

ROSÂNGELA SILVA RIGO

**NEFROPATIAS ASSOCIADAS À LEISHMANIOSE VISCERAL (CALAZAR) E
AO SEU TRATAMENTO**

**CAMPO GRANDE
2007**

ROSÂNGELA SILVA RIGO

**NEFROPATIAS ASSOCIADAS À LEISHMANIOSE VISCERAL (CALAZAR) E
AO SEU TRATAMENTO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Michael Robin Honer.

**CAMPO GRANDE
2007**

ROSÂNGELA SILVA RIGO

**NEFROPATIAS ASSOCIADAS À LEISHMANIOSE VISCERAL (CALAZAR) E
AO SEU TRATAMENTO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre. Aprovada com conceito A, pela Banca Examinadora formada pelos professores:

Prof. Dr. Michael Robin Honer
Mestrado e Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na
Região Centro-Oeste – UFMS – Presidente

Prof^ª. Dr^ª. Ana Lúcia Lyrio de Oliveira
Curso de Medicina – UNIDERP – Titular

Prof. Dr. Cristiano Marcelo Espínola Carvalho
Mestrado em Biotecnologia – UCDB – Titular

Prof. Dr. Petr Melnikov
Mestrado e Doutorado em Saúde e Desenvolvimento na
Região Centro-Oeste – UFMS – Suplente

Campo Grande, MS, 01 de outubro de 2007.

À Larissa, minha filha querida, por ser a maior
razão de minha vida.

Ao Leonardo, meu companheiro e amigo de
valores, de fé e do coração.

Agradeço ao Prof. Honer pela dedicação, sabedoria e paciência durante a execução deste trabalho.

Aos servidores responsáveis pelo Serviço de Arquivo Médico, que sempre solícitos atenderam meus pedidos, agilizando a coleta dos dados.

A todos que participaram de forma direta ou indireta na execução deste trabalho, aos quais peço desculpas por não citá-los nominalmente. E, como em tudo o que faço em minha vida, a gratidão a Deus por guiar todos meus passos.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE TABELAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUÇÃO.....	11
1. Fundamentos teóricos.....	12
1.1 Aspectos epidemiológicos.....	12
1.2 Agente etiológico.....	16
1.3 Vetor.....	17
1.4 Transmissão.....	18
1.5 Imunopatogenia.....	19
1.6 Acometimento renal na leishmaniose.....	20
2. OBJETIVO.....	22
3. METODOLOGIA.....	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
ARTIGO I – Acometimento renal na leishmaniose visceral e seu tratamento: relato de caso.....	25
Resumo.....	26
Abstract.....	26
Introdução.....	27
Relato do caso.....	27
Discussão.....	28
Referências.....	29
ARTIGO II – Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais.....	32
Resumo.....	33
Abstract.....	33
Introdução.....	34
Material e Método.....	34
Resultados.....	35
Discussão.....	40
Referências bibliográficas.....	44
CONCLUSÃO.....	47

	Pág.
RECOMENDAÇÕES.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, por faixa etária, com local de residência em Mato Grosso do Sul e Campo Grande, 2001 a 2006.....	14
Tabela 2 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, por sexo e evolução do caso, com local de residência em Mato Grosso do Sul e Campo Grande, 2001 a 2006.....	15
Tabela 3 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, diagnosticados por exame parasitológico e/ou imunológico, com local de residência em Mato Grosso do Sul e Campo Grande, 2001 a 2006.....	16
ARTIGO II – Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais	
Tabela 1 – Distribuição por sexo e faixa etária dos casos confirmados de leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.....	36
Tabela 2 – Principais queixas e sintomas identificados na admissão dos 163 pacientes com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.....	37
Tabela 3 – Principais alterações nos exames laboratoriais de admissão dos adultos (76) com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.....	38
Tabela 4 – Principais alterações nos exames laboratoriais de admissão das crianças (87) com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.....	39
Tabela 5 – Comportamento da creatinina sérica no pós-tratamento, quando da presença de proteinúria e/ou creatinina sérica elevada, na admissão; e com o uso de anfotericina B, em adultos com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.....	40

RESUMO

Com o objetivo de melhor entendimento das alterações clínico-laboratoriais da Leishmaniose Visceral Americana, e posterior uso deste no manejo clínico desta doença; analisou-se os dados dos prontuários de 163 pacientes, tratados no Hospital Universitário/UFMS, entre 1999 e 2005. A faixa etária de 0 a 9 anos representou 53,2% dos casos. Os registros de sinais e sintomas, na admissão, tiveram pequenas diferenças comparando-se adultos e crianças. Diferenças também foram observadas nos dados laboratoriais séricos de uréia, creatinina, amilase, lipase, fosfatase alcalina, TGO, TGP. Pacientes com creatinina sérica elevada e/ou presença de proteinúria, e o uso de anfotericina B no tratamento, tiveram, respectivamente, 5,8 – 9,6 – 12,0 e 40,0 vezes mais chances de manter o nível elevado da creatinina sérica no pós-tratamento, marcador indicativo de comprometimento da função renal.

Palavras chave: Leishmaniose Visceral Americana. Aspectos clínico-laboratoriais. Função renal.

ABSTRACT

To better understand the clinical and laboratory alterations caused by visceral leishmaniasis and the subsequent employment of clinical management of the disease, the records were analyzed of 163 patients treated between 1999 and 2005 at the University Hospital, UFMS, Mato Grosso State, Brazil. The 0 to 9 year age-group represented 53.2% of all cases. The clinical signs and symptoms registered at admission showed small differences between adults and children and differences were also observed in the laboratory data of serum levels of urea, creatin, amylase, lipase, alkaline phosphate, ALT and AST. Patients with elevated creatin levels and/or proteinuria, and those treated with amphoteroicin B, were seen to have 5.8, 9.6, 12 and 40 times the probability of maintaining high serum levels of creatin after treatment, indicating an impaired renal function.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Clinical and laboratory aspects, Renal function.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral ou calazar é uma doença causada por um protozoário, pertencente à ordem *Kinetoplastidae*, família *Tripanosomatidae* e gênero *Leishmania*. No Velho Mundo as espécies responsáveis são a *L.donovani* e *L. infantum*, no Novo Mundo é a espécie *L. chagasi*. A *Leishmania sp.* é um protozoário intracelular com parasitismo intenso das células do sistema retículo endotelial. Tem como manifestações clínicas: emagrecimento, febre, palidez, hemorragias, edema, hepatomegalia, esplenomegalia linfadenomegalia e pancitopenia¹.

Estudos têm demonstrado a presença de glomerulonefrites do tipo mesangial e membranoproliferativa focal e difusa. Estas alterações são responsáveis pela ocorrência de proteinúria, alterações do sedimento urinário e perda da função renal. Além disso, os medicamentos usadas no tratamento do calazar também são nefrotóxicos. Portanto, é de suma importância uma avaliação renal e o acompanhamento da sua função quando for diagnosticado leishmaniose, assim como o ajuste de dosagem desses medicamentos para que se possa evitar maiores lesões em rins já comprometidos pela própria doença.

1 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.1 Aspectos Epidemiológicos

A leishmaniose visceral tem uma distribuição cosmopolita, ocorrendo na Ásia, Europa, Oriente Médio, África e nas Américas. Na América Latina, onde é denominada leishmaniose visceral americana (LVA) ou calazar neo-tropical, já foi descrita em 12 países sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil¹.

O primeiro registro da doença no Brasil ocorreu em 1913, quando Migone, no Paraguai, descreveu o primeiro caso em material de necropsia de um paciente vindo de Boa Esperança, Mato Grosso².

Desde então, a transmissão da doença vem sendo descrita em vários municípios, de todas as regiões do Brasil, exceto na região Sul. Na década de 90, aproximadamente 90% dos casos notificados de leishmaniose visceral ocorriam na região Nordeste do País. A medida que a doença se expandiu para outras regiões a situação vem se modificando. No período de 2000 a 2002, a região Nordeste reduziu a sua participação para 70% dos casos no País. A doença tem apresentado mudanças importantes no padrão de transmissão: inicialmente predominaram as características de ambientes rurais e periurbanos, mas mais recentemente surgiu em centros urbanos como Rio de Janeiro, RJ; Belo Horizonte, MG; Araçatuba, SP; Palmas, TO; Três Lagoas, Corumbá e Campo Grande, MS. Atualmente, no Brasil, está registrada em 19 Unidades da Federação, com aproximadamente 1.600 municípios apresentando transmissão autóctone¹.

O envolvimento do cão doméstico, no ciclo de transmissão, foi sugerido pela primeira vez por Nicole e Comte na Tunísia, em 1908. No Brasil, o primeiro caso de leishmaniose visceral canina foi relatado no Estado do Ceará, por Chagas, em 1938. Mais tarde, em 1951, Daene confirmou o papel do cão como reservatório. No Mato Grosso do Sul, a partir da década de 80, o calazar canino começou a ser relatado no município de Corumbá, o desenvolvimento de outros estudos relatam também a infecção de canídeos silvestres pela *L. chagasi*³.

As estratégias de controle, centradas e dirigidas verticalmente para o controle do reservatório canino – inquérito sorológico canino e eutanásia de cães sororreagentes, bem como a aplicação de inseticidas, diagnóstico e tratamento dos casos registrados, quando realizadas de forma isolada não apresentam efetividade para redução da incidência da doença. Com isso, é necessário adotar nova estratégia baseada em melhor

definição de áreas de transmissão ou risco, realizarem as ações de controle de forma integrada considerando a estratificação epidemiológica do local, para que possam ser efetivas¹.

Por ser uma doença de notificação compulsória e com características clínicas de evolução grave, o diagnóstico deve ser feito o mais precocemente possível. O diagnóstico é feito através de exames sorológicos (Reação de Imunofluorescência Indireta – RIFI ou *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* – ELISA) ou pela Intradermorreação de Montenegro Reativa (IDRM).

Os títulos de anticorpos podem permanecer positivos por um longo período. Os pacientes que apresentam cura clínica ou aqueles com leishmaniose tegumentar podem apresentar reatividade aos exames sorológicos e a intradermorreação de Montenegro¹.

As complicações mais frequentes da leishmaniose visceral são de natureza bacteriana: otite média aguda, piodermites, infecções do trato urinário e respiratório. Estas infecções não tratadas corretamente poderão desenvolver quadro séptico de evolução fatal.

As drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose visceral são: os **antimoniais pentavalentes**, que inibem seletivamente as enzimas glicolíticas da via oxidativa dos ácidos graxos do parasito levando-o a morte; a **aminosidina**, um aminoglicosídeo que inibe a função ribossômica normal e causa a produção de proteínas anormais, mas é nefrotóxico e ototóxico; a **anfotericina B**, que atua de forma irreversível ligando-se ao ergosterol, componente da membrana celular do parasito, causando ruptura da parede celular e a morte do parasito, é altamente nefrotóxica; e o **alopurinol**, que é um análogo da hipoxantina, atua incorporando-se ao RNA do parasito alterando a síntese de proteínas induzindo a formação de proteínas anormais, mas como os mamíferos são capazes de sintetizar purinas, são de baixa toxicidade para os mesmos⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América relataram o surgimento de resistência primária do parasito ao uso do antimonial, principalmente em países da África e Índia¹.

No município de Campo Grande o primeiro diagnóstico de cão positivo para leishmaniose visceral foi em 1995, um animal procedente de Corumbá. Em 1998, foram identificados 2 cães positivos, um proveniente de Aquidauana e o outro foi considerado como primeiro caso autóctone. Neste mesmo ano foram realizados os primeiros inquéritos epidemiológicos em cães com uma prevalência de 2,5%. Em 2002, o índice de positividade canina estava em 9,5%, com casos ocorrendo em todas as regiões da

cidade de Campo Grande, inclusive na área central. Neste mesmo ano ocorreram os primeiros casos humanos autóctones do município (Centro de Controle de Zoonoses/Campo Grande, MS).

Tabela 1 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, por faixa etária, com local de residência em Mato Grosso do Sul e Campo Grande, 2001 a 2006.

Faixa etária	Ano						Total
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Mato Grosso do Sul							
< 1 ano	10	19	12	19	23	17	100
1 a 4 anos	31	46	45	54	48	48	272
5 a 9 anos	12	17	15	25	25	19	113
10 a 14 anos	4	15	15	6	14	9	63
15 a 19 anos	10	18	14	8	8	9	67
20 a 39 anos	12	37	40	55	56	57	257
40 a 59 anos	9	20	35	52	43	42	201
60 a 64 anos	5	2	6	2	9	6	30
65 a 69 anos	0	4	4	6	5	6	25
70 a 79 anos	0	5	4	5	3	7	24
80 e + anos	1	2	0	3	4	3	13
Total	94	185	190	235	238	223	1.165
Campo Grande							
< 1 ano	0	0	2	9	13	10	34
1 a 4 anos	6	7	25	31	27	28	124
5 a 9 anos	1	2	8	18	21	13	63
10 a 14 anos	0	4	8	3	11	5	31
15 a 19 anos	2	1	10	5	7	6	31
20 a 39 anos	1	5	17	32	39	40	134
40 a 59 anos	0	2	17	22	23	25	89
60 a 64 anos	1	0	3	2	6	4	16
65 a 69 anos	0	1	2	4	2	4	13
70 a 79 anos	0	0	3	4	1	4	12
80 e + anos	0	0	0	0	4	3	7
Total	11	22	95	130	154	142	554

Fonte: SINAN/SVS/MS.

Como se pode perceber há algumas discordâncias entre os dados obtidos localmente e os dados de divulgados oficialmente, Tabela 1. Mas a questão reside na metodologia de resgate dos dados, ou seja, quando se considera o primeiro caso autóctone de Campo Grande em 2002 leva-se em consideração o local provável de infecção e não o de residência do paciente, como são considerados os casos nos documentos oficiais.

Tabela 2 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, por sexo e evolução do caso, com local de residência em Mato Grosso do Sul e Campo Grande, 2001 a 2006.

Faixa etária	Ano						Total
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Mato Grosso do Sul – sexo							
Masculino	56	115	118	131	156	162	738
Feminino	38	70	72	104	82	61	427
Total	94	185	190	235	238	223	1.165
Mato Grosso do Sul – evolução do caso							
Cura	73	157	158	205	189	168	950
Óbito	13	15	23	19	22	24	116
Ignorado	8	13	9	11	27	31	99
Total	94	185	190	235	238	223	1.165
Campo Grande – sexo							
Masculino	6	13	55	78	96	105	353
Feminino	5	9	40	52	58	37	201
Total	11	22	95	130	154	142	554
Campo Grande – evolução do caso							
Cura	7	19	84	122	128	110	470
Óbito	1	2	11	7	12	10	43
Ignorado	3	1	0	1	14	22	41
Total	11	22	95	130	154	142	554

Fonte: SINAN/SVS/MS.

Tabela 3 – Casos confirmados de leishmaniose visceral, diagnosticados por exame parasitológico e/ou imunológico, com local de residência em Mato Grosso do Sul e Campo Grande, 2001 a 2006.

Faixa etária	Ano						Total
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Mato Grosso do Sul – diagnóstico parasitológico							
Positivo	39	126	144	151	142	143	745
Negativo	12	30	17	34	28	49	170
Ignorado	14	12	7	9	16	9	97
Não realizado	29	17	22	41	52	22	183
Total	94	185	190	235	238	223	1.165
Mato Grosso do Sul – diagnóstico imunológico IFI							
Positivo	18	17	69	98	88	54	344
Negativo	5	3	11	17	11	10	57
Ignorado	12	18	8	22	51	89	200
Não realizado	59	147	102	98	88	70	564
Total	94	185	190	235	238	223	1.165
Campo Grande – diagnóstico parasitológico							
Positivo	5	12	74	93	96	98	378
Negativo	1	2	7	16	13	28	67
Ignorado	0	2	3	3	11	5	24
Não realizado	5	6	11	18	34	11	85
Total	11	22	95	130	154	142	554
Campo Grande – diagnóstico imunológico IFI							
Positivo	0	5	47	60	59	42	213
Negativo	0	1	7	10	6	5	29
Ignorado	2	5	3	6	34	54	104
Não realizado	9	11	38	54	55	41	208
Total	11	22	95	130	154	142	554

Fonte: SINAN/SVS/MS.

IFI- Imunofluorescência Indireta.

1.2 Agente Etiológico

Nas Américas o agente responsável pela leishmaniose é a *L. (L.) chagasi*. Considerada uma zoonose, tem o homem como hospedeiro acidental. É transmitida ao hospedeiro vertebrado através da picada do inseto *Lutzomyia longipalpis*, pertencente à Ordem *Diptera*, família *Psychodidae*, sub-família *Phlebotominae*^{2,5}.

Todas as espécies de *Leishmania* para se reproduzirem têm a necessidade de passar por um hospedeiro invertebrado, obrigatoriamente os flebotomíneos⁵.

Esse protozoário é um parasito intracelular obrigatório e heteroxeno. Apresenta dois estágios distintos no seu ciclo de vida: a forma **amastigota** (imóvel), encontrada nos macrófagos dos hospedeiros vertebrados, e a forma **promastigota** (flagelada e

móvel), de vida extracelular, presente no tubo digestivo do hospedeiro invertebrado. O parasito se multiplica por divisão binária em ambos os hospedeiros. A forma amastigota é esférica ou oval, medindo de 2 a 6 μm , com cinetoplasto em forma de bastonete, redondo ou oval, próximo ao núcleo. A forma promastigota é de aspecto fusiforme, medindo de 14 a 20 μm , possui um flagelo na porção anterior, conferindo-lhe mobilidade, com cinetoplasto em posição anterior ao núcleo. A forma paramastigota difere da promastigota, pois o cinetoplasto encontra-se em posição lateral em relação ao núcleo⁵.

Existe uma dificuldade na classificação das espécies do gênero *Leishmania* devido à similaridade morfológica entre elas. A classificação inicial era baseada nos aspectos extrínsecos da doença (manifestações clínicas, fatores epidemiológicos e geográficos, entre outros). Atualmente é reconhecido que estas características podem ser variáveis; com o desenvolvimento de novas técnicas genéticas, bioquímicas e imunológicas, a taxonomia passou a ser mais precisa e dada por características intrínsecas do parasito.

1.3 Vetor

O flebotomíneo é conhecido popularmente como mosquito-palha, birigui, tatuquira, cangalhinha, asa dura, entre outros. A implicação do flebotomíneo como vetor da leishmaniose tem relatos desde 1915. Sua locomoção caracteriza-se pelo vôo saltitante e as asas são mantidas eretas quando em repouso³. São insetos de 2 a 4 mm de comprimento, com coloração amarelada clara à cinza. Sua atividade é predominantemente crepuscular ou noturna. Somente as fêmeas são hematófagas, mas também se alimenta de seiva vegetal, alimento exclusivo para os machos.

A fêmea necessita da hematofagia para maturação dos ovos, que se processa em sete dias, durante os quais fica em repouso. No solo rico em húmus, a fêmea põe de 40 a 70 ovos que eclodem após 17 dias dando origem às larvas. Estas, após 15 a 17 dias evoluem para o estado de pupa, que depois de 1 a 2 semanas dão origem ao inseto adulto⁶.

Esses insetos desenvolvem-se em solo úmido, mas não molhado, ou em detritos ricos em matéria orgânica em decomposição e com pouca luminosidade. Vive em habitat variado, estando adaptado ao ambiente modificado, podendo ser encontrado fora das residências, em galinheiros, chiqueiros, canis, em acúmulos de lixo e outros locais

sombreados. Em temperatura inferior a 20°C, observa-se que tanto o desenvolvimento das larvas, quanto à atividade dos adultos fica reduzida⁷.

O vôo do inseto é curto e silencioso, fazendo pousos a cada momento. As fêmeas raramente procuram alimento além de 100 a 300 metros de seus criadouros⁸.

Estudo do conteúdo estomacal do flebotomo observou um comportamento eclético, tendo sugado o sangue de aves e diversos mamíferos domésticos, além de sangue humano. Este caráter oportunista constitui um aspecto de grande importância na epidemiologia da doença⁹.

O vetor *L. longipalpis* está distribuído nas Américas desde o norte da Argentina até o sul do México¹⁰. Os mesmos autores relatam a presença de *Lutzomya cruzi* naturalmente infectada por *L. chagasi* no município de Corumbá, MS, fato este que incrimina esta espécie como também possível transmissora da leishmaniose visceral¹⁰.

1.4 Transmissão

O modo usual e mais importante de transmissão da leishmaniose visceral é através da picada da fêmea do flebotomíneo com inoculação da forma promastigota no hospedeiro vertebrado.

Ao realizar a hematofagia em um animal infectado, o flebotomíneo ingere os parasitos situados na pele ou da circulação sanguínea. No intestino do inseto, as formas amastigotas transformam-se em promastigotas, multiplicando-se por divisão binária, migram para a probóscida. Quando o flebotomíneo picar outro hospedeiro vertebrado irá infectá-lo. Neste hospedeiro os macrófagos irão fagocitar o parasito que irá assumir a forma amastigota novamente, iniciando um novo ciclo de multiplicação³.

No hospedeiro a forma amastigota ocorre nos macrófagos da pele ou vísceras. A manutenção da infecção se dá por ruptura de células altamente infectadas, fagocitose das amastigotas livres por outros macrófagos, ou pela simples divisão dos macrófagos infectados.

O cão doméstico, que também desenvolve a doença, é a maior reservatório na cadeia de transmissão ao homem. Em reservatórios silvestres há um grande número de espécies, como marsupiais, edentatos, roedores, procionídeos, outros carnívoros e primatas. Nestes reservatórios a infecção tende a ser benigna, tendendo ao equilíbrio entre o parasito e o hospedeiro, sendo muitas vezes inaparente. No caso dos animais domésticos e do homem, o parasitismo é mais recente, manifestando-se de forma mais violenta, provocando grandes danos no hospedeiro, podendo causar-lhe até a morte¹¹.

No Brasil, como reservatórios no ambiente silvestre têm as raposas – *Dusycion vetulus e Cerdocyon thous* – e os marsupiais – *Didelphis albiventris*. Na área urbana, o cão – *Canis familiaris* – é o principal reservatório¹.

Um ciclo alternativo para leishmaniose tem sido descrito em países do Mediterrâneo, como sendo artificial, epidêmico e antroponótico: artificial porque seringas substituem os fleotomíneos, e a metaciclogênese é desnecessária, pois amastigotas são transmissíveis; epidêmica devido a forma de apresentação e ao número de casos; antroponótica devido aos usuários de drogas injetáveis atuarem como reservatórios do parasita. Estudos epidemiológicos sugerem que uma pequena quantidade de sangue infectado (0,3 a 0,5 µl), já é suficiente para iniciar o parasitismo nos flebotomíneos. Desta forma, usuários de drogas injetáveis que geralmente compartilham na mesma seringa 0,3 ml de sangue; quantidade essa que já asseguraria a transmissão e explicaria a alta prevalência de leishmaniose visceral em indivíduos HIV positivos¹².

Outro risco de transmissão antroponótica poderia ocorrer através da transfusão de sangue contaminado por *Leishmania sp*, proveniente de indivíduos assintomáticos, pois o parasito sobrevive na bolsa de sangue por até 8 dias, mantido a temperatura de 4°C, e a sorologia para leishmaniose não é de rotina nos exames de triagem¹³.

1.5 Imunopatogenia

A evolução da infecção depende do vetor, do parasito e do hospedeiro. A falha no hospedeiro vertebrado em controlar a infecção está relacionada à habilidade de algumas cepas de *Leishmania sp* resistirem ao efeito microbicida dos macrófagos ativados e a falha da resposta imune celular protetora do hospedeiro¹⁴.

A resposta imune protetora contra leishmaniose é mediada por células T, manifestada por uma forte resposta proliferativa por linfócitos do sangue periférico aos antígenos do parasita e mediadas por citocinas, como o interferon-gama, e fator de necrose tumoral alfa, aos quais são necessários à ativação de macrófagos e posterior destruição do parasito intracelular¹⁵. Os diferentes padrões de reação e desenvolvimento da doença dependem da resposta das células T.

A resposta humoral tem pouca importância como defesa. Por ser um parasita intracelular de células do sistema fagocitário mononuclear, causa destruição das mesmas causando uma supressão reversível e específica da imunidade mediada por células, permitindo sua multiplicação e disseminação. Só uma pequena parcela de

indivíduos infectados desenvolve a doença. A infecção e a doença não determinam imunidade permanente ao indivíduo. Após a infecção, mesmo que o indivíduo não desenvolva a doença, esta poderá vir a se manifestar se o indivíduo vier sofrer algum tipo de imunossupressão¹.

1.6 Acometimento renal na leishmaniose

Alguns trabalhos têm mostrado que em pacientes com calazar há ocorrência de proteinúria, alterações no sedimento urinário e da função renal^{16,17}. Em estudo prospectivo em 50 casos de calazar foram encontradas alterações do sedimento urinário com hematúria e leucocitúria em 51% dos casos¹⁸.

Achados constantes em pacientes com calazar são a hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia¹⁹. A hipergamaglobulinemia presente em todos os pacientes com calazar decorre da grande produção de anticorpos da classe IgG, IgM, e IgA, resultantes da ativação policlonal dos linfócitos B. Como resultado temos uma formação excessiva de anticorpos específicos e inespecíficos. Sinais da ativação da cascata do complemento são observados em 70% dos pacientes estudados. Em 43,4% destes casos havia queda simultânea das frações C3, C4 e CH100, sugerindo a ativação da via clássica do complemento^{20,21}. Evidências de consumo de C3 e C4 foram também observadas em paciente com calazar que apresentou quadro de insuficiência renal aguda, demonstrando a presença de imunocomplexos circulantes no calazar^{21,22,23}.

Em material histopatológico proveniente de cães naturalmente infectados por *Leishmania sp* observou-se o desenvolvimento de glomerulonefrites tipo mesangial e membrano proliferativa focal ou difusa, aumento da matriz mesangial e, à microscopia eletrônica, presença de depósitos de imunocomplexos contendo IgG, IgM e C3^{24,25}.

Depósitos mesangiais, hiperplasia de células mesangiais e tumefação de células endoteliais dos glomérulos foram encontrados em estudos em humanos, alterações estas atribuídas a proteinúria encontradas nestes pacientes^{26,27}.

Estudo em cão demonstrou a presença de depósito granular em região subendotelial, intramembranosa e subepitelial, sugerindo que a nefrite intersticial foi causada pela presença de elementos do parasito no interstício renal, assim como o envolvimento glomerular poderia ser causado pelo depósito de imunocomplexos²⁸.

Este estudo visa demonstrar que o monitoramento da função renal durante o tratamento da leishmaniose visceral é de suma importância para o prognóstico da

mesma, pós-tratamento. Há a necessidade de se propor medidas para diminuir ou até mesmo evitar maior dano renal nos pacientes com leishmaniose, em especial os que forem tratados com anfotericina B. Estas medidas podem ser: ajustes de medicações liehmanicidas, diminuição das co-morbidades e outras orientações no manejo clínico do caso. Como resultado pode-se propiciar um menor dano renal e conseqüente melhor qualidade de vida aos pacientes.

2 OBJETIVO

Avaliar, laboratorialmente, o grau de comprometimento da função renal em pacientes com diagnóstico de calazar, no Núcleo do Hospital Universitário – NHU, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS.

3 METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento do número de prontuários disponíveis, de pacientes com diagnóstico de leishmaniose, através da Classificação Internacional de Doenças 10^a revisão – CID 10, CID B55 (leishmaniose), no Núcleo do Hospital Universitário – NHU, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS, num período retrospectivo de 6 anos tendo o início a partir de 1999, ano em que as ações de prevenção e controle de doenças terem sido descentralizadas para os Estados e Municípios, de acordo com as Portarias MS 1399/99 e 1172/2004.

Na revisão destes prontuários realizou-se a coleta de dados de exames laboratoriais que sugerissem algum grau de comprometimento da função renal, tais como:

- Proteinúria através de exame qualitativo de urina – EQU;
- Creatinina sérica.

Além destes foram coletados dados que demonstravam comprometimento imunológico, hepático, pancreático e hematológico:

- Hipergamaglobulinemia por proteínas totais e frações;
- Transaminases, proteínas totais e frações, e fosfatase alcalina;
- Amilase e Lípase.
- Hematócrito, hemoglobina, leucócitos, linfócitos e contagem de plaquetas.

A avaliação da evolução do comprometimento renal foi realizada em dois momentos, através da comparação dos dados laboratoriais encontrados no momento do diagnóstico de leishmaniose e no pós-tratamento.

Como dados de pós-tratamento foram considerados os resultados laboratoriais constantes no prontuário do paciente em data próxima a data de alta, de 7 até 30 dias posterior a essa.

O projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMS, n° 814/2006.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados no formato de dois artigos, os quais foram submetidos à apreciação por revistas especializadas.

Artigo 1 – “Acometimento renal na leishmaniose visceral e seu tratamento: relato de caso” – Jornal Brasileiro de Nefrologia.

Artigo 2 – “Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais” – Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

ARTIGO 1

**“ACOMETIMENTO RENAL NA LEISHMANIOSE VISCERAL E SEU
TRATAMENTO: RELATO DE CASO”**

Jornal Brasileiro de Nefrologia.

ACOMETIMENTO RENAL NA LEISHMANIOSE VISCERAL E SEU TRATAMENTO: RELATO DE CASO

RENAL IMPAIRMENT IN VISCERAL LEISHMANIASIS AND ITS TREATMENT: CASE REPORT

RESUMO

A infecção pelo gênero *Leishmania* causa acometimento renal, assim como as medicações utilizadas para seu tratamento. Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, 64 anos, com diagnóstico de leishmaniose visceral. Na admissão apresentava creatinina 1,2mg/dL, uréia 30 mg/dL, potássio 4,6 mEq/L, proteinúria 3+ e hematúria 10/campo. Com o tratamento com antimonial houve redução dos níveis de creatinina e desaparecimento da proteinúria, mas causou pancreatite, com amilase 351 mg/dL e lipase 1421 mg/dL. Como segunda escolha terapêutica foi utilizado anfotericina B, que provocou piora da função renal, com creatinina 1,8 mg/dL. Após ajuste do intervalo entre as doses de anfotericina B houve normalização da função renal. Este caso ilustra bem as complicações laboratoriais da função renal pela leishmaniose e seu tratamento. Portanto, é necessário que se realize um seguimento adequado em pacientes que estejam sob tratamento de leishmaniose.

Palavras chave: Leishmaniose visceral. Aspectos clínicos e laboratoriais. Função renal.

ABSTRACT

Infection with the genus *Leishmania* causes renal impairment, as do the medications used in its treatment. We report a case of a 64 year old male patient, diagnosed with visceral leishmaniasis. On admission the patient had creatinine 1.2mg/dL, urea 30 mg/dL, potassium 4.6 mEq/L, proteinuria 3+ e hematuria 10/field. Treatment with antimoniate reduced creatinine levels led to the disappearance of proteinuria, caused pancreatitis with amylase 351 mg/dL and lipase 1421 mg/dL. As second choice amphotericine B was used, which led to a renal deficit, with creatinine 1.8mr/dL. After adjusting the interval between doses of amphotericine b the renal function return to normality. This case illustrates clearly the laboratory complications of renal function in leishmaniasis and its treatment. It is necessary; therefore, that patients treated for leishmaniasis should be adequately accompanied.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Clinical and laboratory aspects, Renal function.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral Americana (LVA) vem ganhando grande importância, em especial com sua urbanização¹, assim como a sua letalidade teve um incremento de 85% de 1994 a 2003², e vem mantendo os níveis em torno de 6,9% nos últimos anos. Para reverter este quadro é fundamental o diagnóstico precoce dos pacientes que possam evoluir com complicações clínicas². Estudos têm demonstrado que a *Leishmania sp.* causa glomerulonefrites do tipo mesangial e membranoproliferativa focal e difusa³. Estas alterações podem levar a ocorrência de proteinúria, alterações do sedimento urinário e perda da função renal^{4,5,6}. Achados frequentes nestes pacientes são hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia⁷. Como medicação de primeira escolha para o tratamento de LVA é recomendado o antimonial pentavalente¹, que possui boa eficácia, mas apresenta riscos de cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, ainda pode apresentar artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos e cefaléia^{8,9}. A Anfotecina B é utilizada como segunda escolha¹, nos casos de reação ou não resposta ao antimonial. Esta droga também é nefrotóxica podendo também causar reações¹⁰ como anafilaxia, trombocitopenia, mialgia, convulsões, calafrios, febre, flebite, anemia, anorexia e hipocalcemia em um terço dos pacientes. A anfotericina B liposomal apresenta menos efeitos colaterais¹¹, mas devido ao seu custo elevado é utilizada somente em casos especiais; como pacientes com insuficiência renal e imunossuprimidos.

O objetivo do presente relato é demonstrar laboratorialmente o comprometimento da função renal de um paciente com diagnóstico de LVA. O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

RELATO DO CASO

Foi admitido no Hospital Universitário/Universidade Federal de Mato Grosso do Sul um paciente do sexo masculino, 64 anos, com história de dor abdominal há duas semanas, tosse seca, hiporexia, emagrecimento (\pm 8 Kg) e febre diária. Ao exame clínico apresentou mucosas hipocoradas, icterícia, abdome doloroso à palpação. Na admissão o exame qualitativo de urina (EQU) mostrou proteína 3+, hemácias 10/campo, leucócitos 4/campo; creatinina sérica 1,2 mg/dL; hemograma com hematócrito 31%, hemoglobina 10,1 g%, leucócitos 3200 mm³, linfopenia 22%, plaquetopenia 62000

mm³; elevação de transaminases (AST 502mg/dL e ALT 240 mg/dL); lipase 343 mg/dL; amilase 62 mg/dL; albumina 1,8 mg/dL e globulina 6,0 mg/dL.

Pela hipótese diagnóstica de LVA foi realizado aspirado de medula óssea, o qual foi positivo para formas amastigotas de *Leishmania sp.* Iniciou o tratamento com antimonio de N-metil glucamina 20 mg de Sb⁺⁵/Kg/dia¹. Ao 9º dia de tratamento o paciente apresentava níveis de amilase 351 mg/dL e lipase 1421 mg/dL, sugestiva de diagnóstico de pancreatite medicamentosa devido o uso do antimonial. No entanto apresentou redução da creatinina sérica para 1,0 mg/dL e desaparecimento da proteunúria no EQU, inferindo melhora da função renal. Devido ao acometimento pancreático secundário ao uso do antimonial iniciou-se uso de desoxicolato de anfotericina B 25 mg/dia, para continuidade do tratamento. No 10º dia do uso de anfotericina B houve redução significativa dos níveis séricos de amilase e lipase, 145 mg/dL e 396 mg/dL, respectivamente. Após 36 dias de uso da anfotericina B o paciente apresentou elevação do nível sérico de creatinina 1,8 mg/dL, sugestiva de nefrotoxicidade. Sendo então suspensa temporariamente a medicação. Após 15 dias foi reiniciado o tratamento com anfotericina B com ajuste do intervalo entre as doses. Quarenta e cinco dias após o término do tratamento a creatinina sérica era 1 mg/dL. O paciente teve boa evolução clínica; sendo que o critério de cura da LVA é clínico, nestes casos não é necessário repetição do mielograma. O paciente foi acompanhado por doze meses sem presença de sinais clínicos laboratoriais sugestivos de LVA¹. Quanto à função renal avaliada laboratorialmente, permaneceu dentro da normalidade.

DISCUSSÃO

As alterações laboratoriais séricas e do EQU encontradas na admissão do paciente com LVA são compatíveis com as encontradas por outros autores^{4,5,12}, sugerindo a ação do parasita causando comprometimento renal, visto que com a introdução do tratamento houve normalização da proteinúria e da creatinina sérica.

Com o uso de antimonial deve ser monitorizado o comprometimento funcional renal, hepático e pancreático². Este caso demonstra a importância deste seguimento, visto que ao 9º dia de tratamento houve elevação dos níveis da lipase e amilase. Este efeito adverso desta medicação foi descrita em outros estudos^{13,14,15}. Para sua reversão foi suspenso o uso do antimonial, com normalização dos níveis laboratoriais da lipase e amilase.

A insuficiência renal aguda é comum em pacientes com uso prolongado de anfotericina B. Causa azotemia pré-renal com aumento da creatinina e da uréia^{10,11,16}. Esta medicação desencadeia queda imediata no ritmo de filtração glomerular pela indução de vasoconstrição renal (alteração da hemodinâmica renal). Porém a necrose tubular aguda desenvolve-se mais frequentemente quando doses cumulativas alcançam 1g, provocando alterações como: hipomagnesemia, hipocalemia relativa e acidose sem hiato aniônico. Raramente é grave e costuma ser reversível com a interrupção do tratamento¹⁷.

Como medida preventiva deve-se realizar suspensão temporária da anfotericina B e retornar seu uso com ajuste no intervalo entre as doses¹⁶, sendo observada normalização nos níveis séricos de creatinina 45 dias após esta conduta.

Tanto a *Leishmania* como seu tratamento podem promover lesão renal, daí a importância do monitoramento laboratorial da função renal destes pacientes, uma vez que a insuficiência renal aguda *per se* é um fator de risco independente para pior prognóstico e maior mortalidade, à parte da severidade da doença de base¹⁸. Sugere-se a realização do ajuste de doses dos leishmanicidas de acordo com o clearance estimado de creatinina¹⁷ pela fórmula de Cockcroft-Gault – $(140 - \text{idade}) \times \text{peso em Kg} / (72 - \text{creatinina sérica})$ – já na admissão hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
2. Brasil. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
3. Verde EML, Verde FAL, Verde FAAL. Nefropatia do calazar. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT. **Atualidades em nefrologia 7**. São Paulo: SARVIER; 2002. p 102-109.
4. Martinelli R, Lorenço L, Rocha H. Absence of clinical abnormalities suggesting renal involvement during long-term course of visceral leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop** 1986; 19:209-12.
5. Weisinger Jr PA, Velazquez GA, Bronstein I, Dessene JJ, Duque JF, Montenegro J, et al. Clinical and histological kidney involvement in human kala-zar. **Am J Trop Med Hyg** 1978; 27:357-59.

6. Dutra M, Martinelli R, Carvalho EM, Rodrigues LE, Brito E, Rocha H. Renal involvement in visceral leishmaniasis. **Am J Kidney Dis** 1985; 6:22-27.
7. Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose visceral (Calazar). In: Veronesi R, Focaccia R. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Ateneu; 1999. p. 1234-59.
8. Amato VS, Oliveira LS, Silva ACM, Machado FR, Amato JGP, Nicodemo AC, et al. Um caso de leishmaniose cutâneo-mucosa tratado com sucesso com baixa dose de antimonial pentavalente. **Rev Soc Bras Med Trop** 1998; 31: 221-221.
9. Herwaldt BL. Leishmaniasis. **Lancet** 1999; 354:1191-1199.
10. Sampaio SAP, Castro RM, Dillon NL, Martins JEC. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with amphotericin B: report of 70 cases. **Int J Dermatol** 1991; 10: 179-181.
11. Sampaio RNR, Masden PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B liposomal. **Rev Soc Bras Med Trop** 1997; 30:125-128.
12. Salgado Filho N, Ferreira TMAF, Costa JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). **Rev Soc Bras Med Trop** 2003; 36: 21-221.
13. Lamberticci JR, França BM, Queiroz EM. Acute pancreatitis caused by megalumine antimoniate given for the treatment of visceral leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop** 2004; 37: 74-75.
14. Gasser RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. **Clin Infect Dis** 1994; 18: 83-90.
15. Delgado J, Macías J, Pineda JÁ, Corzo JF, Gonzale-Moreno MP, Rosa R, et al. High frequency of serious side effects from megalumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1 infected patients. **Am J Trop Med Hyg** 1999; 61: 766-769.
16. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. **Am J Med** 2002; 111: 528-523.
17. Clarkson MR, Brenner BM. **O rim: referências rápidas**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p 33 e 283.

18. Manfro RC, Thomé FS, Veronese FJV, Silva DM. Insuficiência renal. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. **Nefrologia: rotinas, diagnóstico e tratamento**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p 347-364.

ARTIGO 2

“LEISHMANIOSE VISCERAL: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS”

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

LEISHMANIOSE VISCERAL: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

RESUMO

Com o objetivo de melhor entendimento das alterações clínico-laboratoriais da Leishmaniose Visceral Americana, e posterior uso deste no manejo clínico desta doença; analisou-se os dados dos prontuários de 163 pacientes, tratados no Hospital Universitário/UFMS, entre 1999 e 2005. A faixa etária de 0 a 9 anos representou 53,2% dos casos. Os registros de sinais e sintomas, na admissão, tiveram pequenas diferenças comparando-se adultos e crianças. Diferenças também foram observadas nos dados laboratoriais séricos de uréia, creatinina, amilase, lipase, fosfatase alcalina, TGO, TGP. Pacientes com creatinina sérica elevada e/ou presença de proteinúria, e o uso de anfotericina B no tratamento, tiveram, respectivamente, 5,8 – 9,6 – 12,0 e 40,0 vezes mais chances de manter o nível elevado da creatinina sérica no pós-tratamento, marcador indicativo de comprometimento da função renal.

Palavras chave: Leishmaniose Visceral Americana. Aspectos clínico-laboratoriais. Função renal.

VISCERAL LEISHMANIASIS : CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS

ABSTRACT

To better understand the clinical and laboratory alterations caused by visceral leishmaniasis and the subsequent employment of clinical management of the disease, the records were analyzed of 163 patients treated between 1999 and 2005 at the University Hospital, UFMS, Mato Grosso State, Brazil. The 0 to 9 year age-group represented 53.2% of all cases. The clinical signs and symptoms registered at admission showed small differences between adults and children and differences were also observed in the laboratory data of serum levels of urea, creatin, amylase, lipase, alkaline phosphate, ALT and AST. Patients with elevated creatin levels and/or proteinuria, and those treated with amphotericin B, were seen to have 5.8, 9.6, 12 and 40 times the probability of maintaining high serum levels of creatin after treatment, indicating an impaired renal function.

Keywords: Visceral Leishmaniasis, Clinical and laboratory aspects, Renal function.

INTRODUÇÃO

Na América Latina, a leishmaniose visceral americana (LVA) ou calazar neotropical, já foi descrita em 12 países; sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil³. Nos últimos anos esta doença vem apresentando mudanças importantes no padrão de transmissão: inicialmente predominaram as características de ambientes rurais e periurbanos, mas recentemente surgiu em centros urbanos³.

Campo Grande está entre os centros urbanos que num período recente começaram a apresentar casos crescentes de LVA. O primeiro caso autóctone ocorreu em 2002. No período de 2003 a 2005 ocorreu um crescimento no número de casos humanos diagnosticados por ano, passando de 95 para 154, sendo desta forma responsável por 49,7% a 65,2% dos casos notificados no Estado de Mato Grosso do Sul, nestes anos.

O Núcleo Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul é um centro de referência ao tratamento de leishmaniose no Estado, atendendo pacientes provenientes da capital e do interior do Estado.

Sendo uma doença emergente e de grande importância em saúde pública, considera-se necessário um conhecimento dos aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos de LVA. Este conhecimento poderá esclarecer fatos que auxiliem no manejo clínico desta patologia. Para tal realizou-se um levantamento dos casos atendidos no NHU no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi desenvolvido no Núcleo Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Foram levantados 555 prontuários com diagnóstico ou suspeita de diagnóstico de LVA, identificados pela CID-10 B55 (leishmaniose) no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

Foram considerados casos positivos os pacientes que havia confirmação do diagnóstico de LVA através de esfregaço de aspirado de medula óssea, sorologia pela Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) $\geq 1:80$ ou diagnóstico clínico-epidemiológico².

Os dados dos pacientes foram coletados a partir do prontuário médico. Na ficha de coleta dos dados constavam: procedência, sexo, idade, principais sinais e sintomas, medicamentos utilizados no tratamento e exames laboratoriais de admissão e de seguimento. Os dados foram armazenados e analisados no programa Excel[®].

O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

RESULTADOS

O levantamento a partir de 555 prontuários foi devido à forma de registro e resgate dos prontuários no sistema de arquivo do NHU. Entre estes se identificou 163 prontuários com diagnóstico de LVA, os quais foram objetos do estudo.

Além dos 163 casos de LVA, havia: 100 casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), 63 casos de Leishmaniose Cutâneo Mucosa (LCM), 66 casos eram de acompanhamento de pacientes pós-tratamento, em outros 80 a suspeita não foi confirmada pelos exames e nos demais foram confirmadas outras patologias.

A distribuição dos 163 pacientes entre os anos estudados foi: 3 (1,8%) em 1999; 7 (4,3%) em 2000; 14 (8,6%) em 2001; 22 (13,5%) em 2002; 35 (21,5%) em 2003; 47 (28,8%) em 2004 e 35 (21,5%) em 2005.

Quanto à procedência dos pacientes, 63,2% (103) eram de Campo Grande, capital do MS, 36,2% (60) eram de cidades do interior do Estado.

A distribuição por faixa etária e sexo dos pacientes do estudo está na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição por sexo e faixa etária dos casos confirmados de leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

Faixa etária (anos)	Feminino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
0 – 4	37	22,7	23	14,1	60	36,6
5 – 9	10	6,1	17	10,4	27	16,6
10 – 19	6	3,7	10	6,1	16	9,8
20 – 29	7	4,3	11	6,7	18	11,0
30 – 39	2	1,2	12	7,4	14	8,6
40 – 49	3	1,8	10	6,1	13	8,0
50 – 60	2	1,2	6	3,7	8	4,9
> 60	2	1,2	5	3,1	7	4,3
Total	69	42,3	94	57,7	163	100,0

Na Tabela 2 estão as principais queixas e sintomas identificados na anamnese e exame físico de admissão dos pacientes.

Tabela 2 – Principais queixas e sintomas identificados na admissão dos 163 pacientes com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

Queixa/sintoma	Adulto (76)		Criança (87)	
	N	%	N	%
Febre	76	100,0	68	78,2
Esplenomegalia	72	94,7	55	63,2
Hepatomegalia	68	89,5	55	63,2
Emagrecimento	44	57,9	20	23,0
Hiporexia/anorexia	18	23,7	20	23,0
Dor abdominal	14	18,4	13	14,9
Aumento volume abdominal	11	14,5	31	35,6
Náuseas/vômitos	10	13,2	14	16,1
Fraqueza	9	11,8	-	-
Palidez/anemia	5	6,6	15	17,2
Cefaléia	5	6,6	1	1,1
Tosse	4	5,3	4	4,6
Mialgia	3	3,9	1	1,1
Diarréia	3	3,9	11	12,6
Icterícia	-	-	2	2,3
Convulsão	-	-	1	1,1

Para confirmação de diagnóstico foram realizados: 127 (77,9%) aspirados de medula óssea, que tiveram positividade com presença de formas amastigotas em 78,7% delas; 100 (61,3%) testes sorológico de RIFI, sendo 87,0% positivos; e em 8 casos provavelmente o critério de diagnóstico foi o clínico-epidemiológico, pois não havia anotações de coleta ou resultado de exames. Em 71 (43,6%) prontuários continham anotações da realização de dois meios laboratoriais para confirmação diagnóstica.

Para realizar o tratamento da LVA 93,9% (153/163) pacientes foram internados para receber medicação, os outros 6,1% (10/163) receberam tratamento ambulatorial.

Como medicação de primeira escolha para o tratamento, em 158 (96,9%) pacientes foi utilizado antimonial pentavalente; 5 (3,1%) utilizaram anfotericina B convencional. Entre os pacientes que utilizaram antimonial, 10,8% (17/158) tiveram falha na resposta ao tratamento, tendo sido substituído pela anfotericina B. Todos os pacientes tiveram alta por cura clínica, exceto 2 (1,2%) que evoluíram a óbito durante a internação.

As principais alterações encontradas nos exames laboratoriais de admissão dos adultos estudados estão descritas na Tabela 3, e das crianças na Tabela 4.

Tabela 3 – Principais alterações nos exames laboratoriais de admissão dos adultos (76) com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

Exame laboratorial	Pacientes		Máximo	Mínimo	Mediana
	N*	%**			
Uréia	51	21,6	135	2,4	26
Creatinina	52	25,0	9,0	0,3	1,0
Albumina	49	81,6	4,6	1,0	2,7
Globulina	24	62,5	9,2	1,9	5,2
Amilase	14	14,3	243	29	56,5
Lípase	11	27,3	696	36	201
TGO	45	75,6	641	24	55,5
TGP	42	33,3	229	4,7	53
Fosfatase alcalina	19	52,6	779	68	119,5
Hematócrito	57	94,7	41,6	16	26
Hemoglobina	57	96,5	13	5,2	8,1
Leucócitos	57	89,5	13,3	5,2	8,2
Linfócitos	57	47,3	76	14	36
Plaquetas	57	91,2	210000	4000	85000

* pacientes que realizaram exames; ** percentual de exames com alteração.

Tabela 4 – Principais alterações nos exames laboratoriais de admissão das crianças (87) com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

Exame laboratorial	Pacientes		Máximo	Mínimo	Mediana
	N*	%**			
Uréia	66	4,5	74	11	20
Creatinina	68	11,8	1,0	0,3	0,6
Albumina	69	84,1	4,7	0,8	2,9
Globulina	67	61,2	8,3	0,6	4,3
Amilase	40	2,5	117	8	39
Lipase	22	4,5	295	37	168
TGO	72	81,9	419	21	66
TGP	70	17,1	215	5	39
Fosfatase alcalina	24	83,3	618	25	160,5
Hematócrito	75	100,0	34	7	21,5
Hemoglobina	75	98,7	11,8	2	6,7
Leucócitos	75	69,3	10700	400	3300
Linfócitos	74	87,9	86	19	57
Plaquetas	74	81,1	443000	2000	80000

* pacientes que realizaram exames; ** percentual de exames com alteração.

Na Tabela 5 é apresentado um comparativo dos exames admissionais, que foram realizados em adultos, conforme a presença de proteinúria e alteração da creatinina sérica; assim como a presença de alteração da creatinina sérica no final do tratamento da LVA; e a persistência desta alteração em pacientes que foram tratados com anfotericina B.

Tabela 5 – Comportamento da creatinina sérica no pós-tratamento, quando da presença de proteinúria e/ou creatinina sérica elevada, na admissão; e com o uso de anfotericina B, em adultos com leishmaniose visceral, tratados no Hospital Universitário/UFMS, janeiro de 1999 a dezembro de 2005.

N	Exame de admissão	N	Exame final	<i>Odds Ratio</i>
13	Creatinina +	6	Creatinina +	5,8
39	Creatinina –	5	Creatinina +	
8	Proteinúria +	3	Creatinina +	9,6
17	Proteinúria –	1	Creatinina +	
6	Proteinúria e creatinina +	3	Creatinina +	12,0
13	Proteinúria e creatinina –	1	Creatinina +	
10	Uso de anfotericina B	8	Creatinina +	40,0
66	Não uso de anfotericina B	6	Creatinina +	

+ presença ou elevação; – ausência ou normal.

DISCUSSÃO

O primeiro caso de LVA no município de Campo Grande foi notificado em 2002. Neste mesmo ano foram observados um pico no número de casos e uma distribuição da doença no país^{2 3}. Uma das causas prováveis do surgimento da doença em Campo Grande foi a crescente migração da população de áreas endêmicas para a capital. A LVA está ligada a alterações na relação do meio ambiente-homem, o que favorece a adaptação dos flebotomíneos; as características da urbanização de Campo Grande, com muita área verde e espaços vazios aliada ao elevado número de cães positivos (22% segundo informações do Centro de Controle de Zoonoses de Campo Grande em 2005), propiciam o desenvolvimento do vetor.

No grupo estudado, a faixa etária mais acometida foi entre 0 e 9 anos, com 53,2% dos casos, superior aos dados de 40,1% (410/1023) e 32,5% (110/338) para o Estado de Mato Grosso do Sul e Campo Grande, respectivamente (dados fornecidos pelo Setor de Vigilância Epidemiológica da Leishmaniose da Secretaria de Estado de Saúde). Acima, também dos percentuais dos estudos realizados em Três Lagoas, MS,¹² e região metropolitana de Belo Horizonte, MG,²⁰ respectivamente 35,6% e 42,9%. Não só nos estudos no Brasil as crianças são mais acometidas, estudo na região mediterrânea⁹ também relata incidência maior nestas quando comparadas a faixas etárias maiores. Outra faixa etária que se destacou foi a de 20 a 29 anos, com 11,0% dos casos, próxima

aos dados de 10,2% (104/1023) e 13,9% (47/338) para o Estado de Mato Grosso do Sul e Campo Grande, respectivamente (dados fornecidos pelo Setor de Vigilância Epidemiológica da Leishmaniose da Secretaria de Estado de Saúde), mas abaixo dos percentuais de 20,1% e 21,7%, respectivamente, dos estudos de Três Lagoas, MS,¹² e região metropolitana de Belo Horizonte, MG²⁰.

As manifestações clínicas mais frequentemente relatadas na admissão dos pacientes do estudo foram: febre, esplenomegalia e hepatomegalia, com diferentes percentuais de registro entre adultos e crianças: 100,0%, 94,7% e 89,5%; e, 78,2%, 63,2% e 63,2%, respectivamente. Estas manifestações clínicas também foram descritas por outros autores, com percentuais variáveis entre o achado de cada autor^{12 20 14 15 16 18}. O aumento de volume abdominal foi descrito em apenas 35,6% das crianças, o que pode ter um reflexo no menor registro de hepatoesplenomegalia, se comparado com dados encontrados por aqueles autores.

A confirmação diagnóstica foi realizada através do aspirado de medula óssea e imunofluorescência indireta, com positividade de 78,7% e 87,0%, respectivamente. Estes resultados são semelhantes aos encontrados por outros autores^{12 14 16}. Grech et al 2000⁹, sugerem que não há diferença entre a sensibilidade do exame do aspirado de medula e da imunofluorescência indireta, mas o emprego de ambos tem uma sensibilidade > 95%.

Para o tratamento da LVA no Brasil o Ministério da Saúde recomenda o antimoníato de meglumine³. Neste estudo o seu uso foi em 96,9% dos casos, com uma falha em 10,8%, semelhante ao encontrado em estudo na Itália⁸, enquanto, o estudo em Três Lagoas, MS,¹² mostrou uma falha de 43% na terapêutica; decorrente de dose inadequada da medicação. Estudo realizado com diferentes esquemas de doses de antimonial demonstrou que a dose e duração do tratamento são importantes para obtenção da cura da LVA²¹. Na Índia e outros países daquela região está descrita a presença de resistência ao antimonial¹⁰.

A LVA no sul da Europa é branda, raramente cursa com hemorragias, sem icterícia ou edema; e com tratamento com antimoníato de meglumine tem eficácia de 100,0%, sendo este fato relacionado com a sensibilidade ao antimonial de algumas espécies de *Leishmania*. Para a redução da morbidade e mortalidade nesta região seria necessário diagnóstico e tratamento precoces⁹.

Em estudo com 450 crianças no Ceará¹⁸ a alteração da hemoglobina esteve presente em 83,1% das crianças, valor abaixo dos 98,7% encontrados neste estudo.

Aquele mesmo estudo cita dados da OMS em que a diminuição dos níveis de hemoglobina é vista em 98% dos casos. A diminuição dos níveis de hemoglobina foi detectada em 99,5% dos casos estudados por Queiroz et al¹⁶, que descrevem como origem: a diminuição da produção de glóbulos vermelhos pela medula óssea, seqüestro esplênico, anemia hemolítica, parasitose intestinal ou deficiência de ferro. Estes autores descrevem leucopenia (85%) e neutropenia (74%), causadas, provavelmente, devido o hiperesplenismo com ou sem hipoplasia ou depressão da medula óssea e hemofagocitose.

Alves¹ descreve trombocitopenia em 64,7% dos pacientes, semelhantes aos 68,4% do estudo de Queiroz et al¹⁶. O número de plaquetas pode ser um fator preditivo para hemorragias severas, sendo uma das causas de morte, devendo ser cuidadosamente monitorizado.

Os pacientes estudados em Três Lagoas, MS¹² apresentaram 75,8% de diminuição dos níveis de hemoglobina. Nas crianças de 0 a 4 anos ocorreu leucocitose em 42,0%.

Estudo realizado por Salgado Filho et al¹⁹ demonstrou a presença de proteinúria em 90,9% dos pacientes, hematúria em 63,3% e leucocitúria em 54,5%. Na avaliação do grau de comprometimento tubular proximal, verificou-se que 45,4% dos pacientes apresentavam aumento da proteína carreadora de retinol e 81,8% apresentavam níveis elevados de microalbuminúria.

No presente trabalho houve restrição quanto à avaliação do exame de urina e mesmo de uréia e creatinina por não realização destes exames de todos os pacientes, e quanto à avaliação tubular proximal, não é realizada no NHU.

Com relação aos exames de avaliação da função renal, através da dosagem sérica de uréia e creatinina, foi observado um maior percentual de alterações em adultos (21,6% e 25,0%, respectivamente) do que em crianças (4,5% e 11,8%, respectivamente). É provável que a maior alteração na função renal nos adultos, seja decorrente de possíveis comorbidades, uma vez que em nosso estudo só avaliou-se a LVA.

Quanto aos exames de avaliação pancreática (amilase e lipase) observou-se que, nos adultos as alterações foram 11,8% maiores para a amilase, e 22,8% para a lipase, em relação ao acometimento das crianças. Já as provas de função hepática (TGO e fosfatase alcalina) foram 6,3% e 30,7% mais observadas nas crianças, enquanto que a alteração da TGP foi 16,2% mais observada em adultos.

Quanto à presença de alterações hematológicas, nas crianças as alterações mais frequentes foram no hematócrito e na hemoglobina. Isso pode justificar a maior presença de palidez e anemia, nos sinais observados na admissão. Já a presença de leucopenia e plaquetopenia teve maior frequência nos adultos, enquanto a leucocitose ocorreu mais nas crianças.

A avaliação do acometimento renal após o tratamento, nas crianças estudadas, não foi possível; por não possuírem exames de controle. Enquanto, nos adultos o comportamento da proteinúria e da creatinina sérica pôde ser observado desde a admissão, durante o tratamento e no pós-tratamento, na maioria dos pacientes. Podendo também ser observado o provável potencial nefrotóxico do glucantime e da anfotericina B.

Através da creatinina sérica e da proteinúria qualitativa, é possível, de forma indireta, avaliar a função renal^{4 13 23}.

Como foi observado a própria *Leishmania* pode provocar lesão renal e que as medicações utilizadas no tratamento também são nefrotóxicas. Observou-se que o paciente que na admissão apresentava proteinúria tinha 9,6 vezes mais chances de apresentar alterações na creatinina sérica no pós-tratamento. Quando a creatinina estava alterada na admissão a chance de manter-se alterada era de 5,8 vezes. E quando ambos os marcadores de lesão renal estavam alterados, a chance subia para 12,0 de manter-se com alteração ao final do tratamento.

A chance de se encontrar creatinina sérica alterada nos exames pós-tratamento foi 40,0 vezes maior no pacientes que usaram a anfotericina B para tratamento da LVA, comparada com os que usaram glucantime.

Em estudos sobre a nefrotoxicidade da anfotericina B revelaram ser importantes a dose utilizada e a duração do tratamento. Sendo esta nefrotoxicidade acentuada pela associação com outras medicações com potencial nefrotóxico^{7 11}. Além destes efeitos nefrotóxicos a anfotericina B pode apresentar: febre alta, tromboflebite, hipocalemia severa, disfunção renal e até morte²².

Em estudo prospectivo⁶ com 50 pacientes com LVA, as anormalidades laboratoriais sugestivas de envolvimento renal foram frequentes. A proteinúria ocorreu em 57% dos pacientes. Anormalidade do teste de acidificação urinária foi demonstrada em 12 dos 18 pacientes estudados, antes da terapia com n-metil glucamine. Interessante foi a demonstração do envolvimento tubular intersticial e glomerulonefrite proliferativa na histologia renal de 7 pacientes avaliados. A reversão da lesão renal foi vista, em

geral, um mês após tratamento e cura da LVA. Esta reversão também ocorreu no presente estudo.

Raí et al¹⁷ estudando 27 pacientes, que apresentaram disfunção renal após terapia com antimoniato, observaram 18 destes com comprovação diagnóstica de calazar, os demais com outras patologias. Em 10 que fizeram biópsia renal, 6 tinham necrose tubular, 1 proliferação mesangial e 3 biópsias normais.

Estudo em material de patologia e biópsia renal de 21 pacientes com LVA demonstrou infiltrado inflamatório intersticial difuso de linfócitos e células plasmáticas, no geral os glomérulos não mostraram nenhuma alteração importante. Estas alterações intersticiais normalmente parecem não determinar manifestações clínicas⁵.

O acometimento renal do calazar pode ser devido tanto à ação direta da *Leishmania* no interstício renal, quanto pelo tratamento com as medicações leishmanicidas. Sendo assim, é importante o conhecimento da função renal basal, solicitar exame qualitativo de urina, verificar co-morbidades e o monitoramento mais de perto da função renal, durante e no pós-tratamento da LVA. Uma vez que a doença renal pode aumentar a morbimortalidade destes pacientes. Seria importante a elaboração de um protocolo a ser seguido quando do diagnóstico da LVA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves JGB. Calazar. In: Figueira F, Ferreira OS, Alves JGB. *Pediatria – Instituto Materno Infantil de Pernambuco*. 2 ed. Medsi, Rio de Janeiro, p. 320-327, 1996.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Leishmaniose visceral grave: normas e condutas*. Ministério da Saúde, Brasília, 2005.
3. Brasil. Ministério da Saúde. *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*. Ministérios da Saúde, Brasília, 2003.
4. Cho BS, Kim SD, Choi YM, Kang HH. School urinalysis screening in Korea: prevalence of chronic renal. *Pediatric Nephrology* 16: 1126-1128, 2001.
5. Duarte MI, Silva MR, Goto H, Nicodemo EL, Amato Neto V. Interstitial nephritis in human kala-azar. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77:531-537, 1983.
6. Dutra M, Martinelli R, Carvalho EM, Rodrigues LE, Brito E, Rocha H. renal involvement in visceral leishmaniasis. *American journal of kidney diseases* 6: 22-27, 1985.

7. Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, Mekeon BP, Tynan KP, Strom BL. Risk factors for amphotericin B associated nephrotoxicity. *The American journal of medicine* 87: 547-552, 1989.
8. Grandoni L, Gramiccia M, Scalone A. Visceral leishmaniasis treatanet, Italy. *Emerging infectious diseases* 12: 1617-1620, 2003.
9. Grech V, Mizzi J, Mangioni M, Vella C. Visceral leishmaniasis in Malta – an 18 year paediatric, population based study. *Archives of disease in childhood* 82: 381-385, 2000.
10. Guerin PJ, Olliaro P, Boelaert M, Croft S, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson ADM. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment, and proposed research and development agenda. *The Lancet* 2: 494-500, 2002.
11. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *The American journal of medicine* 111: 528-534, 2001.
12. Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR, Sanches M, Cunha RV, Bóia MN. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39: 446-450, 2006.
13. Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, Park YS, Yoo KH, Lee KY, Lee SJ, Lee JE, Chung WY, Hah TS, Cheong HI, Choi Y, Lee KS. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatric Nephrology* 20: 1126-1130, 2005.
14. Pastorino AC, Jacob MA, Oselka G, Carneiro-Sampaio MMS. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. *Jornal de pediatria* 78: 120-127, 2002.
15. Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínico e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Jornal de pediatria* 37: 300-304, 2004.
16. Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. *Jornal de pediatria* 80: 141-146, 2004.
17. Raí US, Kumar H, Kumar U. Renal dysfunction in patients of kala-azar treated with sodium antimony gluconate. *The Journal of the Association of Physicians of India* 42: 383, 1994.
18. Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AAM. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *Jornal de pediatria* 81: 73-78, 2005.

19. Salgado Filho N, Ferreira TMAF, Costa JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical* 36: 221-227, 2003.
20. Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco RS, Fiúza VOP, Brasil RP. Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 96: 285-291, 2001.
21. Silveira FT, Pingarilho DA, Duarte RR, Gabriel MD, Dias MGS, Moura MPSA, Braga MEA. Avaliação de três esquemas terapêuticos com antimoniato de N-metilglucamina no tratamento da leishmaniose visceral no estado do Pará, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 35: 177-181, 1993.
22. Sundar S, Chatterjee M. Visceral leishmaniasis current therapeutic modalities. *The Indian journal of medical research* 123: 345-352, 2006.
23. Venkat KK. Proteinuria and microalbuminuria in adults: significance, evaluation, and treatment. *Southern medical journal* 97: 969-979, 2004.

5 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo sinalizam a necessidade de se padronizar uma rotina laboratorial para o seguimento de pacientes com diagnóstico de LVA, na tentativa de se evitar possível comprometimento da função renal. Idealmente, realizando de forma sistemática exame de clearance de creatinina e da quantificação de proteínas na urina de 24h, em paciente que apresente alteração da creatinina sérica e/ou no exame qualitativo de urina.

RECOMENDAÇÕES

Com o objetivo de nefroproteção nos pacientes com diagnóstico de Leishmaniose Visceral Americana, sugere-se:

A adoção de um protocolo para segmento da função renal nestes pacientes, através da dosagem sérica de uréia, creatinina e potássio, na admissão e semanalmente, assim como a realização do Exame Qualitativo de Urina (EQU), visando a detecção de algum tipo de anormalidade urinária assintomática. Quando detectada, realizar um seguimento mais detalhado da função renal destes pacientes.

Quando observadas alterações laboratoriais de comprometimento da função renal: creatinina sérica $> 1,2$ mg/dl em adultos ou $0,7$ mg/dl em crianças; presença de proteinúria, hematúria, e/ou leucocitúria. Realizar clearance de creatinina e dosagem de proteínas na urina de 24h, com objetivo de quantificar o grau de agressão renal.

Poderá se utilizar o clearance estimado de creatinina, através da fórmula de Cockcroft-Gault, para ajuste de doses das medicações leishmanicidas.

Para avaliação do acometimento da função tubular renal poderá ser dosada, na urina de 24h, a proteína transportadora de retinol, inferindo lesão tubular proximal. Assim como a dosagem sérica de complemento (C3, C4, CH100).

Ainda, pelo fato da nossa região ser endêmica para Leishmaniose Visceral Americana, sugere-se a inclusão da sorologia para leishmaniose nos exames de triagem dos bancos de sangue e nos protocolos de preparo de transplante de órgãos e tecidos. Evitando com isso a transmissão da doença a pacientes que necessitem de tais procedimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Brasil. Ministerio da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministérios da Saúde, 2003.
- 2 - Alencar JE, Dietze R. Leishmaniose visceral (Calazar). In: Veronesi R. Doenças infecciosas e parasitárias. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 8 ed, 1991. p 706-17.
- 3 - Oshiro ET, Dorval MEMC. Cartilha sobre leishmaniose canina. Campo Grande: Conselho Regional de Medicina Veterinária, 2002.
- 4 - Lamonthe J. Treatment of canine leishmaniasis from A (Anfotericin B) to Z (Zilorik®). In: Canine leishmaniasis: update. Proceedings of the internaional canine leishmaniais forum, Barcelona, Spain. 1999.
- 5 - Rey, L. Parasitologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- 6 - Mazorchi MCA et al. Leishmaniose visceral: calazar. Jornal brasileiro de medicina, 1992, 41:69-84.
- 7 - Neves DP. Parasitologia humana. 10 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.
- 8 - Marrison A, Ferro C, Morales A, Tesh RB, Wilson ML. Dispersal of the sand fly *Lutzomyia longipalpis* (Diptera: Psychodidae) at an endemic focus of visceral leishmaniasis in Colombia. Journal of medical entomology, 1993, 30:427-35
- 9 - Dias FOP, Lorosa ES, Rebelo JMM. Fonte alimentar e a peridomiciliação de *Lutzomyia longipalpis*. Cadernos de saúde pública, 2003, 19:1373-80.
- 10 - Santos SO, Arias J, Ribeiro AA. Hoffmann MP, Freitas R, Malacco MAF. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of american visceral leishmaniasis. Medical and veterinary entomology, 1998, 12:315-17.
- 11 - Lainson R, Shaw JJ. A brief history of the genus *Leishmania* (Protozoa: Kinetoplastida) in particular reference to Amazonian Brazil. Ciência e cultura, 1992, 44:94-106.
- 12 - Alvar JB, Gutiérrez-Solar I, Pachón E, Calbacho M, Ramyrez R, Vallés JL, Guillén C, Canãvate C, Amela C. AIDS and *Leishmania infantum*: new approaches for a new epidemiological problem. Clinical dermatology, 1996, 14:241-46.
- 13 - Molina R, Alvar J. A simple protocol for the indirect xenodiagnosis of *Leishmania infantum* in the blood of HIV-infected patients. Annals of tropical medicine and parasitology, 1996, 6:639-40.
- 14 - Grimaldi Jr G, Tesh RB. Leishmaniasis of the host macrophage. Trends in parasitology, 2002, 18:332-34.
- 15 - Murray HW. Endogenous interleukin-12 regulates acquired resistance in experimental visceral leishmaniasis. Journal of infectious diseases, 1997, 175:1477-79.
- 16 - Martinelli R, Lorenço L, Rocha H. Absence of clinical abnormalities suggesting renal involvement during long-term course of visceral leishmaniais. Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, 1986, 19:209-12.
- 17 - Wesinger Jr PA, et al. Clinical and histological kidney involvement in human kala-azar. The American journal of tropical medicine and hygiene, 1978, 27:357-59.

- 18 - Dutra M, Martinelli R, Carvalho EM, et al. Renal involvement in visceral leishmaniasis. *American journal of kidney diseases*, 1985, 6:22-27.
- 19 - Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose visceral (Calazar). In: Veronesi R, Focaccia R. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Ateneu, 1999. p. 1234-59.
- 20 - Herral Neto M, Badaró R, Falcoffi R, et al. Tumor necrosis factor in human visceral leishmaniasis. *The Journal of infectious diseases*, 1991, 163:853-57.
- 21 - Galvão-Castro B, Sá Ferreira JA, Marzochi KF, et al. Polyclonal B cell activation circulating immune complexes and autoimmunity in human american visceral leishmaniasis. *Clinical and experimental immunology*, 1984, 56:58-66.
- 22 - Caravaca F, Muñoz A, Pizaro JL, et al. Acute renal failure in visceral leishmaniasis. *American journal nephrology*, 1991, 11:350-52.
- 23 - Campos Neto A, Bunn-Moreno MN. Polyclonal B cell activation in hamsters infected with parasites of the genus *Leishmania*. *Infection and immunity*, 1982, 31:871-76.
- 24 - Poli A, Abrano F, Mancianti F, et al. Renal involvement in canine leishmaniasis: a light microscopical immunohistochemical and electron-microscopic study. *Nephron*, 1991, 57:444-52.
- 25 - Tafuri WI, Michalick MSM, Dias M, et al. Estudo ao microscópio óptico e eletrônico do rim de cães natural e experimentalmente infectados com *Leishmania chagasi*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 1989, 31:139-45.
- 26 - Andrade ZA, Andrade SG. Alguns novos aspectos da patologia do calazar (estudo de 13 casos necropsiados). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 1996, 38:259-66.
- 27 - Brito T, Hoshino-Shimuzi S, Amato Neto V, et al. Glomerular involvement in human kala-azar: a light microscopical immunohistochemical and electron-microscopic study based on kidney biopsies. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 1975, 24:9-18.
- 28 - Marcussen N, Vetsser M, Kristensen HM. Interstitial nephritis and glomerulonephritis in visceral leishmaniasis in dog: a case report. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 1989, 97:1137-40.