Leishmaniose Visceral Humana no Estado de São Paulo e Fatores Associados à Letalidade, 1999 a 2005.

Geraldine Madalosso

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Péricles Alves Nogueira

São Paulo

2006

FACULDADE de SAÚDE PÚBLICA
Biblioteca/CIR
UNIVERSIDADE de SÃO PAULO

É expressamente proibida a comercialização deste documento tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese/dissertação.

476371/2006 dse

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DIR	Direção Regional de Saúde
DM	Diabetes Mellitus
ESP	Estado de São Paulo
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LV	Leishmaniose Visceral
LVA	Leishmaniose Visceral Americana
LVC	Leishmaniose Visceral Canina
LVH	Leishmaniose Visceral Humana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIH	Sistema de Informação de Internações Hospitalares
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde

SVS	**Secretaria de Vigilância em Saúde**
UF	**Unidade de Federação do Brasil**
VE	**Vigilância Epidemiológica**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Leishmaniose visceral americana – Número de casos, óbitos e letalidade (%), Brasil, 1990-2005. **21**

Figura 2. Figura 2. Leishmaniose Visceral Americana – Casos notificados segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **43**

Figura 3. Figura 3. Leishmaniose Visceral Americana – Casos notificados óbitos e letalidade (%), segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **44**

Figura 4. Figura 4. Leishmaniose Visceral Americana – Casos registrados pelo CVE segundo DIR de transmissão e ano de notificação. **47**

Figura 5. Figura 5. Leishmaniose Visceral Americana – Coeficiente de incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%), segundo ano de notificação. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **48**

Figura 6. Figura 6. Leishmaniose Visceral Americana - Casos estudados, óbitos e letalidade, segundo faixa etária. **50**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Leishmaniose Visceral Americana - Casos notificados segundo ano e evolução clínica. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **42**

Tabela 2. Leishmaniose Visceral Americana - Casos notificados, autóctones, segundo ano e evolução clínica. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **42**

Tabela 3. Leishmaniose Visceral Americana – Casos notificados (N, percentagem e percentagem acumulada) segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **44**

Tabela 4. Leishmaniose Visceral Americana – Casos registrados pelo CVE segundo local de transmissão e ano de notificação. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. (Total = 634 casos registrados). **46**

Tabela 5. Leishmaniose Visceral Americana - Casos registrados pelo CVE, segundo ano de notificação e evolução clínica. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. **47**

Tabela 6. Leishmaniose Visceral Americana - Casos estudados segundo ano e evolução clínica. **49**

Tabela 7. Leishmaniose Visceral Americana - Casos estudados segundo sexo e faixa etária. **50**

Tabela 8. Leishmaniose Visceral Americana – Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo os principais sintomas e achados clínicos. **51**

Tabela 9. Medidas de tendência central para os parâmetros laboratoriais, idade (em anos), tempo de sintomas e tempo de recidiva (em dias) dos casos estudados de LVA. **53**

Tabela 10. Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo patologias e condições associadas. **54**

Tabela 11. Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo as complicações apresentadas durante a internação. **54**

Tabela 12. Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo as causas de óbito. **55**

Tabela 13. Análise de variáveis quantitativas contínuas como fatores associados à letalidade por LVA nos casos estudados. **56**

Tabela 14. Análise bivariada para os sintomas e achados clínicos associados à letalidade para LVA nos casos estudados. **57**

Tabela 15. Análise bivariada para as condições associadas, tempo de sintomas e idade como fatores relacionados à letalidade para LVA nos casos estudados. **58**

Tabela 16. Análise bivariada para os exames laboratoriais, exames complementares, complicações e tratamento de suporte, associados à letalidade para LVA nos casos estudados. **59**

Tabela 17. Análise multivariada para fatores associados à letalidade para Leishmaniose Visceral Humana nos casos estudados. (Modelo Final) **62**

Resumo

Madalosso G. Leishmaniose Visceral Humana no Estado de São Paulo e Fatores Associados à Letalidade, 1999 a 2005. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2006.

Introdução: A LVA é considerada doença emergente no estado de São Paulo, a partir do ano de 1999. **Objetivos:** Analisar os casos autóctones no estado de São Paulo, entre 1999 e 2005, e identificar fatores associados à letalidade. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo de casos por meio da análise de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e de prontuários médicos. Foram comparados os óbitos às curas, segundo características biológicas, clínicas e laboratoriais, para identificar fatores associados à letalidade. O modelo de regressão logística foi utilizado para determinar a *Odds Ratio* ajustada para óbito. **Resultados:** Foram avaliados 376 prontuários médicos de 559 casos autóctones informados no SINAN. 53 óbitos foram comparados a 323 curas. Foi observada alta incidência de casos em crianças até dez anos e alta letalidade em maiores de 50 anos, com letalidade média, no período, de 12%. As principais causas de morte foram sepse, hemorragia, insuficiência hepática e arritmias decorrentes da cardiotoxicidade pelo uso dos antimoniais. A análise multivariada identificou os seguintes fatores com maior risco de morte: anemia grave (hemoglobina <=5,0g/dl), elevação da bilirrubina total (>=2,0mg/ml), febre por mais de 60 dias, idade acima de 50 anos, manifestações hemorrágicas, diarréia, alterações cardíacas e infecções bacterianas. **Conclusões:** A identificação de fatores associados ao óbito por

LVA é necessária para implementar estratégias de prevenção e controle da doença e redução da letalidade.

Descritores: Leishmaniose Visceral, fatores prognósticos, fatores de risco, letalidade.

Abstract

Madalosso G. Leishmaniose Visceral Humana no Estado de São Paulo e Fatores Associados à Letalidade, 1999 a 2005./Visceral Leishmaniasis in Sao Paulo State and Prognostic Factors for Death, 1999 to 2005. [dissertation]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Publica da Universidade de São Paulo; 2006.

Introduction: Visceral leishmaniasis is an emerging infectious disease in São Paulo State since 1999. **Objectives:** Determine prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in São Paulo state, Brazil, since 1999 to 2005. **Methods:** A cohort retrospective study was conducted by data analysis of National System of Comunicable Diseases (SINAN) and by data analysis of medical records. A comparison between fatal cases and survivors from visceral leishmaniasis was performed for clinical, laboratories and biological features. Association between variables and death was assessed by univariable analysis and the model of multiple logistic regression to determine adjust odds ratio for death, controlling confound bias. **Results:** Data analysis of 376 medical files from 559 reported cases on SINAN identified 53 fatal cases and 323 survivors between 1999 and 2005 in São Paulo state. Visceral leishmaniasis was often in childreen under ten years and fatality was high in old ages, above fifty years. The fatality rate between 1999 and 2005 was 12%. The main death causes were sepsis, bleeding, liver failure and cardiotoxicity due treatment. Variables significantly associated with death were severe anemia (hemoglobin <5,0g/dl), bleeding, heart failures, jaundice, diarrhea, fever for more than sixty days, age more than fifty and bacterial infections. **Conclusions:** Identifying prognostic factors are

needed to provide health policies and possible strategies of control and prevention of disease and reduce fatality rates of visceral leishmaniasis.

Keywords: Visceral leishmanisis, prognostic factors, risk factors, fatality rate.

ÍNDICE

1 **INTRODUÇÃO** 12

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS SOBRE A LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA 13

1.2 MAGNITUDE DA LEISHMANIOSE VISCERAL 16

1.2.1 Situação epidemiológica no Brasil 19

1.2.2 Situação epidemiológica no estado de São Paulo 21

1.3 FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE E LETALIDADE 22

2 **OBJETIVOS** 25

3 **MÉTODOS** 27

3.1 DEFINIÇÃO DE CASO 28

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 29

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 29

3.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO 30

3.5 FONTES DE DADOS 31

3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO 31

3.7 ORGANIZAÇÃO E MANEJO DOS DADOS 37

3.8 CONSIDERAÇÕES SOBRE QUESTÕES ÉTICAS DA PESQUISA 38

4 **RESULTADOS** 40

5 **DISCUSSÃO** 63

6 **CONCLUSÕES** 74

7 **REFERÊNCIAS** 77

ANEXOS

Anexo 1 - Ficha Individual de Investigação Epidemiológica de Leishmaniose Visceral Americana em Humanos. (SINAN/MS) 85

Anexo 2 – Formulário de coleta de dados sobre fatores prognósticos para Leishmaniose Visceral Americana no estado de São Paulo 87

BIBLIOTECA / CIR
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS SOBRE A LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA (LVA).

A Leishmaniose Visceral Americana (LVA) é considerada uma antropozoonose, que afeta o homem e outros animais, causada pelo protozoário da espécie *Leishmania (L.) chagasi* e transmitida ao homem pela picada de vetores infectados, insetos denominados flebotomíneos, sendo a *Lutzomiya longipalpis* a principal espécie envolvida. Os cães, na área urbana, são os mais importantes elos na manutenção da cadeia epidemiológica, pois apresentam intenso parasitismo cutâneo, permitindo a fácil infecção do mosquito. (BADARÓ & DUARTE 1996)

O período de incubação da doença pode variar de 2 a 8 meses, mas já foi relatado período de incubação menor que 10 dias em paciente recém chegado em área endêmica. (PERSON e col. 2000). Caracteriza-se por uma doença crônica e sistêmica resultante da replicação do parasito nos macrófagos do sistema fagocítico mononuclear. Dependendo da resposta do sistema imunológico do hospedeiro a infecção pode apresentar característica espectral, com formas clínicas distintas. (BADARÓ & DUARTE 1996, HERWALDT 1999, PEARSON e col. 2000).

A forma assintomática ou inaparente é caracterizada por sorologia positiva para leishmaniose sem nenhuma manifestação clínica da doença. Esta forma clínica é evidenciada em pacientes provenientes de áreas endêmicas, onde há evidência epidemiológica e imunológica da infecção. Os indivíduos com infecção inaparente não são notificados e não devem ser tratados.

Na forma oligossintomática encontra-se sorologia positiva para leishmaniose com a presença de manifestações inespecíficas ou sinais ou sintomas discretos da doença tais como febre, hepato ou esplenomegalia de pequena monta. Estes sintomas podem persistir por cerca de 3 a 6 meses com resolução espontânea sem terapêutica específica ou evoluir para doença clássica no período de 2 a 15 meses (BADARÓ & DUARTE 1996).

Na forma clássica, encontramos manifestações clínicas bastante exacerbadas, sendo que hepatoesplenomegalia volumosa e febre estão sempre presentes, podendo estar associadas com infecções bacterianas. As alterações laboratoriais são proeminentes, encontrando-se principalmente pancitopenia e hipergamaglobulinemia, onde há uma inversão da relação albumina/globulina. (BADARÓ & DUARTE 1996, HERWALDT 1999, PEARSON e col. 2000, SES/SP 2003)

Nesta fase, os pacientes não tratados evoluem para óbito com fenômenos hemorrágicos importantes, infecções bacterianas associadas e anemia severa com edema pulmonar secundário.(ANDRADE e col. 1990, BADARÓ & DUARTE 1996, HERWALDT 1999, KADIVAR e col. 2000, PEARSON e col. 2000).

Em pacientes imunossuprimidos e principalmente naqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) além da apresentação da forma clássica da doença, descrevem-se manifestações não usuais com comprometimento de trato gastrointestinal, pulmão, pleura e aplasia medular. (BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, DESJEUX 2000, GUERIN e col. 2002, SES/SP 2003).

O diagnóstico definitivo da LV é realizado pela demonstração direta da presença de formas amastigotas em aspirados de medula óssea, baço, fígado ou de linfonodos, ou por meio do isolamento em cultura de formas promastigotas nos mesmos tecidos. A punção esplênica é o método diagnóstico mais sensível (98%). No aspirado de medula óssea, a visualização das formas amastigotas acontece em aproximadamente 85% dos pacientes com LV. (ARIAS e col. 1996, BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, GUERIN e col. 2002; SES/SP 2003).

As técnicas sorológicas são utilizadas para demonstrar a presença de anticorpos anti-leishmania no sangue periférico dos pacientes portadores de LV ou simplesmente infectados. Vários métodos sorológicos podem ser utilizados: a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), o teste ELISA (*Enzyme Lynked Immunosorbent Assay*), o Teste de Aglutinação Direta (DAT) e os testes imunoenzimáticos com antígenos recombinantes (K39). (ARIAS e col. 1996, BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2002, GUERIN e col. 2002, BOELAERT e col. 2004)

Os antimoniais pentavalentes são os compostos mais amplamente utilizados no tratamento da leishmaniose visceral, com exceção da Índia, onde a resistência aos antimoniais já foi constatada. Entretanto, algumas desvantagens já foram relatadas, como o tempo prolongado do tratamento e principalmente a manifestação de efeitos tóxicos como artralgia, náuseas, hipertermia, dor abdominal, arritmias cardíacas e pancreatite química. As arritmias severas podem acarretar morte súbita. (BADARÓ & DUARTE 1996,

HERWALDT 1999, PEARSON e col. 2000, MURRAY e col. 2001, GUERIN e col. 2002, SUNDAR e col. 2003)

Dentre os esquemas alternativos de tratamento incluem-se a Anfotericina B e suas formulações lipídica e lipossomal, e a Pentamidina. A Índia já utiliza a primeira droga oral eficaz para o tratamento da LV em adultos e crianças, a miltefosina. (HERWALDT 1999, MURRAY 2001, GUERIN e col. 2002, BHATTACHARYA e col. 2004).

Vários são os estudos que apontam a Anfotericina B lipossomal como opção terapêutica para leishmaniose visceral tanto do ponto de vista de cura clínica (eficácia), proposto em vários esquemas terapêuticos de curta duração, quanto no quesito efeito colateral que é bastante minimizado. (CROFT e col. 1991b, FREIRE & BADARÓ 1997, PEARSON e col. 2000, SUNDAR e col. 2001, 2003, MURRAY 2001, GUERIN e col. 2002)

1.2 MAGNITUDE DA LEISHMANIOSE VISCERAL. ("*BURDEN OF DISEASE*")

A leishmaniose visceral é uma doença de ampla distribuição geográfica, sendo relatada principalmente na Ásia, Europa, África e Américas e encontra-se entre as seis endemias ditas prioritárias pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Cinco países registram 90% de todos os casos diagnosticados no mundo: Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. (BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, MURRAY 2001, DESJEUX 2002, GUERIN e col. 2002, MS 2004).

A OMS estima que 500 mil novos casos de LV ocorram a cada ano, o que pode estar subestimado devido à subnotificação da doença em todo mundo. No ano 2000, foram registrados 41 mil óbitos. É um crescente problema de saúde pública por ser uma endemia em franca expansão geográfica no mundo, já são 62 os países endêmicos. (DESJEUX 2002, DESJEUX & ALVAR 2003, GUERIN e col. 2002).

Embora seja conhecida como uma doença tipicamente rural, a leishmaniose visceral tem ocorrido, de forma epidêmica, em centros urbanos devido à expansão das regiões periféricas com grande densidade populacional e condições sanitárias desfavoráveis. (COSTA e col. 1990, JERONIMO e col. 1994, ARIAS e col. 1996, SILVA e col. 1997, PEARSON e col. 2000, COSTA & VIEIRA 2001, OLIVEIRA e col. 2001, DESJEUX 2002, GUERIN e col. 2002, DESJEUX & ALVAR 2003, LUNA 2002, GONTIJO & MELO 2004)

Além disso, o deslocamento de populações como resultado de guerras civis, da pobreza, da fome, da seca e da migração rural-urbana denotam as epidemias no leste da Índia, onde a LV é hiperendêmica, em Bangladesh e entre refugiados no sul do Sudão, com altas taxas de mortalidade. (ARIAS e col. 1996, HERWALDT 1999, BOUSSERY E COL. 2001, DESJEUX 2001, 2002, MURRAY 2002, GUERIN e col. 2002, DESJEUX & ALVAR 2003, DAS 2004, GONTIJO & MELO 2004)

As transformações no meio ambiente como os desmatamentos e a migração do homem da área rural para as periferias da cidade, em condições precárias de habitação e saneamento, são alguns dos fatores que

contribuíram para a expansão da ocorrência da doença nas áreas subdesenvolvidas ou em desenvolvimento. (COSTA e col. 1990, COSTA e col. 1995, ARIAS e col. 1996, BADARÓ & DUARTE 1996, SILVA e col. 1997, PEARSON e col. 2000, COSTA & VIEIRA 2001, DESJEUX 2001, 2002, GUERIN e col. 2002, DESJEUX & ALVAR 2003, LUNA 2002, GONTIJO & MELO 2004)

A co-infecção *Leishmania*/HIV, a partir da década de 80, tornou-se a principal causa de aumento de incidência de LV na região do Mediterrâneo, tendo sido registrada em vários continentes - Ásia, África, América do Sul e Europa - com aproximadamente 2.000 casos notificados até o início do ano 2001, a maioria dos quais em países do sudoeste europeu (Espanha, Portugal, França e Itália). (BADARÓ & DUARTE 1996, RABELLO e col. 1998, HERWALDT 1999, PEARSON e col. 2000, PAREDES e col. 2003).

Nestes países, a elevada freqüência desta associação é devida em parte a uma forma alternativa (antroponótica) de infecção primária, decorrente da inoculação intravenosa de *Leishmania spp*, por meio de compartilhamento de agulhas e seringas, entre usuários de drogas. (DESJEUX 2000, DESJEUX & ALVAR 2003, CRUZ 2002). Porém, com o advento da HAART (*Highly active antiretroviral therapy)*, terapia antirretroviral altamente eficaz, houve uma significativa mudança na epidemiologia e prognóstico da co-infecção, com evidente constatação de redução da incidência nesses países. (DESJEUX 2000, DESJEUX & ALVAR 2003, LOPÉZ-VELÉZ 2003)

Além disso, a leishmaniose visceral é considerada emergente como doença oportunista em transplantados de órgãos sólidos e em associação com outras condições onde a imunidade celular está comprometida. (HERWALDT 1999, PEARSON e col. 2000, DESJEUX 2000, GUERIN e col. 2002)

1.2.1. Situação epidemiológica no Brasil

Até a década de 90, 90% dos casos de LVA concentrava-se na região Nordeste, considerada área de alta endemicidade. A partir daí, a doença se expandiu para as outras regiões e atingiu áreas urbanas e periurbanas de grandes centros. Em 2003, a região Nordeste apresentava 65% dos casos do país e a doença já estava presente em 19 estados da federação. (GVE, MS, 2005)

O aumento do número de casos registrados, nos anos recentes e em outras regiões, pode ser explicado pela modificação do padrão de ocorrência geográfica, que revelam a periurbanização e a urbanização da leishmaniose visceral, destacando-se os surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e, mais recentemente, as epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO). (COSTA e col. 1990, 1995, ARIAS e col. 1996, BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, SILVA e col. 2001, DESJEUX 2002, LUNA 2002, DESJEUX & ALVAR 2003, OLIVEIRA e col. 2003, GONTIJO & MELO 2004, SES/SP 2004, QUEIROZ e col. 2004,

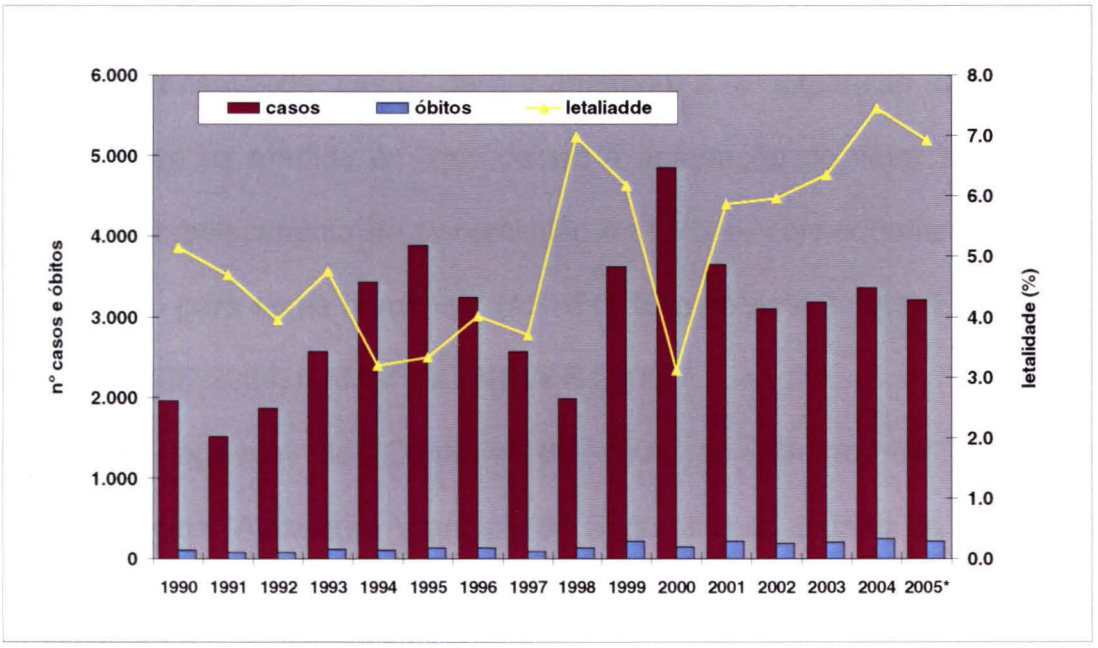
MS 2005, ARAÚJO e col. 2006, FERREIRA e col. 2006, HOLANDA e col. 2006, NASCIMENTO e col. 2006, RESENDE e col. 2006, SANTOS e col. 2006)

Com a expansão da leishmaniose visceral no Brasil, observa-se ainda o aumento da freqüência de sua associação com outras doenças tropicais. Nas regiões Nordeste, Sudeste e Norte pode haver associação com quadros de esquistossomose mansônica. Na região Norte, esta associação poderá ocorrer com a malária (causada pelo *Plasmodium vivax* ou *P. falciparum*). Ainda são detectados casos de associação da leishmaniose visceral com tuberculose e hanseníase. (MS 2005)

Além disso, o processo de organização da rede assistencial, associada ao melhor preparo para diagnóstico e tratamento, proporcionou uma maior detecção de casos. (COSTA e col. 1995, ARIAS e col. 1996, BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, SILVA e col. 2001, DESJEUX 2002, LUNA 2002, OLIVEIRA e col. 2003, CAMARGO-NEVES 2004, MS 2004, QUEIROZ e col. 2004)

Os dados oficiais do Ministério da Saúde (MS 2005) registram, em uma série de 1990 a 2005, média anual de 3.000 casos de leishmaniose visceral e 150 óbitos. A incidência média anual é de 2,00 casos por 100 mil habitantes, sendo maior nos estados do Piauí, Maranhão e Bahia. A taxa de letalidade média no período entre 1990 e 2005 foi de 5,1% chegando a 7,5% em 2004. (Figura 1)

Figura 1. Leishmaniose visceral americana – Número de casos, óbitos e letalidade (%), Brasil, 1990-2005*.



Fonte: SVS/MS
* Dados preliminares para o ano de 2005.

1.2.2. Situação epidemiológica no Estado de São Paulo

No Estado de São Paulo, a LV humana, até 1998, era conhecida somente pela detecção de casos importados, oriundos de outras regiões endêmicas do país. A partir daquele ano, registrou-se a enzootia canina no município de Araçatuba, região oeste do estado após detecção do principal vetor envolvido na transmissão (*L. longipalpis*) e, posteriormente, em 1999, foi registrado o primeiro caso humano de LVA. (COSTA 1997, CAMARGO-NEVES 1999)

Em 2002, a doença foi identificada em outros municípios situados na região de Araçatuba e de Bauru. Em 2003, foram registrados casos na região de Marília. A partir deste ano, verificou-se aumento da transmissão

para outros municípios, atingindo até outubro de 2005, 31 municípios das regiões de Araçatuba, Bauru, Marília e Presidente Prudente. (SES/SP 2004)

O aumento de casos de LV humana e a expansão da doença sugerem que na medida em que ocorre a adaptação do vetor aumenta o risco do estabelecimento de transmissão da LVC e, conseqüentemente, da transmissão para seres humanos. (ASHFORD e col. 1998, OLIVEIRA e col. 2001, SES/SP 2004, CAMARGO-NEVES 2006)

O Programa de Controle da LVA do Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac", da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, assim como do Ministério da Saúde, tem por objetivo reduzir as taxas de letalidade e morbidade em humanos, por meio de diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos da doença, e diminuir os riscos de transmissão da doença, mediante controle da população de reservatórios e do agente transmissor. (SES/SP 2003, MS 2004)

1.3 FATORES ASSOCIADOS À GRAVIDADE E LETALIDADE

A LV é doença potencialmente fatal, podendo atingir letalidade de 10% quando não instituída a terapêutica adequada nos casos francamente manifestos. (BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, DESJEUX 2002, GONTIJO & MELO 2004)

A emergência da leishmaniose visceral como problema de saúde pública está relacionada principalmente a fatores demográficos e de transformação do meio ambiente. Além do aumento da incidência da

doença, a gravidade refletida na alta letalidade quando associada à má nutrição e infecções concomitantes traz grande preocupação para a comunidade médico-científica. (ANDRADE e col. 1990, BADARÓ & DUARTE 1996, KADIVAR e col. 2000, PEARSON e col. 2000, DESJEUX 2002, GONTIJO & MELO 2004)

As complicações mais freqüentes da leishmaniose visceral na fase avançada da doença são de natureza infecciosa bacteriana. Dentre elas, destacam-se: otite média aguda, piodermites, infecções dos tratos urinário e respiratório.(ANDRADE e col. 1990, DYE & WILLIAMS 1993, KADIVAR e col. 2000)

Entre os fatores de risco associados com a mortalidade por leishmaniose visceral estão a quadros de caquexia e má nutrição, principalmente entre as crianças de regiões subdesenvolvidas, e a imunossupressão primária ou secundária, principalmente a co-infecção com HIV e o uso de drogas imunossupressoras. (DYE & WILLIAMS 1993, BADARÓ & DUARTE 1996, KADIVAR e col. 2000, PEARSON e col. 2000)

A evolução fatal ocorre em decorrência de quadros sépticos, pneumonias graves ou gastroenterites, associação com tuberculose ou sarampo, anemia severa ou hemorragias. As hemorragias são geralmente secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais comumente encontradas. A hemorragia digestiva e a icterícia, quando presentes, são indicativas de gravidade do caso. (BADARÓ & DUARTE 1996, SEAMAN e col. 1996, HERWALDT 1999, KADIVAR e col. 2000,

SANTOS e col. 2002, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, COLLIN e col. 2004)

Outros fatores apontados como fortemente associados a um pior prognóstico da doença são os extremos de idade. (SEAMAN e col. 1996, SANTOS e col. 2002, ABDELMOULA e col, COLLIN e col. 2004). As cardiopatias e hepatopatias crônicas podem ser agravadas pela evolução da doença com insuficiência cardíaca ou hepática, ou pela toxicidade das drogas utilizadas para o tratamento, principalmente os antimoniais pentavalentes, como as arritmias cardíacas, que podem ser causa de morte súbita, insuficiência hepática e pancreatite química. (ARIAS e col. 1996, BADARÓ & DUARTE 1996, PEARSON e col. 2000, DESJEUX 2002, GUERIN e col. 2002, SANTOS e col. 2002, WERNECK e col. 2003, QUEIROZ e col. 2004)

Para a implementação de políticas públicas e estratégias de aprimoramento do manejo clínico da doença, bem como dos programas de vigilância epidemiológica para a detecção precoce e redução da letalidade, faz-se necessário o conhecimento dos fatores associados ao risco de óbito por LVA. (DESJEUX 2002, WERNECK e col. 2003, QUEIROZ e col. 2004, SES/SP 2004, MS 2006, QUIROGA e col. 2006)

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Caracterizar os casos autóctones de Leishmaniose Visceral Americana (LVA), no estado de São Paulo, entre 1999 e 2005, e estudar a letalidade apresentada.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Caracterizar os casos de LVA notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a partir do ano de 1999.

2.2.2 Comparar a qualidade das informações contidas no banco de dados do SINAN com aquelas disponibilizadas pela vigilância epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

2.2.3 Estudar, por meio de uma coorte de caráter retrospectivo, os casos internados a partir de 1999, por meio de pesquisa em prontuários médicos, e os fatores associados aos óbitos por LVA, comparando pacientes que evoluíram à óbito com aqueles que obtiveram a cura e sobreviveram.

2.2.4 Oferecer subsídios para elaboração de estratégias que aprimorem o Programa de Controle da Leishmaniose Visceral Humana no Estado de São Paulo, no referente à vigilância epidemiológica e assistência à doença.

3 MÉTODOS

3.1 DEFINIÇÃO DE CASO

Conforme o II Informe Técnico de Leishmaniose Visceral Americana do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo de setembro de 2003 (SES/SP 2003), foram consideradas as definições para casos confirmados de LV em humanos.

3.1.1 Caso Confirmado de Leishmaniose Visceral em humanos:

Um caso de LVA suspeito passa a ser confirmado se preencher um dos seguintes critérios:

3.1.1.1. clínico-laboratorial:

- Se houver identificação de *Leishmania (Leishmania) chagasi*, a partir da cultura e/ou inoculação em hamster; ou

- Se houver encontro de *Leishmania* sp em exame parasitológico direto por meio de punção e ou biópsia de medula óssea, fígado ou baço.

3.1.1.2. clínico-epidemiológico

- Casos que tenham exame parasitológico direto e identificação do agente negativos, com ou sem sorologia reagente, porém com clínica fortemente sugestiva, isto é, paciente com febre e hepatoesplenomegalia acompanhada de pancitopenia, desde que afastadas outras hipóteses diagnósticas, e apresentem resposta favorável à prova terapêutica, nos municípios onde já houver confirmação de transmissão autóctone de LVA.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.2.1 Todos os casos confirmados de LVA, com local provável de infecção no estado de São Paulo (casos autóctones) e evolução clínica definida (cura ou óbito), entre os anos de 1999 e 2005.

3.2.2 Foram incluídos os casos confirmados nessas condições notificados no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e os casos informados pela vigilância epidemiológica da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo. (Disponíveis no site do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo: < http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/leishv_dados.html>)

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

3.3.1 Casos confirmados de LVA, cujo local provável de infecção não foi o estado de São Paulo (casos importados), notificados no banco de dados do SINAN, entre os anos de 1999 e 2005.

3.3.2 Casos confirmados de LVA, autóctones no estado de São Paulo, sem informação sobre a evolução clínica (se cura ou óbito) no banco de dados do SINAN, no período de 1999 a 2005.

3.3.3 Casos descartados de LVA, notificados como suspeitos no banco de dados do SINAN, no período de 1999 a 2005.

3.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Na primeira etapa do estudo foram analisadas as notificações de LV através da consulta do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (casos notificados). Estes dados foram comparados às informações dos casos de LV disponibilizadas pela vigilância epidemiológica da Secretaria Estadual da Saúde de São Paulo.

A partir de análise do banco de dados do SINAN, foi solicitado às Direções Regionais de Saúde (DIR) que identificassem a unidade de internação destes pacientes, já que os dados sobre data e local de internação não constam na ficha de investigação epidemiológica de Leishmaniose Visceral utilizada em âmbito nacional (ANEXO 1); apenas a unidade de saúde notificante do caso.

A segunda etapa consistiu na coleta de dados secundários de prontuários médicos dos casos de leishmaniose visceral internados em hospitais do estado de São Paulo, e localizados pela vigilância epidemiológica (casos estudados). Para isso foi elaborado um questionário dirigido, abordando características demográficas, clínicas e laboratoriais (ANEXO 2).

Após prévia autorização da administração dos hospitais, os mesmos foram visitados para consulta dos prontuários médicos e preenchimento dos questionários.

3.5 FONTES DE DADOS

Para consulta e análise dos casos de LV notificados no estado de São Paulo, foi utilizado o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

Além da comparação com os dados do SINAN, as informações disponibilizadas pela Divisão de Doenças transmitidas por vetores e Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo foram utilizadas para calcular os coeficientes de incidência da leishmaniose visceral no estado.

A população do estado de São Paulo utilizada, bem como as estimativas para os anos não censitários, foi baseada nos dados disponibilizados da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE).

3.6. VARIÁVES DE ESTUDO

3.6.1 Variáveis analisadas a partir da ficha de investigação de leishmaniose visceral do banco de dados do SINAN (ANEXO1)

As variáveis utilizadas para análise foram: data de notificação, unidade de saúde e município de notificação; idade, sexo, raça, município e regional de residência, zona de moradia; local provável de infecção (município e regional), diagnóstico parasitológico, tipo de droga utilizada no tratamento, classificação final (confirmação laboratorial ou clínica-epidemiológica) e evolução clínica (cura ou óbito).

3.6.2. Variáveis analisadas a partir do questionário preenchido com dados secundários de prontuários médicos (ANEXO 2)

3.6.2.1 Variáveis biológicas e demográficas:

- Idade: analisada como variável quantitativa contínua, em anos de idade, para cálculo das estatísticas descritivas e foi categorizada como variável qualitativa.
- Sexo: feminino ou masculino.
- Raça: branco, negro, amarelo e pardo.
- Zona de moradia: rural ou urbana.
- Município de residência
- Direção Regional de Saúde (DIR) de residência: o estado de São Paulo está subdividido em 24 Direções Regionais de Saúde, cada uma com seu município sede, que dá nome à Regional.

3.6.2.2 Local provável de infecção:

- Município provável de infecção.
- DIR provável de infecção.

3.6.2.3 Atendimento médico e Internação:

- Tipo de unidade de saúde de atendimento/internação: Posto de saúde, Centro de Saúde, Pronto-Socorro, Hospital, Consultório médico particular.
- Data do Atendimento/Internação: foi analisado o tempo entre o início dos sintomas e o atendimento.

3.6.2.4 História da Patologia Atual:

- Data (dia, mês e ano) de Início dos Sintomas.

- Ano de Início dos sintomas.
- Presença de Febre.
- Presença de Emagrecimento.
- Presença de Aumento do Volume Abdominal.
- Presença de Astenia.
- Presença de Cefaléia.
- Presença de Dor Abdominal.
- Presença de Anorexia.
- Presença de Diarréia ou Constipação.
- Presença de Náuseas e/ou Vômitos.
- Presença de Tosse seca.
- Presença de Dispnéia.
- Presença de Sonolência.
- Presença de Mialgia e/ou Artralgia.
- Presença de Manifestações Hemorrágicas (Epistaxe, Gengivorragia, Petéquias, Equimoses, Melena, Hematúria e outras).
- Presença de Palidez cutânea.
- Presença de Icterícia.
- Presença de Desidratação.
- Presença de Esplenomegalia.
- Presença de Hepatomegalia.
- Presença de Adenomegalia.
- Alteração do Aparelho Respiratório.

BIBLIOTECA / CIR
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

- Alteração do Aparelho Cardio-circulatório.

3.6.2.5 História patológica pregressa ou condições associadas:

- Aids.
- Desnutrição.
- Diabetes Mellitus (DM).
- Doença Hepática Moderada ou Severa.
- Doença Renal Moderada ou Severa
- Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC).
- Esplenectomia prévia.
- Hipertensão Arterial Sistêmica.
- Neoplasia Maligna.
- Tuberculose.
- Uso de drogas imunossupressoras.

3.6.2.6 Exames laboratoriais prévios ao tratamento: foram analisados como variáveis quantitativas contínuas para proceder às estatísticas descritivas e como variáveis categorizadas segundo o risco para alteração laboratorial.

- Dosagem de hemoglobina: risco para anemia e anemia severa, com pontos de corte em 10,0 g/dl e 5,0g/dl, respectivamente.
- Dosagem de hematócrito: com ponto de corte em 30%.
- Contagem de Leucócitos totais: risco para leucopenia, com ponto de corte menor que 3.000 células/mm^3.

- Contagem de Neutrófilos totais: risco para neutropenia com ponto de corte menor que 1.000 células/mm^3.
- Contagem de Plaquetas: risco para plaquetopenia, com ponto de corte menor que 100.000 células/mm^3).
- Dosagem de Enzimas Hepáticas (AST/ALT): com ponto de corte maior que 40 g/dl.
- Dosagem de Albumina: risco para hipoalbuminemia, com ponto de corte menor que 3,0 g/dl.
- Dosagem de Bilirrubina Total: o risco para hiperbilirrubinemia ou icterícia, com ponto de corte maior que 2,0 g/dl.

3.6.2.7 Exames Complementares: descritos em prontuários médicos.

- Alteração na Radiografia de Tórax: pneumonia, derrame pleural.
- Alteração no Eletrocardiograma: arritmias e alterações de repolarização ventricular.

3.6.2.8 - Diagnóstico de confirmação de LV:

- Presença de leishmânias no exame parasitológico direto por meio de punção/biópsia ou aspirado de medula óssea.
- Data do diagnóstico.

3.6.2.9 - Tratamento específico e de suporte:

- Tipo de droga utilizada no tratamento (antimonial pentavalente, anfotericina B desoxicolato ou lipossomal ou não tratado).
- Data de início do tratamento.
- Duração do tratamento.

- Presença de reação adversa a drogas utilizadas.
- Necessidade de uso de transfusão de sangue e/ou hemoderivados.
- Necessidade de uso de agentes antimicrobianos.

3.6.2.10 - Complicações:

- Presença de complicação.
- Tipo de complicação: Infecções bacterianas, como pneumonia e outras infecções, sepse, sangramentos, neutropenia febril.

3.6.2.11 - Recidiva: recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após cura. É considerado caso novo quando há o reaparecimento de sintomatologia após 12 meses de cura clínica, desde que não haja evidência de imunodeficiência. (MS 2004)

- Ocorrência de Recidiva.
- Tempo de recidiva (a partir do término do tratamento anterior).
- Tipo de droga utilizada na recidiva. (antimonial pentavalente, anfotericina B desoxicolato ou lipossomal ou não tratado).
- Presença de Complicação na recidiva.
- Evolução na Recidiva: Cura ou Óbito.

3.6.2.12 - Evolução clínica do paciente:

- Tipo de desfecho: Cura ou Óbito.
- Data do óbito.
- Causa do óbito.

3.7 ORGANIZAÇÃO E MANEJO DOS DADOS

3.7.1 Análise do banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

Foi realizada análise dos casos confirmados de LVA notificados no banco de dados do SINAN, disponibilizado pela Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

Foram analisadas as variáveis contidas na Ficha Individual de Investigação Epidemiológica para Leishmaniose Visceral Humana do Ministério da Saúde. (ANEXO 1).

O software EPI Info 6.04d (CDC) foi utilizado para análise, assim como o Microsoft Office Excell 2003 para construção de Tabelas e Gráficos.

3.7.2 Análise das variáveis dos questionários preenchidos com dados secundários de prontuários médicos.

3.7.2.1 Banco de dados

Um banco de dados foi elaborado e analisado no software EPI Info versão 3.2.2, com base nos questionários preenchidos após consulta de prontuários médicos dos casos localizados.

3.7.2.2. Variável de desfecho

Segundo a evolução clínica dos casos confirmados de LVA analisados, foram caracterizados dois grupos distintos: aqueles que evoluíram para cura e os que evoluíram para óbito, a fim de identificar fatores associados à letalidade por LVA.

3.7.2.3 Análise dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada com a ajuda do pacote estatístico EPI Info versão 3.2.2. A tabulação dos dados foi realizada com o auxílio do Microsoft Office Excell 2003.

Após realizar as análises descritivas e as principais freqüências das variáveis independentes estudadas, foi desenvolvida uma análise bivariada entre possíveis fatores de risco e o desfecho para óbito. Para as variáveis quantitativas contínuas foi realizado o teste de comparação de médias entre os fatores avaliados segundo evolução para óbito ou cura.

Assim, foram consideradas as variáveis com valor de $p<0,05$ para proceder à realização do modelo de regressão logística multivariada, pelo método *"stepwise forward"*, do menor valor de p para o maior.

A existência de associação entre óbito por LVA e os fatores de interesse foi investigada pelas estimativas não ajustadas e ajustadas da *Odds Ratio* (OR), com os respectivos intervalos de confiança de 95%, usando regressão logística não condicional. A significância estatística das variáveis nos modelos foi avaliada pelo teste de razão de verossimilhança. (CLAYTON & HILLS 1996).

3.8 CONSIDERAÇÕES SOBRE QUESTÕES ÉTICAS DA PESQUISA

A pesquisa observa as recomendações da Resolução nº 196 de 10/10/96 – Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos.

O estudo foi realizado com fundamento em análise de dados secundários referentes às informações de rotina da vigilância epidemiológica e prontuários médicos de pacientes com Leishmaniose Visceral Americana que evoluíram para cura e para óbito.

Nenhuma informação que permita identificar as pessoas incluídas no estudo será divulgada, de forma a garantir a privacidade das informações e o anonimato dos sujeitos da pesquisa, utilizando-se os dados assim obtidos exclusivamente para os propósitos desta pesquisa.

Previamente ao seu desenvolvimento, esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DE CASOS CONFIRMADOS DE LVA, DE TRANSMISSÃO AUTÓCTONE NO ESTADO DE SÃO PAULO.

A análise dos dados deste estudo foi realizada em duas etapas. A primeira etapa descreveu as principais características dos casos notificados no banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Para fins didáticos, foram classificados como "casos notificados". Estes foram comparados com dados disponibilizados pela vigilância epidemiológica estadual dos casos registrados nas regionais de saúde.

A segunda etapa analisou os dados coletados em prontuários médicos de casos de LVA internados e localizados, para análise de fatores de risco e evolução para óbito. Foram classificados como "casos estudados".

4.1.1 Análise de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Estado de São Paulo, no período de 1999 a 2005.

Na análise dos casos notificados no banco de dados do SINAN, da Secretaria Estadual de Saúde, observou-se, no período entre 1999 e 2005, um total de 945 casos confirmados e dentre estes, 107 óbitos, com letalidade de 11%. O percentual de cura observado foi de 77%. Permanecem ainda sem evolução clínica informada no banco de dados 12% dos casos confirmados, desde os primeiros anos da notificação da doença no estado de São Paulo (Tabela 1).

Tabela 1. Leishmaniose Visceral Americana - Casos notificados segundo ano e evolução clínica. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.

Ano de notificação	Cura N(%)	Óbito N(%)	Em aberto N(%)	Total de Casos N(%)
1999	34(60)	7(12)	16(28)	57(100)
2000	31(66)	3(6)	13(28)	47(100)
2001	78(76)	4(4)	21(20)	103(100)
2002	121(77)	20(13)	17(11)	158(100)
2003	171(81)	29(14)	10(5)	210(100)
2004	144(80)	24(13)	12(7)	180(100)
2005	149(78)	20(11)	21(11)	190(100)
Total	728(77)	107(11)	110(12)	945(100)

Fonte: SINAN/CVE/SES/SP

Dos 945 casos notificados, 18% (171/945) foram informados como casos importados e 20% (191/945) tinham informação ignorada sobre a unidade de federação e município de transmissão. Excluindo-se esses casos e os casos autóctones sem informação sobre a evolução clínica, foram selecionados 559 casos de transmissão autóctone no estado.

Tabela 2. Leishmaniose Visceral Americana - Casos notificados, autóctones, segundo ano e evolução clínica. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.

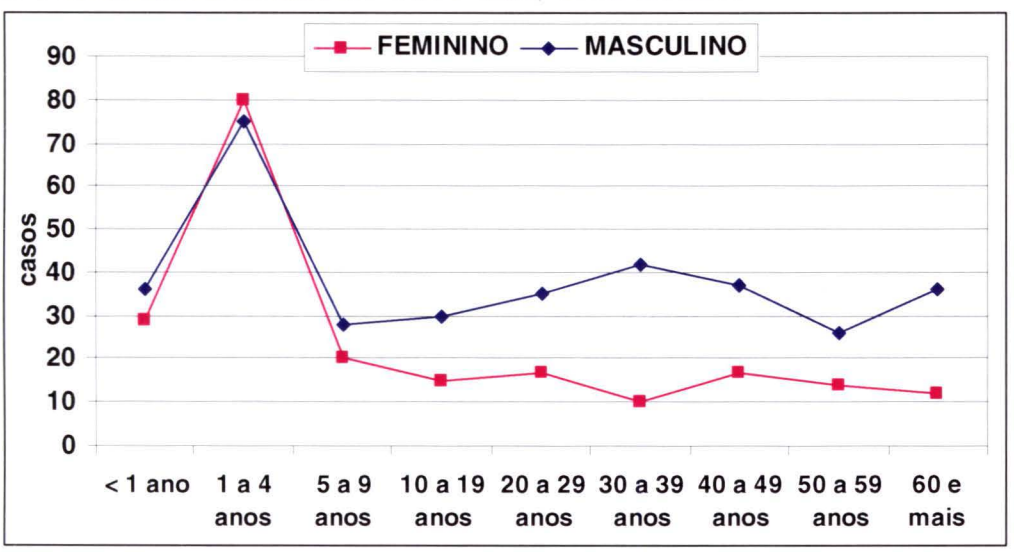
Ano de notificação	Cura N(%)	Óbito N(%)	Total de Casos N(%)
1999	02(100,0)	00(0,0)	2(100)
2000	01(100,0)	00(0,0)	1(100)
2001	12(100,0)	00(0,0)	12(100)
2002	89(88,1)	12(11,9)	101(100)
2003	140(86,4)	22(13,6)	162(100)
2004	118(86,8)	18(13,2)	136(100)
2005	129(89,0)	16(11,0)	145(100)
Total	491(84)	68(12)	559(100)

Fonte: SINAN/CVE/SES/SP
($p>0,05$)

Em relação à informação sobre a evolução clínica dos 559 casos notificados (Tabela 2), não foram observados óbitos nos anos de 1999, 2000 e 2001. A letalidade no período foi de 12% (68/559), com média de 7,1%, entre 1999 a 2005. A taxa de cura foi de 84% (491/559)

A leishmaniose visceral acometeu, principalmente, crianças menores de cinco anos, sem diferença entre o sexo nas faixas etárias menores. (Figura 2). As outras faixas etárias mostraram a predominância da doença no sexo masculino, especialmente entre 20 e 49 anos.

Figura 2. Leishmaniose Visceral Americana – Casos notificados segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.



Fonte: SINAN/CVE/SES/SP
($p < 0,05$)

Em uma freqüência acumulada de casos de LV distribuídos segundo a faixa etária (Tabela 3) observou-se que 48% dos casos notificados foram em menores de 10 anos (268/559), especialmente nos menores de cinco anos, que são 40% dos casos (220/559). A população de adolescentes e adultos, de 10 a 49 anos são 36,3% do total de casos (203/559).

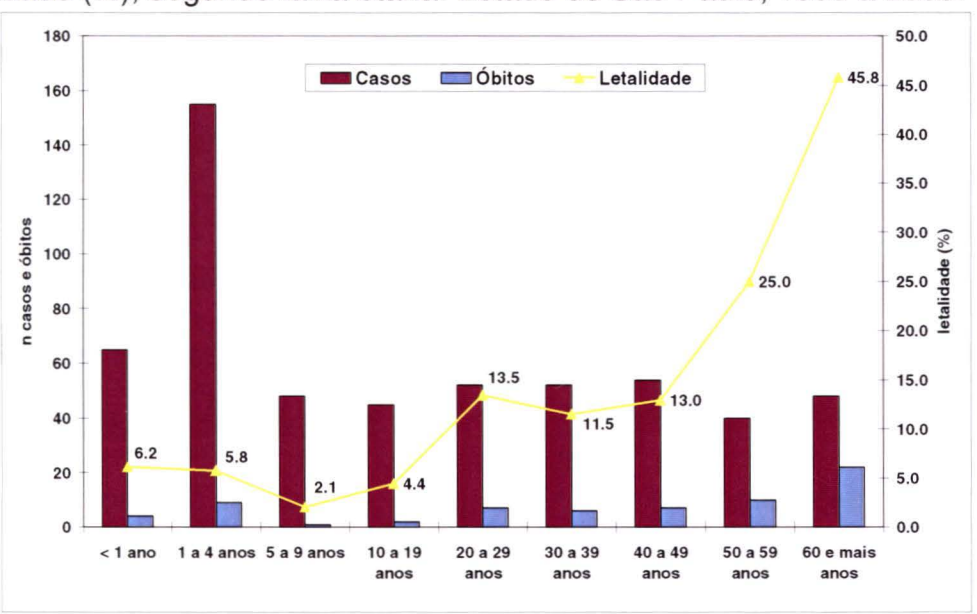
Tabela 3. Leishmaniose Visceral Americana – Casos notificados (N, percentagem e percentagem acumulada) segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.

Faixa Etária	N	%	% acumulada
< 1 ano	65	11.6	11.6
1 a 4 anos	155	27.7	39.4
5 a 9 anos	48	8.6	47.9
10 a 19 anos	45	8.1	56.0
20 a 29 anos	52	9.3	65.3
30 a 39 anos	52	9.3	74.6
40 a 49 anos	54	9.7	84.3
50 a 59 anos	40	7.2	91.4
60 e mais	48	8.6	100.0
Total	559	100.0	-

Fonte: SINAN/CVE/SES/SP

Apesar da alta morbidade da LV em crianças até cinco anos, a maior letalidade foi observada nas faixas etárias acima dos 50 anos. (Figura 3).

Figura 3. Leishmaniose Visceral Americana – Casos notificados, óbitos e letalidade (%), segundo faixa etária. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.



Fonte: SINAN/CVE/SES/SP
(p <0,05)

A informação sobre a zona de moradia dos casos notificados revelou que 95% (531/559) residiam em área urbana, que predominou desde o início da epidemia.

Os principais sinais e sintomas apresentados foram febre (95,3%), esplenomegalia (88,7%), fraqueza (74,4%), hepatomegalia (74,2%) e emagrecimento (70,1%).

A co-infecção *Leishmania*/HIV apareceu em 4,1% (23/559) dos casos notificados, e a tuberculose associada em 0,5% (3/559). Entretanto, a informação sobre infecções concomitantes era ignorada em 31% para o HIV e em 28,7% para a tuberculose.

O diagnóstico laboratorial foi confirmado, por meio de exame parasitológico direto, em 81% (453/559) dos casos notificados. O restante dos casos foi confirmado por critério clínico-epidemiológico.

A droga de escolha utilizada no tratamento da LVA, informada no banco do SINAN, foi predominantemente o antimonial pentavalente (81,4%). A informação sobre a utilização da anfotericina B apareceu em 16,1% dos casos, como alternativa nas indicações específicas de uso dessa droga.

4.1.2. Análise dos dados disponibilizados pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo, entre 1999 e 2005.

Os dados informados pelo CVE são oriundos das vigilâncias epidemiológicas das Direções Regionais de Saúde (DIR) do estado, onde há transmissão da LVH: Araçatuba (DIR VI), Bauru (DIR X), Marília (DIR XIV) e

Presidenta Prudente (DIR XVI) e somam um total de 634 casos autóctones no período de 1999 a 2005.

O maior número de casos foi registrado na DIR VI – Araçatuba, com 496 casos (78,2%), seguido da DIR X – Bauru, com 107 casos (16,9%). As outras regionais registraram um número proporcionalmente menor de casos, devido à identificação recente da doença nestes locais; 25 casos (3,9%) na DIR XIV – Marília e seis casos (0,9%) na DIR XVI – Presidente Prudente. (Tabela 4)

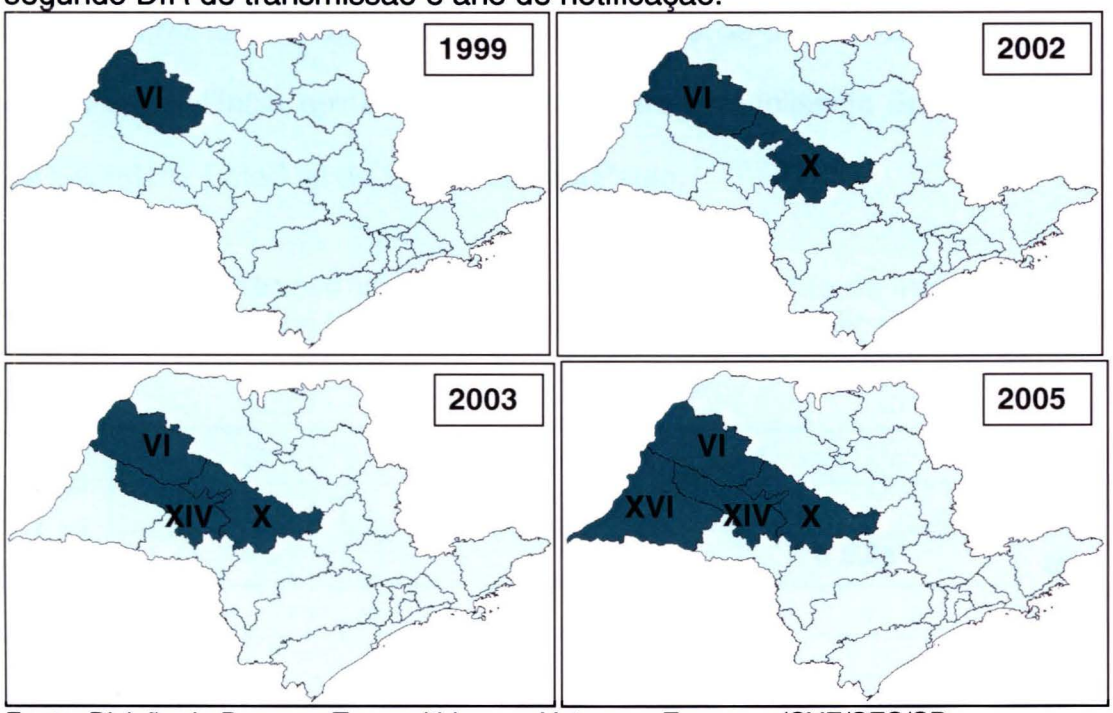
Tabela 4. Leishmaniose Visceral Americana – Casos registrados pelo CVE segundo local de transmissão e ano de notificação. Estado de São Paulo, 1999 a 2005. (Total = 634 casos registrados).

Ano Notificação	Araçatuba	Bauru	Marília	Presidente Prudente	Total de Casos
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
1999	17	-	-	-	17
2000	15	-	-	-	15
2001	57	-	-	-	57
2002	110	04	-	-	114
2003	133	22	01	-	156
2004	91	36	03	-	130
2005	73	45	21	06	145
Total	496(78)	107(17)	25(4)	06(1)	634(100)

Fonte: Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/SES/SP; DIR VI VE Araçatuba, DIR X VE Bauru, DIR XIV VE Marília.

A Figura 4 mostra a expansão geográfica da LVA no estado de São Paulo, segundo registro de casos nas Direções Regionais de Saúde, a partir de 1999.

Figura 4. Leishmaniose Visceral Americana – Casos registrados pelo CVE segundo DIR de transmissão e ano de notificação.



Fonte: Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/SES/SP; DIR VI VE Araçatuba, DIR X VE Bauru, DIR XIV VE Marília.

A letalidade média foi de 11,7% e houve registro de óbitos entre 1999 a 2001, ao contrário do que foi notificado no SINAN. (Tabela 5)

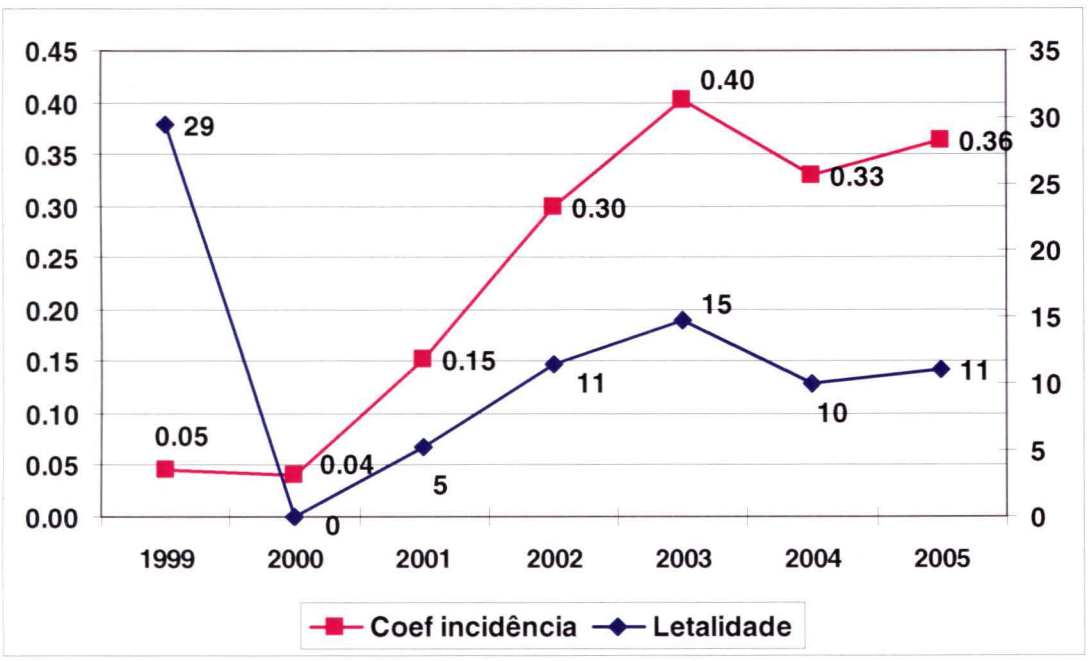
Tabela 5. Leishmaniose Visceral Americana - Casos registrados pelo CVE, segundo ano de notificação e evolução clínica. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.

Ano de notificação	Cura N(%)	Óbitos N(%)	Total de Casos N(%)
1999	12(70,6)	05(29,4)	17(100)
2000	15(100,0)	00(0,0)	15(100)
2001	54(94,7)	03(5,3)	57(100)
2002	101(88,6)	13(11,4)	114(100)
2003	133(85,3)	23(14,7)	156(100)
2004	117(90,0)	13(10,0)	130(100)
2005	129(89,0)	16(11,0)	145(100)
Total	561(88,5)	73(11,5)	634(100)

Fonte: Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/SES/SP; DIR VI VE Araçatuba, DIR X VE Bauru, DIR XIV VE Marília.

A Figura 5 mostra a evolução dos coeficientes de incidência e a letalidade no estado de São Paulo, no período de 1999 a 2005, segundo dados da vigilância epidemiológica do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo.

Figura 5. Leishmaniose Visceral Americana – Coeficiente de incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%), segundo ano de notificação. Estado de São Paulo, 1999 a 2005.



Fonte: Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/SES/SP; DIR VI VE Araçatuba, DIR X VE Bauru, DIR XIV VE Marília.
Fundação SEADE

Por se tratar de uma doença emergente no estado de São Paulo, foi observado um aumento nos coeficientes de incidência de LVA até o ano de 2003, alcançando 0,40 casos por 100.000 habitantes. Nesse mesmo ano foram registrados 23 óbitos correspondendo à maior letalidade do período analisado (15%).

4.1.3 Análise de casos estudados a partir de prontuários médicos.

Foram consultados 376 prontuários médicos de casos de LV internados, com evolução clínica definida e de transmissão autóctone no estado de São Paulo. Não foi possível localizar a totalidade dos casos registrados, principalmente pela dificuldade de busca dos casos devido à ausência de dados referentes à data e local de internação dos pacientes que foram notificados para a vigilância epidemiológica e no SINAN.

Dentre os casos localizados e estudados, 53 evoluíram para óbito e 323 para cura. A letalidade dos casos estudados foi de 14,1%.

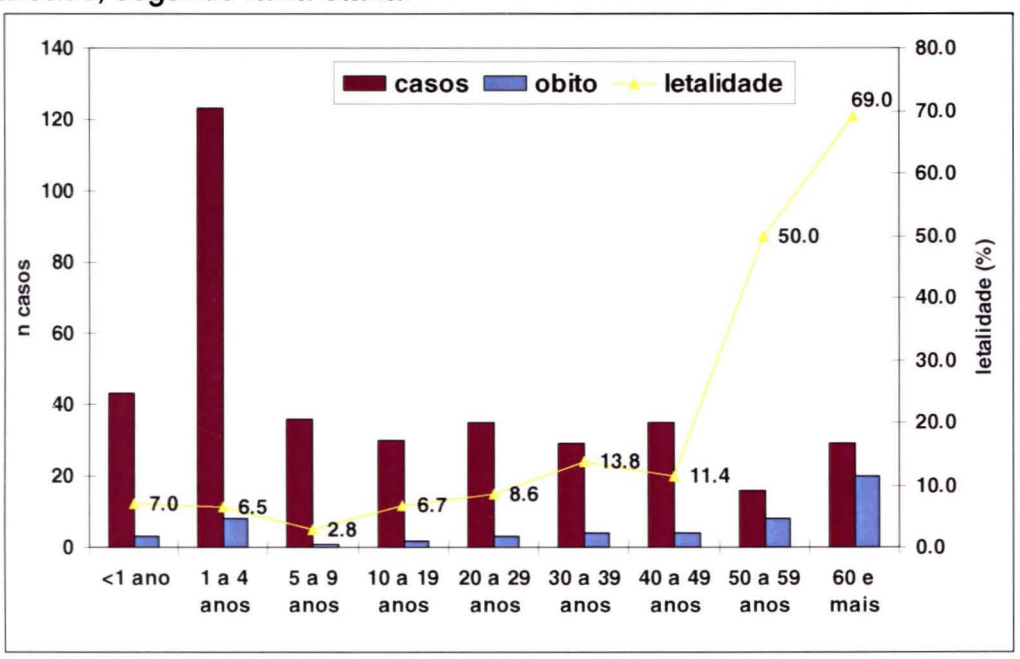
Tabela 6. Leishmaniose Visceral Americana - Casos estudados segundo ano e evolução clínica.

Ano	Óbito		Cura		Total
	N	%	N	%	N(%)
1999	05	31.3	11	68.8	16(100)
2000	00	0.0	16	100.0	16(100)
2001	03	5.3	54	94.7	57(100)
2002	13	14.9	74	85.1	87(100)
2003	18	20.2	71	79.8	89(100)
2004	10	13.0	67	87.0	77(100)
2005	04	11.8	30	88.2	34(100)
Total	53	14.1	323	85.9	376(100)

A distribuição dos casos estudados por faixas etárias reflete como já visto, a predominância de casos entre os menores de cinco anos, enquanto a maior letalidade encontra-se nas faixas etárias maiores de 50 anos, em especial nas maiores de 60 anos (69%), conforme demonstra a Figura 6.

BIBLIOTECA/CIR
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Figura 6. Leishmaniose Visceral Americana - Casos estudados, óbitos e letalidade, segundo faixa etária.



A distribuição dos casos segundo sexo e faixa etária são apresentados na Tabela 7. Houve predominância do sexo masculino nas faixas etárias adultas.

Tabela 7. Leishmaniose Visceral Americana - Casos estudados segundo sexo e faixa etária.

Faixa etária	Feminino		Masculino		total
	N	%	N	%	N(%)
<1 ano	23	53.5	20	46.5	43(100)
1 a 4 anos	61	49.6	62	50.4	123(100)
5 a 9 anos	16	44.4	20	55.6	36(100)
10 a 19 anos	14	46.7	16	53.3	30(100)
20 a 29 anos	12	34.3	23	65.7	35(100)
30 a 39 anos	8	27.6	21	72.4	29(100)
40 a 49 anos	10	28.6	25	71.4	35(100)
50 a 59 anos	6	37.5	10	62.5	16(100)
60 e mais	10	34.5	19	65.5	29(100)
Total	160	42.6	216	57.4	376(100)

Tabela 8. Leishmaniose Visceral Americana – Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo os principais sintomas e achados clínicos.

Sintomas e achados clínicos	Total	
	N	%
Febre	371	98,7
Astenia	235	62,5
Emagrecimento	224	59,6
Tosse seca	156	41,5
Aumento do Abdome	140	37,2
Dor Abdominal	81	21,5
Anorexia	79	21,0
Diarréia	72	19,1
Vômitos	48	12,8
Esplenomegalia	369	98,9
Hepatomegalia	288	76,8
Palidez	238	63,6
Manifestações hemorrágicas:	40	10,7
Epistaxe	18/40	..
Petéquias	17/40	..
Melena	8/40	..
Gengivorragia	5/40	..
Hematúria macroscópica	5/40	..
Dispnéia	34	9,0
Alteração Pulmonar	23	6,1
Edema	21	5,6
Desidratação	20	5,3
Alteração cardíaca	19	5,1
Icterícia	16	4,3
Adenomegalia	14	3,7
Desnutrição	06	1,6

Em relação aos sintomas e achados clínicos descritos em prontuários médicos, a febre (98,7%), a esplenomegalia (98,9%), a hepatomegalia (76,8%), a palidez (63,6%), a astenia (62,5%) e a perda de peso (59,6%) foram os mais freqüentes, conforme mostra a Tabela 8.

Outros sintomas e achados clínicos foram menos freqüentes, como tosse seca, dispnéia, diarréia, desidratação, manifestações hemorrágicas, edema e icterícia. A desnutrição foi pouco encontrada nos casos avaliados (1,6%); a maioria dos pacientes internados apresentava avaliação nutricional satisfatória.

Os dados hematológicos e laboratoriais no momento da internação são mostrados na tabela 9. Observou-se nível mediano de 8,2g/dl de hemoglobina, 2.800 leucócitos/mm3, 1.129 neutrófilos/mm3 e 96.000 plaquetas/mm3, evidenciando a pancitopenia característica desses pacientes.

Nos casos estudados, a idade dos pacientes variou de três meses a 96 anos, porém a mediana observada foi de sete anos, caracterizando a maior incidência da doença em crianças menores de 10 anos. A moda da idade foi de um ano, evidenciando a maior freqüência de baixa idade.

O tempo entre o início dos sintomas, caracterizado pelo aparecimento de febre, e o atendimento teve média de 34,2 dias e mediana de 20 dias. O tempo médio de recidiva da doença foi de 196 dias e mediana de 180 dias (6 meses), sendo que a casuística estudou dez casos com recidiva para LVA no período.

Tabela 9. Medidas de tendência central para os parâmetros laboratoriais, idade, tempo de sintomas e tempo de recidiva dos casos estudados de LVA.

Parâmetros	Média	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Albumina sérica (mg/ml)	2,9	2,9	1,7	4,7
Bilirrubina Total (mg/ml)	2,6	0,9	0,2	22,8
Hematócrito (g/%)	25,5	25,0	8,0	42,0
Hemoglobina (g/dl)	8,2	8,2	2,5	14,0
Plaquetas (cél/mm^3)	107.300	96.000	1.000	376.000
Leucócitos (cél/mm^3)	3.390	2.800	300	14.400
Neutrófilos (cél/mm^3)	1.319	1.129	00	6.279
AST (mg/ml)	83,8	56,0	00	576
ALT (mg/ml)	45,3	32,0	00	333
Idade (anos)	19,3	7,0	3 meses	96
Tempo de Sintomas (dias)	34,2	20	02	365
Tempo de recidiva (dias)	196	180	50	365

A freqüência de patologias prévias ou condições associadas à LVA encontradas nos prontuários médicos foi baixa, como demonstra a tabela 10. A co-infecção com HIV foi encontrada em 5,1% dos casos avaliados (19/376) e a tuberculose em 1,1% (4/376). As patologias crônicas, como diabetes e hipertensão arterial estavam descritas em 3,2% dos pacientes, cada uma.

Tabela 10. Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo patologias e condições associadas.

Condições associadas	N	%
SIDA	**19**	**5,1**
Hipertensão Arterial	**12**	**3,2**
Diabetes Mellitus	**12**	**3,2**
ICC	**6**	**1,6**
Doença Hepática	**5**	**1,3**
Doença Renal	**4**	**1,1**
Tuberculose	**4**	**1,1**
Uso de imunossupressores	**3**	**0,8**
Esplenectomia	**2**	**0,5**
Leucemia/Linfoma	**2**	**0,6**

Observou-se que 31,1% dos casos apresentaram complicações, sendo as infecções bacterianas, como pneumonia, as mais freqüentes. As reações adversas aos antimoniais ocorreram, em sua maioria, em decorrência da cardiotoxicidade, especialmente as arritmias (17/23).

Tabela 11. Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo as complicações apresentadas durante a internação.

Complicações	N	%
Complicação	117	31,1
Infecções Bacterianas	64	17,0
Neutropenia Febril	30	8,0
Sepse	28	7,4
Sangramento	26	6,9
Reação adversa ao Antimonial pentavalente	23	6,1

O uso de antimicrobianos foi prescrito em 93 casos (25,3%) e de sangue ou hemoderivados em 131 (35,6%).

As principais causas associadas ao óbito foram a sepse (21/53), as hemorragias (12/53), a insuficiência hepática (9/53), e as arritmias graves decorrentes da cardiotoxicidade apresentada pelo uso dos antimoniais (9/53). (Tabela 12)

Tabela 12. Distribuição (N e %) dos casos estudados de LVA segundo as causas de óbito.

Causas de Óbito	**N**	**%**
Sepse	21	39,6
Hemorragias	12	22,6
Insuficiência hepática	09	17,0
Arritmias Graves	09	17,0
Pneumonia	05	9,4
Miocardiopatias	04	7,5
SIDA	02	3,8
Linfoma	01	1,9

Os dados laboratoriais analisados quantitativamente associados ao pior prognóstico dos casos de LVA foram (tabela 13): a hipoalbuminemia, a hemoglobinemia e a plaquetopenia. A contagem de leucócitos e neutrófilos, bem como as dosagens de enzimas hepáticas não apresentaram significância estatística para associação com evolução clínica para óbito.

A idade analisada quantitativamente mostrou diferença estatística significativa entre os pacientes que evoluíram a óbito (mediana de 52 anos) e aqueles que curaram (mediana de cinco anos de idade), associando a maior idade ao risco de morrer. (Tabela 13)

O tempo de sintomas, em dias, até o atendimento mostrou diferença estatisticamente significante para os casos que evoluíram para óbito, com mediana de 30 dias. O tempo de recidiva não apresentou significância estatística para associação com óbito. (Tabela 13)

Tabela 13. Análise de variáveis quantitativas contínuas como fatores associados à letalidade por LVA nos casos estudados.

Variáveis	Óbito n=53	Cura n=323	Valor de p
Albumina sérica (mg/mL)			**0,013**
média	2,64	3,00	
mediana	2,60	3,00	
Hemoglobina (g/dl)			**0,026**
média	7,56	8,30	
mediana	7,90	8,25	
Plaquetas (cél/mm^3)			**0,002**
média	79.707	112.425	
mediana	56.000	103.000	
Idade (anos)			**<0,0001**
média	44,14	15,19	
mediana	52	05	
Tempo de Sintomas (dias)			**0,0008**
média	51	31	
mediana	30	20	

A seguir estas variáveis foram categorizadas em variáveis qualitativas, com pontos de corte específicos para proceder à análise bivariada e posteriormente à análise multivariada, pela regressão logística.

Nas tabelas 14, 15 e 16 são apresentadas as análises bivariadas entre variáveis estudadas como fatores associados ao desfecho para óbito, incluindo-se apenas as características com associações significativas para evolução a óbito por LVA ($p<0,05$).

Tabela 14. Análise bivariada para os sintomas e achados clínicos associados à letalidade para LVA nos casos estudados.

Características	Evolução clínica (n=376)			OR (IC 95%)	Valor de p
	óbito	cura	total		
Sinais e sintomas	n=53	n=323			
Alteração cardíaca					
Sim	9	10	19	6,53 (2,28-18,65)	<0,0001
Não	43	312	355	1,0 (Ref)	
Desidratação					
Sim	12	8	20	12,11 (4,66-31,47)	<0,0001
Não	39	315	354	1,0 (Ref)	
Diarréia					
Sim	20	52	72	3,16 (1,68-5,93)	0,0002
Não	33	271	304	1,0 (Ref)	
Dispnéia					
Sim	12	22	34	4,00 (1,84-8,69)	0,0001
Não	41	301	342	1,0 (Ref)	
Dor abdominal					
Sim	17	64	81	1,91 (1,00-3,62)	0,044
Não	36	259	295	1,0 (Ref)	
Edema					
Sim	10	11	21	6,75 (2,7-16,86)	<0,0001
Não	42	312	354	1,0 (Ref)	
Astenia					
Sim	44	191	235	3,38 (1,59-7,16)	0,0008
Não	9	132	141	1,0 (Ref)	
Manifestações hemorrágicas					
Sim	18	22	40	7,24 (3,54-14,83)	<0,0001
Não	34	301	335	1,0 (Ref)	
Icterícia					
Sim	10	6	16	12,88 (4,45-37,31)	<0,0001
Não	41	317	358	1,0 (Ref)	
Palidez					
Sim	39	199	238	2,02 (1,02-4,01)	0,040
Não	12	124	136	1,0 (Ref)	
Sonolência					
Sim	9	11	20	5,8 (2,27-14,79)	<0,0001
Não	44	312	356	1,0 (Ref)	
Tosse seca					
Sim	29	127	156	1,86 (1,04-3,35)	0,035
Não	24	196	220	1,0 (Ref)	
Vômitos					
Sim	13	35	48	2,67 (1,30-5,48)	0,006
Não	40	288	328	1,0 (Ref)	

Tabela 15. Análise bivariada para as condições associadas, tempo de sintomas e idade como fatores relacionados à letalidade para LVA nos casos estudados.

Características	Evolução clínica (n=376)			OR (IC 95%)	Valor de p
	óbito	cura	total		
Condições Associadas	n=53	n=323			
Doença Hepática mod/grave					
Sim	3	2	5	9,79 (1,59-60,11)	0,020
Não	49	320	369	1,0 (Ref)	
Diabetes Mellitus					
Sim	5	4	9	8,46 (2,19-32,62)	0,003
Não	47	318	365	1,0 (Ref)	
Hipertensão Arterial					
Sim	7	5	12	9,86 (3,0-32,4)	<0,0001
Não	45	317	362	1,0 (Ref)	
Esplenectomia					
Sim	2	0	2	indefinido	0,019
Não	50	322	372	1,0 (Ref)	
ICC/miocardiopatias					
Sim	4	2	6	13,33 (2,38-74,78)	0,004
Não	48	320	368	1,0 (Ref)	
Uso de imunossupressores					
Sim	3	0	3	indefinido	0,002
Não	49	322	371	1,0 (Ref)	
Tuberculose					
Sim	3	1	4	19,65 (2,0-192,74)	0,009
Não	49	321	370	1,0 (Ref)	
Tempo sintomas (dias)					
Febre>60 dias	13	26	39	3,71 (1,76-7,80)	0,0002
Febre<=60 dias	40	297	337	1,0 (Ref)	
Idade (anos)					
>=30 anos	36	73	109	7,25 (3,85-13,66)	<0,0001
<30 anos	17	250	267	1,0 (Ref)	
Idade (anos)					
>=50 anos	28	17	45	20,16 (9,74-41,73)	<0,0001
<50 anos	25	306	331	1,0 (Ref)	

Tabela 16. Análise bivariada para os exames laboratoriais, exames complementares, complicações e tratamento de suporte, associados à letalidade para LVA nos casos estudados.

Características	Evolução clínica (n=376)			OR (IC 95%)	Valor de p
	óbito	cura	total		
Exames laboratoriais	n=53	n=323			
Bilirrubina Total elevada					
BT>=2,0 mg/ml	13	6	19	17,17 (6,18-47.7)	<0,0001
BT<2,0 mg/ml	40	317	357	1,0 (Ref)	
Hipoalbuminemia					
Albumina<=3,0 mg/ml	15	37	52	3,05 (1,53-6,07)	0,0009
Albumina>3,0 mg/ml	38	286	324	1,0 (Ref)	
Plaquetopenia					
Plaquetas<100.000/mm3	31	106	137	2,88 (1,59-5,22)	0,0003
Plaquetas>=100.000/mm3	22	217	239	1,0 (Ref)	
Anemia Grave					
Hb<=5,0 g/dl	7	13	20	3,63 (1,38-9,57)	0,0057
Hb>5,0 g/dl	46	310	356	1,0 (Ref)	
AST elevada					
AST>40 mg/ml	20	62	82	2,55 (1,37-4,74)	0,002
AST<=40 mg/ml	33	261	294	1,0 (Ref)	
Exames Complementares					
RX Tórax Alterado					
Sim	18	22	40	3,61 (1,6-8,16)	0,001
Não	17	75	92	1,0 (Ref)	
Mielograma positivo					
Sim	48	246	294	3,56 (1,24-10,2)	0,006
Não	4	73	77	1,0 (Ref)	
Infecções Bacterianas					
Sim	21	43	64	4,27 (2,26-8,08)	<0,0001
Não	32	280	312	1,0 (Ref)	
Sangramento					
Sim	24	2	26	26,1 (5,77-117,78)	<0,0001
Não	29	63	92	1,0 (Ref)	
Sepse					
Sim	28	0	28	indefinido	<0,0001
Não	25	65	90	1,0 (Ref)	
Uso de antimicrobianos					
Sim	34	59	93	8.71 (4.56-16.64)	<0.0001
Não	17	257	274	1.0 (Ref)	
Uso de sangue/hemoderivados					
Sim	36	95	131	5,61 (2,93-10,72)	<0,0001
Não	15	222	237	1,0 (Ref)	

Em relação aos sinais e sintomas apresentados na Tabela 14, foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$): alteração cardíaca, dispnéia, tosse seca, desidratação, diarréia, vômitos, dor abdominal, edema, astenia, manifestações hemorrágicas, icterícia, palidez e sonolência.

Os sintomas e achados clínicos mais frequentemente encontrados na avaliação dos prontuários, como febre, esplenomegalia e hepatonegalia não apresentaram significância estatística evidenciando semelhança entre os dois grupos avaliados quanto à evolução clínica.

Em relação às condições associadas à doença, demonstradas na tabela 15, observou-se significância estatística para a doença hepática moderada ou grave, diabetes mellitus, hipertensão arterial, esplenectomia prévia, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e outras miocardiopatias, tuberculose e o uso de imunossupressores.

O paciente com idade maior ou igual a 50 anos teve maior força de associação com a evolução para óbito (OR=20,1). O tempo entre o início dos sintomas e o atendimento (> 60 dias), traduzido pelo início da febre até o atendimento do paciente, também apresentou associação estatisticamente significante para o pior prognóstico ($p < 0,05$).

A associação da variável sexo, a zona de moradia e a DIR de residência não foram estatisticamente significantes para evolução para óbito ($p > 0,05$).

A tabela 16 mostra as análises bivariadas para as alterações laboratoriais decorrentes da doença que foram associadas significativamente com a evolução para óbito ($p < 0,05$). São elas: anemia grave (Hb <=5,0g/dl),

hipoalbuminemia (albumina <=3,0mg/ml), plaquetopenia (plaquetas <100.000/mm^3), elevação da bilirrubina total (BT >=2,0mg/ml) e de enzimas hepáticas (AST >40mg/ml). A leucopenia, contagem de células abaixo de 3.000/mm^3 e a neutropenia, contagem de células abaixo de 1.000/mm^3, não apresentaram significância estatística nas análises bivariadas.

Quanto aos exames complementares, a descrição da radiografia de tórax com alteração e o mielograma positivo foram apontados como fatores associados à letalidade na análise bivariada.

Dentre as complicações decorrentes da LVA, destacaram-se como associadas à evolução para óbito: infecções bacterianas, sangramentos e sepse. O uso de antimicrobianos e de sangue e/ou hemoderivados também foi apontado como fator associado à evolução para óbito, refletindo a gravidade das complicações. Na análise bivariada, o risco de morte não foi associado à neutropenia febril.

No modelo final da análise utilizando a regressão logística multivariada mostraram-se como exposições mais fortemente associadas à letalidade por LVA independentemente das demais: as alterações do aparelho cárdio-circulatório na admissão ou durante a internação com OR=5,07 (IC 95%: 1,41-18,18; p=0,013), a presença de diarréia com OR=3,65 (IC 95%: 1,44-9,23; p=0,006), a presença de anemia grave identificada pela hemoglobina <=5,0g/dl com OR=6,39 (IC 95%: 1,85-22,09; p=0,003), a elevação da dosagem de bilirrubina total com OR=8,15 (IC 95%: 2,10-31,64; p=0,002), a idade igual ou superior a 50 anos com OR=37,08 (IC 95%: 13,44-102-32; p<0,0001), tempo entre o início da febre e o

atendimento superior a 60 dias com OR=5,90 (IC 95%: 1,96-17,77; p=0,0016), presença de infecções bacterianas durante a internação com OR=5,63 (IC 95%: 2,23-14,12; p=0,0002) e manifestações hemorrágicas com OR=3,01 (IC 95%: 1,10-8,19; p=0,031).

Tabela 17. Análise multivariada para fatores associados à letalidade para Leishmaniose Visceral Humana nos casos estudados. (Modelo Final)

Características	OR ajustado	IC 95%	Valor de p
Alteração cárdio-circulatória	5,07	1,41-18,18	0,013
Anemia Grave (hemoglobina <=5,0g/dl)	6,39	1,85-22,09	0,003
Diarréia	3,65	1,44-9,23	0,006
Hiperbilirrubinemia (BT>=2,0)	8,15	2,10-31,64	0,002
Tempo de Sintomas maior ou igual a 60 dias	5,90	1,96-17,77	0,0016
Idade maior ou igual a 50 anos	37,08	13,44-102-32	0,0000
Infecções Bacterianas	5,63	2,23-14,12	0,0002
Manifestações hemorrágicas	3,01	1,10-8,19	0,031

(Teste da razão de verossimilhança para o modelo: p<0,0001)

BIBLIOTECA / CIR
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

5 DISCUSSÃO

A leishmaniose visceral era uma doença praticamente silvestre com características de ambientes rurais, que tem apresentado mudança no comportamento epidemiológico com uma tendência crescente no Brasil, se for considerado o período de 1980 a 2005. (ARIAS e col. 1996; PEARSON e col. 2000; COSTA & VIEIRA 2001; DESJEUX 2002, GUERIN e col. 2002, LUNA 2002, MS 2005)

As formas graves da Leishmaniose Visceral, que acometem os extremos de idade, com idade avançada ou muito precoce, pacientes imunodeprimidos ou mesmo refratários ao tratamento têm levantado preocupações quanto ao prognóstico e aos fatores associados a complicações e a alta letalidade. (DESJEUX 2001, MURRAY 2002, WERNECK e col. 2003, QUEIROZ e col. 2004, SES/SP 2004, HOLANDA e col. 2006)

A leishmaniose visceral é considerada doença de notificação compulsória em todo o território nacional (MS 2006). O Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) é de âmbito nacional, sendo alimentado por notificações dos vários estados brasileiros.

Para apoiar a vigilância e o monitoramento dos óbitos por LVA, já foi ressaltado que a investigação dos mesmos deve ser realizada por meio do relacionamento entre os sistemas de informações disponíveis no SUS, como o SINAN, o Sistema de Informação de Internações Hospitalares (SIH) e o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), (SILVA e col. 1997, QUEIROZ e col. 2004, ELKHOURY e col. 2006). O relacionamento de dados

entre os sistemas permite a recuperação de casos e óbitos, possibilitando o conhecimento e o aprimoramento do sistema de vigilância, já que a subnotificação de casos é um problema freqüente. (CASCIO e col. 1997, QUEIROZ e col. 2004, ELKHOURY e col. 2006)

Na primeira etapa do estudo verificou-se ausência de óbitos notificados nos primeiros anos da epidemia de LVA no estado de São Paulo, pelo Sistema de Informação vigente, o que não foi compatível com o número de casos e óbitos registrados pela vigilância epidemiológica local, e pelos casos estudados na segunda etapa do estudo.

Na análise dos casos de LV notificados no estado de São Paulo (SINAN), verificou-se que a qualidade dos dados foi um fator limitante, já que 20,2% dos casos confirmados não informavam município nem UF de transmissão. Além disso, a falta de atualização dos dados também limitou a análise, pois casos notificados no início da epidemia ainda permaneciam sem informação sobre a evolução clínica, e daí a ausência de óbitos verificada.

A letalidade observada no período de 1999 a 2005 foi de 12%, havendo concordância entre os dados do SINAN e os da vigilância epidemiológica. Esta taxa pode ser considerada alta, se comparada às taxas brasileiras, que em 2004, registrou letalidade de 7,5%, a maior taxa já verificada em uma série de 1990 a 2005. (MS 2005, ELKHOURY e col. 2006). Estudos de série de casos hospitalares têm encontrado letalidade de até 10%, por selecionar a população de casos mais graves e concentrá-los em hospitais de referência (QUEIROZ e col. 2004). Outros estudos de

epidemias de LV em centros urbanos, como Natal e Belo Horizonte, também relatam alta letalidade. (JERONIMO e col. 1994, SILVA e col. 1997).

A expansão da doença para as áreas onde não era conhecida até então, acaba por dificultar o diagnóstico e retardar a introdução da terapêutica adequada e, consequentemente levando a um aumento da letalidade. (SEAMAN e col. 1996, SILVA e col. 1997, AHLUWALIA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, GONTIJO & MELO 2004, QUEIROZ e cols. 2004, QUIROGA e cols. 2006)

Já nas epidemias em campos de refugiados no Sudão e Somália, e em comunidades do Quênia e Bangladesh, a alta letalidade deve-se em grande parte à falta de acesso da população a diagnóstico e tratamento adequados somados à precariedade do estado nutricional dos pacientes e á falta de infra-estrutura de saneamento. (SEAMAN e col. 1996, BOUSSERY e col. 2001, MURRAY 2002, AHLUWALIA e col. 2003, COLLIN e col. 2004)

Por outro lado, observou-se nos casos estudados que a grande maioria dos pacientes era proveniente de área urbana, com acesso aos serviços de saúde. O investimento em educação em saúde da população e programas de reciclagens dos profissionais de saúde é de suma importância para a detecção precoce dos casos.

No presente estudo, a mediana de tempo de sintomas no grupo dos óbitos foi maior do que no grupo de cura, sendo 30 e 20 dias, respectivamente (p=0,0008). A longa duração da doença até o atendimento, para diagnóstico e tratamento tem sido descrita como fator relacionado a

maior letalidade. (SEAMAN e col. 1996, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, COLLIN e col. 2004)

Ainda que tenha sido observado um aumento nos coeficientes de incidência de LVA para o estado de São Paulo, a partir de sua emergência, estes não alcançam a média brasileira de 2,0 casos por 100.000 habitantes. O crescimento nas taxas de incidência tem sido observado no país como um todo, principalmente em estados como Minas Gerais, Piauí, Maranhão, Mato Grosso do Sul e Tocantins. (COSTA e col. 1990, COSTA e col. 1995, ARIAS e col. 1996, SILVA e col. 1997, OLIVEIRA e col. 2001, GONTIJO & MELO 2004, AMORIN e cols 2006, ARAÚJO e cols. 2006; ELKHOURY e cols 2006, FERREIRA e cols. 2006; MENESES e cols 2006, RESENDE e cols. 2006)

A alta incidência da doença nas faixas etárias menores de 10 anos encontrada nas análises de dados tanto do sistema de informações como na avaliação dos prontuários médicos corresponde à literatura e aos dados oficiais do Ministério da Saúde. (COSTA e col. 1990, DYE & WILLIAMS 1993, JERONIMO e col. 1994, SILVA e col. 1997, GONTIJO & MELO 2004, QUEIROZ e col. 2004, MS 2005, DANTAS-TORRES 2006). O fato pode ser explicado pela maior suscetibilidade da criança à infecção, especialmente se afetada pela subnutrição. A descrição da epidemia de LV no estado do Piauí por Costa e col. em 1990, demonstrou maior prevalência de casos em menores de 5 anos.

A predominância do sexo masculino observada nas maiores faixas etárias também é uma constante característica encontrada em diversos estudos, que pode ser atribuída a fatores genéticos e de exposição ao

agente etiológico, porém sem evidência científica. (COSTA e col. 1990, GONTIJO & MELO 2004, QUEIROZ e col. 2004, MS 2005)

Em relação à idade o estudo encontrou altas taxas de letalidade em maiores de 50 anos, sendo a mediana da idade no grupo dos óbitos de 52 anos, enquanto a mediana da idade no grupo de pacientes que evoluíram para cura foi de cinco anos ($p<0,0001$). Outros trabalhos já descreveram a idade avançada como fator de risco para mortalidade (SEAMAN e col. 1996, COLLIN e col. 2004), principalmente se associados a infecções, sangramentos e retardo no diagnóstico.

Os sintomas e achados clínicos apontados como de gravidade e, portanto, fatores associados à evolução para óbito, como manifestações hemorrágicas, edema, icterícia, foram evidenciados no estudo, apresentados pela maior porcentagem no grupo de óbitos ($p<0,0001$). (SEAMAN e col. 1996, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e cols. 2003, COLLIN e cols. 2004; QUEIROZ e col. 2004; HOLANDA e cols. 2006, ELKHOURY e cols. 2006)

A sintomatologia clássica, febre, hepatoesplenomegalia e palidez, não mostrou diferença estatística entre os dois grupos, pois são sintoma se achados de suspeita clínica diagnóstica e, portanto, deveriam estar presentes nos dois grupos de forma semelhante. (WERNECK e cols. 2003; QUEIROZ e cols. 2004; HOLANDA e cols. 2006). As grandes esplenomegalias já foram apontadas como fator de risco para óbito em crianças pequenas no Sudão. (SEAMAN e col. 1996, ABDELMOULA e col. 2003)

Outros sinais e sintomas apresentaram associação com a evolução para óbito, como as alterações cardíacas na admissão ou durante a internação do paciente, a desidratação, a diarréia, vômitos, dor abdominal, dispnéia, tosse seca e sonolência, também já descritos em trabalhos e estudos de fatores de risco para óbito. (SEAMAN e col. 1996, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, COLLIN e col. 2004, QUEIROZ e col 2004)

A desnutrição não foi fator importante nos casos estudados, porém é descrita em grande parte dos estudos tanto como fator associado ao risco de adoecer como fator de gravidade na LV. (COSTA e col. 1990, ARIAS e col. 1996, SEAMAN e col. 1996, SILVA e col. 1997, BOUSSERY e col. 2001, DESJEUX 2001, CASCIO e col. 2002, SANTOS e col. 2002, AHLUWALIA e col. 2003, GONTIJO & MELO 2004, QUEIROZ e col. 2004)

As doenças concomitantes e condições associadas ao diagnóstico de LVA que se mostraram contribuintes na evolução para óbito foram a doença hepática moderada e grave, as doenças cardiovasculares, a tuberculose e o uso de imunossupressores, condições estas já conhecidas como fatores de risco, que envolvem principalmente o comprometimento da imunidade. (DYE & WILLIAMS 1993, SILVA e col. 1997, SANTOS e col. 2002, WERNECK e cols. 2003; GONTIJO & MELO 2004, QUEIROZ 2004; HOLANDA e cols. 2006)

A Co-infecção com HIV associada a maior risco de óbito não apresentou significância estatística, provavelmente pelo pequeno número de casos e óbitos avaliados (OR=1,17; IC95%:0,33-4,17; p=0,51). É sabido que

esta co-infecção é considerada emergente e de alta gravidade em todo o mundo, principalmente nos países do Mediterrâneo, onde o modo de transmissão por compartilhamento de agulhas contaminadas é alto. (BADARÓ & DUARTE 1996; RABELLO e cols. 1998; HERWALDT 1999; DESJEUX 2000; 2001, PEARSON e cols. 2000; DESJEUX 2002; CRUZ 2002; MS 2003).

As principais complicações da doença, encontradas no estudo, associadas ao pior prognóstico corroboram com aquelas já descritas na literatura, as infecções bacterianas, tais como pneumonia, infecções cutâneas e otites, os sangramentos e a sepse. (SEAMAN e col. 1996, DESJEUX 2001, SANTOS e col. 2002, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e cols. 2003; COLLIN e col. 2004, QUEIROZ 2004; COSTA e cols. 2006; HOLANDA e cols. 2006, MS 2006).

O uso de antimicrobianos e a necessidade de transfusões de sangue e hemoderivados também foram associados a maior letalidade, isoladamente, refletindo a gravidade dos casos e, conseqüentemente, o desenvolvimento de complicações. (QUEIROZ e col. 2004)

A neutropenia febril e as reações adversas aos antimoniais não apresentaram significância estatística na associação com a evolução para óbito, apesar de discutidas em outros trabalhos como fatores de mau prognóstico. (WERNECK e cols. 200; QUEIROZ 2004; COSTA e cols. 2006; HOLANDA e cols. 2006). Uma explicação seria a confusão diagnóstica, já que o paciente com LV é caracteristicamente neutropênico e, portanto, é suscetível a infecções bacterianas oportunistas. Além disso, a febre é um

sinal clássico da doença e por isso dificulta o valor diagnóstico das infecções associadas. (KADIVAR e col. 2000, MS 2006).

Ainda assim, uma das principais causas de óbito encontradas foram as arritmias cardíacas devido à toxicidade do uso dos antimoniais e por isso, as alterações cardíacas aparecem como achados importantes na evolução para óbito, já que traduz as manifestações decorrentes de reações adversas. A sepse, as hemorragias e a insuficiência hepática também foram causas de óbito, compatíveis com os dados da literatura. (WERNECK e cols. 2003; QUEIROZ 2004; COSTA e cols. 2006; ELKHOURY e cols. 2006; HOLANDA e cols. 2006).

As alterações laboratoriais preditoras de gravidade da doença, compatíveis com a literatura médica, também foram associadas aos óbitos analisados no estudo. A plaquetopenia (<100.000/mm3), e a anemia grave (hemoglobina <5,0g/dl), a hipoalbuminemia (<3,0 mg/ml) e a hiperbilirrubinemia (>2,0 mg/ml), foram associações com significância estatística para o desfecho de óbito. (SEAMAN e col. 1996, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, COLLIN e col. 2004, QUEIROZ e col. 2004, HOLANDA e col. 2006). A neutropenia e leucopenia não mostraram diferenças estatisticamente significantes, necessitando de análises posteriores e relacionando-as com outros eventos, no caso as infecções oportunistas como complicação e não a letalidade. (WERNECK e cols. 2003; QUEIROZ e cols. 2004; HOLANDA e cols. 2006).

No modelo final de regressão logística as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significante com o risco de morrer,

independentemente das demais foram: presença de diarréia, fenômenos hemorrágicos, presença de infecções bacterianas, alterações do aparelho cardio-circulatório na admissão ou durante a internação e o tratamento, as alterações laboratoriais da hemoglobina, menor que 5,0 g/dl e da bilirrubina total, maior que 2,0 mg/ml, consistindo em anemia grave e icterícia, respectivamente. Todos esses fatores já foram abordados em estudos como associados ao pior prognóstico da doença. (SEAMAN e col. 1996, SANTOS e col. 2002, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, COLLIN e col. 2004, HOLANDA e col. 2006)

O longo tempo de sintomas encontrado como fator associado à maior letalidade reflete o atraso na detecção dos casos e na elucidação diagnóstica em áreas recentes de introdução da LVA, além da falta de conhecimento por parte da população que habita essas áreas urbanas e periurbanas, tendo acesso universal aos serviços do Sistema Único de Saúde, ao contrário do que ocorre na África e Ásia, onde o acesso aos serviços de saúde é muito difícil. (SEAMAN e col. 1996, ABDELMOULA e col. 2003, WERNECK e col. 2003, COLLIN e col. 2004, QUIROGA 2006)

O estudo apontou como variável de maior força de associação com a letalidade, uma parcela da população, em idade avançada maior ou igual a 50 anos, que apresentou um risco maior que 30 vezes para evolução à óbito se diagnosticada a leishmaniose visceral, em relação às faixas etárias menores.

Em focos urbanos da doença tem sido observada uma tendência de modificação na distribuição de casos e óbitos por grupo etário, com

ocorrência de altas taxas também no grupo de adultos jovens. (SEAMAN e col. 1996, GONTIJO & MELO 2004). Tanto a idade avançada como a baixa idade, menor de dois anos ou menor de um ano, foi apontada como fatores associados à maior letalidade nos estudos de Seaman e col. (1996), Santos e col. (2002) e Collin e col. (2004). Nesses estudos são recomendados maior atenção e manejo profilático para os grupos de risco identificados.

As contribuições a serem desencadeadas pelos achados neste estudo visam à implementação de medidas de intervenção, prevenção e controle em determinadas regiões do estado, para parcelas da população com determinados achados clínicos, que por sua vez, são de suma importância para a redução da letalidade por leishmaniose visceral no estado de São Paulo.

6 CONCLUSÕES

1) Constatou-se que a leishmaniose visceral humana é de introdução recente no estado de São Paulo, a partir do ano de 1999, sendo considerada uma doença emergente em nosso meio.

2) A busca por fontes de dados através do relacionamento dos sistemas de informação disponíveis permite a recuperação de casos e óbitos de leishmaniose visceral, ainda que com ressalvas quanto à qualidade dos dados.

3) A falta de consistência dos dados disponíveis reflete a fragilidade dos sistemas de informação, que devem ser analisados sistematicamente para manutenção da qualidade da informação.

4) Os óbitos devem ser notificados e investigados para o aprimoramento do manejo clínico dos casos, através do conhecimento de seus fatores determinantes e dos grupos populacionais de maior risco, além de fortalecer o sistema de vigilância epidemiológica.

4) Foi observada maior morbidade em crianças menores de dez anos e a maior mortalidade em maiores de 50 anos. A idade mediana entre os casos que evoluíram a óbito foi de 52 anos enquanto a idade mediana entre aqueles que obtiveram a cura foi de cinco anos.

5) A letalidade média para o estado de São Paulo, no período de 1999 a 2005, foi de 12%, porcentagem esta considerada alta em comparação com os dados epidemiológicos do Brasil como um todo, que apresenta letalidade de até 7,5%.

6) Os fatores prognósticos que se mostraram mais fortemente associados ao óbito, independentemente das demais variáveis, foram: anemia grave, manifestações hemorrágicas, infecções bacterianas, alterações cardio-circulatórias, icterícia, diarréia, idade igual ou superior a 50 anos e o tempo de sintomas superior a 60 dias.

7) O conhecimento dos fatores associados ao risco de óbito por LVA visa à implementação de estratégias para o aprimoramento dos programas de vigilância epidemiológica voltados para a detecção precoce de casos, adequado tratamento e prevenção, contribuindo para a diminuição da letalidade da doença nessas populações.

8) São necessárias medidas de educação em saúde para a população e reciclagens periódicas dos profissionais de saúde atuantes nas áreas afetadas com a finalidade de identificar e tratar os casos precocemente, evitando-se assim a evolução para a morte.

7 REFERÊNCIAS

Abdelmoula MS. Visceral leishmaniasis in childreen: prognostic factors. **Tunis Med** 2003; 81(8): 535-9.

Ahluwalia IB, Bern C, Costa C, Akter T, Chowdhury R, Ali M, Alan D et al. Visceral Leishmaniasis: consequences of a neglected disease in a Bangladeshi Community. **Am J Trop Med Hyg**. 2003; 69(6):624-28.

Amorin ACL, Medeiros LV, Caldas AJM, Furtado TF, Santos SSS, Sousa JMC. Estudo dos óbitos de pacientes com leishmaniose visceral, residentes no município de São Luís-MA, ocorridos no triênio 2002-2004. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-453.

Araújo IB, Santos MS, Santos JMC, Sousa CD, Góis Filho RR, Santos OD, e cols. Leishmaniose visceral no município de Parnaíba, Piauí. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-491.

Arias JR, Monteiro PS, Zicker F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. **Emerg Infect Dis** 1996; 2:145-46.

Ashford DA, David JR, Freire M, David R, Sherlock I, Eulálio MC, Sampaio DP, Badaró R. Studies on control of visceral leishmaniasis: impact of dog controlo n canine and human visceral leishmaniasis in Jacobina, Bahia, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**. 1998; 59(1):53-57.

Badaró R & Duarte MIS. Leishmaniose Visceral (calazar). In: Veronesi R, Focaccia R, eds. **Veronesi: Tratado de Infectologia**, 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1996:1234-59. V. 2.

Bhattacharya SK, Sundar S & Thakur CP. Efficacy and tolerability of Miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. **Clin Infect Dis**. 2004; 38(2): 217-21.

Boelaert M, Rijal S, Regmi S, Singh R, Karki B, Jacquet D, Chappuis F, Campino L, Desjeux P, Lê ray D, Koirala S, Van der Stuyft P. A comparative study of the effectiveness of diagnostic tests for visceral leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**. 2004; 70(1): 72-7.

Boussery G, Boelaert M, Peteghem JV, Ejikon P, Henckaerts K. Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar) Outbreak in Somali Refugees and Kenyan Shepherds, Kenya.[Letters]. Emerg Infect Dis. 2001; 7(Suppl 3): 603-4

Cascio A, Gradoni L, Scarlata F, Gramiccia M, Giordano S, Russo R, Scalone A, Camma C, Titone L. Epidemiologic surveillance of visceral leishmaniasis in Sicily, Italy. **Am J Trop Med Hyg.** 1997; 57(1): 75-8.

Cascio A, Colomba C, Antinori S, Orobello M, Paterson D, Titone L. Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2002; 21(4): 277-82.

Camargo-Neves VLF & Katz G. Leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo. **Rev Soc Bras Med Trop**; 1999, 32(Supl. II): 63-4.

Camargo–Neves VLF & Brasil MT. American leishmaniasis in the state of Sao Paulo: epidemiological status in 2001-2002. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2003; 36 (Suppl 2): 30-5.

Camargo-Neves VLF. A Leishmaniose Visceral Americana no estado de São Paulo: Situação Atual. **Boletim Epidemiológico Paulista (BEPA)**. 2004;(6) [acesso em 22 de setembro de 2004]. Disponível em URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/

Camargo-Neves VLF. Correlação entre prevalência canina e incidência da Leishmaniose Visceral Americana Humana no Estado de São Paulo. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-438.

Clayton D, Hills M. **Statistical Models in Epidemiology**. Oxford: Oxford Science Publications; 1996.

Collin S, Davidson R, Ritmeijer K, Keus K, Melaku Y, Kipngetich S, Davies C. Conflict and Kala-Azar: Determinants of adverse outcomes of kala-Azar among patients in southern Sudan. **Clin Infect Dis**. 2004; 38(5): 612-619.

Costa CHN, Pereira HF & Araújo MV. Epidemia de Leishmaniose Visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev Saúde Pública**. 1990; 24:361-371.

Costa JML, Viana GMC, Saldanha ACR, Nascimento MDSB, Alvim AC, Burattini MN. Leishmaniose visceral no Estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. **Cad Saúde Pública**, Rio de janeiro. 1995; 11(2): 331-324.

Costa AIP, Casanova C, Rodas LAC *et al.* Atualização da distribuição geográfica e primeiro encontro de *Lutzomyia longipalpis* em área urbana no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Pública**. 1997, 31(6): 632-633.

Costa CHN & Vieira JBF. Mudanças no Controle da Leishmaniose Visceral no Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2001; 34(2): 223-228.

Croft SL, Davidson RN & Thornton EA. Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. **Lancet.** 1991; 337(8749): 1061-62.

Cruz I. *Leishmania* in discarded syringes from intravenous drug users. **Lancet.** 2002; 359: 1124-1125.

Das P. Infectious Diseases Surveillance Update. **Lancet Infect Dis**. 2004; 4(2): 69.

Desjeux P. Leishmania/HIV co-infection in south-western Europe, 1990-1998: Retrospective analysis of 965 cases. **World Health Organization WHO/LEISH/2000.42**. 2000.[acesso em 22 de setembro de 2004]. Disponível em URL: http:/www.who.int/emc/

Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Trans R Soc Trop med Hyg**. 2001; 95:239-43.

Desjeux P. Urbanization: an Increasing risk factor for leishmaniasis. **World Health Organization: Weekly Epidemiological Record (WER).** 2002; 44: 365-372. [acesso em 22 de setembro de 2004]. Disponível em URL: http://www.who.int/wer/

Desjeux P & Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infections: Epidemiology in Europe. **Ann Trop Med Parasitol**. 2003; 97(Supl. 1): S3-S15.

Dye C & Williams BG. Malnutrition, Age and the risk of parasitic disease: visceral leishmaniasis revisited. **Biological Sciences**. 1993; 254(1339):33-39.

Elkhoury ANSM, Carmo EH, Gomes MLS, Alves WA. Análise dos óbitos de leishmaniose visceral em municípios brasileiros – 2003. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-424.

Ferreira ILM, Silva TPT, Lopes CB, Souza DCM, Andrade Filho EP. Leishmaniose Visceral Humana: análise retrospectiva de abordagem quantitativa de 103 casos confirmados. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-490.

Freire M, Badaró F & Badaró R. Efficacy and Tolerability of liposomal amphotericin B (Ambisome) in the treatment of visceral leishmaniasis in **Brazil Braz J Infect Dis.** 1997; 1(5): 230-40.

Gontijo CMF & Melo MN. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev Bras Epidemiol**. 2004; 7(3): 338-49.

Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson ADM. Visceral Leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **Lancet Infect Dis** 2002; 2(8): 494-501.

Herwaldt BL. Leishmaniasis. **Lancet** 1999; 354 (9185): 1191-99.

Holanda TA, Cavalcanti JC, Carvalho AS, Santo LS, Aguiar GB, Costa CHN. Fatores de risco para morte na Leishmaniose Visceral: um estudo caso-controle. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-458.

Holanda TA, Carvalho AS, Cavalcanti JC, Monteiro AVTR. Morte por Leishmaniose Visceral: análise de 99 casos. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-494.

Jeronimo SM, Oliveira RM, Mackay S, Costa RM, Sweet J, Nascimento ET, Pearson RD. An urban outbreak of visceral leishmaniasis in Natal, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1994; 88(4):386-88.

Lopéz Vélez R. The impact of HAART (*Highly active antiretroviral therapy*) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. **Ann Trop Med Parasitol.** 2003; 97(Suppl 1):143-47.

Luna EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. **Rev Bras Epidemiol**. 2002; 5(3): 229-243.

Meneses ALP, Leitão VMS, Léda LSB, Veras DS, Sousa JG, Costa MHA e cols. Epidemilogia de Leishmaniose Visceral no estado do maranhão no ano de 2004. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-448.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (MS/SVS). Manual de Vigilância e controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, 2004.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (MS/SVS). Guia de Vigilância Epidemiológica, 6ª edição, 2005.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (MS/SVS). Leishmaniose Visceral Grave: normas e condutas. Brasília, 2006.

Murray HW. Minireview: Clinical experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. **Antimicrob Agents Chemother**. 2001; 45(8)2185-2197.

Murray HW. Kala-Azar – Progress against a neglected disease. [Editorial]. **N Engl J Med**. 2002; 347(22): 1793-4.

Nascimento MDSB, Leal PC, Cantanhede KL, Oliveira DR, Pereira EP, e cols. Estudo epidemiológico da Leishmaniose Visceral na cidade de Caxias-MA, Brasil, no período de 2000 a 2005. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-454.

Oliveira CL, Assunção RM, Reis IA, Proietti FA. Leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais. 1994-1997. **Cad Saúde Pública**, Rio de janeiro. 2001; 17(5): 1231-39.

Oliveira SS, Araujo TM. Avaliação das ações de controle da leishmaniose visceral (calazar) em uma área endêmica do Estado da Bahia, Brasil (1995-2000). **Cad Saúde Pública**. 2003; 19(6): 1681-90.

Paredes R, Munoz J, Diaz I, Domingo P, Gurgui M, Clotet B. Leishmaniasis in HIV infection. **J Postgrad Méd.** 2003; 49: 39-49.

Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J Pediatr (Rio J).** 2002; 78 (2): 120-7.

Pearson RD, Sousa AQ & Jeronimo SMB. Leishmania Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucosal Leishmaniasis. In: Mandell, GL; Bennett, JE & Dolin, R, Eds. **Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Disease**. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. Part III, Section H, Chapter 265.

Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J Pediatr (Rio J).** 2004; 80(2): 141-6.

Quiroga MMM, Boulos FC, Junqueira FM, Mascheretti M, Boulos M. Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral na cidade de Santarém – Pará. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-501.

Rabello A. Andrade MO, Disch J. Co-infecçção Leishmania/HIV. **Rev Soc Bras Med Trop**. 1998; 31(Supl 3): 81-91.

Resende SM, Lemos FL, Oliveira VMR. Leishmaniose Visceral Humana em Minas Gerais 2000-2005: dados epidemiológicos e perfil de gravidade nos pacientes atendidos. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39(Supl 1): P-489.

Santos MA, Marques RC, Farias CA, Asconcelos DM, Stewart JM, Costa DL, Costa CHN. Indicadores de resposta insatisfatória ao antimônio pentavalente no tratamento da leishmaniose visceral americana. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2002; 35(6): 629-639.

Santos SSS, Santana KC, Caldas AJM, Ferreira TF, Amorin ACL, Sousa JMC e cols. Leishmaniose Visceral Americana (LVA) no estado do Maranhão: 1994-2004. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39 Suppl 1: P-483.

Seaman J, Mercer AJ, Sondorp HE, Herwaldt BL. Epidemic Visceral Leishmaniasis in Southern Sudan: Treatment of Severely Debilitated Patients under Wartime Conditions and with Limited Resources. **Ann Int Med**. 1996; 124(7):664-672.

Secretaria de Estado da Saude de São Paulo. Dados de ocorrência de infecção hospitalar, da mortalidade por causas externas e da leishmaniose visceral americana no Estado de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, 2004, 38(1): 141-144.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP). Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). II Informe Técnico: Leishmaniose Visceral Americana, 2003. [acesso em 22 de setembro de 2004]. Disponível em URL: http://www.cve.saude.sp.gov.br/

Silva AR & Viana GM. Leishmaniose Visceral (Calazar) na ilha de São Luís, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. **Rev Soc Bras Med Trop**. 1997; 30(5): 359-368.

Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiúza VOP, Brazil RP. Visceral Leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2001; 96(3): 285-291.

Sundar S, Agrawal G, Madhukar R, Makharia MK, Murray HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomised trial. **BMJ**. 2001; 323: 419-22.

Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VP, Nuffels R. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. **Clin Infect Dis**. 2003; 37(6): 800-804.

Werneck GL, Batista MS, Gomes JR, Costa DL, Costa CH. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection.** 2003; 31(3): 174-7.

WHO- World Health Organization [homepage na internet]. Geneva: Leishmaniasis: Burden of Disease; 2006. [acesso em 22 de março de 2006]. Disponível em URL: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/print.html

WHO- World Health Organization [homepage na internet]. Geneva: Leishmaniasis: Surveillance and Control. 2006. [acesso em 22 de março de 2006]. Disponível em URL: http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/training/en/WHO_LEISH_96.40.pdf

ANEXOS

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA SAÚDE
ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

SINAN

SISTEMA NACIONAL DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL

Dados Gerais

1 Tipo de Notificação 2- Individual

2 Data da Notificação

3 Município de Notificação

Código (IBGE)

4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)

Código

Dados do Caso

5 Agravo **LEISHMANIOSE VISCERAL**

Código (CID10) B550

6 Data dos Primeiros Sintomas

7 Nome do Paciente

8 Data de Nascimento

9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos

10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado

11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado

12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado

13 Número do Cartão SUS

14 Nome da mãe

Dados de Residência

15 Logradouro (rua, avenida,...)

Código

16 Número

17 Complemento (apto., casa, ...)

18 Ponto de Referência

19 UF

20 Município de Residência

Código (IBGE)

Distrito

21 Bairro

Código (IBGE)

22 CEP

23 (DDD) Telefone

24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado

25 País (se residente fora do Brasil)

Código

Dados Complementares do Caso

Antecedentes Epidemiológicos

26 Data da Investigação

27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica

28 Caso Novo 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

29 Município Endêmico 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

Dados Clínicos

30 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

- Febre
- Emagrecimento
- Aumento do Baço
- Fraqueza
- Tosse e/ou diarréia
- Aumento do Fígado

31 Infecções Intercorrentes 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

- HIV
- Tuberculose
- Outras

Dados Labor.

32 Diagnóstico Parasitológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado

33 Diagnóstico Imunológico
1 - Positivo
2 - Negativo
3 - Não Realizado
9 - Ignorado

- IFI
- ELISA
- Outro

Tratamento

34 Droga Inicial Administrada
1 - Antimonial Pentavalente
2 - Anfotericina
3 - Pentamidina
4 - Outras
5 - Não Utilizada
9 - Ignorada

35 Administração das Doses
1 - Supervisionada
2 - Não Supervisionada
3 - Não Se Aplica
9 - Ignorado

36 Duração do Tratamento com Antimoniato Pentavalente
1 - < 20 Dias
2 - 20 Dias
3 - 21 a 40 Dias
4 - > 40 Dias
5 - Não se Aplica
9 - Ignorado

37 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial
1 - Antimonial Pentavalente
2 - Anfotericina
3 - Pentamidina
4 - Outras
5 - Não Utilizada
9 - Ignorada

Conclusão

38 Classificação Final
1 - Confirmado 2 - Descartado

Local Provável de Infecção

39 UF

40 País

41 Município

42 Bairro

43 Distrito

44 Doença Relacionada ao Trabalho
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado

45 Evolução do Caso
1 - Cura 2 - Óbito 9 - Ignorado

46 Data do Óbito

47 Data do Encerramento

OBSERVAÇÕES

Investigador

48 Município/Unidade de Saúde

49 Código da Unid. de Saúde

50 Nome

51 Função

52 Assinatura

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
Coordenadoria de Controle de Doenças
Centro de Vigilância Epidemiológica

FATORES PROGNÓSTICOS PARA LEISHMANIOSE VISCERAL

Identificação
Nome: _____ SINAN _____
Data de Nascimento: ___/___/_____ Idade:_____ Raça: _____
Endereço:_____Bairro _____
Município: _____ Estado _____ Zona _____

Data dos primeiros sintomas: ___/___/_____
Local do 1º atendimento: _____
Data do 1º atendimento ____/___/____ Prontuário (nº): _____ Ficha _____
Local de internação _____
Data da internação ___/___/_____ Prontuário (nº): _____ Ficha _____
Tipo de caso: caso novo ( ) recidiva ( ) ignorado ( )

Local Provável de Infecção
Endereço:_____Bairro: _____
Zona: rural ( ) urbana ( ) Município _____ Estado ____
Exposição : 1 sim 2 não 9 ignorado
cão doente ( ) área de transmissão ( ) outros ( ) _____

Co-morbidades : 1 sim 2 não 9 ignorado

IAM ( ) Diabetes Mellitus ( ) ICC ( ) DPOC ( ) Demência ( )
Doença cerebrovascular ( ) Doença vascular periférica ( ) Úlcera péptica ( ) Doença do tecido conjuntivo ( )
Hepatopatia leve ( )
Hemiplegia ( ) Doença renal moderada / severa ( ) Neoplasia maligna ( )
Leucemia ( ) Linfoma ( ) Diabetes com dano de órgão
Doença hepática moderada / severa ( )
Aids ( ) Tumor sólido metastático ( )

Desnutrição ( ) Uso de drogas imunossupressoras ( ) Tuberculose ( ) Esplenectomia ( )
Outras: _____

Sintomatologia: 1 sim 2 não 9 ignorado

Febre ( ) Data do início __/__/____ Data do término __/__/____
Emagrecimento ( ) Peso anterior ___ Kg Peso atual ____ Kg Perda _____ Kg
Aumento do volume abdominal ( ) Cefaléia ( ) Anorexia ( ) Dor abdominal ( ) Fraqueza ( ) Diarréia ( )
Constipação ( ) Náuseas ( ) Vômitos ( ) Tosse seca ( ) Dispnéia ( ) Sonolência ( ) Mal estar ( ) Adinamia ( )
Mialgia ( ) Artralgia ( ) Outros: ( ) _____

Manifestações Hemorrágicas: ( ) (1 sim 2 não 9 ignorado)
Epistaxe ( ) Gengivorragia ( ) Petéquias ( ) Equimoses ( )
Outros:_____

Exame Físico: (1 sim 2 não 9 ignorado)

Adenomegalia ( ) Palidez cutânea ( ) Desidratação ( )
Esplenomegalia ( ) ____ cm exame físico ( ) ultrassonografia ( )
Hepatomegalia ( ) ____ cm exame físico ( ) ultrassonografia ( )
Ausculta cardíaca ( ) (1 normal 2 alterada 9 ignorada) _____
Ausculta pulmonar ( ) (1 normal 2 alterada 9 ignorada) _____
Outros: _____

Exames Laboratoriais	Admissão		Evolução (nadir em tratamento)	
	Resultado	Data	Resultado	Data
Hb/Ht				
Leucócitos (cels/mm^3)				
Neutrófilos (cels/mm^3)				
Segmentados/Bastões				
Linfócitos/Monócitos				
Eosinófilos				
Plaquetas				
Eletroforese de proteínas				
TGO/ TGP				
BD/BI				
Uréia/ Creatinina				
Na/ K				
Amilase				
RX Tórax				
ECG				

Exames Específicos	Material / Método	Data	Resultado
Parasitológico direto			
Sorologia			
Cultura			
Outros			

Tratamento Específico

Droga	Dose	Data Início	Data Término	Efeito colateral

Tratamento de suporte: Sangue/hemoderivados ( ) Antibióticos ( ) Qual? _____

Outros:_____

COMPLICAÇÕES: Infecção secundária ( ) Neutropenia Febril ( ) Sangramento ( ) Pneumonia ( )

Outros: _____

Óbito ( ) Data: ___/___/____ Causa: _____

OBSERVAÇÕES:_____

_____

Investigador: _____**Data:** ____/____/_____