfotericina B lipossomal, conclui que o uso de antimonial pentavalente leva a normalização dos valores hematológicos e bioquímicos mais rapidamente, no entanto os pacientes que receberam anfotericina B lipossomal apresentaram menor tempo de febre durante o tratamento e menor tempo de hospitalização.¹ Em nosso estudo o aumento nos valores de hemoglobina e plaquetas foi significativamente maior no grupo dos pacientes tratados com antimonial pentavalente ($p= 0,003$ e $p< 0,0001$). A redução da dimensão das vísceras também foi significativamente maior no grupo que usou antimonial pentavalente ($p< 0,0001$) Já os paciente tratados com anfotericina B lipossomal apresentaram tempo médio de internação menor em relação ao outro grupo ($p= 0,02$).

Apenas 10 (11,9%) pacientes apresentaram complicações infecciosas durante a hospitalização, sendo pneumonia a complicação mais frequente. Esse valor está bem abaixo do descrito na literatura. Rey LC et al relatou 49% das crianças com

complicações infecciosas. Pastorino A.C et al encontrou infecção secundária em 52,5% da amostra.^{14,16} No entanto 36 (42,85%) pacientes utilizaram antibiótico sem foco infeccioso, sendo que 28 usaram ampicilina com sulbactam e 8 receberam cefepime. Provavelmente o tratamento foi iniciado porque os pacientes apresentaram neutropenia em algum momento da internação, como este estudo focou-se nos primeiros e últimos exames laboratoriais não foi possível realizar esta correlação. O Ministério da Saúde sugere, como antibioticoterapia de largo espectro, ceftriaxona e oxacilina para pacientes neutropênicos.¹⁰ Em nosso serviço ampicilina com sulbactam tem sido utilizada como primeira escolha com bons resultados.

Na nossa casuística chamou atenção um paciente que apresentou 3 recidivas de Leishmaniose Visceral e posteriormente foi diagnosticado imunodeficiência congênita.

O exame físico e a melhora dos resultados laboratoriais são importantes critérios de cura. Espera-se melhora da febre em torno do quinto dia do tratamento e redução de 50% da esplenomegalia e (em menor grau) da hepatomegalia até o final do tratamento. Após a segunda semana ocorre aumento significativo na contagem das células sanguíneas.⁷ Rey LC et al, em estudo realizado em Fortaleza encontrou redução da hepatomegalia e esplenomegalia inferior a 50% embora com melhora laboratorial e resolução da febre.¹⁵ Já Pastorino et al encontrou diminuição significativa do tamanho médio do fígado e baço ($p < 0,001$).¹³ Nesta casuística houve redução estatisticamente significativa do tamanho das vísceras ($p < 0,0001$) após o término do tratamento.

É de fundamental importância a identificação dos fatores de risco para gravidade para minimizar os desfechos desfavoráveis. Werneck et al. (2003) relataram anemia grave, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia como marcadores de mau prognóstico, e Santos et al. (2002) acrescentaram que crianças com menos de 1 ano de idade, pacientes com co-morbidades ou infecções bacterianas apresentavam maior risco de resposta insatisfatória ao tratamento.^{17,18} Mourão et al. (2010) em estudo realizado no Hospital João Paulo II, Belo Horizonte, relacionou, além dos fatores já citados, taquidispneia, hepatomegalia maior que 10 cm e albumina sérica inferior a 2,5 g/dl com desfecho desfavorável.¹¹ Neste estudo, dos 84 pacientes analisados apenas 5 apresentaram desfecho desfavorável. Foram

incluídos neste grupo o uso de ventilação mecânica, necessidade de internação em UTI, uso de drogas vasoativas e óbito. Na nossa amostra foi possível constatar que crianças que apresentaram complicações durante a internação e pacientes menores de 1 ano apresentaram maior risco de evoluir com desfecho desfavorável ($p= 0,05$ e $p<0,001$ respectivamente).

Apenas 3 pacientes foram a óbito, o que configura coeficiente de letalidade de 3,5%, abaixo da letalidade encontrada em estudo realizado em Brasília (9,2%), no Ceará (8,7), São Luís e Natal (9%).^{5,7,9,16}

Conclui-se que a grande maioria dos pacientes tratados no HMIB é procedente de Goiás e Minas Gerais. O perfil clínico laboratorial dos pacientes é semelhante ao encontrado na literatura, sendo que baixo peso foi pouco importante na nossa casuística. O teste rápido para leishmaniose foi o método diagnóstico mais usado, com bons resultados. Quando comparados os pacientes que fizeram uso de antimonial pentavalente com os que utilizaram anfotericina B lipossomal foi estatisticamente significativa a normalização dos valores de hemoglobina e plaquetas e a redução das vísceras no primeiro grupo e o menor tempo de internação no segundo grupo. No nosso estudo menores de 1 ano e pacientes com complicações durante o tratamento foram identificados como fatores de risco para desfecho desfavorável.

VI- Referências Bibliográficas :

- 1) Apa H, Devrim, I, Bayran, N, Deveci, R, Demir-Ozek,G, Carti, O; Liposomal amphotericin B versus pentavalent antimony salts for visceral Leishmania in children, *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 378-383.
- 2) Assis T et. Al. Validação do Teste Imunocromatográfico Rápido IT-Leish para o Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Humana. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2008; 17 (2) 107 -116.
- 3) Barreto, T.H.P. Leishmaniose Visceral Grave em Crianças. Trabalho apresentado para obtenção do título de Pós Graduação *latu senso* em Medicina Intensiva Pediátrica e Neonatal de Campinas.2012 (33pg).
- 4) Braga ASC. Fatores associados à evolução clínica de leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005. Tese de Mestrado do Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.2007 (78 pg).
- 5) Campos Jr, D; Características clínico-epidemiológicas do Calazar na criança. Estudo de 75 casos; *Jornal de Pediatria*; Vol. 71, No5, 1995.
- 6) Duarte M, Badaró. Leishmaniose Visceral (Calazar). In Focaccia, R. Veronessi-Focaccia – *Tratado de Infectologia*. 4^a ed. São Paulo: Atheneu; 2009, p. 1707 – 1736.
- 7) Jerônimo SM, Oliveira RM, Mackay S, Costa RM, Sweet J, Nascimento ET, et al. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88:386-8.
- 8) Lindoso J, Luz Kleber. Leishmaniose Visceral (Calazar). In Farhat C, Carvalho L, Succi R. *Infectologia Pediátrica*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu; 2008, p. 891 – 899
- 9) Mendes WS, Silva AA, Trovão JR, Silva AR, Costa JM. Expansão espacial da leishmaniose visceral americana em São Luis, Maranhão, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:227-31.
- 10) Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave: Normas e Condutas. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília 2006.

- 11)Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Séria A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília 2006.
- 12)Mourão, M.V.A, Toledo Jr,A, Gomes,L.I, Freire, V.V, Rabelo, A; Parasite load and risk factors for poor outcome among children with visceral leishmaniasis. A cohort study in Belo Horizonte, Brazil, 2010-2011; Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 109(2): 147-153, April 2014.
- 13)MS - Ministério da Saúde Brasil. LEISHMANIOSE VISCERAL - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação Sinan Net. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/leishvi/bases/leishvbrnet.def>. Acesso em 30/10/2014.
- 14)Pastorino A.C, Jacob, C.M.A, Oselka, G.W, Carneiro-Sampaio, M.M.S, Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais; J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (2): 120-7
- 15)R Core Team (2014), R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Disponível em: <http://www.R-project.org>. Acesso em 10;2014.
- 16)Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AA. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. J Pediatr (Rio J). 2005;81:73-8.
- 17)Sangenis, L.H.C.; Lima, S.R.A.; Mello, C.X.; Cardoso, D.T.; Mello, J.N.; Espírito Santo, M.C.C. & Tavares, W. - Expansion of visceral leishmaniasis in the state of Rio de Janeiro, Brazil: report of the first autochthonous case in the municipality of Volta Redonda and the difficulty of diagnosis. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 56(3): 271-4, 2014.
- 18)Santos, M. A. et. Al. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. Rev.Soc. Bras. Med. Trop.,[S.1], v. 35, p. 629- 633,2002
- 19)Werneck, G.L. et al. Prognostic death factors for from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. Infection 2003; 31: 174-177.
- 20)World Health Organization. Number of cases of visceral leishmaniasis reported Data by country. Disponível em

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISHVNUM?lang=en>, acesso em 30/10/2014.

VII- Anexos:

Tabela A1. Número e distribuição percentual das idades dos pacientes por faixa etária

| | N (%) |
|-------------------------|--------------|
| Total | 84 (100%) |
| Menor 1 Ano | 9 (10,7%) |
| Entre 1 e 2 Anos | 16 (19%) |
| Entre 2 e 5 Anos | 29 (34,5%) |
| Maior 5 anos | 30 (35,7%) |

Tabela A2. Número e distribuição percentual do número de casos de leishmaniose visceral tratados no HMIB por ano

| Ano | N (%) |
|--------------|--------------|
| Total | 84 (100%) |
| 2009 | 13 (15,5%) |
| 2010 | 22 (26,2%) |
| 2011 | 15 (17,9%) |
| 2012 | 11 (13,1%) |
| 2013 | 12 (14,3%) |
| 2014 | 11 (13,1%) |

Tabela A3. Número e distribuição percentual da unidade da federação onde o paciente reside

| UF | N (%) |
|-------------------------|--------------|
| Total | 84 (100%) |
| Goias | 33 (39,29%) |
| Minas Gerais | 28 (33,33%) |
| Distrito Federal | 10 (11,9%) |
| Bahia | 9 (10,71%) |
| Pará | 1 (1,19%) |
| Maranhão | 1 (1,19%) |
| Não Informado | 2 (2,38%) |

Tabela A4. Número e distribuição percentual dos métodos de diagnóstico dos pacientes com leishmaniose visceral

| | N | (%) |
|------------------------------|----------|------------|
| Teste Rápido | 43 | (51,2%) |
| Sorologia B | 24 | (28,6%) |
| Diagnóstico Clínico | 10 | (11,9%) |
| Aspirado Medula Óssea | 7 | (8,3%) |