AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE NA LEISHMANIOSE VISCERAL
GRAVE EM ARAGUAINA-TO: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
CLÍNICAS E LABORATORIAIS (2002 a 2015)**

MARIA ANA SALVIANO DE SOUSA

**Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do Grau
de Mestre em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear-Aplicações.**

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Nanci do Nascimento

São Paulo

2016

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

**FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE NA LEISHMANIOSE VISCERAL
GRAVE EM ARAGUAÍNA-TO: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS,
CLÍNICAS E LABORATORIAIS (2002 a 2015)**

MARIA ANA SALVIANO DE SOUSA

**Dissertação apresentada como
parte dos requisitos para obtenção
do Grau de Mestre em Ciências na
Área de Tecnologia Nuclear-
Aplicações.**

Orientadora

Prof.^aDr.^a Nanci do Nascimento

São Paulo

2016

Feliz aquele que transmite o que sabe e aprende o que ensina

Cora Coralina

Dedico este trabalho aos professores do Curso Mestrado do convênio IPEN-ITPAC que muito se esforçaram na transmissão das suas experiências e de seus conhecimentos.

Agradecimentos

Agradeço sempre e primeiro a Deus, pela oportunidade de ter perseverança para executar este trabalho, vencer obstáculos e superar os desafios, sem ele nada somos;

A minha família sem eles não estaria aqui; meu Pai Raimundo minha mãe Francisca Isaulina minha base, minha segurança

Minha irmã Mariza que muito me ajudou nesta caminhada; a minha irmã Dema sempre com seus cuidados;

Aos meus amigos que sempre me incentivam;

Aos funcionários do setor de arquivo do Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT) e Hospital Regional de Araguaína (HRA) por sua presteza;

Aos servidores de setor de Epidemiologia do HRA especialmente a servidora Clara Davis grande amiga que sempre me incentivou e agradeço sua inestimável ajuda sempre colaborativa e prestativa;

Ao Dr. Elvio Machado da Rocha meu primeiro incentivador;

A coordenação do centro de Zoonoses da cidade de Araguaína;

Aos colegas de profissão Dr. Anderson Rafael Salviano M. de Brito e ao Dr. Edson Ulisses Erivan que me substituíram quando necessário;

A enfermeira Iara Bucar Oliveira menção especial por sua paciência, e seus conhecimentos nesta reta final.

Agradecimento Especial

Minha orientadora Prof.^a Dr.^a Nanci do Nascimento, a ela minha admiração, por ser um exemplo de profissionalismo. Por sua competência na transmissão de valiosos conhecimentos. Por sua atenção, paciência e dedicação no decorrer da elaboração da tese. Pela confiança depositada em mim acreditando no meu potencial. Sua inegável perseverança, sua alegria contagiante e sua imensa generosidade me fizeram chegar a esta vitória. Sem ela com certeza este trabalho não seria possível. A concretização deste sonho tornou-se possível por que você aceitou conduzir o meu desafio.

Aos membros da banca, Prof. Dr. José Angelo Lauletta Lindoso; Prof. Dr. Luis Augusto Corrêa Passos pela cordialidade, de terem aceitado participar da discussão da minha tese.

À Direção do IPEN Instituto de Pesquisas Energética e Nucleares principalmente na pessoa do Sr. Fernando José Firmino Moreira que acreditou e se dedicou a este projeto como a quem se dedica a um filho; responsabilidade, compromisso e objetivo sempre em foco;

Ao professor André Senna coordenador deste projeto no Tocantins sua valiosa contribuição;

À Direção do ITPAC- Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos por esta oportunidade.

FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE NA LEISHMANIOSE VISCERAL GRAVE EM ARAGUAÍNA-TO: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS (2002 a 2015).

Maria Ana Salviano de Sousa

RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infecciosa de caráter sistêmico. Estima-se que 350 milhões de pessoas no mundo estão expostas ao risco de infecção, com uma prevalência de 12 milhões de infectados e letalidade mundial de 59.000 casos por ano (OMS), sendo que 90% dos casos de LV ocorrem em países onde existe grande parte da população em situação de pobreza. Na América Latina a maioria dos casos ocorre no Brasil (96%) com média de 3.500 casos/ano. As áreas de maior endemia encontram-se nas regiões mais carentes do Norte e Nordeste. A doença afeta animais e o homem, podendo levar ao óbito em 100% dos casos, tendo como seu principal vetor a *Lutzomyia longipalpis* e como agente etiológico, a *Leishmania Infantum*. O Estado do Tocantins apresenta elevado número de casos autóctones, e é considerada área endêmica pelo Ministério da Saúde devido a doença estar presente na maioria dos seus municípios. A cidade de Araguaína, com 55,8% dos casos do Tocantins, é classificada pelo Ministério da Saúde como área de transmissão intensa. O objetivo geral deste trabalho foi analisar casos confirmados de Leishmaniose visceral grave CID-B55 internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT), na cidade de Araguaína - TO que evoluíram para óbito no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2015. Pretendeu-se identificar e descrever dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, e variáveis relacionadas ao tratamento. Foi feito um estudo epidemiológico, observacional, retrospectivo, descritivo, utilizando dados secundários de prontuários médicos de pacientes internados, no Hospital de Doenças Tropicais do Estado do Tocantins, na cidade de Araguaína - TO. Resultados: sexo masculino, 60,8 e 39,2% sexo feminino. 49,2% idade entre 0 e 10 anos; 20% maiores de 51 anos. Local de procedência em relação ao município 40,9% são de Araguaína; e ao Estado a 89% são do Tocantins. Presença de febre em 70,8%; esplenomegalia e hepatomegalia 76,7%. Hemoglobina < 7g/dl 50%, plaquetopenia 76,7%; leucopenia 50% e hipoalbuminemia 84,9%. Tempo de febre até a internação > que 30 dias 30,8%; Tempo de diagnóstico 5,1 dias; tempo de diagnóstico ao óbito 11,6 dias; RIFI 1/80 em 53,3%; Teste Rápido positivo 88,2% droga de escolha para tratamento foi Glucantime 43% seguida por anfotericina 32% e anfotericina lipossomal 25%. A principal causa do óbito na DO (Declaração de a Óbito) foi kalazar 33,3% e também Infecções respiratórias 31,7%. Conclui-se que a maior incidência ocorre em indivíduo do sexo masculino menores de 10 anos, residentes no Estado do Tocantins, apresentando quadro febril prolongado, anemia severa e hipoalbuminemia grave, podendo este quadro ter influenciado na evolução ao óbito.

Palavras chave: Leishmaniose visceral, letalidade, Araguaína

FACTORS ASSESSED TO MORTALITY IN SEVERE VISCERAL LEISHMANIASIS IN ARAGUAÍNA-TO: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS (2002 to 2015).

Maria Ana Salviano de Sousa

ABSTRACT

American Visceral Leishmaniasis (AVL) is an infectious disease of a systemic nature. It is estimated that 350 million people worldwide are at risk of infection, with a prevalence of 12 million infected and worldwide lethality of 59,000 cases per year (WHO), with 90% of cases of VL occurring in countries where there is of the population living in poverty. In Latin America, most cases occur in Brazil (96%) with an average of 3,500 cases / year. The most endemic areas are in the poorest regions of the North and Northeast, affecting animals and man, and can lead to death in 100% of cases, having as its main vector *Lutzomyia longipalpis* and as an etiological agent, *Leishmania Infantum*. The State of Tocantins presents a high number of autochthonous cases, considered an area endemic by the Ministry of Health because the disease is present in most of its municipalities. The city of Araguaína, with 55.8% of the Tocantins cases, is classified by the Ministry of Health as an intense transmission area. The general objective was to analyze confirmed cases of severe visceral leishmaniasis ICD-B55 hospitalized at the Tropical Diseases Hospital of Tocantins (HDT), in the city of Araguaína - TO, which evolved to death in the period from January 2002 to December 2015. The aim was to identify and describe epidemiological, clinical and laboratory data, and treatment-related variables. Study was an epidemiological, observational, retrospective, descriptive study, using secondary data from medical records of hospitalized patients, at the Tropical Diseases Hospital of the State of Tocantins, in the city of Araguaína - TO. Results: male, 60.8% and 39.2% female. 49.2% age between 0 and 10 years; 20% greater than 51 years. Place of origin in relation to the municipality 40.9% are from Araguaína; And to the State, 89% are from Tocantins. Presence of fever in 70.8%; Splenomegaly and hepatomegaly 76.7%. Hemoglobin <7g/dl 50%, thrombocytopenia 76.7%, leukopenia 50% and hypoalbuminemia 84.9%. Fever time until hospitalization > 30 days 30.8%; Diagnostic time 5.1 days; Diagnostic time at death 11.6 days; RIFI 1/80 53.3% Positive Fast test 88,2%; drug of choice for Glucantime treatment 43% followed By amphotericin 32% and liposomal amphotericin 25%. The main cause of the OD was kalazar 33,3% followed by respiratory infections 31.7%. It is concluded that the highest incidence occurs in a male under 10 years of age, living in the state of Tocantins, presenting a prolonged febrile condition, severe anemia and severe hypoalbuminemia, which may have influenced the evolution to death.

Key words: Visceral leishmaniasis, lethality, Araguaína

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	Distribuição dos casos de leishmaniose visceral registrados no mundo	15
FIGURA 2 –	Casos de leishmaniose visceral, segundo países com maior ocorrência de casos, Américas, 2001 -2014	16
FIGURA 3 –	Estratificação dos Municípios Segundo Perfil de Transmissão de LV Brasil, 2009 – 2011	17
FIGURA 4 –	Casos de leishmaniose visceral no Brasil, 1980 a 2014	18
FIGURA 5 –	Casos de leishmaniose visceral por regiões brasileiras, 2005 a 2014	18
FIGURA 6 –	Taxa de Letalidade por LV, Brasil, 2005 a 2014.....	19
FIGURA 7 –	Taxa de Incidência e Mortalidade de Leishmaniose Visceral Estado do Tocantins.....	20
FIGURA 8 –	Regionais de Saúde do Estado do Tocantins.....	22
FIGURA 9 –	Taxa de Incidência e Mortalidade Araguaína -TO	23
FIGURA 10 –	Ciclo de vida da Leishmania spp.....	27
FIGURA 11 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com faixa etária	42
FIGURA 12 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com sexo	43
FIGURA 13 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a procedência por Estado	44
FIGURA 14 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com Procedência- Principais cidades da Micro região de Saúde – Médio Norte Araguaia	44
FIGURA 15 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a temperatura axilar máxima.....	47

FIGURA 16 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o registro de dias de febre até a internação.....	47
FIGURA 17–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o registro de esplenomegalia	48
FIGURA 18 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o registro de Hepatomegalia	48
FIGURA 19 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável Hemoglobina	52
FIGURA 20–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável Plaquetas	52
FIGURA 21 –	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável Leucócitos	53
FIGURA 22–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável Albumina Sérica	53
FIGURA 23–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a realização de exame de USG (ultrassonografia de abdome) e Tomografia abdominal(TC).....	55
FIGURA 24–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína -TO no período de 2002 a 2015 de acordo com realização e análise da sorologia Imunofluorescência Indireta (IFI)	55
FIGURA 25–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína-TO no período de 2002 a 2015 de acordo com realização, análise e resultado do exame Mielograma.	56

FIGURA 26–	Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína-TO no período de 2002 a 2015 de acordo com realização e análise do Teste Rápido para LV	56
------------	---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 –	Número, Proporção de casos e Incidência ^{1, 2} de leishmaniose visceral segundo países, Américas, 2012 -2014	17
TABELA 2–	Caracterização da população do estudo quanto ao sexo e idade em Araguaína - TO (2002 a 2015)	42
TABELA 3–	Local de procedência em relação ao Estado e Município de origem, 2002 a 2015.....	45
TABELA 4 –	Pacientes que evoluíram a óbito em Araguaína -TO por Bairro de procedência.....	45
TABELA 5 –	Análise dos dados clínicos e exame físico.Tempo de febre até a internação e Temperatura axilar dos óbitos por LV em Araguaína-TO 2002 a 2015	46
TABELA 6 –	Resultados das análises de exames laboratoriais: Hemoglobina Plaquetas; Leucócitos e Albumina.....	49
TABELA 7–	Análise Multivariada dos achados laboratoriais dos óbitos por LV em Araguaína –TO 2002 a 2015	51
TABELA 8 –	Resultados da análise de exames complementares: USG abdominal, Teste rápido, Sorologia (IFI) e Mielograma.....	54
TABELA 9 –	Análise Estatística do uso das drogas específicas para o tratamento Glucantime, Anfotericina B e Lipossomal	57
TABELA 10 –	Resultados dos antibióticos utilizados no período da internação.....	58
TABELA 11 –	Número de vezes que os pacientes foram transfundidos.....	59
TABELA 12 –	Causas do Óbito.....	60
TABELA 13 –	Comorbidades / fatores de risco.....	61
TABELA 14 –	Média de tempo de internação X Tempo de diagnostico ao óbito.....	62

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 –	Mapa do Estado do Tocantins.....	20
ANEXO 2–	Cidade de Araguaína-TO. Área de desmatamento	21
ANEXO 3–	Cidade de Araguaína-TO. Área de Loteamento	21
ANEXO 4 –	Cidade de Araguaína -TO. Área Urbana	22
ANEXO 5 –	Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins - Unidade da Secretaria Estadual de Saúde.....	24
ANEXO 6 –	<i>Leishmania Infantum</i> . Protozoário causador da Leishmaniose Visceral.....	25
ANEXO 7–	Vetor (<i>L. longipalpis</i>). Agente transmissor da LV	28
ANEXO 8 –	Leishmaniose Visceral- Casos confirmados e óbitos Notificados no Sistema de Informações de agravos-Araguaína –TO 2002 a 2015	41
ANEXO 9 –	Mapa da cidade de Araguaína -TO Distribuição dos casos de óbitos por bairro	45
ANEXO 10 –	Valores de Referência de exames laboratoriais	67

Lista de Abreviaturas

CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
DATASUS	- Departamento de informática do SUS
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	- Hemoglobina
HT	- Hematócrito
HIV	- Vírus da Imunodeficiência Humana
HDT	- Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins
LV	- Leishmaniose Visceral
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial de Saúde
RIFI	- Reação de Imunofluorescência Indireta
SIDA	- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIM	- Sistema de Informações sobre Mortalidade
Sinan	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	- Sistema Único de Saúde
SVS	- Secretaria de Vigilância em Saúde
WHO	- World Health Organization

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1. Epidemiologia Da Leishmaniose Visceral	14
2.1.1. Situação Mundial, América do Sul, no Brasil, no Tocantins e em Araguaína	14
2.2. Área de Estudo	21
2.3. Etiologia	24
2.3.1. Agente Etiológico	25
2.3.2. Ciclo Biológico.....	26
2.3.4. Vetores.....	27
2.3.5. Reservatórios	28
2.3.5.1. O cão e seu papel como reservatório doméstico da infecção	28
2.4. Quadro Clínico e Laboratorial	29
2.5. Aspectos Clínicos em Humanos	30
2.6. Diagnóstico	31
2.7. Testes rápidos imunocromatográficos	32
2.8. Tratamento da Leishmaniose Visceral Humana.....	33
2.9. Complicações.....	34
2.10. Causas de Óbito	35
3. OBJETIVOS.....	37
3.1. Geral	37
3.2. Específicos.....	37
4. MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1. Análise dos Dados	38
4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	40
4.2.1. Critérios de Inclusão	40
4.2.2 Critérios de Exclusão	40
4.3. Risco	40
4.4. Benefício	41

4.5. Aspectos Éticos.....	41
5. RESULTADOS	42
6. DISCUSSÃO	65
7. CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) ou calazar é uma doença infecto contagiosa causada por um protozoário do gênero *Leishmania*. No Brasil, o principal vetor é o *Lutzomyia longipalpis*, sendo o cão doméstico o reservatório mais importante e o homem o hospedeiro final (ALVES, 2005). Trata-se de uma patologia crônica, sistêmica, grave caracterizada por febre de longa duração com complicações sistêmicas as quais, se não tratadas, poderão levar a morte em 100% dos casos (ALVES, 2005). Segundo a OMS (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE), é uma doença negligenciada pela maioria dos governos, com dois milhões de pessoas afetadas/ano, 500 mil casos novos da forma visceral, com 350 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção; prevalência de 12 milhões de infectados e letalidade de 59.000 casos por ano (OMS, 2004), sendo que 90% dos casos de LV ocorrem em países em situação de pobreza como Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil (GRIMALDI *et al.*, 1989; OMS, 2004; WHO 2015). (Figura 1).

O Brasil, dentre os países da América Latina, é considerado endêmico com 95% dos casos (OPAS 2016; ALVES, 2009 MAIA-ELKHOURY, 2007). Informes da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (OLIVEIRA, 2010) indicam mudança na expansão e urbanização da LV (GONTIJO *et al.*, 2004; WERNECK 2010). A leishmaniose passou a ser uma doença em expansão contínua; em áreas urbanas e peri-urbanas das maiores cidades brasileiras: Recife (DANTAS-TORRES, BRANDAO-FILHO, 2006); Belo Horizonte (BENVILAQUA, 2000; LUZ, 2001; BORGES, 2006; BRAGA, 2007); Natal (BARBOSA, 2013; LUZ *et al.*, 2001), Cuiabá (SOUSA, 2010), Campo Grande (BOTELHO, 2009) São Luiz (CALDAS, 2001), Teresina (ALMEIDA, 2011), Natal (BARBOSA, 2013; BARBOSA, 2013; LEITE, 2013), Palmas (GLÓRIA, 2006.), Aracajú (DE OLIVEIRA 2012; GOES, 2013), Distrito Federal (BRASIL, 2015) Bauru (ORTIZ, 2015), Araguaína (RIBEIRO, 2010; PARTATA, 2010; OLIVEIRA, 2012) Fortaleza (DE LIMA, 2012).

Segundo ALECRIM (2011); o processo de expansão e urbanização decorre de mudanças socioeconômicas e de adaptação do vetor. A LV atinge 21 estados do Brasil e está presente em mais de 1600 municípios (34%)(COUTINHO, 2012). No Nordeste, todos os estados são acometidos (DIONÍSIO, 2011; BARBOSA, 2013) destacando-se os estados do Ceará (VALE 2014), Bahia, Piauí (DRUMOND

2011) e Maranhão (COUTINHO 2012) (BRASIL 2014). É a região brasileira com maior número de casos em crianças de menor idade (QUEIROZ *et al.*, 2004; REY *et al.*, 2005). Atualmente a região apresenta diminuição do número de casos com 56% em relação ao Brasil enquanto ocorre aumento nas regiões Norte e Centro-Oeste (BRASIL, SVS/MS 2014).

A leishmaniose visceral apresenta taxa de letalidade de 8 a 10%, (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010). O número de casos no Brasil chega a 3453 por ano (DATASUS, 2015) com taxa de letalidade de 6,9 % (BRASIL 2014; DE ALVARENGA *et al.*, 2010; DE OLIVEIRA *et al.*, 2010). Tratando-se de patologia onde se conhece seu ciclo evolutivo, reservatório, vetor, evolução clínica, métodos de diagnóstico (CASTRO, 2011; LIMA JUNIOR, 2011; WANDERLEY, 2011; CARDOSO, 2013;) e tratamento, (BRASIL, 2003; BRASIL, 2011), esta doença ainda permanece não controlada (LIMA JUNIOR, 2011).

O Estado do Tocantins localizado na região Norte, estado mais novo da federação, apresenta um coeficiente de incidência de 10,8 casos/100.000 habitantes, com uma taxa de letalidade de 6% (DATASUS, 2015).

Araguaína localizada ao norte do Estado é área endêmica, ocupa primeiro lugar em número de casos confirmados no TO com um total de 1904 casos de 2002 a 2015 e letalidade de 6,3%. Nesta amostra foram incluídos 120 prontuários de pacientes que evoluíram ao óbito. A maioria 60,8% sexo masculino, menores de 10 anos 49,2%; maiores de 51 anos 20%, procedente de Araguaína 40,9% e 89% são do Tocantins. Febre presente em 70,8%; com duração maior que 30 dias em 30,8%. Hepatoesplenomegalia 76,7%. Hemoglobina < 7g/dl 50%, plaquetopenia 76,7%; leucopenia 50% e hipoalbuminemia 84,9%. Tempo de diagnóstico 5,1 dias; tempo de diagnóstico ao óbito 11,6 dias; RIFI 1/80 53,3%. Teste Rápido positivo 88,2%; uso de Glucantime 43% seguida por anfotericina 32%. A principal causa do óbito na DO (Declaração de aÓbito) foi kalazar (33,3%) e também Infecções respiratórias (31,7%). A leishmaniose Visceral apresenta elevada taxa de mortalidade em função de ser patologia complexa em seus aspectos epidemiológico, clínico e laboratorial.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral

2.1.1. Situação Mundial, América do Sul, no Brasil, no Tocantins e Araguaína

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH), conhecida também Kala-azar, é uma zoonose de caráter sistêmico, grave, sazonal, causada por um protozoário, caracterizada por evolução clínica crônica. Apresenta-se com quadro febril de longa duração que poderá evoluir com complicações sistêmicas e óbito. Trata-se de Patologia potencialmente fatal ao homem quando não tratada. Seus agentes etiológicos são espécies do gênero *Leishmania* ssp., pertencentes ao complexo *L. donovani*. No Brasil e América Latina o agente etiológico implicado é a *L. infantum* (Romero, 2010).

A principal via de transmissão da doença ocorre por meio da picada de insetos contaminados. No Brasil, o principal vetor é o *Lutzomyia longipalpis* sendo o cão doméstico (*Canis familiares*) o reservatório mais importante no ciclo urbano da doença (ALMEIDA 2005; GOES 2012; MARTINS-MELO FR. 2014) e o homem o hospedeiro final.

LV é considerada uma das doenças parasitárias de maior impacto para a saúde pública mundial, com cerca de 500.000 casos estimados anualmente e 310 milhões de pessoas em risco de adquirir a doença no Mundo. A doença afeta principalmente populações que vivem em situação de pobreza e além de estar a ela ligada, também promove a sua perpetuação, aplicando-se a ela, portanto, o termo de doença negligenciada. Além deste fato, a dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce, tratamento adequado e a efetividade das medidas de controle, caracterizam a LV como uma das principais doenças negligenciadas do mundo.

De acordo com a OMS em áreas endêmicas, o aumento do risco da infecção é ampliado pelas más condições de habitação, saneamento ambiental e processos migratórios além desses elementos, a subnutrição, com dietas pobres em Ferro, Vitamina A e Zinco, comprometem a resposta imunológica dos indivíduos, aumentando o risco da infecção evoluir para a doença.

Dados acerca da letalidade da doença são imprecisos, estimando-se que seja de cerca de 10 %, portanto, o número de mortes anualmente pode alcançar até 50.000 pessoas. É endêmica em 98 países e cerca de 90% dos casos se concentram em países onde existe grande parte da população em situação de pobreza (Bangladesh, Nepal, Sudão, Índia e Brasil) OMS, 2013. (FIGURA 1).

FIGURA 1 - Distribuição dos casos de leishmaniose visceral registrados no mundo.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS), 2013.

Nas Américas, a leishmaniose visceral é endêmica em 12 países, apresentando três diferentes cenários epidemiológicos: países com transmissão esporádica (Costa Rica, Guatemala, Honduras, Nicarágua, Bolívia, Guiana e México), países com transmissão estável ou controlada (Colômbia e Venezuela) e países com transmissão em expansão (Argentina, Brasil e Paraguai). No período de 2001 a 2014, na América Latina, foram registrados um total de 48.720 casos de leishmaniose visceral e média anual de 3.480 casos, sendo que 96,42% (46.976) estão concentrados no Brasil. Observa-se uma tendência estável de casos entre

os anos de 2004 a 2012. No entanto, a partir do ano de 2009 ocorreu incremento de casos nos países do Cone Sul e redução nos países Andinos representados por Venezuela e Colômbia (Figura 2). A partir de 2012, ano em que os dados estão disponíveis no SisLeish foram registrados 654 mortes causadas por leishmaniose visceral, com letalidade média de 6,6%. Do total de casos, 64,7% (2.347) são do sexo masculino, seguindo o padrão regional dos anos anteriores, no entanto, na Argentina os mais acometidos são as mulheres com 64%%. Quando se refere à idade, 33,4% (1.212) foram em menores de cinco anos, seguidos dos grupos $\geq 20 < 50$ anos (31,7%) e maiores de 50 anos (15,7%). Em 2014, foi reportado nas Américas um total de 3.624 casos de leishmaniose visceral e taxa de incidência de 2,42 casos por 100.000 habitantes. Dos casos reportados, 95% ocorrem no Brasil, no entanto, observa-se nos últimos três anos um incremento constante nas taxas de incidência no Paraguai, tanto quando se analisa a população exposta ao risco ou a população geral do país. Além disso, na Colômbia observa-se um aumento de três vezes mais casos em 2014 quando comparado a 2012, (OPAS 2016).

FIGURA 2 - Casos de leishmaniose visceral, segundo países com maior ocorrência de casos, Américas, 2001 - 2014.

Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais/Serviços de vigilância

TABELA 1 – Número, Proporção de casos e Incidência^{1, 2} de leishmaniose visceral segundo países, Américas, 2012 - 2014

Países	2012				2013				2014			
	Nº	%	Incid. Pop Risco ¹	Incid. Geral ²	Nº	%	Incid. Pop Risco ¹	Incid. Geral ²	Nº	%	Incid. Pop Risco ¹	Incid. Geral ²
Brasil	2.770	95,8	4,54	2,31	3.253	95,8	4,35	2,71	3.453	95,2	5,21	2,62
Paraguai	76	2,6	2,47	2,03	107	3,2	3,85	3,27	118	3,3	4,06	2,68
Venezuela	9	0,3	1,28	0,22	7	0,2	0,58	0,10	9	0,2	1,55	0,24
Colômbia	9	0,3	2,34	0,36	13	0,4	2,65	0,29	31	0,9	3,3	0,41
Argentina	24	0,8	1,13	1,06	7	0,2	0,61	0,19	11	0,3	1,75	0,96
Honduras	0	0,0	0,0	0,0	3	0,1	1,21	0,67	2	0,1	3,12	0,31
El Salvador	0	0,0	0,0	0,0	1	0,05	2,74	0,90	0	0,0	0,0	0,0
Guatemala	0	0,0	0,0	0,0	1	0,05	2,58	1,98	0	0,0	0,0	0,0
México	4	0,1	0,57	0,21	4	0,1	0,59	0,22	0	0,0	0,0	0,0
Total	2892	100,0	4,25	2,15	3.396	100,0	4,17	2,40	3.624	100,0	5,07	2,42

Fonte: SisLeish-OPS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais de Leishmanioses/ Serviços de Vigilância.

1-Incidência por 100.00 habitantes considerando a população das áreas de transmissão de LV em países e regiões.

2-Incidência por 100.00 habitantes considerando a população total dos pais com transmissão de LV. Dados disponíveis em 22 de maio de 2016

A maioria dos casos na América Latina, ocorrem no Brasil (95%), com média de 3.500 casos/ano, com media de 250 obitos por ano. A doença está presente em todas as unidades da federação brasileira mais o Distrito Federal, porém, com algumas áreas de transmissão esporádica. Apresenta transmissão autóctone em cerca de 1600 municípios, principalmente em cidades acima de 100.000 habitantes. As áreas de maior endemia encontram-se principalmente nas regiões mais carentes Nordeste(58,6%) e Norte; BRASIL, SVS-MS.2014. (FIGURAS 3 , 4, 5 e 6)

FIGURA 3 – Estratificação dos Municípios Segundo Perfil de Transmissão de LV Brasil, 2009 – 2011

Fonte: SINAN, SVS

FIGURA 4 –Casos de leishmaniose visceral no Brasil, 1980 a 2014

Fonte: SVS/MS

FIGURA 5 –Casos de leishmaniose visceral por regiões brasileiras, 2005 a 2014

Fonte: SVS/MS

Figura 6 –Taxa de Letalidade por LV, Brasil, 2005 a 2014

Fonte: SVS/M

Dados indicam que a disseminação da LV no Brasil, antes restrita às áreas rurais e pequenas cidades na região semi-árida do país, ocorreu a partir de uma epidemia que atingiu Teresina e depois São Luís, como também com os

movimentos migratórios ocorridos na década de noventa, principalmente na ocupação da região norte e a industrialização do país com a movimentação de populações da área rural para os centros urbanos em busca de melhores condições de vida. Com isso, o parasito se disseminou por todo o território nacional, atingindo grandes cidades e, também, a capital federal (CARRANZA-TAMOYO, 2010; COSTA, 2011).

Na Região Norte, com a criação do estado do Tocantins em 1988, houve aumento da incidência de LV em decorrência das modificações eco epidemiológicas, como a construção da capital, o intenso fluxo migratório e a falta de estrutura básica e sanitária, que propiciaram um ambiente adequado para a urbanização do vetor e a propagação da doença (ALECRIM 2011).

Anexo 1- Mapa do estado do Tocantins

Fonte: Google maps. 2016

O Estado do Tocantins (Anexo 1) apresenta elevado número de casos autoctones com um coeficiente de Incidência de 18,1/100.000 com 162 casos (2014) e uma taxa de letalidade 5,0%/ano (2014); (FIGURA 7); e é considerado área endêmica pelo Ministério da Saúde estando a doença presente na maioria dos seus municípios.

FIGURA 7 –Taxa de Incidência e Mortalidade de Leishmaniose Visceral Estado do Tocantins

Fonte: SINAN / SIM / IBGE NOTAS: (1) dados atualizados em julho/2015 (2) dados processados pelas áreas técnicas

2.2. Área de Estudo

O local do estudo é a cidade de Araguaína (Anexos 2,3 e 4) localizada na região Norte do Estado do Tocantins região Norte do Brasil, possuindo uma área de 4.000,416 km e com uma altitude de 227m, latitude Sul -07°11' ao sul e longitude Oeste 48°12°. Bioma: Cerrado e Amazônia (IBGE, 2014). Segundo dados do IBGE com uma população estimada de 173.183 habitantes (IBGE.2015).

Anexo 2- Cidade de Araguaína –TO. Área de desmatamento

Fonte: Prefeitura Municipal de Araguaína 2016

Anexo 3 - Cidade de Araguaína -TO. Loteamento em área de periferia

Fonte: Prefeitura Municipal de Araguaína 2016

Anexo 4 - Cidade de Araguaína – Área Urbana

Fonte: Prefeitura Municipal de Araguaína 2016

A cidade de Araguaína, segundo a Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins, pertence a Regional de Saúde denominada Médio Norte Araguaia (FIGURA 8) que abrange e é referência para 17 municípios com atendimento para uma população estimada de 281.778 habitantes e também atende pacientes procedentes de outros estados. Esta cidade desta microrregião de saúde do estado (Figura 8) é referência para tratamento de doenças tropicais (MS - Manual de Vigilância e controle da LV 2014) através do Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT), unidade de saúde da Secretária Estadual de Saúde do Estado do Tocantins.

FIGURA 8 – Regionais de Saúde do Estado do Tocantins

Fonte-SESAU-2015

Segundo os dados da Secretaria de Saúde do Estado do Tocantins, a cidade de Araguaína com 55,8% (2013) (FIGURA 9) dos casos no Tocantins, é classificada pelo Ministério da Saúde como área de transmissão intensa, ou seja $>4,4$ casos/ano (média dos últimos 5 anos) e ocupa o primeiro lugar em número de casos notificados de LV. Segundo dados do Ministério da saúde e da Secretaria de Vigilância em Saúde de janeiro de 2002 á dezembro de 2015 foram notificados 1904 casos confirmados de LV, com 120 óbitos. Os dados mostram que a maior incidência e mortalidade ocorreu nos anos de 2007, 2008 e 2009 (FIGURA 9).

FIGURA 9 –Taxa de Incidência e Mortalidade em Araguaína TO

Fonte: SINAN / SIM / IBGE NOTAS: (1) dados atualizados em julho/2015 (2) dados processados pelas áreas técnicas

A amostra é composta por 120 prontuários de pacientes com diagnóstico de Leishmaniose visceral procedentes da cidade de Araguaína e de várias cidades do Estado do Tocantins como também de outras cidades de estados vizinhos como Estado do Pará e Estado do Maranhão; que evoluíram ao óbito por calazar ou causas secundárias a complicações da LV no período de janeiro 2002 a dezembro 2015 internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (Anexo 5).

Anexo 5- Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins

Fonte: Google.com

2.3.Etiologia

2.3.1. Agente Etiológico

O agente etiológico da LV é um protozoário da família Tripanosomatidae, gênero *Leishmania*, que apresenta duas formas: uma flagelada ou promastigota, encontrada no tubo digestório do inseto vetor e outra aflagelada ou amastigota, que é intracelular obrigatória, sendo encontrada nas células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado (MARZOCHI 1994).

Na LV, duas espécies estão envolvidas com a infecção dependendo da região geográfica onde a doença ocorra: *Leishmania (Leishmania) donovani*, foi o parasito originalmente descrito, responsável pela forma visceral clássica e pela leishmaniose dérmica pós-calazar na Ásia; *Leishmania (Leishmania) infantum*. é uma espécie amplamente distribuída no Velho Mundo: Ásia, Europa e África; *Leishmania (Leishmania) Infantum*, ocorre nas Américas, sendo responsável pela LV em seres humanos e cães (DANTAS –TORRES 2006).

Anexo 6- *L. infantum*.

Protozoário causador da Leishmaniose Visceral

Fonte: Cedido Arquivo pessoal - Oliveira Iara Bucar 2012

A infecção do vetor ocorre pela ingestão, durante o repasto sanguíneo, de formas amastigotas da *Leishmania* existentes no interior dos macrófagos, presentes na derme do hospedeiro infectado. No tubo digestório do vetor, transformam-se em promastigotas, que se multiplicam e, 3 a 4 dias após o repasto

contaminante, as fêmeas do flebotomíneo tornam-se infectantes. Por ocasião de um novo repasto sanguíneo, as formas promastigotas são inoculadas no hospedeiro e são fagocitadas pelos macrófagos, retornando à forma amastigota, onde se multiplicam até rompê-los para serem fagocitadas por novos macrófagos. Desta forma, ocorre disseminação linfática para tecidos ricos em células do SFM (sistema fagocítico mononuclear), como: linfonodos, fígado, baço e medula óssea.

2.3.2. Ciclo Biológico

O ciclo biológico da *L. Infantum* é do tipo heteroxênico, envolvendo como transmissor as fêmeas de *L. longipalpis*. O inseto ao picar o vertebrado infectado, ingere com o sangue, células do sistema fagocitário mononuclear (SFM) parasitadas pelas formas amastigotas presentes no local da picada. No tubo digestório do flebotomíneo transformam-se em promastigotas, que se multiplicam e são inoculadas por ocasião de um novo repasto sanguíneo sobre um hospedeiro não infectado (ser humano ou outro reservatório). No vertebrado, são fagocitadas por células do SFM, macrófagos e neutrófilos, onde se transformam rapidamente em amastigotas, fechando assim o ciclo de transmissão (FIGURA 10). Alguns autores admitem a hipótese da transmissão entre a população canina pela ingestão de carrapatos infectados e mesmo pela mordedura, cópula, ingestão de vísceras contaminadas, porém não existem evidências sobre a importância epidemiológica destes mecanismos de transmissão para humanos ou na manutenção da enzootia. Até o momento, não foi comprovada a transmissão direta de animal para animal, de animal para pessoa ou de pessoa para pessoa na LV.

O período de incubação para seres humanos varia de 10 dias a 24 meses, sendo em média de 2 a 4 meses e, em cães, pode variar de 3 meses a 7 meses, sendo que, em alguns casos, a doença pode ocorrer anos depois da infecção. O período de transmissibilidade ocorre enquanto persistir o parasitismo na pele ou no sangue dos animais infectados. Cabe ressaltar, que a infectividade de cães para os flebotomíneos persiste mesmo se ocorrer o estabelecimento clínico desses animais. Em humanos, não existe diferença de suscetibilidade entre idade, sexo e

raça. Entretanto, a incidência da doença é maior em crianças. Só uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sinais e sintomas da doença (CDC, 2016).

FIGURA 10 - Ciclo de vida da *Leishmania* spp

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention – CDC 2015

2.3.4. Vetores

Há diferentes vetores, dependendo da espécie de *Leishmania* e região geográfica. São insetos da família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, e cerca de 30 espécies são envolvidas na transmissão da LV no mundo.

Nas Américas, a principal espécie de flebotomíneo envolvida com a transmissão da LV é a *L. longipalpis*, em praticamente todas as áreas de sua ocorrência. Os insetos desta família são pequenos e têm como características a coloração amarelada ou de cor palha e, em posição de repouso, suas asas permanecem eretas e semiabertas. Por essas características, são também conhecidos como mosquito-palha asa dura, podendo ser chamados em algumas regiões do país de birigui, cangalhinha, entre outros (MISSAWA 2006; SILVA 2007).

Anexo 7 - Vetor (*L. longipalpis*): Agente transmissor da LV.

Fonte: (Centers for Disease Control and Prevention - CDC, 2015) <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis>

O ciclo biológico do vetor se processa no ambiente terrestre e passa por 4 (quatro) fases: ovo, larva – com 4 (quatro) estágios, pupa e adulto. Desenvolvem-se em locais úmidos, sombreados e ricos em matéria orgânica. O desenvolvimento do ovo à fase adulta ocorre em cerca de 30 dias. As formas aladas abrigam-se nos mesmos locais dos criadouros e em anexos peridomiciliares, principalmente em abrigos de animais domésticos. Somente as fêmeas são hematófagas obrigatórias, pois necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos e sugam uma ampla gama de animais vertebrados de sangue quente. A atividade hematófaga, predominantemente noturna, inicia-se cerca de 1 hora após o crepúsculo. Tanto o macho quanto a fêmea tendem a não se afastar muito de seus criadouros ou locais de abrigo podendo se deslocar até cerca de 1 quilômetro, com a expressiva maioria não indo além dos 250 metros. A longevidade da fêmea é estimada, em média, em 20 dias (HOLLAND, 2002; BADARÓ, 2005; CDC, 2016).

2.3.5. Reservatórios

2.3.5.1. O cão e seu papel como reservatório doméstico da infecção

O cão doméstico (*Canis familiaris*) desempenha grande importância na epidemiologia da LV em áreas endêmicas, pois é o único reservatório doméstico

da LV (ALMEIDA 2005). Em áreas silvestres outros canídeos desempenham papel semelhante (*Cerdocyon thous* sp. e *Lycalopex vetulus* sp. (= *Dusicyon vetulus*) cachorro do mato e raposa do campo, além de outros animais já encontrados albergando *L. infantum*, como marsupiais didelfídeos. Existem também relatos indicando roedores como reservatórios da leishmaniose em áreas rurais e peri urbanas. Outros animais podem compor o cenário epidemiológico da leishmaniose em áreas endêmicas, pois, mesmo com a retirada de todos os cães soropositivos, o ciclo de transmissão da doença ainda pode existir, embora o número de casos humanos tenha diminuído. Na área urbana, o cão (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção. A enzootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. No ambiente silvestre os reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*) (FERREIRA, 2009; CDC, 2016).

2.4. Quadro Clínico e Laboratorial

O diagnóstico clínico da LV é complexo, pois a condição apresenta sintomas semelhantes às outras doenças infecto-parasitárias e contagiosas que acometem os seres humanos. O quadro clínico da doença pode variar desde assintomático até forma grave (BADARÓ et al., 1986). A forma clássica apresenta os seguintes sinais e sintomas: febre, hepatomegalia e esplenomegalia. Habitualmente a febre é o primeiro sinal da doença e está presente em todo o curso da infecção e se associa a hiporexia e ao emagrecimento (BADARÓ et al., 1986). Alguns casos também podem apresentar tosse, edema de membros inferiores, icterícia e dor abdominal. Menos comuns são diarreias e vômitos. Quando a doença ocorre de forma mais discreta ou oligossintomática, normalmente os pacientes se curam espontaneamente, sendo a sintomatologia facilmente confundida com a de outras doenças febris ou simplesmente não são diagnosticados (BADARÓ et al., 2005). Na forma clínica plenamente manifesta (período de estado), observam-se as seguintes alterações laboratoriais: (DE ARAUJO 2012; BRASIL, 2014).

- Hematológicas: hemoglobina geralmente abaixo de 10g/dl caracterizada por anemia normocítica e normocrômica, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, leucopenia e/ou plaquetopenia;

- Bioquímicas: pode haver elevação discreta das transaminases, com valores duas vezes maiores que o normal; na eletroforese de proteínas verifica-se hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia (MARZOCHI, 2006).

2.5. Aspectos Clínicos em Humanos

A LV tem manifestação espectral, caracterizando-se sob três formas clínicas distintas: Forma assintomática: Esta forma caracteriza-se por não apresentar nenhuma manifestação clínica da doença, somente diagnosticada quando da realização de inquéritos sorológicos em áreas de transmissão;

Forma oligossintomática: Esta forma caracteriza-se pela presença de alguns sinais ou sintomas da doença tais como: febre, hepatomegalia, diarreia e anemia discreta. Estes sintomas podem persistir por cerca de três a seis meses, podendo evoluir para cura clínica espontânea ou para doença plenamente manifesta em cerca de dois a 15 meses;

Forma clássica: É a doença plenamente manifesta. Nesta forma, as manifestações clínicas são bastante exacerbadas, caracterizadas por hepatoesplenomegalia volumosa, febre e comprometimento do estado geral, perda de peso progressiva, anorexia e astenia. As alterações laboratoriais mais proeminentes são: anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia e hipergamaglobulinemia. São descritos três períodos distintos:

- 1) Período inicial: Também denominado de período agudo, caracteriza-se por febre diária com duração de 15 a 21 dias e estado geral preservado; frequentemente evidencia-se hepatoesplenomegalia e anemia discretas;

- 2) Período de estado: Subsequente ao período anterior, caracteriza-se por manifestações clínicas exacerbadas, com perda de peso, febre diária, palidez cutaneomucosa importante, diarreia, anorexia, adinamia, astenia, edema de

membros inferiores, tosse, algumas vezes epistaxe e hepatoesplenomegalia pronunciada com baço maior que o fígado;

3) Período final: Caracteriza-se por hepatoesplenomegalia proeminente, com baço podendo atingir a fossa ilíaca direita, caquexia pronunciada e anemia intensa. Nesta fase, advém as principais complicações causadoras de óbitos (MARZOCHI, 2006).

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico da LV é baseado em aspectos clínicos e laboratoriais e diferentes metodologias podem ser utilizadas para o seu diagnóstico.

Atualmente, há uma variedade de técnicas, mas nenhuma apresenta 100% de sensibilidade e especificidade. O requisito básico, seguro e determinante (padrão-ouro ou gold standard) no diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral é a documentação de formas amastigotas em material obtido da punção de medula óssea ou baço (BRASIL 2010). Ainda hoje o padrão diagnóstico humano e os inquéritos caninos são realizados por meio de pesquisa das formas amastigotas no material obtido de punção de medula óssea e de vísceras (baço e fígado). A especificidade desses métodos é de 100%, mas a sensibilidade é muito variável, em torno de 60% a 85%, em punção de medula óssea (PMO), e 95% em punção esplênica. Essas duas punções são consideradas procedimentos invasivos e exigem ambientes apropriados para a coleta e profissionais capacitados como também são procedimentos de risco.

A sorologia é útil para diagnóstico de casos quando houver dificuldade em demonstrar as formas amastigotas de *Leishmania chagasi* (*infantum*).

Diversas técnicas sorológicas podem ser empregadas para diagnosticar a LV. A reação de fixação do complemento (RFC) atualmente em desuso, foi bastante realizada na década de 1930. Apresentava resultados promissores com elevada sensibilidade e especificidade; no entanto, com esse método podem ocorrer reações cruzadas em títulos baixos com a doença de Chagas, sífilis e blastomicose. (LACERDA, 2012)

Os diagnósticos sorológicos realizados através de testes imunológicos são considerados métodos indiretos e indicam somente o contato com o parasito com demonstração da presença de anticorpos anti-leishmania. A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI), utilizada a partir da década de 1960, é uma metodologia que utiliza formas promastigotas do parasito, que a limitam em termos de especificidade e reprodutibilidade, e a amostra é considerada positiva com títulos superiores a 1:80. Os antígenos mais utilizados são promastigotas fixados em lâminas e amastigotas provenientes de fígado e baço de hamsters. (DIVE, 2010).

A partir da década de 1970, surgiu a metodologia do ensaio imunoenzimático, assim como suas variações, Dot-ELISA, FastELISA e micro ELISA, entre outras, que utilizam antígenos crus ou purificados. São métodos de baixa especificidade e não devem ser utilizados como métodos de diagnóstico único. A utilização de antígenos recombinantes ou purificados, como as glicoproteínas de membrana gp 63, gp 70, gp 72 e rK39, específicas do gênero *Leishmania*, melhora a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico (GONTIJO, 2004).

2.7. Testes rápidos imunocromatográficos

Atualmente para investigação de casos suspeitos de LV utiliza-se para o diagnóstico os testes rápidos ou ensaios imunocromatográficos que representaram um avanço no diagnóstico desta patologia. O teste é de execução simples, não havendo necessidade de equipamentos laboratoriais sofisticados e estes utilizam pequeno volume de sangue ou soro, fornecendo resultado em curto tempo (30 a 60 minutos). Neste tipo de teste o antígeno é imobilizado em tiras de nitrocelulose para se ligar aos anticorpos específicos presentes nas amostras. São considerados positivos quando a linha controle e a linha teste aparecem na fita ou plataforma. (MACHADO DE ASSIS et al., 2008; CUNNINGHAM et al., 2012).

Em 2010, o MS introduziu o teste rápido Kalazar-Detect™ (InBios Internacional, Seattle, EUA) em serviços de saúde do país, porém estudos

posteriores mostraram sensibilidade em imunocompetentes variando de 72,4 a 90% e especificidade de 90,6 a 100% (CUNNINGHAM et al., 2012; MOURA et al., 2013).

Em 2014 A partir do estudo de validação do IT LEISH® produzido pela BIO-RAD Latino América S.A o MS publicou a Nota Informativa nº 29 de 2014 (CGDT/Devit/ SVS-MS) comunicando a substituição do Kalazar-Detect™ pelo IT LEISH®, visto que este teste no Brasil demonstrou valores de 92% a 93% de sensibilidade e 95,6% a 97% de especificidade resultados superiores aos observados para o Kala-zar Detect®. Portanto o IT-LEISH® é a melhor opção dentre os testes rápidos imunocromatográficos disponíveis no mercado com desempenho satisfatório (BRASIL 2014; ASSIS et al 2008; AILMEIDA, 2015).

O IT-LEISH® pode ser realizado em amostras de soro, plasma e em sangue total coletado por punção digital, não havendo necessidade de centrifugação das amostras, permitindo o uso à beira do leito hospitalar ou na atenção primária, proporcionando descentralização do diagnóstico e um resultado mais rápido (MACHADO DE ASSIS et al., 2008; BRASIL, 2014). O custo direto do Kalazar-Detect™ e do IT-LEISH® foi estimado em R\$14,85 e R\$14,63, respectivamente (MACHADO DE ASSIS et al., 2015). Desde 2015 o IT LEISH® é o teste rápido fornecido pelo MS. São recomendados, principalmente, na assistência primária à saúde, posto que são testes simples, rápidos, de fácil interpretação e com baixo custo, possibilitando redução entre o tempo de diagnóstico e o tratamento. Sempre que possível, a confirmação parasitológica da doença deve preceder o tratamento, porém, quando o diagnóstico sorológico ou parasitológico não estiver disponível ou na demora da sua liberação, o tratamento deve ser iniciado (BRASIL, 2014).

2.8. Tratamento da Leishmaniose Visceral Humana

O tratamento para LV envolve terapêutica específica e medidas adicionais, como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional. Devem ser realizados exames laboratoriais e eletrocardiográficos durante o

tratamento para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa (BRASIL, 2014).

O tratamento para LV recomendado pelo Ministério da Saúde utiliza o antimoníato de N-metil Glucamina como primeira escolha, com exceção para situações nas quais se usa a Anfotericina B, prioritariamente, em sua forma lipossomal (BRASIL, 2014, FREITAS JUNIOR, 2012, JAIN 2013).

A anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes.

A lista de indicações para utilização da anfotericina B lipossomal inclui pacientes que atendam a pelo menos um dos critérios abaixo (Brasil, 2014):

- Idade menor que 1 ano;
- Idade maior que 50 anos;
- Escore de gravidade: clínico >4 ou clínico-laboratorial >6;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência cardíaca;
- Intervalo QT corrigido maior que 450ms;
- Uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT;
- Hipersensibilidade ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- Infecção pelo HIV;
- Comorbidades que comprometem a imunidade;
- Uso de medicação imunossupressora;
- Falha terapêutica ao antimonial pentavalente ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV;
- Gestantes.

2.9. Complicações

Destacam-se otite média aguda, piodermites, infecções dos trato urinário e respiratório. Caso não haja tratamento com antimicrobianos, o paciente poderá desenvolver um quadro séptico com evolução fatal. As hemorragias são geralmente

secundárias à plaquetopenia, sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais encontradas. A hemorragia digestiva e a icterícia, quando presentes, indicam gravidade do caso. Identificar pacientes de LV com mais chance de evoluir para situações de maior gravidade e para o óbito é de fundamental importância, a fim de se adotar ações profiláticas e terapêuticas adequadas e reduzir a letalidade (ANDRADE 1990; CARAVACA 1991; KADIVAR 2000; BRASIL 2014).

2.10. Causas de Óbito

A leishmaniose visceral humana apresenta-se como enfermidade generalizada e crônica, podendo evoluir com formas assintomática; oligossintomáticas e até manifestações sistêmicas graves com evolução ao óbito. Acredita-se que as taxas de letalidade podem chegar entre 10% e 98%. Se não tratada poderá evoluir ao óbito em até 100% dos casos (BARBOSA et al., 2013). As principais complicações estão relacionadas as infecções bacterianas e aos distúrbios hematológicos e de coagulação as quais são responsáveis pelo alto índice de mortalidade verificada neste agravo. Fatores tais como retardo no diagnóstico, dificuldade de acesso ao tratamento aliados a condições clínicas desfavoráveis como desnutrição, deficiência de ferro, que afeta a imunidade podem estar relacionadas a não reposta ao tratamento com evolução desfavorável e óbito; mantendo assim taxas de mortalidade elevada principalmente em populações de países pobres (OPAS 2016; OMS 2016). Nas últimas décadas, as leishmanioses, em particular a LV, têm sido reconhecidas como uma doença oportunista em pacientes imunossuprimidos, particularmente em doentes infectados com HIV. A imunossupressão em pacientes coinfectados tem como consequências a redução na resposta terapêutica, limitações no diagnóstico, alta mortalidade e maior possibilidade de recidivas (SOUZA-GOMES et al., 2011; COTA et al., 2014). No Brasil a taxa de mortalidade encontra-se em 6,9% mantendo este padrão nos últimos anos. No estado do Tocantins, área endêmica, apresenta letalidade de 7,1%. A cidade de Araguaína local deste estudo apresenta taxa de letalidade de 2002 a 2015 período estudado em média de 7,8%.

Segundo MADALOSSO (2006) e OLIVEIRA (2010) as causas de óbito mais comuns são associadas a broncopneumonias, gastroenterites, septicemias e sangramentos graves, tais como: hemorragia digestiva alta ou baixa, insuficiência cardíaca devido à anemia grave, contribuindo para o aumento da mortalidade

Apesar dos conhecimentos prévio das principais causas imediatas de óbito, estas persistem ao longo dos anos.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Analisar casos confirmados de Leishmaniose Visceral grave CID-B55 internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT), na cidade de Araguaina-TO que evoluíram para óbito no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2015.

3.2. Específicos

- Identificar os dados epidemiológicos dos pacientes com diagnóstico confirmado de Leishmaniose Visceral que evoluíram para óbito, internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT).

- Descrever as alterações clínicas relacionadas a Leishmaniose Visceral dos pacientes.

- Analisar as variáveis epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e as relacionadas ao tratamento dos casos de Leishmaniose Visceral confirmado que evoluíram para óbito.

- Reconhecer fatores relacionados ao óbito nos pacientes com diagnóstico confirmado de Leishmaniose Visceral que evoluíram para óbito, internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT).

4. MATERIAL E MÉTODOS

Para realização deste estudo foi utilizado estudo epidemiológico retrospectivo, descritivo, observacional com orientação empírica de produção e descrição do conhecimento mediante uma estratégia de planejamento, preparação, coleta, análise e conclusão de dados. Utilizaram-se dados secundários pré-existent de mortalidade e hospitalizações, por exemplo, e primários coletados na ficha de identificação dos pacientes.

A amostra do estudo foi constituída de prontuários médicos de pacientes que evoluíram para óbito com diagnóstico de Leishmaniose Visceral (CID B55) no Hospital de Doenças Tropicais (HDT) na cidade de Araguaína no Estado do Tocantins. A realização deste estudo neste local dá-se em decorrência de a cidade de Araguaína ser considerada uma área endêmica de alta incidência de Leishmaniose Visceral segundo dados do Ministério da Saúde; assim como o HDT – Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins é a unidade de saúde da Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Tocantins referência para o tratamento de patologias infectocontagiosas na região norte do Estado do Tocantins.

4.1. Análise dos Dados

Para coleta dos dados primários e secundários foi realizada uma revisão sistemática dos prontuários médicos para preenchimento de uma planilha previamente elaborada e posterior utilização destes dados em um banco de dados digital (Excel).

Os dados relevantes extraídos:

1. Dados Epidemiológicos: dados de identificação de gênero do sujeito da pesquisa (sexo); idade; procedência: bairro, cidade, estado; zona rural ou zona urbana;
2. Informações clínicas da anamnese: queixas principais, tempo de início e de duração da doença, presença de febre; febre superior a 60 dias;
3. Hipótese diagnóstica inicial;
4. Presença de outras patologias pré-existent;

5. Exame físico presença de anemia, icterícia, presença de hepatomegalia ou esplenomegalia;
6. Exames laboratoriais: hemograma, com hemoglobina inferior a 7 gr/dl; número de plaquetas inferior a 150.000; albumina sérica inferior a 3,5 mg/dl; creatinina sérica superior a 1,2mg/dl, coagulograma com tempo de trombina superior a 12 segundos;
7. Realização de Sorologia- Imunofluorescência:1/40, 1/80; 1/160; 1/320;
8. Realização de exames de imagem: US abdominal, tomografia de abdome;
9. Realização de mielograma;
10. Dados do tratamento instituído (esquema terapêutico) e duração;
11. Complicações apresentadas no curso da patologia;
12. Principais causas do óbito descritos na Declaração de óbito (DO).

Realizou-se a descrição da ocorrência da mortalidade na LV grave, sua frequência, incidência, características, mas não houve qualquer manipulação do objeto do estudo. Também não houve comparação entre grupos de indivíduos ou populações de indivíduos que evoluíram ao óbito versus os que obtiveram a cura.

Os dados coletados foram ordenados em planilhas previamente elaboradas do Microsoft® Office Excel 2008, organizadas por ano; descritivamente em um banco de dados. Os dados bioquímicos são provenientes do primeiro exame coletado.

A análise estatística deu-se descritivamente através das medidas estatísticas: média, desvio padrão, mediana e quartis para as variáveis consideradas numéricas e de distribuições absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e foram analisados através dos testes estatísticos. Para avaliar associação significativa entre duas variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher nas situações em que a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada e para a comparação entre categorias em relação a variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Ressalta-se que a escolha do teste de Mann-Whitney foi devido à ausência de normalidade dos dados e a condição de normalidade foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 23.

Após análise estatística inicial estes dados foram apresentados em tabelas por meio de frequências absolutas, relativas, nº de casos, proporções e taxas (ASSIS *et al.*, 2008).

4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

4.2.1. Critérios de Inclusão

Todos os pacientes que evoluíram para óbito com diagnóstico de Leishmaniose Visceral CID (Código internacional de Doenças) B55 no período compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2015, internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins .

4.2.2 Critérios de Exclusão

Todos os pacientes que não evoluíram para óbito com diagnóstico de Leishmaniose Visceral CID (Código internacional de Doenças) B55 no período compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2015, internados no Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins.

4.3. Risco

Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variadas.Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os seus cuidados para minimiza-los.

A pesquisadora comprometeu-se a minimizar os riscos em seus aspectos físicos, econômicos e psicológicos que esta pesquisa poderia trazer aos sujeitos da

pesquisa, bem como, à instituição e aos seus profissionais onde foi realizada a pesquisa. Caso houvesse algum tipo de dano ao sujeito da pesquisa a pesquisadora comprometeu-se a repará-lo.

4.4. Benefício

A pesquisa possibilitou uma melhor elaboração de políticas públicas na área de saúde para combater a Leishmaniose Visceral nesta região endêmica visando sua erradicação definitiva bem como trazer benefícios a comunidade científica, acadêmica e a população em geral.

4.5. Aspectos Éticos

Por se tratar de um estudo com dados primários e secundários provenientes de prontuários médicos envolvendo seres humanos, o estudo inicial até 2010 foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical sob protocolo número 291 de conformidade com a resolução 196/96; atualmente resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP), que trata e regulamenta as Diretrizes de Normas e Pesquisa envolvendo seres humanos sendo, portanto o estudo atual, uma continuação de pesquisa, aprovado pelo CEP/FAHESA/ITPAC sob parecer número 823.307 de 07/10/2014

5. RESULTADOS

De 2002 a 2015 na cidade de Araguaína TO foram confirmados e notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação 1904 casos de leishmaniose visceral com 120 óbitos e letalidade média de 6,3%. Em 2015 apresentou Taxa de incidência de 15.55/100.000 hab e letalidade de 7,7%(SINAM/SIM /IBGE 2015) (ANEXO 8).

Na realização deste estudo foram analisados 120 prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de Leishmaniose Visceral (LV) CID-B55 procedentes da cidade de Araguaína, de outras cidades do Tocantins como também de outros estados (Pará e Maranhão) ou seja, casos autóctones e casos importados que evoluíram para óbito internados no Hospital de Doenças Tropicais (HDT)

Evolução caso	Ignorado/ Branco	Cura	Óbito	Abandono	Óbito por LV	Óbito por outra causa	Trans ferên cia	Total
2002	3	22	-	-	-	-	-	25
2003	10	23	6	-	-	-	-	39
2004	-	28	8	-	-	-	-	36
2005	1	39	6	-	-	-	-	46
2006	2	93	5	-	-	-	-	100
2007	-	248	-	-	-	-	-	248
2008	1	255	-	3	10	2	2	273
2009	3	176	-	-	18	3	17	217
2010	-	122	-	1	7	1	22	153
2011	-	247	-	-	12	1	5	265
2012	-	183	-	-	14	2	1	200
2013	2	126	-	-	10	-	2	140
2014	4	72	-	-	6	3	-	85
2015	-	70	-	1	4	2	-	77
Total	26	1704	25	5	81	14	49	1904

ANEXO 8 - LEISHMANIOSE VISCERAL - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Tocantins
Casos confirmados por Evolução caso e Ano Notificação
Município de notificação: 170210 Araguaína
Período:2002-2015

Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan

Foram estudados 120 prontuários médicos de pacientes que evoluíram a óbito de 2002 a 2015 na cidade de Araguaína –TO. A tabela 2 representa os dados

epidemiológicos referentes ao sexo e idade. Observa-se uma predominância do sexo masculino nas diversas faixas etárias.

TABELA 2 – Caracterização da população do estudo quanto ao sexo e idade em Araguaína - TO (2002 a 2015).

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
0 a 10	37	62,7	22	37,3	59	100,0
11 a 20	2	25,0	6	75,0	8	100,0
21 a 30	8	72,7	3	27,3	11	100,0
31 a 40	7	63,6	4	36,4	11	100,0
41 a 50	3	42,9	4	57,1	7	100,0
51 ou mais	16	66,7	8	33,3	24	100,0
Grupo total	73	60,8	47	39,2	120	100,0

Fonte – Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO

Em relação aos dados epidemiológicos quanto ao sexo foram registrados: sexo masculino 60,8%(73); sexo feminino 39,2% (47), faixa etária mais acometida de 0 a 10 anos 49,2%(59); > 51 anos 20% (24), com uma incidencia tambem importante na faixa etária de de 21 a 40 anos com 18,4%(22)(TABELA 2).

FIGURA 11- Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a faixa etária

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO

FIGURA 12 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o sexo.

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO

A cidade de Araguaína é referência para tratamento de doenças infecto contagiosas no norte do Estado do Tocantins. A tabela 3 mostra o local de procedência em relação ao município de origem e Estado. Observa-se que a grande maioria é procedente de Araguaína-TO mas ocorre procedência de outros municípios e estados.

TABELA 3 - Local de procedência em relação ao Estado e Município de origem, 2002 a 2015

Estado	N	%	Cidade	N	%
Tocantins	107	89%	Araguaína	49	40,8
			Colinas do Tocantins	3	2,5
			Nova Olinda	4	3,3
			Porto Nacional	3	2,5
			Tocantinópolis	4	3,3
			Wanderlândia	3	2,5
Pará	10	8,3	Conceição do Araguaia	2	1,7
			Parauapebas	2	1,7
			Piçarra	1	0,8
			Redenção	3	2,5
Maranhão	3	2,5	Carolina	2	1,7
			Riachão	1	0,8
TOTAL	120	100,0		120	100,0

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO

Local de procedência em relação ao Estado, a maioria são do Estado do Tocantins 89%(107); 8,3%(10) são do Estado do Pará; 2,5% (3) do Estado do Maranhão.

Quanto ao município de origem 40.8%(49) são de Araguaína, 3,3%(4) são de Nova Olinda e Tocantinópolis; 2,5%(3) são de Colinas do Tocantins; Porto Nacional e Wanderlândia. Por ser referência para tratamento desta patologia a cidade de Araguaína recebe pacientes de varias cidades do Estado do Tocantins e também de outros estados da região Norte do Brasil (TABELA 3).

FIGURA13 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com procedência por Estado.

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO

FIGURA 14 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com Procedência – Principais cidades da Micro região de Saúde – Médio Norte Araguaia

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO

A cidade de Araguaína é considerada área endêmica. É constituída por 142 bairros. Na tabela 4 observa-se que os casos de LV estão distribuídos por toda a cidade atingindo 49 bairros (34%).

TABELA 4 – Pacientes que evoluíram a óbito em Araguaína -TO por Bairro de procedência.

Bairro	n	%
Setor Maracanã	7	14,3%
Monte Sinai	3	6,1%
Setor Itaipu	3	6,1%
Setor Noroeste	4	8,2%
Outros (1 a 2 bairros com casos)	25	40,5%
TOTAL	49	100,0

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015.

Em relação aos bairros de procedência o maior número de casos ocorreu no bairro denominado setor Maracanã com 14,3% dos casos (7), seguido do setor Noroete 8,2%(4), Monte Sinai e Setor Itaipu 6,1%(3), bairros da periferia , pobres com infra estrutura precaria (TABELA 4) (ANEXO 9).

Anexo 9 - Mapa da cidade de Araguaína, distribuição dos casos de óbito por bairros

Fonte – Prefeitura Municipal de Araguaína/Secretaria de Planejamento(2015)
Arquivo Pessoal Sr Rhondinnelly (2017)

A leishmaniose Visceral é uma patologia que cursa com alterações clínicas sendo a febre um componente importante da história e exame físico, como também a presença de hepatoesplenomegalia. A tabela 5 informa dados sobre este sinal clínico. Mostra que a maioria dos pacientes apresenta quadro febril e com mais de 30 dias até a internação, e ao exame físico presença de hepatoesplenomegalia.

TABELA 5 – Análise dos dados clínicos e exame físico. Tempo de febre até a internação e Temperatura axilar máxima, presença de hepato e esplenomegalia dos óbitos por LV em Araguaína –TO 2002 a 2015

Variável	N	%
TOTAL	120	100,0
• Temperatura axilar máxima		
Normal (até 37,0°C)	18	15,0
Subfebril (>37,0 a 37,7°C)	10	8,3
Febre (>37,7°C)	85	70,8
Não informado	7	5,8
• Tempo de febre até a internação (dias)		
Até 10	34	28,3
11 a 20	27	22,5
21 a 30	16	13,3
Mais de 30	37	30,8
Não informado	6	5,0
• Esplenomegalia		
Sim	92	76,7
Não	9	7,5
Não informado	19	15,8
• Hepatomegalia		
Sim	92	76,7
Não	8	6,7
Não informado	20	16,7

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

A análise dos dados clínicos apresenta dados em relação a temperatura corporea com presença de febre (temperatura maior que 37,7°C) em 70,8%(85) na

maioria dos pacientes, subfebril ($>37,0$ a $37,7^{\circ}\text{C}$) em 8,3%(10), e temperatura normal em 15%(18). Quanto ao tempo de febre até a internação observa-se que a maioria 30,8%(37) apresentou mais de 30 dias de febre; até dez dias 28,3(34) de 11 a 20 dias 22,5%(27); de 21 a 30 dias 13,3%(16) e em 5%(6) este dado não foi informado. Dados do exame físico com presença de hepatomegalia e esplenomegalia 76,7% (92), sendo que em 15,8%(19) e 16,7(20) respectivamente não havia informação deste dado no prontuário (TABELA 5).

FIGURA 15 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína – TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a temperatura axilar máxima.

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 16 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína – TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o registro de dias de febre até a internação.

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 17– Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína – TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o registro de esplenomegalia.

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 18- Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com o registro de hepatomegalia

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

As alterações bioquímicas principalmente as relacionadas ao sistema hematológico são frequentes na Leishmaniose visceral e intensificam-se com a gravidade da patologia. A tabela 6 revela estas alterações. Observa-se anemia,

leucopenia, plaquetopenia, hipoalbuminemia, alterações das enzimas hepáticas presentes na maioria dos pacientes.

TABELA - 6 Resultados das análises de exames laboratoriais: Hematócrito; Hemoglobina; Plaquetas; Leucócitos e Albumina Sérica

Variável	n	%
TOTAL	120	100,0
• Hematócrito		
Menor de 15%	18	15,0
15 a 19 %	33	27,5
20 a 25 %	38	31,7
26 a 41 %	28	23,3
Não informado/Não realizado	3	2,5
• Hemoglobina		
< 7g/dl	60	50,0
7 a 9,9g/dl	45	37,5
10 a 11,9 g/dl	8	6,7
12 ou mais	3	2,5
Não informado/Não realizado	4	3,3
• Plaquetas		
<150,000 mm ³	92	76,7
150,000 mm ³ ou mais	24	20,0
Não informado/Não realizado	4	3,3
• Leucócitos		
<3500 mm ³	60	50,0
3500 a 5499 mm ³	24	20,0
5500 a 10000 mm ³	21	17,5
>10000 mm mm ³	12	10,0
Não informado/Não realizado	3	2,5
• Neutrófilos		
< 40%	30	25,0
40% a 70%	39	32,5
> 70%	21	17,5
Não informado/Não realizado	30	25,0

• **Linfócitos**

Até 20 %	22	18,3
21 a 52 %	43	35,8
Mais de 52 %	46	38,3
Não informado/Não realizado	9	7,5

• **TGO** (transaminase glutâmico oxalacética),

Até 37 UI	17	14,2
Mais de 37 UI	93	77,5
Não informado/Não realizado	10	8,3

• **TGP** (transaminase glutâmico-pirúvica)

Até 31 UI	34	28,3
Mais de 31 UI	76	63,3
Não informado/Não realizado	10	8,3

• **Albumina Sérica**

< 2,0 g/dl	22	18,3
2,0 a 2,5 g/dl	52	43,3
2,6 a 3,5 g/dl	28	23,3
> 3,5 g/dl	06	5,0
Não informado/Não realizado	12	10

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

A análise dos dados bioquímicos hematológicos demonstra que 31,7% (38) dos pacientes apresentaram hematócrito entre 20% a 25% ; 27,5%(33) entre 15% e 19%, e 15%(18) com este dado menor que 15%. A soma destes dados evidencia anemia grave na maioria dos pacientes. Em 2,5%(3) não havia esta informação no prontuario. Na variável hemoglobina observa-se que 50%(60) apresentaram este dado inferior a 7g/dl, 37,5%(45) entre 7g/dl a 9,9 g/dl. Quanto à variável número de plaquetas demonstra-se que 76,7%(92) apresentaram este dado inferior a 150.000mm³, e 20%(24) igual ou superior a 150.000mm³. Leucócitos; 50%(60) com este dado inferior a 3500 mm³ e 20%(30) entre 3500 mm³ a 5499 mm³ . O número de neutrófilos mostra 32,5%(39) entre 40% a 70% e 25%(30) pacientes com este dado inferior a 40%. O item relacionado a linfócitos mostra 38,3%(46) maior que 50%, e 35,8%(43) entre 21% a 52%. A análise das enzimas hepáticas denominadas TGO(transaminase glutâmico oxalacética), e TGP(transaminase glutâmico-

pirúvica) observa-se acima dos valores de referência em 77,5%(93) e 63,3%(76) respectivamente. A avaliação da dosagem de albumina sérica revelou 43,3% (52) entre 2,0g/dl a 2,5g/dl na maioria dos pacientes; entre 2,6g/dl e 3,5g/dl em 23,3%(28), e inferior a 2,0g/dl em 18.3%(22) (TABELA 6).

A tabela 7 mostra a análise multivariada dos dados laboratoriais encontrados nesta amostra.

TABELA 7–. Análise Multivariada dos achados laboratoriais dos óbitos por LV em Araguaína-TO de 2002 a 2015.

Variável	n	Média	Desvio padrão	Estatísticas		
				Q1	Mediana	Q3
• Hematócrito	117	21,57	6,37	17,00	20,60	25,45
• Hemoglobina	116	7,05	2,16	5,50	6,80	8,68
• Plaquetas	116	109381,90	120760,01	38000,00	68500,00	132000,00
• Leucócitos	117	4970,13	6234,82	1690,00	3300,00	5650,00
• Neutrófilos	90	51,40	23,83	32,00	50,00	70,00
• Linfócitos	111	44,73	24,45	23,00	43,00	67,00
• TGO	110	251,73	425,34	49,75	105,50	274,00
• TGP	110	121,02	175,32	26,50	58,50	130,50
• Albumina	108	2,37	0,61	2,00	2,30	2,80
• Creatinina	104	1,52	2,27	0,50	0,76	1,50

Fonte:Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína-TO no período de 2002 a 2015

Em relação a análise estatística multivariada dos dados hematológicos, hematimétricos e bioquímicos observa-se média de hematócrito de 21,57% +/- 6,37%, hemoglobina 7,0g/dl+/-5,5; plaquetas 109.361mm³+/-120.760mm³; leucócitos 4970+/-6234; Neutrófilos 51,4 %+-23,8%; Linfócitos -44,7%+-24,4%; TGO 251,7UI+/-425,3; TGP 121,0+/-175,3UI, albumina sérica de média de 2,3g/dl +/- 0,61. Creatinina sérica 1,5mg/dl+/-2,2 dados estes demonstram severidade do quadro bioquímico destes pacientes (TABELA 7).

FIGURA 19 - Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável Hemoglobina.

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 20 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável número de Plaquetas

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 21 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da variável Leucócitos

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 22– Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a análise da variável Albumina Sérica

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

A leishmaniose visceral tem uma característica febril, apresenta semelhanças na história clínica e no quadro clínico com outras patologias infecto-contagiosa. A investigação para elucidação diagnóstica requer realização de exames específicos como mielograma, sorologias e teste rápido como também exames de imagem como ultrassonografia abdominal. A tabela 8 mostra o perfil da realização e dos resultados destes exames.

TABELA 8 – Resultados da análise de exames complementares: USG abdominal, Teste rápido, Sorologia (IFI) e Mielograma

Variável	N	%
TOTAL	120	100,0
• USG Abdominal		
Sim	51	42,5
TC abdominal	1	0,8
Não realizado	68	56,7
• Teste Rápido para LV		
Positivo	15	12,5
Negativo	2	1,7
Não realizado	101	84,2
Não informado	2	1,7
• Sorologia / RIFI		
1/20	1	0,8
1/40	22	18,3
1/80	64	53,3
1/160	1	0,8
Não realizado	24	20,0
Não informado	8	6,7
• Mielograma		
Positivo	27	22,5
Negativo	12	10,0
Gânglio linfático	1	0,8
Não realizado	78	65,0
Não informado	2	1,7

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

Nos exames complementares para elucidação diagnóstica nota-se realização de exame de imagem ultrassonografia de abdome em 42,5%(51) dos pacientes na pesquisa de hepatoesplenomegalia.

Nos exames sorológicos percebe-se que 53,3%(64) apresentaram resultado 1/80 considerado reagente; 18,3%(22) resultado 1/40 não reagente, e em 20%(24) não realizado. O teste rápido foi realizado em 14,2%(17) pacientes com positividade em 88,2%(15), e 11,8%(2) negativo. A realização do exame mielograma verificou-se em 32,5%(39) com presença do parasito em 69,2%(27), e negativo em 30,2%(12) (TABELA 8).

FIGURA 23 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína- TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a realização de exame de USG (ultrassonografia de abdome) e Tomografia abdominal(TC)

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína-TO no período de 2002 a 2015.

FIGURA 24 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína- TO no período de 2002 a 2015 de acordo com a realização e análise de sorologia reação de Imunofluorescência Indireta(RIFI)

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína-TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 25 – Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com análise da realização e resultado do exame Mielograma

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

FIGURA 26 -Distribuição dos óbitos por LV na cidade de Araguaína– TO no período de 2002 a 2015 de acordo com realização e análise do Teste Rápido para LV

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

A leishmaniose visceral confirmada requer um tratamento específico. Este tratamento é liberado pelo Ministério da Saúde-programa especial da Leishmaniose mediante requerimento especial. Sabe-se que medicações usadas são drogas que podem causar efeitos colaterais graves como cardio ou nefrotoxicidade. É mandatório que após instituição do tratamento deve-se monitorar as funções cardíaca e renais. As doses são calculadas por mg/kg de acordo com orientação do MS. A tabela 9 mostra que a maioria dos pacientes recebeu a droga Glucantime de conformidade com MS. Os casos especiais receberam Anfotericina de conformidade com o protocolo do MS.

TABELA 9 – Análise Estatística do uso das drogas específicas para o tratamento Glucantime, Anfotericina B e Lipossomal.

Variável	n	Média	Estatísticas			
			Desvio padrão	Q1	Mediana	Q3
• Glucantime (Dose em ml)	43	5,98	5,23	1,73	3,65	10,00
• Glucantime (Dias)	43	5,44	3,94	2,00	4,00	9,00
• Anfotericina B (Dose - mg)	32	20,13	19,52	8,00	10,00	25,00
• Anfotericina B (Dias)	39	4,03	3,47	2,00	3,00	6,00
• Anfotericina B Lipossomal (dose mg)	25	138,68	95,00	30,00	180,00	216,00
• Anfotericina B Lipossomal (Dias)	29	3,76	2,05	2,00	4,00	5,00

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

Ao estudar-se dados relacionados ao tratamento nota-se que a droga utilizada na maioria dos pacientes 35%(43) foi o Glucantime (antimoniato de N-metilglucamina) com dose média de 5,9+/-5,3ml, seguido por Anfotericina B 32%(39) pacientes com uma dose média de 20.1+/-19,5mg; e, por fim a Anfotericina Lipossomal com 26%(29) pacientes (TABELA 9).

Sabe-se que as principais complicações clínicas da leishmaniose visceral estão relacionadas as infecções bacterianas. Nesta amostra houve uso de antibióticos em 79,2% dos pacientes. Em relação a classe destes antibióticos o mais usado foi a ceftriaxona, cefalosporina de terceira geração, em conformidade com orientações do MS. A necessidade do uso de outros antibióticos de maior espectro deu-se pela gravidade dos casos.

TABELA 10– Antibióticos utilizados no período da internação.

Variável	n	%
Ampicilina	9	7,5
Ceftriaxona	58	48,3
Cefalotina	7	5,8
Oxacilina	30	25,0
Ciprofloxacino	12	10,0
Cefepime	10	8,3
Metronidazol	13	10,8
Clindamicina	3	2,5
Ceftaxima	9	7,5
Vancomicina	6	5,0
Cefalexina	1	0,8
Amicacina	1	0,8
Garamicina	-	-
Eritromicina	-	-
Ceftazidima	3	2,5
Imipenem	2	1,7
Sulfadiazina	2	1,7
Sultametoxazol	5	4,2
BASE	120	-

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015.

Em verificação das informações quanto aos antibióticos administrados a estes pacientes nota-se uso de uma diversidade de classe medicamentosa neste item, com 48,3%(58) foi usado a ceftriaxona, 25%(30) a oxacilina, seguida por metronidazol10,8%(13) e ciprofloxacino10%(12) sendo estes os principais na amostra estudada (TABELA10).

A ocorrência de anemia na leishmaniose visceral é comum e denota gravidade. A tabela 11 mostra a necessidade do uso de transfusões sanguíneas nestes pacientes em decorrência de anemia severa. A maioria dos pacientes recebeu 2 unidades de concentrado de hemácias para correção deste distúrbio hematológico.

TABELA 11 – Números de transfusões sanguíneas

Número de unidade de hemotransfusão (unidades)	Número de pacientes	%
1	21	17,5
2	28	23,3
3	10	8,3
4	13	10,8
5	9	7,5
6	4	3,3
7	5	4,2
8	1	0,8
9	2	1,7
10	3	2,5
12	2	1,7
13	1	0,8
17	2	1,7
Não informado	19	15,8
TOTAL	120	100,0

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

Vemos no item número de transfusões administradas, que em 84,1%(101) dos pacientes houve necessidade de transfusões de concentrado de hemácias; e destes 23,3%(28) receberam 2 unidades transfusionais, 17,5% (21) uma unidade; 10,8%(13) 4 unidades. Para 15,8%(19) não houve necessidade desta terapêutica (TABELA 11).

As causas de óbito na Leishmaniose visceral estão relacionadas a processos infecciosos, distúrbios hematológicos e de coagulação. Nesta casuística segundo informações da Declaração de Óbito(DO) conforme mostra a tabela 12 a principal causa do óbito está relacionada a doença de base e processo infeccioso no caso infecção respiratória.

TABELA 12– Causas do Óbito

Variável	N	%
Calazar (LV)	33	27,5
Choque hipovolêmico	3	2,5
Sepse	16	13,3
Choque séptico	6	5,0
Parada cardiorrespiratória	10	8,3
Insuficiência de múltiplos órgãos	19	15,8
Insuficiência renal aguda	4	3,3
Hemorragia intracraniana	3	2,5
Pulmonar	5	4,2
Infecção respiratória	38	31,7
Encefalopatia hepática	5	4,2
Leishmaniose visceral	7	5,8
Pneumonia	11	9,2
Pancitopenia	4	3,3
Distúrbio hemorrágico	4	3,3
Anemia profunda	4	3,3
Distúrbio de coagulação	7	5,8
Cirrose hepática	3	2,5
Hepatite	4	3,3
Insuficiência hepática	15	12,5
Choque cardiogênico	6	5,0
CIVD	6	5,0
Outros	21	21
BASE	120	-

Fonte: Declaração de óbitos (DO) dos Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína-TO, no período de 2002 a 2015

Observa-se que a principal causa de óbito especificada na primeira causa do item A da DO – Declaração de óbito foi em decorrência de Calazar /LV 33,3% (40) e de Infecção respiratória em 31,7% (38); alterações hematológicas 21,4% (30)

sepsis e choque séptico em 18,5%(21); insuficiência de múltiplos órgãos 15,8%(19)), insuficiência hepática 12,5% (15); dos pacientes, TABELA 12).

Complicações tais como disfunção renal, cardíaca, hepática durante o curso da doenças, comorbidades ou patologias prévias que evoluem com diminuição da resposta imunológica estão relacionadas a baixa resposta ao tratamento instituído na LV e evolução ao óbito. A tabela 13 informa as principais comorbidades e complicações ocorridas nestes pacientes.

TABELA 13 – Comorbidades

Fatores de risco	N	%
Bócio	1	0,8
Hipertensão Arterial Sistêmica	8	6,7
Desnutrição	7	5,8
Diabetes	8	6,7
Hanseníase	2	1,7
Insuficiência renal crônica	4	3,3
Insuficiência renal aguda	12	10,0
Doença das chagas	1	0,8
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1	0,8
Hepatite por vírus c	1	0,8
Cirrose	1	0,8
Síndrome da Imunodeficiência Adquirida	5	4,2
Hipertrofia Prostática Benigna	1	0,8
Toxoplasmose	1	0,8
Leucemia Mieloide Aguda	1	0,8
Leishmaniose Visceral	1	0,8
Pneumonia	1	0,8
Neoplasia renal	1	0,8
Pancreatite	1	0,8
Sepse	1	0,8
Calazar	1	0,8
BASE	120	

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

Em relação as complicações verifica-se que nesta casuística 10%(12) apresentaram insuficiência renal aguda; 6,7%(8) havia informação de antecedentes Diabete Melitus; 6,7%(8); HAS, Desnutrição 5,8%(7) e 4,2%(5) Hipertrofia prostática (TABELA 13).

Na leishmaniose visceral sabe-se que o fator tempo é decisivo na evolução da doença. Quanto maior o tempo para elucidação diagnóstica e instituição do tratamento maior a chance de cura desta doença principalmente em pacientes que apresentam sinais clínicos e laboratoriais de gravidade. A tabela 14 revela dados da variável tempo em dias da internação ao diagnóstico e ao óbito.

TABELA 14 – Avaliação do tempo de internação, tempo de diagnóstico e tempo de diagnóstico ao óbito

Variável	N	%
BASE	120	-
• Tempo de internação (em dias)		
1 a 5	35	29,2
6 a 10	31	25,8
11 a 20	25	20,8
21 ou mais	14	11,7
Não informado	15	12,5
• Tempo de diagnóstico (em dias)		
1 a 2	30	25,0
3 a 5	27	22,5
6 a 10	18	15,0
Mais de 10	10	8,3
Sem diagnóstico	29	24,2
Não informado	6	5,0
• Tempo de diagnóstico ao óbito (em dias)		
1 a 2	24	20,0
3 a 5	21	17,5
6 a 10	25	20,8
Mais de 10	24	20,0
Sem diagnóstico	23	19,2
Não informado	3	2,5

Fonte: Prontuários médicos de pacientes internados que foram a óbito no Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína–TO no período de 2002 a 2015

Nota-se que em relação tempo de internação 29,2%(35) tiveram média de internação de 1 a 5 dias; 25,8%(31) média de internação de 6 a 10 dias; 20,8%(25) média de internação de 11 a 20 dias e 11,7% acima de 20 dias. Tempo de diagnóstico aos óbitos 20%(24) o diagnóstico foi realizado entre 1 a 2 dias; em 17,5%(21) entre 3 a 5 dias; em 20,8%(25) diagnóstico realizado entre 6 a 10 dias em 20,0%(24) acima de 10 dias. Em 55%(66) dos pacientes observou-se permanência 1 a 10 dias internados. Em 20, 8% o diagnóstico só foi confirmado com mais de 10 dias de internação (TABELA 14).

6. DISCUSSÃO

Este estudo compreende o período temporal compreendido entre janeiro de 2002 a dezembro de 2015, com uma amostra composta de 120 prontuários de pacientes com diagnóstico de Leishmaniose Visceral CID B55 – Sistema de Informações de Mortalidade - SIM do Ministério da Saúde do Brasil que evoluíram ao óbito na cidade de Araguaína-TO.

A leishmaniose Visceral (LV) é uma patologia que se não tratada poderá evoluir para óbito de 90% a 100% dos casos. Atualmente vem sendo considerada uma das 7 principais doenças infecto contagiosas negligenciável – (DN) do mundo e a terceira causa de óbitos por DN no Brasil, com aumento da incidência nos últimos 30 anos, tornando-se atualmente um relevante problema de saúde pública de proporções mundiais, com crescente urbanização e risco de morte para grandes populações. Os dados de mortalidade e fatores a ela relacionados são extremamente escassos e geralmente representam apenas óbitos em hospitais (DESJEUX, 2004, ALVAR,2012; MARTINS ET AL, 2014; WHO, 2014).

Vários autores relatam que a leishmaniose visceral pode atingir ambos os sexos com um predomínio no sexo masculino (DE OLIVEIRA, 2010; SENA 2015).

Entre os pacientes estudados observa-se na Tabela 2, figuras 11e 12, nas variáveis sexo e faixa etária de indivíduos que evoluíram a óbito, que 60,8% (73) do total, eram do sexo masculino e 39,2% (47 pacientes) eram do sexo feminino.

Estudos realizados no Brasil relacionado a óbito por LV são escassos. Na presente casuística estudos corroboram com os resultados encontrados e apontam semelhanças. Em Campo Grande de 55 pacientes estudados 74,55% eram do sexo masculino. Em outro estudo foram registrados 18 óbitos de um total de 158 casos confirmados sendo que destes 61,1% do sexo masculino. Em um estudo realizado no estado do Piauí 60,4% sexo masculino e 39,6% sexo feminino. (DE OLIVEIRA, 2010; COUTINHO, 2012; LEITE & ARAÚJO, 2013; SENA, 2015). Dos 188 pacientes 71,5% sexo masculino (DE OLIVEIRA, 2013).

Foi observado também em outro estudo realizado em São Paulo no ano de 2005 que evidenciou alta letalidade em maiores de 50 anos (MADALOSSO, 2005), onde, descrevem o sexo masculino como mais susceptível ao adoecimento, razão

ainda não totalmente esclarecida, postulando-se a existência de um fator hormonal ligado ao sexo ou à exposição. (COSTA, 1990; QUEIROZ, 2014).

Com relação à faixa etária dos 120 prontuários analisados 49,2% dos óbitos predominaram em indivíduos menores de 10 anos e 20% em indivíduos acima de 51 anos de idade, entretanto houve também um aumento significativo na incidência na faixa etária entre 21 a 40 anos de idade. Este resultado se mostrou diferente do resultado do estudo de OLIVEIRA, (2010) que demonstrou um resultado com predominância de óbito na faixa etária acima de 40 anos de idade. Com relação ao número de óbitos, em um estudo realizado por COUTINHO (2012), houve 1.953 óbitos decorrentes da LV no país; destes, 1.047 (53,60%) foram na região Nordeste, e 265(13,6%) no Estado do Maranhão, o que representa 25% dos óbitos por LV na Região. Araguaína é um município que se localiza na região norte do norte do país e faz divisa com o Estado do Maranhão, sendo assim, como no Estado do Maranhão serão necessárias medidas eficazes de prevenção e de controle da doença no município de Araguaína também.

Analisando a tabela 3, figuras 13 e 14 com relação à distribuição segundo local de procedência em relação ao estado e município de origem dos pacientes que evoluíram a óbito de 2002 a 2015 no HDT na cidade de Araguaína –TO, observou-se que a maioria dos pacientes 89% atendidos são procedente do Estado do Tocantins. Cerca de 10% dos pacientes são oriundos do Estado do Pará e apenas 2,55% dos pacientes eram do Maranhão.

Segundo dados do MS/SVS de 2002 a 2015 foram notificados um total de 4233 casos de leishmaniose visceral no Estado do Tocantins com 219 óbitos.

Em conformidade com dados do SINAN, 2014, o Estado do Tocantins, localizado na região Norte, apresenta um coeficiente de incidência de 10,8 casos/100.000 habitantes, com uma Taxa de Letalidade de 6%%. Dados estes que mantêm o Estado em segundo lugar em número de casos de LV na região Norte do Brasil. Em primeiro lugar encontra-se o Estado de Pará. A região Nordeste ainda mantém alta incidência com 2022 casos (58,6%) e o Estado do Maranhão o mais acometido com 530 casos no ano de 2014.

Quanto ao Município de origem, 40,8% dos pacientes eram da cidade de Araguaína; 3,3% eram de Nova Olinda e Tocantinópolis; 2,5% eram de Colinas do Tocantins, Porto Nacional e Wanderlândia (Tabela 3).

De acordo com dados da área técnica do Ministério da Saúde a cidade de Araguaína mantém-se em primeiro lugar em número de casos confirmados de leishmaniose visceral no Estado do Tocantins. Este dado pode estar correlacionado ao aumento populacional ocorrido principalmente nos últimos 10 anos o que fez necessário novas moradias e aumento das áreas de desmatamento (RIBEIRO 2010, SILVA 2013, PARTATTA 2014, OLIVEIRA, 2014). Outro fator poderá estar relacionado ao fato de Araguaína ser um centro de referência para tratamento de LV, no caso o Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (HDT), local de pesquisa deste trabalho.

A cidade de Araguaína localizada no norte do Estado do Tocantins possui 141 bairros, é a segunda maior cidade do Estado, apresentado crescimento demográfico nos últimos 10 anos de uma população de 142.00 em 2010 para 173.000 em 2015 (IBGE, 2015).

Dos 142 bairros 34% ocorreram óbitos sendo apenas 2% desses procedentes da área rural o que demonstra a urbanização desse agravo (RIBEIRO, 2010; CARDIM, 2011; DE LIMA, 2012; BARBOSA, 2013; PARTTATA, 2014; OLIVEIRA, 2014). Os bairros com maior incidência são setor Maracanã com 14,3 % (7 óbitos), Setor Noroeste 8,2% (4 óbitos) Monte Sinai e Setor Itaipu 6,1% (3 óbitos). Os setores com maior número de óbitos são bairros da periferia pobres sem saneamento básico e condições precárias de moradias (Secretaria de Planejamento Municipal de Araguaína, 2015) tabela 4.

Averiguando os dados da Tabela 5, figuras 15 e 16 observa-se que 70,8% (85 pacientes) apresentaram febre com temperatura maior que 37,7°C (85 pacientes); 8,3% (10 pacientes) apresentaram –se subfebril ($T > 37,0$ a 37,7°C) sendo que 5,8% não foi registrado temperatura. Vários estudos citam a febre como sinal de hipótese investigativa para doenças infectocontagiosa sendo a febre um dos principais sinais para investigação de LV principalmente em áreas endêmicas para esse agravo, sendo o caso do local do estudo (QUEIROZ, 2004; REY, 2005). No estudo de DE OLIVEIRA, 2013 as manifestações clínicas mais frequentes foram: febre 99,5%, esplenomegalia 98,9%, hepatomegalia 93%.

Outros dois sinais importantes no exame físico foi a presença de hepatomegalia e esplenomegalia que esteve presente em 76,7% (92) sendo esse

sinal também fator determinante de gravidade e letalidade (COUTINHO, 2008; DIONIZIO, 2011) figuras 17 e 18.

A análise dos dados bioquímicos, apresentados na Tabela 6 e 7, figuras 19, 20, 21, 22 evidencia anemia representada por hemoglobina menor que 10g/l em 87,5% (105 pacientes) que apresentaram anemia com hemoglobina entre 7 a 9,9 mg/dl sendo que 50% apresentaram anemia grave representada por uma hemoglobina < que 7 mg/dl. Quanto à variável número de plaquetas 76,7% (92) apresentaram número de plaquetas inferior a 150.000 mm³. Vinte e quatro pacientes (20%) apresentaram número de plaquetas igual ou superior a 150.000mm³. Em 3,3% dos prontuários não havia registro desta variável. Quanto à variável leucócito, 50% (60) apresentaram número de leucócitos inferior a 3.500mm³; evidenciando leucopenia graves. A hipoalbuminemia foi evidenciada em 102 pacientes (84,9%) com severidade menor que 2 g/dl em 22 pacientes (18,3%). Estes dados são corroborados por (ALVES, 2004; REY, 2005; SENA, 2015).

Os valores abaixo são de referência para exames laboratoriais: Homens, mulheres e crianças do laboratório do HDT e Hospital Regional de Araguaína, o qual foi utilizado como parâmetro para os dados dos exames bioquímicos.

	Homens	Mulheres	Crianças (0 a 2 anos)	Crianças (>2 a12)
Albumina g/dl	3,5 a 5,5	3,5 a 5,5	=	=
Creatinina mg/dl	0,7 a 1,2	0,53 a 1,0	0,24 a 0,35	0,29 a 0,48
Ht%	41 a 53	35 a 46	33 a 39	35 a 45
Hbg/dl	13,5 a 17,5	12 a 16	10,5 a 13,5	11,5 a 15,5
Leucócitos %	3500 a 10000	3500 a 10000	3500 a 10000	3500 a 10000
Linfócitos%	20 a 52	20 a 52	40 a 82	33 a 49
Neutrófilos%	40 a 70	40 a 74	30 a 64	30 a 64
PCR mg/l	< 6	<6	<6	<6
Plaquetas mm ³	150.000 a 400000	150000 a 400000	150000 a 450000	150000 a 450000
RNIsegundos	Até 2	=	=	=
TGOU/L	Até 37	Até31	=	=
TGPU/L	Até42	Até 32	=	=
TAP- %	70 a 100	=	=	=
VHSmm	Até 15	Até 17	Até 20	Ate 20

Anexo – 10 Valores laboratoriais de referência

Os dados da tabela 8, figura 24, 25, 26 elucidam os exames realizados na investigação diagnóstica. Evidenciou-se que dos 120 óbitos a maior prevalência foi de RIFI – com (53,3%) (64) com titulação positiva 1/80, segundo orientação do MS

com essa titulação já é indicado o início do tratamento, porém, 18,3% (22 pacientes) apresentaram sorologia 1/40 considerado resultado indeterminado e pelo protocolo do MS não se deve iniciar o tratamento e repetir o exame após 30 dias do resultado do primeiro exame. Quanto à avaliação do teste rápido nesta casuística foi realizado em apenas 17 pacientes com positividade de 88,25% (15) e negativo em 11,7% (2). Essa baixa quantidade de testes realizados pode ser devido ao fato de que este exame ter sido introduzido no sistema de saúde a partir de 2010. Segundo (ASSIS ET AL.; 2008), o teste rápido apresenta sensibilidade de 93% e especificidade de 97%. Os resultados deste estudo confirma a validade do teste LEISH® para o diagnóstico da LV no Brasil, corroborando com o estudo em questão.

Em consonância com a literatura vigente o exame “gold standard” para diagnóstico da LV é o mielograma, porém, no presente estudo foi evidenciada uma baixa quantidade de realização desse exame 22,5% (39 pacientes), com positividade em 22,5% (27 pacientes) e negatividade em 10% (12 pacientes). Este resultado pode estar relacionado ao fato de que a localização do estudo está em uma região geográfica, onde, existe escassez de profissionais especializados em hematologia para realização da coleta do material para o mesmo, além de ser um procedimento invasivo com risco de sangramento em consequências das alterações dos fatores de coagulação, as quais são bastante frequentes nesses pacientes. Ainda como exames complementar de imagem dos 120 óbitos, em 42,5% (51 pacientes) realizou-se exame complementar não invasivo de USG abdominal, para confirmar a presença de hepatoesplenomegalia que é um dos sinais clínico de gravidade desta doença.

Na tabela 9 evidenciou-se que a droga de escolha para o tratamento da LV na amostra estudada foi o Antimonial Pentavalente (Glucantime) usado em 35,8%, (43 pacientes); a segunda droga de escolha foi a Anfotericina B (32,5%) (39 pacientes) seguida da Lipossomal (24,16%) (29 pacientes). O tratamento de escolha segundo o protocolo do MS ainda é o Antimonial Pentavalente (Glucantime), mesmo sabendo-se dos efeitos colaterais existentes desta droga, tais como: cardiotoxicidade, nefrotoxicidade. Observa-se no também, a necessidade de serem utilizadas outras drogas: Anfotericina B e Lipossomal, podendo esse dado ser correlacionado com a gravidade dos pacientes, assim como também a doenças

ter acometido extremos de idade na maioria dos casos, como já foi discutido na tabela 1. Nos estudos de DE ALVARENGA, (2010), OLIVEIRA (2010) e BARBOSA, (2013) a primeira droga de escolha foi antimoniato-N-metil glucamina com 88,2% e 87,5% respectivamente, certificando o estudo em questão. Porém, observa-se que no referido estudo a porcentagem foi menor; com necessidade de uso da ANFO B e Lipossomal o que pode ter ocorrido devido ao grau de gravidade dos pacientes haja vista todos terem evoluído para o óbito.

Os pacientes que evoluíram a óbito além de serem submetidos a uma terapia agressiva com drogas específicas para o tratamento da LV ainda devido às complicações e gravidade também receberam antibioticoterapia endovenosa. Da amostra estudada 43,8% (58 pacientes) usaram ceftriaxona, 25% (30 pacientes) Oxacilina e 10,8% (13 pacientes) Metronidazol, para o tratamento de infecções respiratórias (31,7%) sepse (13,3%) e outras complicações explicitadas na tabela 10. Estes resultados estão de acordo com os estudos de CARVALHO, (1990); MADALASSO, (2016); De OLIVEIRA, (2010) e BARBOSA, (2013). Em conformidade com o estudo de SILVA *et al.*; (2013) dados indicam que a infecção por LV parece desenvolver adaptações crônicas sobre o sistema respiratório, resultando em volumes pulmonares significativamente diminuídos e uma tendência a padrões respiratórios restritivos. Em outro estudo no município de Montes Claros – MG os achados sugerem que altos índices de infecções respiratória em paciente com LV podem estar relacionadas com o estado imunológico dos pacientes e maior suscetibilidade a infecções hospitalares acometendo o trato respiratório. Sabe-se que a LV é uma doença previsível no ambiente comunitário se os fatores ambientais, socioeconômicos como também as medidas de controle vigentes estiverem dentro dos padrões preconizados pelos órgãos oficiais e reguladores. Dentro da unidade hospitalar existem tratamentos de suporte terapêutico e de acordo com o estudo de ÁVILA *et al.*; (2008) a fisioterapia pode ser um grande aliado na prevenção das infecções respiratórias de pacientes com LV, reduzindo a taxa de incidência de pneumonia e o tempo de internação hospitalar, como também a redução da mortalidade.

Alguns aspectos hematológicos têm sido apontados como possíveis causas de letalidade no que diz respeito aos pacientes com leishmaniose visceral. As alterações hematológicas podem ser investigadas por meio de diferentes exames,

contudo é ferramenta indispensável na confirmação da doença saber identificar tais alterações, que se reconhecidas e bem avaliadas possibilitam uma rápida terapêutica e redução da taxa de letalidade. Na Tabela 11, observa-se que os pacientes que apresentaram quadro de LV, com alterações hematológicas necessitaram de hemotransfusão em sua maioria. Dos 120 pacientes, 84,2% (101pacientes) foram transfundidos, sinalizando gravidade desses pacientes relacionadas à alteração hematológica como anemia severa intensificando o risco de óbito. Entre as alterações hematológicas presentes na série vermelha, destaca-se a anemia, de causa multifatorial, pois surge pela combinação de fatores, incluindo sequestro esplênico e destruição de eritrócitos, bloqueio de produção na medula, hemorragia, hemólise, mecanismos imunes (auto anticorpos e complexos imunes), infecções concomitantes (parasitoses intestinais comumente associadas ao quadro, entre as quais a ascaridíase e a ancilostomíase) e carência nutricional (deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12) (QUEIROZ & CORREIA 2004; DUARTE & BADARÓ, 2009; SANTANA, 2010).

A principal causa de morte na LV são complicações decorrentes de infecções, principalmente relacionadas ao trato respiratório como broncopneumonias, pneumonias evoluindo com insuficiência respiratória; complicações secundárias à anemia e distúrbio de coagulação. Na amostra analisada a principal causa de óbito especificada na primeira causa do item A da DO – Declaração de óbito foi em decorrência da doença de base calazar 33,3% (40) e infecção respiratória 31,7(38); alterações hematológicas 21,4%(30), sepsis e choque séptico em 18,5%, insuficiência hepática 12,5%(15) Insuficiência de múltiplos órgãos que equivale a 15,8% dos pacientes, tabela 12. Os dados de mortalidade e suas principais causas secundárias assim como fatores relacionados a esta, são extremamente frágeis na literatura e geralmente representam apenas os óbitos no ambiente hospitalar. Esses dados podem sugerir que mais estudos sejam realizados para uma real dimensão da causa dos óbitos no Brasil e no mundo, haja vista, existir fragilidade no preenchimento dos instrumentos de notificação DO (declaração de óbitos). Este fato pode estar relacionado a um déficit de capacitação dos profissionais que são responsáveis pelo preenchimento deste instrumento (DO) (MALAFAIA, 2010; ALVAR, 2012; NOGUEIRA, 2013) o que gera dados estatísticos incorretos.

As comorbidades e as complicações são importantes na evolução e prognóstico da LV. Neste estudo observou-se que dos 120 pacientes 10% apresentaram insuficiência renal aguda evidenciado por creatinina sérica > que 1,2mg/dl, sendo esta, um complicador para o agravo. Esta complicação renal poderá estar relacionada ao uso da droga de escolha específica para o tratamento que é nefrotóxica como também as complicações inerentes a própria patologia, tais como: alterações de coagulação, anemia severa e complicações secundárias como as infecções respiratórias, sepses e choque sépticos. Foram identificados comorbidades/fatores de risco, outros que também são relevantes para o desfecho insatisfatório da doença tais como DM, HAS, desnutrição e SIDA, tabela 13 (CARVALHO, 1990; MADALASSO, 2016; De OLIVEIRA, 2010; BARBOSA, 2013).

A Leishmaniose visceral é uma doença zoonótica de transmissão vetorial, crônica, grave, potencialmente fatal para os homens. Na evolução da LV o diagnóstico precoce é um fator importante no prognóstico e na diminuição da mortalidade destes indivíduos. Os dados encontrados com relação a estas variáveis mostram que dos 120 óbitos 29,2% tiveram média de internação de 1 a 5 dias; 25,8% média de internação de 6 a 10 dias; 20,8% média de internação de 11 a 20 dias e 11,7% acima de 20 dias de internação. Em relação ao tempo de diagnóstico aos óbitos verificou-se que em 20% o diagnóstico foi realizado entre 1 a 2 dias; em 17,5% diagnóstico realizado entre 3 a 5 dias em 20,8% diagnóstico realizado entre 6 a 10 dias e em 20,8% diagnóstico realizado acima de 10 dias. Em 55% dos pacientes observou-se que da internação ao óbito a permanência foi baixa em dias sendo em média 1 a 10 dias. Em 20,8% o diagnóstico só foi confirmado com mais de 10 dias de internação, fato esse que poderá implicar na tomada de decisão terapêutica, favorecendo um desfecho negativo e evolução para óbito desse agravo. Os 20% das pacientes que tiveram o diagnóstico para LV entre 1 a 2 dias podem estar relacionados à realização do teste rápido, porém, pela gravidade não foi possível evitar o óbito. Na atualidade para diagnóstico da LV são realizados testes sorológicos RIFI e teste rápido, com o objetivo de iniciar o tratamento o mais breve possível. Estes testes estão disponíveis na rede pública de saúde e são de fácil manuseio. Esse dado pode estar sinalizando a gravidade o qual estes pacientes chegaram à unidade hospitalar referenciada diminuindo as chances de diagnóstico e tratamento específico oportuno para LV; como também pode estar relacionado a

uma deficiência no atendimento na Atenção Primária de Saúde, onde, deveria ser feito diagnóstico precoce da doença o que modificaria a evolução para o óbito. Tabela 14 (ASSIS 2008; ROCHA, 2015; SENA, 2015).

A leishmaniose visceral é reconhecida como um problema de saúde pública principalmente nas regiões de pobreza. Nesta casuística as causas que contribuíram para o óbito são semelhantes às descritas por outros autores brasileiros e que torna-se evidente que apesar do conhecimento prévio das complicações clínicas e bioquímicas e as principais causas imediatas de óbito, estas persistem ao longo dos anos. Os resultados encontrados enfatizam a necessidade de se identificar precocemente possíveis complicações para se evitar desfecho desfavorável de pacientes acometidos por esta patologia. É essencial a manutenção e aperfeiçoamento dos programas de capacitação de profissionais desde as unidades básicas de saúde até as unidades especializadas, para o reconhecimento precoce da doença, bem como o monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes durante o tratamento desta patologia a fim de diminuir os índices de mortalidade.

É elementar e imperativo a necessidade de maior presteza e rapidez no diagnóstico clínico e laboratorial no primeiro atendimento como também mais estudos para desenvolvimento de novas drogas com menos efeitos colaterais a fim de redução das taxas de mortalidade desta doença.

7. CONCLUSÃO

1. Em relação aos dados epidemiológicos dos pacientes com diagnósticos confirmados de leishmaniose visceral que evoluíram para óbitos internados no hospital de doenças tropicais do Tocantins no período de 2002 a 2015, os dados encontrados nesta amostra confirmam maior incidência em crianças de 0 a 10 anos de idade do sexo do masculino indicando vulnerabilidade nesta faixa etária

assim como também na faixa etária acima de 50 anos, revelando maior vulnerabilidade nos extremos de idade com prevalência no sexo masculino;

2. Identificou-se que a maioria dos pacientes são procedentes da cidade de Araguaína, porém, por ser esta cidade referência para tratamento desse agravo cerca de 51% são das cidades circunvizinhas e até de outros estados; sinalizando uma urbanização da doença.
3. Das alterações Clínicas encontradas no estudo as mais relevantes foram Febre, hepatoesplenomegalia e alterações bioquímicas, anemia severa, hipoalbuminemia, plaquetopenia e leucopenia, as quais poderão ter influenciado na evolução ao óbito;
4. Considerando a variável tratamento, observou –se que a droga mais utilizada foi a Glucantime (antimoniato de N-metilglucamina) por tratar-se de uma droga altamente nefrotóxica, alguns pacientes apresentaram Insuficiência renal aguda, fator esse que sabidamente piora o prognóstico e eleva a taxa de mortalidade.
5. Diabetes, Hipertensão Arterial, Desnutrição e SIDA foram comorbidades encontradas que podem estar relacionadas à evolução desfavorável destes pacientes.
6. Dados obtidos neste trabalho poderão servir para elaboração de score de risco de prognóstico e morte conforme as características locais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, Meirielly Lima et al. Avaliação de novo teste imunocromatográfico rápido para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. 2015.
2. ALMEIDA, M. A. O.; JESUS, E. E. V.; SOUSA-ATTA, M. L. B.; ALVES, L. C.; BERNE, M. E. A.; ATTA, A. M. Clinical and serological aspects of visceral leishmaniasis in Northeast Brazilian dogs naturally infected with *Leishmaniachagasi*. **Veterinary Parasitology**. v. 127, p. 227–232, 2005.
3. ALMEIDA, Andréa Sobral de. **Identificação de áreas sob maior risco para leishmaniose visceral na cidade de Teresina, Piauí, Brasil**. 2011. Tese de

Doutorado. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social.

4. ALECRIM, Wilson Duarte. "Doenças tropicais e o desenvolvimento da Amazônia." **Revista de Patologia Tropical** 30.2 (2011): 143-152.
5. ALVAR, Jorge et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloSone*, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.
6. ALVARENGA, Daniel Gomes de et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. 2010.
7. ALVES, Waneska Alexandra. Leishmaniose visceral americana: situação atual no Brasil. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 6, n. 71, p. 25-29, 2009.
8. ALVES, J.G. & CORREIA, J.B. - Leishmaniose visceral: características clínicas e epidemiológicas de crianças em uma zona endêmica. **J. Pediat. (Rio de j)**, **80: 141 - 146 2004.**
9. ANDRADE, Thrcisio M.; CARVALHO, Edgar M.; ROCHA, Heonir. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **Journalofinfectiousdiseases**, v. 162, n. 6, p. 1354-1359, 1990.
10. ASSIS, Tália Santana Machado de et al. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana/Validationoftherapidimmunochromatographicictest IT-LEISH® for thediagnosisofhuman visceral leishmaniasis. 2008.
11. BADARÓ, R.; Duarte, M.I.S. Leishmaniose Visceral (Calazar). Em: Foccacia, R. (Ed.) Tratado de Infectologia. 3. ed. São Paulo: Atheneu, p. 1559-1588, 2005.
12. BARBOSA, Isabelle Ribeiro. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 3, n. 1, p. 17-21, 2013.
13. BELO, V. S., et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 8 (7): 2014.
14. BEVILACQUA, Paula Dias et al. Leishmaniose visceral; história jornalística de uma epidemia em Belo Horizonte, Brasil. **Interface Comun Saúde Educ**, v. 4, p. 83-102, 2000.
15. BORGES BKA. Fatores de risco para leishmaniose visceral em Belo Horizonte. Dissertação de Mestrado (Escola de Veterinária. Universidade Federal de Minas Gerais) Belo Horizonte. 2006. 104 p.

16. BOTELHO, A. C.; Natal, D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2009, 42 (5), p. 503-508
17. BOTELHO, Andrea Cristina Alpoimet al. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 503-508, 2009.
18. BRAGA, A. S. C. Fatores associados à evolução clínica da leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005. **Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**, 2007.
19. BRASIL. Distrito Federal. Secretaria do Estado de Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Informativo Epidemiológico das Leishmanioses no DF. Ano 07, nº 3. Julho de 2015. Disponível em <http://www.saude.df.gov.br/images/Leishmania>.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde - Sistema de informação de Agravos e Notificação – SINAN. Disponível em: www.saude.gov.br/sinanweb.
22. CALDAS, Arlene JM et al. Infecção por Leishmania (Leishmania) chagasi em crianças de uma área endêmica de leishmaniose visceral americana na Ilha de São Luis-MA, Brasil. **Ver SocBrasMedTrop**, v. 34, n. 5, p. 445-450, 2001.
23. CARAVACA, F. et al. Acute renal failure in visceral leishmaniasis. **American journal of nephrology**, v. 11, n. 4, p. 350-352, 1991.
24. CARDIM, Marisa Furtado Moziniet al. Introdução e expansão da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo, 1999-2011. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 691-700, 2013.
25. CARVALHO SF et al. Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 68: 321-324, 2003.
26. CARRANZA-TAMAYO, César Omar et al. Autochthonous visceral leishmaniasis in Brasília, Federal District, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 396-399, 2010.
27. COSTA, Carlos Henrique Nery. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2959-2963, 2008.

28. COSTA, Jackson Mauricio Lopes et al. Epidemiologia das leishmanioses no Brasil. 2005.
29. COTA, GF. et al. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 4, p. e2816, 2014.
30. COUTINHO, Alan Cássio Carvalho; Silva, Elza Lima da; Caldas, Arlene de Jesus Mendes. Análise Dos Casos E Óbitos Por Leishmaniose Visceral No Estado Do Maranhão, No Período De 2000 A 2008 / Cases And Deaths By Visceral Leshmaniasis In The StateOf Maranhão, From 2000 To 2008. **Revista de Pesquisa em Saúde**. UFMA V. 13, n.1(2012).
31. CUNNINGHAM VJ et al. A global comparative evaluation of commercial immunochromatographic rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Clinical infectious diseases*. 55 (10): 1312-1319, 2012.
32. DANTAS-TORRES, Filipe. Leishmaniainfantum versus Leishmaniachagasi: do not forget the law of priority. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 1, p. 117-118, 2006.
33. DANTAS-TORRES, Filipe; BRANDAO-FILHO, Sinval Pinto. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 151-156, June 2006.
34. DAVIES, Clive R.; KAYE, Paul; SUNDAR, Simon L. Croft Shyam. Leishmaniasis: new approaches to disease control. **British Medical Journal**, v. 326, n. 7385, p. 377, 2003.
35. DIVE/SES/SC. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Laboratório Central de Saúde Pública – LACEN/SES/SC. Protocolo de vigilância Epidemiológica, manejo Clínico e aspectos Laboratoriais para Leishmaniose visceral. VERSÃO I. Santa Catarina, 2010.
36. DE ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 2, p. e1511, 2012.
37. DE MELO, Edson Carvalho; Carlos Magno Castelo Branco. Challenges in the therapy of visceral leishmaniasis in Brazil: a public health perspective. **Journal of tropical medicine**, v. 2013, 2013.
38. DE OLIVEIRA GÓESI, Marco Aurélio; DE MELO II, Cláudia Moura; JERALDO II, Verônica de Lourdes Sierpe. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 2, p. 298-307, 2012.

39. DE-OLIVEIRA, Janaina Michelle et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **RevSocBrasMedTrop**, v. 43, p. 188-193, 2010.
40. DESJEUX, p. - O aumento de fatores de risco para Leishmaniose em todo o mundo. Roy Trans. **Soc. trop. MED. Hyg.** 95: 239-243, de 2001.
41. DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparativeimmunology, microbiologyandinfectiousdiseases**, v. 27, n. 5, p. 305-318, 2004.
42. DIONÍSIO, Maria Teresa, et al. "Leishmaniose visceral: experiência de um centro pediátrico de referência 1990-2009." Acta Médica Portuguesa 24.3 (2011): 399-404.
43. DOS SANTOS, SORAYA OLIVEIRA et al. Incrimination of Lutzomyiacruzi as a vector of American visceral leishmaniasis. **Medical and veterinary entomology**, v. 12, n. 3, p. 315-317, 1998.
44. DRUMOND, Karina Oliveira; COSTA, Francisco Assis Lima. Forty years of visceral leishmaniasis in the State of Piauí: a review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 1, p. 3-11, 2011.
45. FERREIRA, Marília Gabriele Prado Albuquerque et al. Potential role for dog fleas in the cycle of Leishmania spp. **Veterinary parasitology**, v. 165, n. 1, p. 150-154, 2009.
46. FREITAS-JUNIOR, Lucio H. et al. Visceral leishmaniasis treatment: what do we have, what do we need and how to deliver it?. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 2, p. 11-19, 2012.
47. GLÓRIA, Mary Ruth Batista. Leishmaniose visceral: situação epidemiológica e distribuição espacial, município de Palmas, Tocantins. 2006.
48. GÓES, Marco Aurélio Oliveira; JERALDO, Verônica de Lourdes Sierpe; OLIVEIRA, Alex Santana. Urbanização da leishmaniose visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 31, p. 119-126, 2013.
49. GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.
50. GRIMALDI; J. G.; TESH, R. B.; McMahon-PRATT; D. A review of geographical distribution and epidemiology of leishmaniosis in the New World. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**, Cleveland, v.41, n.6; p 687-725, 1989.
51. GUIMARÃES, Iraci Gonçalves; DE ALMEIDA, Aline Evangelista. A produção científica brasileira, na última década, sobre a mortalidade de idosos por

- calazar. **Gestão e Saúde**, Brasília, DF. Brasil, v. 2, n. 1, p. 218-230, out. 2011. ISSN 1982-4785.
52. HOLLAND, C. et al. Ciclo da Leishmaniachagasi. Disponível em :<<http://vet.uga.ed/upp/nap/Brasil2002/leishmania/>>.
53. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Endereço eletrônico: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=170210>. 2014. Acesso em: março/2016.
54. JAIN, Keerti; JAIN, Narendra K. Novel therapeutic strategies for treatment of visceral leishmaniasis. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23, p. 1272-1281, 2013.
55. KADIVAR, M. R. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. 2000.
56. LACERDA, H. G. Determinantes envolvidos na resposta imune celular humana à infecção por *Leishmania infantum* chagasi. Tese de Doutorado Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 188f., 2012
57. LEMOS, Elenice Moreira et al. Avaliação do teste rápido utilizando o antígeno recombinante K39 no diagnóstico da leishmaniose visceral no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 36-38, 2003.
58. LEITE, Alexandro Iris; ARAÚJO, Luciane Barreto. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. 2013.
59. LISBOA, José et al. Determinantes Letais Contribuintes para Óbitos por Leishmaniose Visceral (pp. 358-363). **Revista da Estatística da Universidade Federal de Ouro Preto**, v. 3, n. 3, 2014.
60. LUZ, M.P. et al. A urbanização da leishmaniose e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba**, v.34, n.3; p.249-254, 2001.
61. MACHADO, Tâmara Oliveira et al. Species diversity of sandflies (Diptera: Psychodidae) during different seasons and in different environments in the district of Taquaruçú, state of Tocantins, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 7, p. 955-959, Nov. 2012
62. MADALOSSO, Geraldine. **Leishmaniose visceral humana no Estado de São Paulo e fatores associados à letalidade, 1999 a 2005. 2006.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia.

63. MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira et al. Análise dos registros de leishmaniose visceral pelo método de captura-recaptura. **Rev Saúde Pública**. 2007;41(6):931-7 2007.
64. MALAFAIA, Guilherme. Leishmaniose visceral e desnutrição: uma relação ainda muito negligenciada. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 4, p. 478-9, 2010.
65. MARCONDES, Mary; ROSSI, Claudio Nazaretian. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, p. 341-352, 2013.
66. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Secretaria de Vigilância em Saúde. 1ª edição. 5ª reimpressão. Brasília, 2014.
67. MARTINS-MELO, Francisco Rogerlândio et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoSOne**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.
68. MARZOCHI; M.C.A.; MARZOCHI; K.B.F.; CARVALHO; R. W. Visceral leishmaniosis in Rio de Janeiro. *Parasitology Today*; Amsterdam; v.10, p.34-37, 1994.
69. MOURA AS et al. Performance of a rapid diagnostic test for the detection of visceral leishmaniasis in a large urban setting. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 46(5):589-93, 2013.
70. MISSAWA, Nanci Akemi; LIMA, Giovana Belém Moreira. Spatial distribution of *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) and *Lutzomyia cruzi* (Mangabeira, 1938) in the state of Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 4, p. 337-340, 2006.
71. Nogueira, Geralda Andrade. "CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS ASSOCIADAS À OCORRÊNCIA DA LEISHMANIOSE NO ESTADO DE MINAS GERAIS, BRASIL (2007-2011)." **Acervo da Iniciação Científica (2013)**.
72. OLIVEIRA, Iara Brito Bucar. Aspectos Epidemiológicos e Ambientais da Leishmaniose Visceral em Menores de 15 Anos, no período de 2007 a 2012, no município de Araguaína, Tocantins, Brasil.
73. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - relatório do grupo de trabalho científico sobre Leishmaniose. Genebra, a OMS/TDR/GTP, 2004.
74. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE - OPAS/OMS. Informe Epidemiológico das Américas. Informe Leishmanioses Numero 04, Junho 2016. Disponível em: <http://new.paho.org/Leishmaniasis>.

75. ORTIZ, Rafael Carneiro; ANVERSA, Laís. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 97-104, 2015.
76. QUEIROZ, Márcia J. A.; ALVES, João G. B.; CORREIA, Jailson B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 80, n. 2, abr. 2004.
77. PARTATA, Anette Kelsei. **Epidemiologia da leishmaniose visceral humana em Araguaína (TO) e o diagnóstico sorológico da doença**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2010. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear – Aplicações Energéticas e Nucleares). Instituto de Pesquisa Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo-USP.
78. PASTORINO, Antonio C. et al. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. **Jornal de pediatria**, v. 78, n. 2, p. 120-127, 2002.
79. PEDROSA, Célia Maria Silva; ROCHA, Eliana Maria Mauricio da. Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in Alagoas, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 4, p. 300-304, 2004.
80. PERUHYPE-MAGALHÃES, Vanessa; MACHADO-DE-ASSIS, Tália Santana; RABELLO, Ana. Use of the Kala-Azar Detect® and IT-LEISH® rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 7, p. 951-952, 2012.
81. QUEIROZ, Márcia JA; ALVES, João GB; CORREIA, Jailson B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **J Pediatr**, v. 80, n. 2, p. 141-6, 2004.
82. REY, L.C.; MARTINS, C.V.; RIBEIRO, H.B. & LIMA, A.A. - Leishmaniose visceral (kala-azar) em crianças hospitalizadas provenientes de uma zona endêmica. **j. Pediatr. (Rio de j.)**. 81: 73-78, 2005
83. RIBEIRO, Rosângela do Socorro Pereira. **Incidência e epidemiologia da leishmaniose visceral no norte do Tocantins**. 2010. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear - Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, University of São Paulo, São Paulo, 2010.
84. ROMERO, Gustavo AS; BOELAERT, Marleen. Control of visceral leishmaniasis in Latin America—a systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 1, p. e 584, 2010.
85. SANTANA, Jacira Sá et al. Condições sócio econômicas, estado nutricional e consumo alimentar de crianças com leishmaniose visceral atendidas em serviço público de saúde da cidade de São Luís, Maranhão, Brasil. **Cadernos de Pesquisa**, v. 16, n. 2, 2010.

86. SENA, Ingrid Virgínia de Oliveira. Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral em hospital público de referência no estado do Piauí. 2015.
87. Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiuza 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.
88. SILVA, Elaine Araujo; ANDREOTTI, Renato; HONER, Michael Robin. Comportamento de *Lutzomyia longipalpis*, vetor principal da leishmaniose visceral americana, em Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 40, n. 4, p. 420-425, 2007.
89. SILVA, Antonio Rafael da et al. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba**, v. 41, n. 4, ago.2008.
90. SILVA, Marivaldo Cavalcante da. **Leishmaniose Visceral: fatores determinantes e condicionantes de uma epidemia anunciada em Araguaína -TO**. 2013. Tese de Doutorado.
91. SOUSAI, Valéria Régia Franco. Prevalência e epidemiologia da leishmaniose visceral em cães e humanos, na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Ciência Rural**, v. 40, n. 7, 2010.
92. SOUSA-GOMES ML et al. Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 20(4):519-26, 2011.
93. VALE, Marcus Raimundo; CAVALCANTE, Ítalo José Mesquita. Aspectosepidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. 2014.
94. WERNECK, Guilherme L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 644-645, Apr. 2010.
95. WERNECK, Guilherme Loureiro; HASSELMANN, Maria Helena; GOUVÊA, Thaise Gasser. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 16, n. 1, p. 39-62, 2011.
96. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases 2015. World Health Organization, 2015.
97. XAVIER-GOMES, Ludmila Mourão et al. Clinical and epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in children hospitalized at a reference university hospital in the north of Minas Gerais, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 12, n. 4, p. 549-555, 2009.