

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS**

ANAISA GOMES RAMOS SOARES

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE
VISCERAL: uma análise em crianças de um hospital de referência
no Nordeste brasileiro**

PETROLINA-PE

2021

ANAISA GOMES RAMOS SOARES

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE
VISCERAL: uma análise em crianças de um hospital de referência
no Nordeste brasileiro**

Dissertação apresentada a Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano Do Carmo. Coorientador: Prof. Dr. Edilson Beserra de AlencarFilho.

PETROLINA-PE

2021

Soares, Anaisa Gomes Ramos
S676a Aspectos clínicos e laboratoriais da leishmaniose visceral: uma análise em crianças de um hospital de referência no nordeste brasileiro / Anaisa Gomes Ramos Soares. – Petrolina - PE, 2021. xii, 56 f. : il. ; 29 cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina-PE, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano Do Carmo.
Coorientador: Prof. Dr. Edilson Beserra de Alencar Filho.

Inclui referências.

1. Leishmaniose visceral. 2. Crianças. 3. Epidemiologia. I. Título. II. Carmo, Rodrigo Feliciano Do. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.9364

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANAISA GOMES RAMOS SOARES

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA LEISHMANIOSE VISCERAL: uma análise em crianças de um hospital de referência no nordeste brasileiro

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências com ênfase na linha de pesquisa: Saúde, Sociedade e Ambiente, pela Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 11 de março de 2021

Banca Examinadora



Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf



Marcos Veríssimo de Oliveira Cardoso, Doutor
Universidade de Pernambuco – UPE



[Anderson da Costa Armstrong \(18 de April de 2021 18:16 ADT\)](#)

Anderson da Costa Armstrong, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Aos meus filhos, que me ensinam todos os dias que amor e conhecimento são as ferramentas que fazem o mundo girar...

AGRADECIMENTOS

A Deus, base de sustentação e força que me ajuda a caminhar.

Aos meus pais Arnaldo e Heloisa, exemplos de passos a serem seguidos, que me mostraram desde pequena a importância do estudo e da busca pela verdade, da forma mais amorosa e única possível. Se sou professora hoje, é porque tive em minha mãe a melhor professora que conheço e a maior inspiração de mulher e mãe dedicada aos seus alunos e filhos.

Aos meus filhos Lucas e Gabriel, meus corações morando fora do peito, homens íntegros e lindos que deixarei ao mundo como minha melhor obra. Obrigada por todo o incentivo, palavras de força e alento, pelo amor máximo descoberto juntos a cada dia. Vocês são a minha vida.

Aos professores e mentores que passaram por minha vida, em especial Dr. Ruben Maggi, que desde cedo plantaram a semente do estudo em meu solo, tornando-me realizada em minha profissão e cada vez mais apaixonada pelo ensino.

À CAPES, UNIVASF e ao PPGCSB, por contribuir com a formação dos profissionais da região do Vale do São Francisco.

Ao Hospital Dom Malan, minha segunda casa e família, por me dar a oportunidade de aprender e ensinar todos os dias, mostrando a importância do cuidado baseado em boas práticas e na humanização da medicina.

Ao Núcleo de Epidemiologia do Hospital Dom Malan, na pessoa de Shirley Albérico, e a Natércia França, que não mediram esforços para me ajudar na coleta dos dados da pesquisa.

A Aline Cavalcanti e Ericka Marta, que me incentivaram a iniciar o Mestrado, mostrando da forma mais linda que nosso dever de cientistas é ultrapassar os muros do hospital e dividir com o mundo nossa experiência e aprendizado.

Ao meu namorado Petrônio Ranieri, por ser lume em horas escuras, por ser música em meus dias de silêncio, por ser amor nas horas mais difíceis, por sermos um, ainda que não sejamos o mesmo.

Ao professor Rodrigo Feliciano do Carmo, meu orientador, muito obrigada por me ensinar que a dedicação à ciência vale a pena, que estamos construindo um mundo melhor, passo a passo, a cada artigo publicado, a cada dissertação concluída, a cada resultado divulgado. A Universidade Federal do Vale do São Francisco definitivamente é privilegiada por ter um professor e pesquisador como você.

A meus queridos pequenos pacientes e seus cuidadores, motivos do meu acordar diário, que me ensinam do seu jeito pueril que a vida vale a pena, que minha profissão é linda por ser útil à sociedade, que a gratidão existe em cada pequena conquista, cada cura alcançada, cada sorriso recebido...

“O conhecimento é o alimento da alma”.

– Platão

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença zoonótica causada por espécies de um protozoário do gênero *Leishmania*. É transmitida por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* e tem alto índice de morbimortalidade, especialmente em crianças. Embora a grande maioria dos casos evolua para a cura clínica, sua mortalidade ainda é alta. A região do Vale do São Francisco é uma área hiperendêmica para leishmaniose visceral, principalmente em crianças. A incidência nesta região pode chegar a 10 casos para cada 100.000 habitantes. O objetivo deste estudo foi realizar uma análise retrospectiva dos casos de Leishmaniose Visceral em crianças desta região, no período de julho de 2014 a junho de 2019, descrevendo as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, além de características associadas à gravidade da doença, utilizando dados clínicos e laboratoriais obtidos em prontuário. Foram analisados 141 prontuários de crianças com diagnóstico suspeito de Leishmaniose Visceral. A LV foi confirmada em 55 casos (39%) e dividimos os pacientes em LV e grupo não-LV para comparação. A febre foi o sintoma relatado mais comum em todos os grupos. Foi uma queixa relatada em 83,7% dos pacientes do grupo não-LV e em 96,4% dos pacientes com LV ($p=0,028$). Os principais sintomas descritos nos casos de LV foram febre, desconforto abdominal, vômitos e perda de peso. Os pacientes com LV apresentaram uma maior frequência de anemia moderada/grave quando comparada ao grupo não-LV ($p=0,008$), maior frequência de hepatomegalia e esplenomegalia e menores contagens de leucócitos e plaquetas ($p<0,05$). Dos sinais clínicos, a esplenomegalia esteve presente em 100% dos pacientes com LV, mostrando-se um importante preditor clínico de leishmaniose visceral em crianças. Outros achados importantes foram hepatomegalia (90,9%) e palidez cutânea (89,1%). Indivíduos que moravam a mais de 100 km do hospital de referência apresentaram uma maior quantidade de sinais de gravidade. A taxa de cura no grupo LV foi de 92,7%. Conclui-se que os fatores idade, contagem de plaquetas, ALT e distância entre o município de residência e o hospital foram variáveis importantes relacionados à gravidade da LV.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Crianças. Doenças negligenciadas. Calazar. Epidemiologia.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is a zoonotic disease caused by species of a protozoan of the genus *Leishmania*. It is transmitted by sandflies of the genus *Lutzomyia* and it has a high rate of morbidity and mortality, especially in children. Although the vast majority of cases progress to clinical cure, their mortality is still high. The São Francisco Valley region is a hyperendemic area for Visceral Leishmaniasis, especially in children. The incidence in this region can reach 10 cases for every 100,000 inhabitants. The aim of this study was to perform a retrospective analysis of cases of Visceral Leishmaniasis in children in this region, from July 2014 to June 2019, describing the epidemiological, clinical and laboratory characteristics, in addition to characteristics associated with the severity of the disease, using clinical and laboratory data obtained from medical records. There were analysed 141 medical records of children with unsuspected diagnosis of Visceral Leishmaniasis. VL was confirmed in 55 cases (39%) and we divided patients into VL and non-VL group for comparison. Fever was the most common reported symptom in all groups. It was a complaint reported in 83.7% of patients in the non-LV group and in 96.4% of patients with LV ($p = 0.028$). The main symptoms described in cases of VL were fever, abdominal discomfort, vomiting and weight loss. LV patients had a higher frequency of moderate / severe anemia when compared to the non- LV group ($p = 0.008$), a higher frequency of hepatomegaly and splenomegaly and lower leukocyte and platelet counts ($p < 0.05$). Of the clinical signs, splenomegaly was present in 100% of the patients with VL, showing to be an important clinical predictor of visceral leishmaniasis in children. Other important findings were hepatomegaly (90.9%) and skin pallor (89.1%). Individuals who lived more than 100 km from the referral hospital had a greater number of signs of severity. The cure rate in the LV group was 92.7%. It was concluded that the factors age, platelet count, ALT and distance between the municipality of residence and the hospital were important variables related to the severity of VL.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Children. Neglected diseases. Kala azar. Epidemiology.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Densidade de casos de LV por município de infecção, Brasil, 2019.....	15
Figura 2 – Casos e coeficiente de incidência de leishmaniose visceral segundo faixa etária, Brasil, 2019.....	16
Figura 3 – Casos de leishmaniose visceral no Brasil, 1980 a 2019.....	17
Figura 4 – Número de casos de LV em Pernambuco, em 2017.....	18
Figura 5 – Taxa de letalidade por leishmaniose visceral, Brasil, 2010 a 2019.....	19
Quadro 1 - Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte de pacientes com mais de 2 anos de idade diagnosticados com leishmaniose visceral – Teresina 2005 a 2008.....	22
Quadro 2 - Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte de pacientes com mais de 2 anos de idade com diagnóstico de leishmaniose visceral – Teresina 2005-2008.....	23
Figura 6 - Fluxograma com o diagnóstico diferencial dos casos incluídos no estudo.....	34
Figura 7 - Relação do número de sinais de gravidade com a distância entre o município de residência e o hospital de referência.....	41

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre crianças com LV e crianças sem LV admitidas no Hospital Dom Malan/IMIP entre 2015 e 2019.....	35
Tabela 2 - Análise de regressão logística multivariada para identificação de preditores para ocorrência de LV.....	36
Tabela 3 – Principais sintomas e achados clínicos das crianças internadas com LV no HDM/IMIP em Petrolina-PE entre os anos de 2015 a 2019.....	37
Tabela 4 - Esquemas terapêuticos utilizados nos casos de LV confirmados no estudo de desfecho clínico.....	38
Tabela 5 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com LV de acordo com a presença de sinais de gravidade (Continua).....	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	14
2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	19
2.3 DIAGNÓSTICO	21
2.4 TRATAMENTO.....	25
2.5 PREVENÇÃO E CONTROLE.....	26
2.6 JUSTIFICATIVA	27
3 OBJETIVOS	28
3.1 OBJETIVO GERAL	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4 MÉTODOS	29
4.1 LOCAL DO ESTUDO	29
4.2 DESENHO DE ESTUDO.....	29
4.3 AMOSTRA.....	29
4.4 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE LEISHMANIOSE VISCERAL.....	30
4.4.1 Informações clínicas	30
4.4.2 Avaliação laboratorial	30
4.4.3 Testes específicos	31
4.4.3.1 Teste rápido	31
4.4.3.2 Aspirado de Medula Óssea	31
4.4.3.3 Imunofluorescência	31
4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
4.6 DEFINIÇÃO DE CASO DE LV	32
4.7 DEFINIÇÃO DE CASO DE LV GRAVE	32
4.8 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO	32
4.9 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS	32
4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	42
7 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
APÊNDICES	55

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como Calazar (Kala-azar no idioma hindu, que significa febre negra) é uma doença zoonótica causada por pelo menos vinte espécies de um protozoário do gênero *Leishmania*. No Brasil, a principal espécie responsável pela leishmaniose visceral era chamada de *Leishmania chagasi*. Porém, estudos utilizando técnicas bioquímicas e moleculares consideram a *L. chagasi* e a *L. infantum* uma única espécie (MAURICIO *et al.*, 2000) e a nomenclatura mais aceita hoje é *Leishmania infantum*.

A *Leishmania* é transmitida por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* (LINDOSO *et al.*, 2014) e tem alto índice de morbimortalidade. Em áreas endêmicas de países em desenvolvimento, cerca de 50% dos indivíduos tratados para LV são crianças (PRESTES-CARNEIRO *et al.*, 2019).

Antigamente considerada uma doença rural, a LV passou por um processo de urbanização associado a mudanças no comportamento do vetor flebotomíneo, à degradação ambiental e à migração de populações humanas e caninas para grandes centros urbanos (ARAUJO *et al.*, 2016). Devido à adaptação do vetor em diferentes áreas geográficas, é considerada uma infecção emergente que se adapta às mudanças ambientais e se espalha em novas regiões geográficas (HAILU *et al.*, 2016). Como consequência da urbanização da doença, o número de casos em crianças com menos de 5 anos de idade aumentou drasticamente (LIBÓRIO *et al.*, 2012).

A idade é um importante fator de risco para a ocorrência da LV humana. A incidência da doença e de óbito causada por ela nas crianças menores é decorrente da maior suscetibilidade à infecção e da imunossupressão observada nesta faixa etária (COELHO JÚNIOR *et al.*, 2016).

É preciso falar sobre Leishmaniose. Sua incidência mundial ainda é muito elevada, principalmente na faixa etária pediátrica. É preciso também conhecer a epidemiologia e suas características clínicas e laboratoriais para o pronto reconhecimento desta doença, que pode ser letal se não diagnosticada nas primeiras semanas de doença.

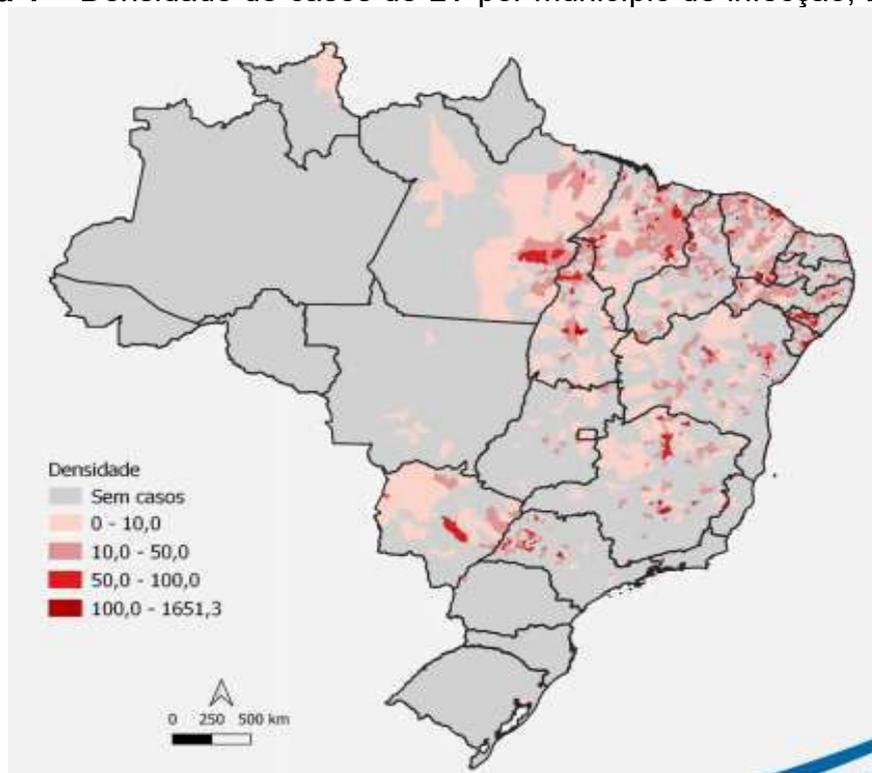
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

As leishmanioses estão presentes em quatro dos cinco continentes e são endêmicas em 98 países, com mais de 350 milhões de indivíduos em risco (DE OLIVEIRA LARA-SILVA *et al.*, 2015). A forma visceral da leishmaniose (LV) causa epidemias em larga escala com altas taxas de letalidade. De acordo com Sundar e Chakravarty (2012), mais de 90% dos casos globais de LV ocorrem em apenas seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Brasil e Etiópia. No Brasil, mais de 70.000 notificações oficiais e mais de 3.800 mortes foram registradas nos últimos 30 anos (COSTA *et al.*, 2010). Entre todas as doenças parasitárias, a mortalidade por leishmaniose só perde para a malária, e em termos de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), é a terceira causa mais comum de morbidade após malária e esquistossomose, sendo as crianças menores de 15 anos as mais acometidas (PACE, 2014).

A LV é mais prevalente em regiões subtropicais e tropicais, havendo casos relatados em 12 países. No Brasil, a LV é caracterizada como uma doença amplamente distribuída, com taxa de incidência média anual de dois casos por 100.000 habitantes (ARAUJO *et al.*, 2016), vivendo a maioria dos infectados na região Nordeste (LINDOSO *et al.*, 2014), como pode ser visto na figura 1, que representa a densidade da leishmaniose visceral no Brasil no ano de 2017.

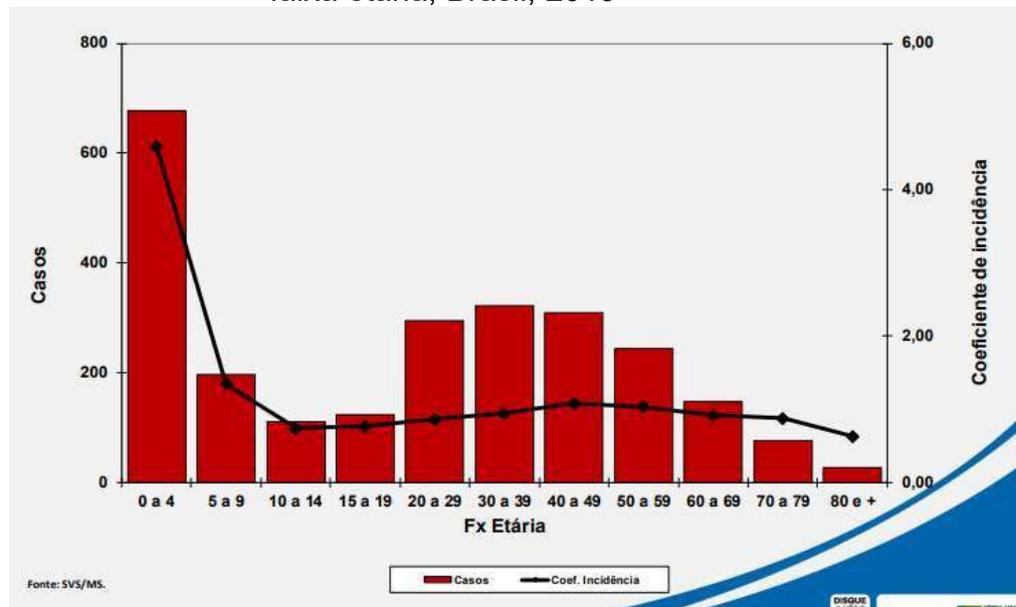
Figura 1 – Densidade de casos de LV por município de infecção, Brasil, 2019



Fonte: Brasil (2019).

A idade do indivíduo infectado influencia diretamente na gravidade da infecção, estando uma grande parte dos infectados na faixa etária pediátrica (MÜLLER *et al.*, 2008). Um estudo realizado em Pernambuco por Queiroz e colaboradores mostrou uma alta mortalidade em crianças abaixo de 13 anos portadoras de LV (SAMPAIO *et al.*, 2010). Analisando os números da LV no Brasil, a faixa etária mais acometida é a de crianças menores que 10 anos (BRASIL, 2019), de acordo com a figura 2 a seguir:

Figura 2 – Casos e coeficiente de incidência de leishmaniose visceral segundo faixa etária, Brasil, 2019



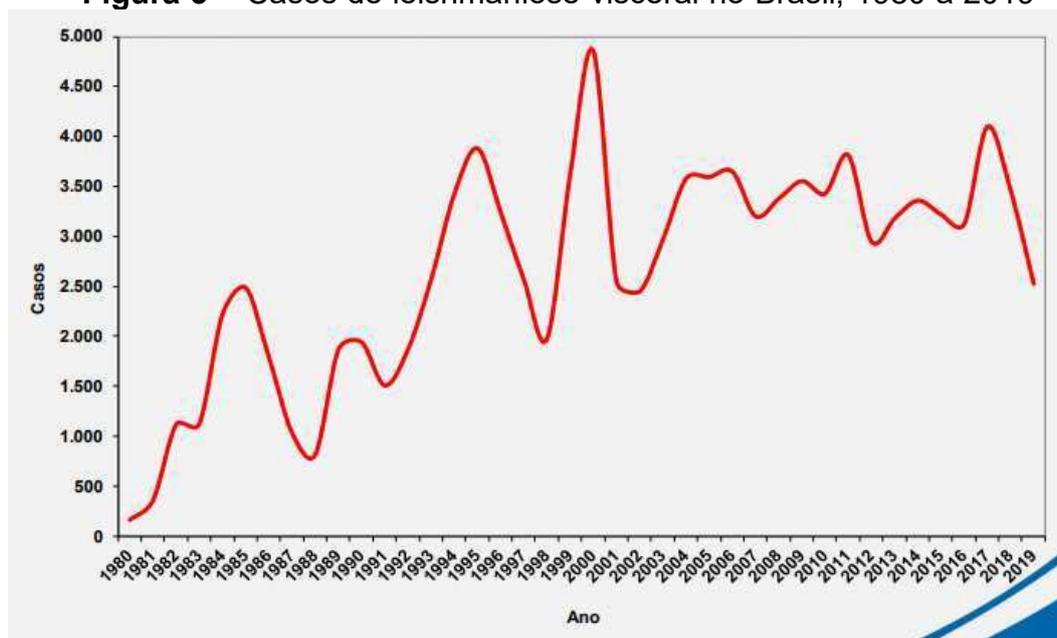
Fonte: Brasil (2019).

A princípio a LV esteve limitada a ambientes rurais, possuindo outros reservatórios sinantrópicos como raposas, gambás e roedores; porém, com o avançar do tempo, a doença passou por uma transição epidemiológica, com aumento da sua incidência nas áreas urbanas, principalmente cidades de médio e grande porte. Isso ocorreu devido ao processo de urbanização que modificou fatores socioeconômicos, físicos e biológicos através das atividades humanas desenvolvidas, o que alterou o ciclo da doença (DE OLIVEIRA LARA-SILVA *et al.*, 2015).

Assim, com a urbanização da doença, de 1980 a 2005, o Brasil registrou 59.129 novos casos, com média anual de 2.274 novos casos, dos quais 82,5% (48.783) ocorreram na região Nordeste (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008). No período de 2000 a 2010, 1.465 casos foram registrados somente no Estado de Pernambuco (MAIA *et al.*, 2014). A LV, em seguida, se espalhou de forma gradual para o Centro-Oeste, Norte e Sudeste, em todas as populações. Vinte estados brasileiros já reportaram casos indígenas, população já susceptível a outros problemas de saúde (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008). Esta linha de tendência ao aumento de casos de

leishmaniose no Brasil pode ser atribuída também a uma melhoria na identificação e consequentes notificação e confirmação da doença, mas esta não é a única explicação para tal fenômeno, que podese observado na figura 3.

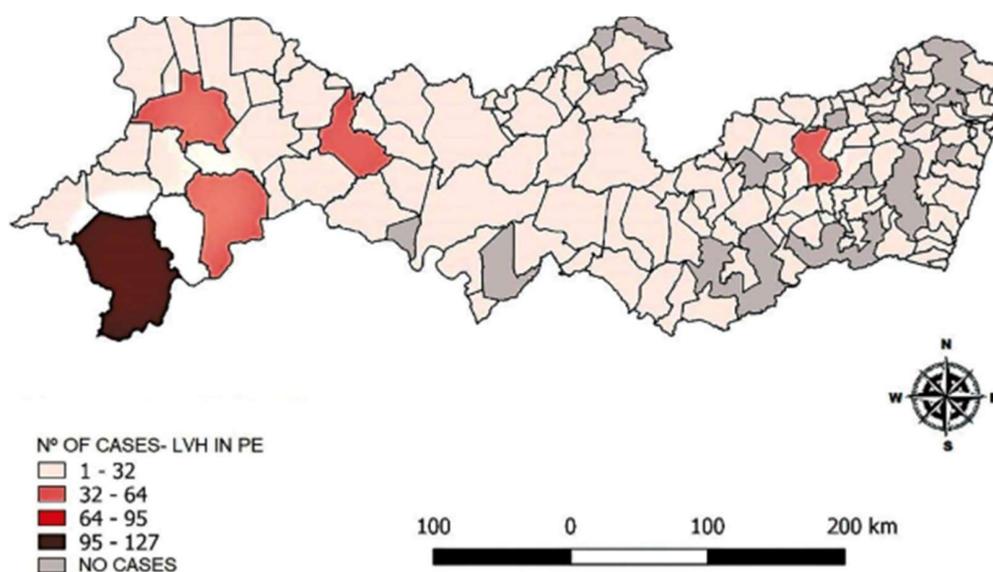
Figura 3 – Casos de leishmaniose visceral no Brasil, 1980 a 2019



Fonte: Brasil (2019).

Em Pernambuco, estado do Nordeste brasileiro, muitas são as cidades onde a Leishmaniose Visceral é endêmica. Carvalho e colaboradores, em 2007, já apontavam um aumento progressivo da doença em 2007 (CARVALHO *et al.*, 2007). Infelizmente, em todas as regiões deste estado, este aumento continua acontecendo, como em todo o país, e sua incidência pode ser verificada no mapa da figura 4.

Figura 4 – Número de casos de LV em Pernambuco, em 2017

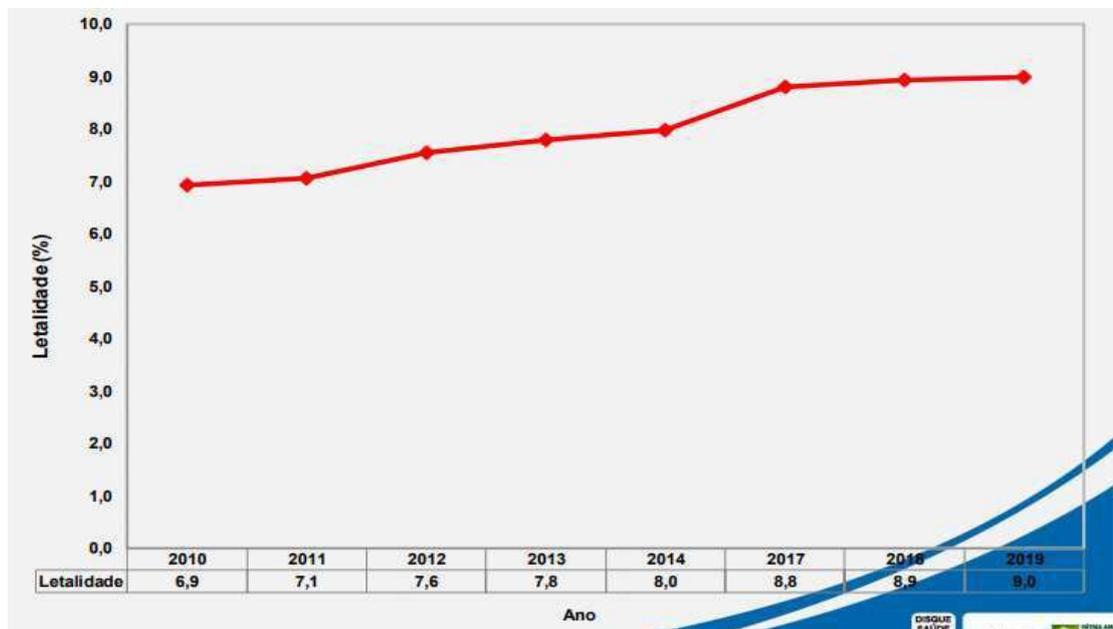


Fonte: Brasil (2017).

Em relação à evolução da doença, o sexo masculino apresentou maior suscetibilidade à LV. Em estudo realizado no Rio Grande do Norte, a taxa de homens acometidos foi de 67% (LIMA *et al.*, 2018). Ademais, faixas etárias menores de um ano e maiores de 60 anos possuem um aumento na taxa de mortalidade quando acometidas. Segundo Cavalcante e Vale (2014), um estudo em um hospital público pediátrico em Fortaleza (Ceará) no período de 1995-2002 mostrou uma taxa de mortalidade de 8,7% para LV, com a maioria dos óbitos em crianças menores de um ano de idade (CAVALCANTE; VALE, 2014). Os fatores de risco para evolução para LV sintomática incluíram desnutrição, desordens neoplásicas e coinfeção viral (LIMA *et al.*, 2018).

Embora a grande maioria dos casos evolua para a cura clínica, a mortalidade ainda é alta em crianças e idosos com mais de 60 anos, assim como em adultos jovens e em casos de infecção LV/HIV, havendo um aumento preocupante da letalidade da doença, como descreveu Cavalcante e Vale, em 2014. Esse aumento também pode ser visualizado em gráfico da Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde, de 2019, retratado a seguir:

Figura 5 – Taxa de letalidade por leishmaniose visceral, Brasil, 2010 a 2019



Fonte: Brasil (2019).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A LV é uma doença febril de longa duração e os sinais clínicos são inespecíficos, caracterizando-se por febre, palidez, perda de peso, aumento do volume abdominal, hepatoesplenomegalia e edema. Em novas áreas endêmicas, por causa dos sinais e sintomas inespecíficos, a LV pode ser diagnosticada tardiamente, gerando atraso no tratamento, o que piora o prognóstico da doença (PRESTES-CARNEIRO *et al.*, 2019).

A LV pode ser letal se não tratada rapidamente. A ocorrência de morte por LV está associada a vários fatores, incluindo a idade jovem e a presença de comorbidades, como infecções, desnutrição e SIDA (GAMA *et al.*, 2013). Imunodeficiências primária e secundária e coinfeções virais devem ser consideradas entre as manifestações incomuns da LV, especialmente naquelas com múltiplas recaídas (PRESTES-CARNEIRO *et al.*, 2019). Gama *et al.* (2013) citaram no estudo, como marcadores de mau prognóstico: febre com duração maior que 60 dias, infecção bacteriana, icterícia, dispneia, hemorragia, anemia grave, neutropenia grave e trombocitopenia. Além disso, Libório *et al.* (2012) abordam que

os pacientes com LV apresentam acentuada anemia, leucopenia e trombocitopenia, bem como aumento dos níveis plasmáticos de gamaglobulinas.

Em um estudo em São Paulo, Naufal Spir *et al.* (2017) afirmam que, em seu estudo, o curto intervalo entre o início dos sintomas, o diagnóstico e o tratamento com anfotericina B lipossomal e o número reduzido de dias de internação certamente influenciam para um menor número de mortes, recaídas e gravidade entre crianças infectadas com LV.

O exame físico e a melhora nos resultados laboratoriais são importantes critérios de cura. Os sinais clínicos de cura consistem em ausência de febre, melhora da hipoatividade, recuperação do apetite e ganho de peso (que iniciam a partir do terceiro dia de tratamento). Uma redução de 50% da esplenomegalia e (em menor grau) da hepatomegalia, e um aumento significativo na contagem das três séries de células do sangue são de extrema importância (REY *et al.*, 2005).

Desde a década de 90, um novo padrão epidemiológico de LV tem surgido devido à disseminação do HIV para todas as regiões do país. Sabe-se que o HIV aumenta a chance de desenvolver LV (LIMA *et al.*, 2018).

Estimativas indicam que um terço das pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo vivem em áreas de risco para leishmaniose visceral. Isso aumenta o número de pacientes coinfectados HIV-LV, o que já foi descrito em 35 países (UNAIDS, 2012).

No estudo de Marcia Gomes (LEITE DE SOUSA-GOMES; ROMERO; WERNECK, 2017), as manifestações clínicas mais comuns em coinfectados foram: febre, astenia, perda de peso e esplenomegalia. A coinfeção LV-HIV não é frequente na faixa etária pediátrica, ocorrendo apenas em 0,16% dos pacientes portadores de LV no Brasil, segundo Marcia Gomes. Sobre os achados de gravidade, as crianças coinfectadas apresentaram mais fenômenos hemorrágicos e maior chance de evoluir para o óbito que o grupo LV não coinfectado.

2.3 DIAGNÓSTICO

Existem, na faixa etária pediátrica, diversas outras patologias que possuem evolução clínica e laboratorial semelhantes à LV. São exemplos doenças onco-hematológicas como a leucemia aguda, síndromes mielodisplásicas, doenças

infecciosas, como malária, alguns vírus (HIV, parvovirus B19, influenza A, Epstein baar virus), ou doenças bacterianas (sepsis severa, abscesso hepático, tuberculose).

Realizar o diagnóstico diferencial entre estas patologias em um curto espaço de tempo é um desafio para os pediatras. Algumas delas são doenças potencialmente fatais se não tratadas nas primeiras semanas. Em humanos, o diagnóstico é baseado em aspectos clínicos e epidemiológicos (ALEXANDROPOULOU *et al.*, 2012). Por isso, devem-se utilizar os métodos clínicos associados aos métodos laboratoriais, parasitológicos e sorológicos para a construção diagnóstica da LV.

Na avaliação clínica do paciente com LV, febre irregular e prolongada, perda de peso, palidez e distensão abdominal são as manifestações mais comuns. Hepatomegalia e, principalmente, esplenomegalia, icterícia, edema e linfonodomegalia podem estar presentes, além da associação do relato de residência em área endêmica (ALEXANDROPOULOU *et al.*, 2012).

As anormalidades laboratoriais inespecíficas mais frequentes são anemia, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e neutropenia. A hipergamaglobulinemia está presente na grande maioria dos casos, e aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) podem estar elevadas (BRAGA; JUNIOR; RABELLO, 2013).

Como a LV é uma doença potencialmente fatal, vários estudos vêm propondo escores preditores de gravidade, no intuito de ajudar na decisão sobre que droga anti-leishmania utilizar, quando decidir por internação, além de aumentar a vigilância naqueles pacientes potencialmente mais graves. O Ministério da Saúde do Brasil adotou como critérios preditores de gravidade tabelas propostas por um estudo prospectivo, conduzido em Teresina-PI, no Brasil, com as informações referentes a 883 pacientes admitidos de agosto de 2005 a setembro de 2008. O estudo de validação desse modelo de prognóstico

foi realizado em uma população composta por 548 pacientes admitidos no mesmo serviço entre setembro de 2008 a novembro de 2009. Verificou-se, nessa fase, que a eficiência do modelo em prever a morte diminuiu consideravelmente, principalmente em crianças com menos de 2 anos de idade. Por isso, o modelo foi reconstruído com as informações da população base, dividida em dois grupos de idades: crianças com 2 anos ou menos e pacientes com mais de 2 anos. Os sistemas de escores propostos são apresentados nos quadros 1 e 2.

Quadro 1 - Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte de pacientes com menos de 2 anos de idade diagnosticados com leishmaniose visceral – Teresina 2005 a 2008

Variável	Peso da variável no modelo	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
Idade		
<12 meses	1	1
>12 meses	0	0
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	4	4
Edema	1	2
Icterícia	1	-
Dispneia	1	1
AST ou ALT acima de 100UK/L*	-	3
Pontuação máxima	8	11

*AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase.

Fonte: Brasil (2016).

Quadro 2 - Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte de pacientes com mais de 2 anos de idade com diagnóstico de leishmaniose visceral – Teresina 2005-2008

Variável	Peso da variável no modelo	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
Idade		
2-20 anos	–	–
20-40 anos	1	1
>40 anos	2	2
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	3	3
Aids	2	3
Edema	1	1
Ictericia	1	1
Dispneia	1	1
Infecção bacteriana	1	1
Leucócitos abaixo de 1.500/mm ³	–	2
Plaquetas abaixo de 50.000/mm ³	–	3
Insuficiência renal ^a	–	3
Pontuação máxima	11	20

^aTaxa de filtração glomerular abaixo de 60ml/min/m² ou creatinina sérica acima dos níveis superiores para a idade.

Fonte: Brasil (2016).

Existem outros escores de gravidade propostos para LV ao redor do mundo. Na Tunísia, um estudo de 2017 sugeriu como critérios de gravidade: sangramento na admissão, contagem de leucócitos < 4.000/mm³, citólise e intervalo entre o início dos sintomas e a admissão > 15 dias (BEN HELEL *et al.*, 2017).

Os métodos de triagem sorológicos são amplamente utilizados porque permitem testar muitas amostras. É utilizado mais frequentemente o Teste Rápido Imunocromatográfico, o qual usa o antígeno recombinante (rK39), fixado no papel. A fita rK39 é não invasiva, possui fácil e rápida (5-10min) execução e tem excelente desempenho. Devido à alta sensibilidade e especificidade do método, em casos com apresentação clínica típica e pancitopenia, a fita rK39 pode ser suficiente para estabelecer o diagnóstico de LV, dispensando testes invasivos como a punção de medula óssea (ALEXANDROPOULOU *et al.*, 2012). No entanto, vários estudos já mostraram que o ELISA não é uma técnica precisa para o diagnóstico de infecções assintomáticas; em vez disso, é mais adequado para identificar indivíduos que exibem sinais e sintomas clínicos de LV. Portanto, ao utilizar o teste sorológico

isoladamente, é provável que um grande número de portadores assintomáticos seja desconsiderado. Com isso, a associação para a detecção sorológica de pacientes assintomáticos com métodos moleculares, como o qPCR, têm sido considerados importantes (DOS SANTOS MARQUES *et al.*, 2012).

Já o método parasitológico busca a visualização da presença do parasita através de material de biópsia ou punção aspirativa do baço, do fígado, da medula óssea ou dos linfonodos, sendo preferência pela maioria dos autores a punção da crista ilíaca (em crianças). A punção hepática é questionável devido ao menor parasitismo, enquanto a punção do baço oferece riscos de ruptura e sangramento. Também pode ser utilizada a pesquisa de parasitas no sangue periférico, principalmente, em pacientes infectados com HIV (CALDAS *et al.*, 2006).

Várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas com qPCR para o diagnóstico de LV em humanos, com uma variação de especificidade entre 29.6-100% e de sensibilidade entre 91.3-100%, indicando a importância do qPCR como uma ferramenta sensível para este diagnóstico (DE PAIVA-CAVALCANTI, 2015). Este método representa um avanço aos métodos clássicos de detecção da Leishmania, em termos de automação, rapidez e alta sensibilidade (GALUZZI *et al.*, 2018).

Para o Ministério da Saúde do Brasil, são considerados casos suspeitos de LV todos aqueles que preenchem um dos seguintes critérios (BRASIL, 2011):

- Todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área com ocorrência de transmissão de LV;
- Todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área sem ocorrência de transmissão, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

Esses pacientes considerados suspeitos devem ser notificados para LV, para que se dê início ao inquérito epidemiológico do caso.

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2011) considera caso confirmado de LV se:

- Presença do parasito nos exames parasitológicos direto ou cultura;

- Reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos;
- Testes imunocromatográficos, comumente conhecidos como teste rápido, que utilizam antígenos recombinantes;
- Pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LV, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da LV evoluiu significativamente ao longo do tempo, em consequência dos padrões de resistência emergentes e dos novos sistemas de distribuição de medicamentos (KREPIS *et al.*, 2017). Todos os tratamentos para LV consistem em administração parenteral de antimoniais pentavalentes ou outros agentes anti-*Leishmania* por várias semanas, exceto a miltefosina que é administrada por via oral para tratamento da LV (SUNDAR *et al.*, 2003).

Os antimoniais pentavalentes são utilizados com sucesso no tratamento da LV. No Brasil, o antimoniato de meglumina (Glucantime®) é o fármaco de primeira linha em terapia, tendo sua eficácia terapêutica comprovada de forma convincente (ZANONI *et al.*, 2009). Entretanto, em Bihar na Índia e no Nepal, a falha em grande escala do antimonial pentavalente agravou ainda mais a situação para tratamento da LV em crianças, de modo que a anfotericina B lipossomal é a única opção para esses pacientes (SUNDAR *et al.*, 2003), lembrando que nestes países a espécie predominante é a *Leishmania donovani* e não a *Leishmania infantum*.

A anfotericina B desoxicolato, embora apresente consistentemente alta eficácia no tratamento da LV, tem relatados graves efeitos colaterais, como nefrotoxicidade e hipocalcemia. A hospitalização prolongada e o monitoramento rigoroso dos pacientes também são necessários para esse regime (PANDEY *et al.*, 2017).

Acredita-se geralmente que as crianças toleram compostos de antimônio muito melhor que os adultos. Com isso, Zanoni *et al.* (2009) afirma que a resposta cardíaca de crianças com leishmaniose à toxicidade de antimônio é mais suave em

comparação com as populações adultas, isso por causa de uma maior liberação de antimônio quando ajustado ao peso do paciente.

A miltefosina, uma alquilfosfocolina, primeiro medicamento oral com um índice terapêutico claramente favorável para o tratamento da LV, tem sido um avanço importante no tratamento desta doença (SUNDAR *et al.*, 2003). O medicamento vem sendo utilizado na Índia para o tratamento de pacientes com leishmaniose refratária ao tratamento convencional com antimoniais, apresentando resultados bastante promissores (SINDERMANN *et al.*, 2004). No entanto, ela é contraindicada em crianças abaixo de 2 anos de idade devido os efeitos colaterais gastrintestinais da miltefosina e a dificuldade em engolir as cápsulas (PANDEY *et al.*, 2017).

Em um estudo na Índia, Sundar *et al.* (2003) analisaram que a miltefosina foi segura e bem tolerada pelas crianças com LV nas doses de 1,5 mg/kg/dia e 2,5 mg/kg/dia durante 28 dias. Além disso, viu-se que os fatores farmacocinéticos da miltefosina apresentaram variabilidade limitada em uma ampla faixa etária. Assim, é provável que a longa meia-vida de eliminação observada em adultos também se aplique à população pediátrica. Lembrando que a miltefosina tem mostrado sucesso no tratamento em países onde a *Leishmania* mais prevalente é a *Leishmania donovani*.

2.5 PREVENÇÃO E CONTROLE

Para conter o avanço territorial e diminuir a morbidade e letalidade da Leishmaniose Visceral, há que se instituir medidas de saúde pública baseadas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eliminação de reservatórios e atividades de educação em saúde. As ações de prevenção e controle adotadas pelos municípios devem estar baseadas em análises epidemiológicas fundamentadas na estratificação por risco e o cumprimento destas deve ser realizado de forma integrada, alertando ao fato de que nenhuma das ações isoladamente é capaz de prevenir e controlar o agravo em sua totalidade (BRASIL, 2006).

Apesar de a maioria dos países ter suas normas de controle bem instituídas, vários autores citam dificuldades concernentes à implementação dos programas de controle, relacionadas à insuficiência de recursos humanos, materiais e

financeiros, levando à descontinuidade das ações. Por se tratar de doença infecciosa negligenciada, estes recursos não são destinados exclusivamente para ações anti-leishmaniose, podendo ser uma das explicações para o avanço territorial da doença e aumento de morbidade e letalidades da LV (ZUBEN; DONALÍSIO, 2016).

2.6 JUSTIFICATIVA

A região do Vale do São Francisco é uma área hiperendêmica para Leishmaniose Visceral, principalmente em crianças. A incidência nesta região pode chegar a 10 casos para cada 100.000 habitantes (DINIZ; SOUZA; CARMO, 2018). Além disso, várias outras doenças da faixa etária pediátrica fazem diagnóstico diferencial com a leishmaniose e conhecer peculiaridades destas é de suma importância para melhorar um pronto diagnóstico e o início precoce de um tratamento que reduza a morbidade e mortalidade por essas doenças.

No entanto, não há na literatura dados específicos sobre aspectos epidemiológicos ou clínicos de leishmaniose suspeita ou confirmada em crianças desta região, além de não haver análises referentes a fatores de gravidade e óbitos por esta patologia nesta faixa etária.

Portanto, estudar sobre todas essas questões e difundir os conhecimentos adquiridos trará inúmeros benefícios para a saúde da nossa população pediátrica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar os casos notificados para leishmaniose visceral em crianças, no período de julho de 2014 a junho de 2019, em um hospital terciário no Vale do São Francisco, Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar características clínicas e laboratoriais que auxiliam no diagnóstico diferencial de LV;
- b) Descrever as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos casos confirmados de LV;
- c) Identificar características associadas à gravidade da doença.

4 MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital Dom Malan, hospital estadual localizado em Petrolina, estado de Pernambuco, Brasil. O Hospital Dom Malan é um hospital materno- infantil terciário, referência para 55 municípios que compõem a Rede Interestadual Pernambuco-Bahia, situada numa macrorregião conhecida como Vale do Médio São Francisco. É um hospital que realiza cerca de 38.000 atendimentos pediátricos por ano, com cerca de 13.700 internamentos por ano.

4.2 DESENHO DE ESTUDO

Este é um estudo de coorte retrospectivo, realizado através de análise de prontuários. Foram incluídos todos os pacientes pediátricos notificados para Leishmaniose Visceral no Hospital Dom Malan, no período de julho de 2014 a junho de 2019. Foram escolhidos, então, para análise mais detalhada, aqueles que tiveram diagnóstico confirmado de LV, seja por método laboratorial ou clínico-epidemiológico.

O Hospital Dom Malan é um hospital materno-infantil de nível terciário, situado na cidade de Petrolina, estado de Pernambuco, Brasil. Ele faz parte de uma rede de atenção interestadual chamada Rede Pernambuco-Bahia, e serve de referência em pediatria para 55 municípios que fazem parte da rede.

4.3 AMOSTRA

A identificação dos casos suspeitos no período determinado pela pesquisa foi obtida através de dados descritos em livros e alimentados no sistema operacional do Núcleo de Epidemiologia do Hospital Dom Malan.

Esses pacientes foram notificados como casos suspeitos porque todos vinham de regiões endêmicas para LV e tinham um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre prolongada, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, leucopenia ou plaquetopenia acentuada. Após a admissão, estes pacientes foram investigados para as doenças de suas hipóteses diagnósticas, de acordo com suas características clínicas, laboratoriais e evolução da doença.

4.4 PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE LEISHMANIOSE VISCERAL

4.4.1 Informações clínicas

As seguintes informações foram obtidas dos prontuários, se presentes no mesmo, e registradas em formulário próprio: data de nascimento e idade, sexo, procedência (município de origem, se mora em zona rural ou urbana, além da distância média entre o seu domicílio e o hospital de referência), data em que foi admitida no serviço, tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, estado nutricional, presença e tempo de febre, presença de falta de ar/cansaço, sangramentos, tosse, diarreia, perda de peso, vômitos, edema, ascite, icterícia, dor abdominal, presença e mensuração de hepatomegalia ou esplenomegalia, palidez cutânea, presença de coinfeção HIV, se teve infecção bacteriana secundária e se usou antibioticoterapia no internamento atual, se já teve diagnóstico de leishmaniose e quantas vezes, se já fez uso de Anfotericina B ou Antimoniato de Meglumina previamente e seu desfecho: se alta, transferência ou óbito.

4.4.2 Avaliação laboratorial

Foram obtidos através de análise de prontuário, se presentes, o resultado admissional dos seguintes exames: contagem de leucócitos, neutrófilos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, AST, ALT, ureia, creatinina, bilirrubinas totais e frações, sorologia para HIV.

Não houve uma lista de exames padronizada para todos os suspeitos de LV. A escolha de exames inespecíficos e específicos solicitados variava para cada paciente, respeitando os recursos humanos, financeiros e equipamentos disponíveis no Hospital Dom Malan.

4.4.3 Testes específicos

4.4.3.1 Teste rápido

Foi coletado dos prontuários o resultado do teste imunocromatográfico para pesquisa do antígeno rK39, o it leish - in (InBios, Seattle, Washington, EUA). Este é

o teste padronizado pelo Ministério da Saúde para exame inicial no paciente com suspeita de LV, realizado em uma amostra sanguínea do paciente.

4.4.3.2 Aspirado de Medula Óssea

Realizado em alguns pacientes por médico hematologista ou oncologista, com experiência na coleta de aspirado medular. A coleta foi realizada preferencialmente na crista ilíaca posterior ou no manúbrio esternal a critério do médico e da pessoa submetida ao procedimento. O resultado foi relatado como ausência ou presença de leishmanias.

4.4.3.3 Imunofluorescência

Quando notificados, a amostra do paciente com suspeita de LV era enviada ao Laboratório Central em Recife, capital do estado de Pernambuco. Lá as amostras eram retestadas com teste rápido novamente ou com Imunofluorescência.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes admitidos no HDM no período do estudo, com idade inferior a 15 anos, que foram notificados para Leishmaniose Visceral.

4.6 DEFINIÇÃO DE CASO DE LV

Foi considerado caso confirmado de Leishmaniose Visceral aquele que apresentou pelo menos um dos testes positivo para LV, bem como aquele com critério clínico e epidemiológico, que teve resposta satisfatória ao tratamento.

4.7 DEFINIÇÃO DE CASO DE LV GRAVE

Foram utilizados os escores de critérios de gravidade do Ministério da Saúde, considerando casos graves se escore clínico ≥ 4 ou escore clínico-laboratorial ≥ 6 . Também foram considerados critérios de gravidade os seguintes sinais e sintomas: presença de edema, icterícia, dispneia, sangramentos, co-infecção HIV e presença de infecção bacteriana associada. Foram considerados critérios de gravidade

laboratoriais: leucopenia grave (leucócitos < 1.500), plaquetopenia grave (plaquetas < 50.000), AST ou ALT > 100 e presença de lesão renal aguda.

4.8 AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

Avaliamos qual o tratamento inicial instituído, tempo de uso da medicação e se houve necessidade de mudança do esquema anti-Leishmania ao longo da permanência hospitalar; uso de outros antibióticos associados, necessidade de hemotransfusões, necessidade de internamento em UTI ou Sala Vermelha e desfecho para óbito.

4.9 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em computador no programa SPSS Statistics v.22.0. Variáveis contínuas são descritas através de média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo e máximo). As variáveis categóricas são apresentadas através das frequências absolutas e relativas. O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificação da distribuição normal das variáveis contínuas. Comparações entre dois grupos foram realizadas com o teste t de Student ou o teste Mann-Whitney para dados com distribuição normal ou não, respectivamente. Para comparações entre mais de dois grupos, ANOVA ou Kruskal-Wallis foram aplicados para dados com distribuição normal ou não, respectivamente. A existência de associações entre variáveis categóricas foi avaliada pelos testes Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher. As variáveis consideradas significativas ($p < 0,05$) foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para a identificação de parâmetros independentemente associados com a gravidade da doença e mortalidade.

4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação UNIVASF, sob protocolon° 00285418.6.0000.5196.

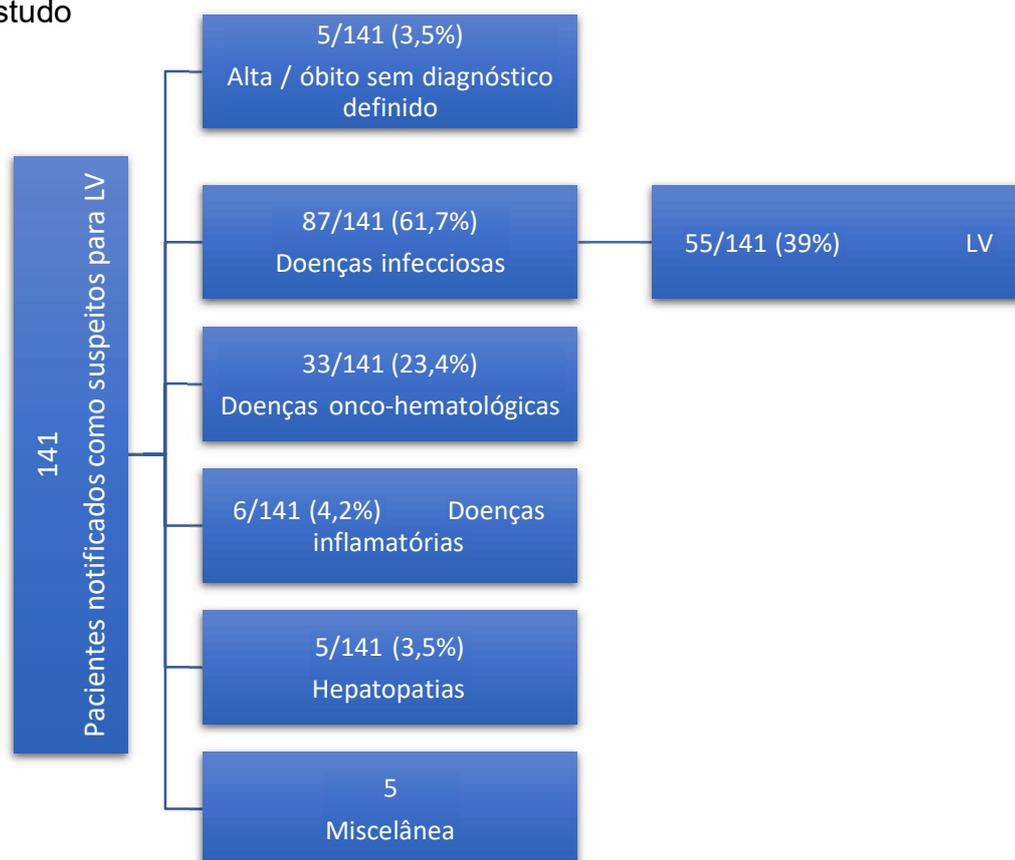
5 RESULTADOS

Foram analisados 141 prontuários de crianças notificadas como suspeitas de Leishmaniose Visceral no período de julho de 2014 a junho de 2019. Entre eles, cerca de 61% (86 pacientes) foram diagnosticados com alguma doença infecciosa. A LV foi confirmada em 55 casos.

Depois das doenças infecciosas, o grupo de doenças mais diagnosticado foi o de doenças onco-hematológicas, com 32 pacientes (22,7% dos notificados). A doença onco-hematológica mais diagnosticada foi a leucemia, com 15 casos.

O fluxograma (figura 6) mostrando todos os grupos de diagnósticos encontrados no estudo é demonstrado a seguir:

Figura 6 - Fluxograma com o diagnóstico diferencial dos casos incluídos no estudo



Fonte: Própria autora (2021).

A tabela 1 demonstra as principais características clínicas e laboratoriais dos casos de LV confirmados e não confirmados.

Tabela 1 – Comparação entre crianças com LV e crianças sem LV admitidas no Hospital Dom Malan/IMIP entre 2015 e 2019

Variáveis	Não-LV(N=86)	LV (N=55)	P
Idade (Anos)	3,0 (0,0-14,0 anos)	2,0 (0,0-12,0 anos)	0,690
Sexo			
Masculino	53 (61,6%)	22 (40,0%)	0,015
Feminino	33 (38,4%)	33 (60,0%)	
Febre	72 (83,7%)	53 (96,4%)	0,028
Febre (Dias)	6 (0-180 dias)	15 (0-120 dias)	0,000
Anemia			0,008
Ausência	11 (12,8%)	2 (3,7%)	
Leve	14 (16,3%)	1 (1,9%)	
Moderada	31 (36,0%)	28 (51,9%)	
Grave	30 (34,9%)	23 (42,6%)	
Hb (g/dL)	8,0 ± 2,8	7,3 ± 2,1	0,126
Leucopenia**	27 (31,8%)	44 (81,5%)	0,000
Leucócitos	7.100 (1.200-72.000)	3.290 (216-10.600)	0,000
Plaquetopenia***	50 (58,8%)	48 (90,6%)	0,000
Plaquetas	130.000 (2.700-1.117.000)	83.000 (7.000-601.000)	0,005
Exame físico abdominal			
Hepatomegalia	54 (62,8%)	49 (89,1%)	0,001
Hepatimetria	2,5 (0,0-15,0 cm)	4,0 (0,0-12,2 cm)	0,001
Esplenomegalia	34 (39,5%)	55 (100,0%)	0,000
Esplenometria	0,0 (0,0-15,0 cm)	6,0 (2,0-16,3 cm)	0,000

Idade expressa em anos **Leucócitos < 5.000/ μ L ***Plaquetas < 150.000/ μ L

Foi observado que a idade dos grupos era semelhante ($p=0,690$), mas houve uma maior prevalência do sexo feminino no grupo LV (60,0% vs. 38,4%; $p=0,015$).

A febre foi o sintoma relatado mais comum em todos os grupos. Foi uma queixa relatada em 83,7% dos pacientes do grupo não-LV e em 96,4% dos pacientes com LV ($p=0,028$). O tempo entre o início da febre e a chegada ao hospital de referência teve uma importante correlação com o diagnóstico de LV, tendo esses uma mediana de tempo de febre na entrada do hospital de 15 dias, enquanto os pacientes sem LV apresentaram uma mediana de 6 dias ($p=0,000$). Além disso, os pacientes com LV apresentaram uma maior frequência de anemia

moderada/grave quando comparada ao grupo não-LV ($p=0,008$).

Em relação ao exame físico abdominal, foi observado uma maior frequência de hepatomegalia e esplenomegalia no grupo com LV, além desse grupo também apresentar maior tamanho de fígado e baço.

Em relação aos dados laboratoriais, o grupo LV apresentou menores contagens de leucócitos e plaquetas ($p<0,05$). Os níveis de hemoglobina não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Com o objetivo de identificar variáveis independentemente associadas à LV, foi gerado um modelo de regressão logística multivariada inserindo as variáveis que apresentaram significância estatística na tabela 1, cuja análise pode ser visualizada na tabela 2.

Tabela 2 - Análise de regressão logística multivariada para identificação de preditores para ocorrência de LV

	Ocorrência de LV	
	OR (95% IC)	P
Sexo (Feminino)	2,91 (1,08-7,83)	0,034
Hepatimetria	1,09 (0,90-1,31)	0,347
Esplenometria	1,32 (1,14-1,54)	0,000
Febre (dias)	1,00 (0,99-1,02)	0,374
Anemia Moderada/Grave	2,37 (0,50-11,08)	0,273
Leucopenia	6,32 (2,21-18,11)	0,001
Plaquetopenia	3,56 (0,85-14,81)	0,080

*OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

Entre as variáveis inseridas no modelo, apenas sexo (feminino), esplenometria e leucopenia demonstraram-se como fatores preditores para o diagnóstico diferencial de LV ($p<0,05$). Indivíduos com maiores valores de tamanho de baço, do sexo feminino e com leucopenia apresentaram 1,32; 2,91 e 6,32 vezes maior chance de ter LV, respectivamente.

A tabela 3 descreve os principais sintomas e achados clínicos das crianças com LV incluídas no estudo. O principal sintoma descrito foi febre, presente em 98,2% dos pacientes. Outros sintomas importantes apresentados foram desconforto abdominal (36,4%), vômitos (29,1%) e perda de peso (23,6%). Dos sinais clínicos,

a esplenomegalia esteve presente em 100% dos pacientes, mostrando-se um importante preditor clínico de leishmaniose visceral em crianças. Outros achados importantes foram hepatomegalia (90,9%) e palidez cutânea (89,1%).

Tabela 3 – Principais sintomas e achados clínicos das crianças internadas com LV noHDM/IMIP em Petrolina-PE entre os anos de 2015 a 2019

Sintomas	N	%
Febre	54	98,2
Desconforto abdominal	20	36,4
Vômitos	16	29,1
Perda de peso	13	23,6
Anorexia	11	20,0
Tosse	11	20,0
Diarreia	8	14,5
Ascite	2	3,6
Achados clínicos	N	%
Esplenomegalia	55	100,0
Hepatomegalia	50	90,9
Palidez Cutânea	49	89,1
Dor abdominal	19	34,5
Edema	11	20,0
Dispneia	7	12,7
Icterícia	5	9,1

Fonte: Própria autora (2021).

A tabela 4 descreve os principais esquemas terapêuticos utilizados nos casos de LV confirmados no estudo e o desfecho clínico.

Tabela 4 - Esquemas terapêuticos utilizados nos casos de LV confirmados no estudo edesfecho clínico

Variáveis	Valor
Tratamento	
Antimoniato de meglumina	46 (83,6)
Anfotericina B lipossomal	17 (30,9)
Anfotericina B desoxicolato	1 (1,8)
Antibioticoterapia	26 (47,3)
Uso de hemoderivados	
Concentrado de hemácias	20 (36,4)
Plaquetas	7 (12,7)
Plasma fresco	5 (9,1)
Albumina exógena	4 (7,3)
Desfecho clínico	
Cura	51 (92,7)
Óbito	2 (3,6)
Transferência	2 (3,6)

Fonte: Própria autora (2021).

A maioria dos pacientes (83,6%) realizou o tratamento da leishmaniose com antimoniato de meglumina. Menos de um terço dos pacientes necessitou de tratamento com anfotericina B lipossomal. Esta droga foi indicada em caso de falha terapêutica como antimoniato de meglumina ou se o paciente preenchesse os critérios de gravidade do Ministério da Saúde na admissão ou ao longo do internamento. A anfotericina B desoxicolato foi utilizada em um paciente, devido à não disponibilidade imediata da Anfotericina B lipossomal.

Quase metade dos pacientes (47,3%) necessitaram utilizar antibioticoterapia comotratamento adjuvante. Os antibióticos foram indicados em caso de infecção bacteriana secundária comprovada ou suspeita ou naqueles pacientes com neutropenia grave em vigência de febre.

Uma parte dos pacientes (36,4%) teve indicação da administração de concentrado de hemácias, indicada quando eram diagnosticados como anemia grave (Hb < 7,0 g/dL). Apesar do achado de plaquetopenia ser frequente, só houve necessidade de reposição de concentrado de plaquetas em 12,7% dos pacientes.

Quanto ao desfecho, 51 pacientes (92,7%) foram considerados curados ao final do tratamento. Dois pacientes evoluíram para óbito (sendo um devido a choque hemorrágico e outro a choque séptico) e dois necessitaram ser transferidos, devido

à insuficiência hepática, para centros de referência em hepatologia pediátrica.

Com o objetivo de identificar fatores associados a gravidade da LV, comparamos as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença de sinais de gravidade (Tabela 5).

Tabela 5 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com LV de acordo com a presença de sinais de gravidade (Continua)

Variável	Sem sinais de gravidade (n=24)	1 sinal de gravidade (n=16)	2 ou mais sinais (n=15)	p-value Sem vs 1 sinal	p-value Sem vs 2 ou mais
Clínicas					
Idade	3,0 (0,0-10,0)	2,5 (1,0-12,0)	1,0 (0,0-10,0)	0,692	0,038
Sexo Masculino	11 (45,8%)	6 (37,5%)	5 (33,3%)	0,747	0,517
Zona					
Urbana	13 (54,2%)	4 (26,7%)	9 (60,0%)	0,112	0,721
Rural	11 (45,8%)	11 (73,3%)	6 (40,0%)		
Distância entre origem e hospital (km)	28,0 (0,0-211,0)	129,5 (0,0-318,0)	156,0 (0,0-462,0)	0,222	0,066
Febre	23 (95,8%)	16 (100%)	15 (100%)	1,000	1,000
Dor abdominal	6 (25,0%)	6 (37,5%)	7 (46,7%)	0,490	0,185
Anemia	22 (95,7%)	14 (100%)	13 (92,9%)	1,000	1,000
Duração dos sintomas (dias)	15,0 (4,0-120,0)	30,0 (4,0-90,0)	17,0 (6,0-30,0)	0,149	0,875
Score Z	-0,3 (-3,9-1,5)	-0,5 (-2,8-1,3)	-0,2 (-3,0-1,8)	0,989	1,000
Hepatimetria (cm)	3,5 (0,0-9,0)	5,0 (3,0-9,0)	5,0 (0,0-10,0)	0,082	0,144
Esplenometria	6,0 (3,0-15,0)	6,5 (4,0-10,0)	6,0 (2,0-10,0)	0,557	0,598

Fonte: Própria autora (2021).

Tabela 5 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com LV de acordo com a presença de sinais de gravidade (Conclusão)

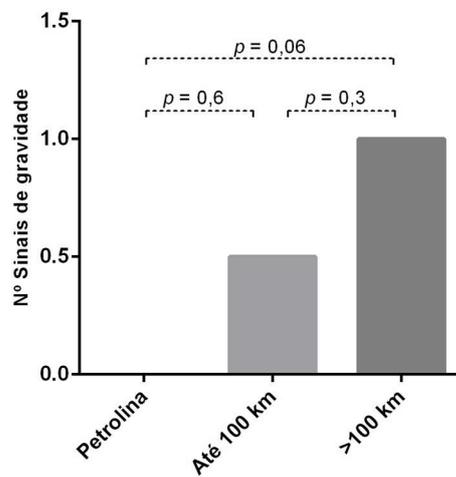
Variável	Sem sinais de gravidade (n=24)	1 sinal de gravidade (n=16)	2 ou mais sinais (n=15)	p-value Sem vs 1 sinal	p-value Sem vs 2 ou mais
Tempo de Internação(dias)	11,0 (6,0-19,0)	9,5 (5,0-23,0)	10,0 (2,0-19,0)	0,613	0,731
Laboratoriais					
Hemoglobina	7,5±2,28	7,4±1,53	6,4±2,39	0,959	0,177
Hematócrito	22,3 (14,0-51,6)	22,7 (16,0-29,8)	16,3 (12,2-32,6)	0,665	0,229
Leucócitos	3.400 (1.360-6.200)	3.280 (1.000-6.760)	3.425 (216-10.600)	0,722	0,963
Linfócitos	1.845 (421-4.592)	1.768 (983-7.053)	2.264 (189-9.434)	0,408	0,158
Plaquetas	89.000 (13.000-229.000)	76.000 (7.000-601.000)	40.500 (7.000—116.000)	0,745	0,011
AST	91,9 (27,0-379,1)	91,6 (31,0-825,3)	265,5 (41,2-4633,0)	0,364	0,076
ALT	39,4 (12,0-239,3)	81,0 (14,0-332,4)	116,5 (16,6-1.277,0)	0,314	0,048
Ureia	17,8 (9,0-49,0)	18,0 (13,0-27,3)	17,5 (7,0-78,0)	0,798	1,000
Creatinina	0,43 (0,13-0,95)	0,44 (0,22-0,80)	0,32 (0,10-0,94)	1,000	0,325

Fonte: Própria autora (2021).

De acordo com a tabela 5, as seguintes variáveis foram associadas significativamente com a presença de 2 ou mais sinais de gravidade: idade ($p=0,038$), plaquetas ($p=0,011$) e ALT ($p=0,048$). As demais variáveis não apresentaram significância estatística ($p>0,05$).

É importante destacar que a distância entre o município de residência e o hospital foi um fator importante para o desenvolvimento de sinais de gravidade, apesar de apresentar um valor de p limítrofe ($p=0,06$), indivíduos que moravam a mais de 100 km do hospital de referência apresentaram uma maior quantidade de sinais de gravidade (Figura 7).

Figura 7 - Relação do número de sinais de gravidade com a distância entre o município de residência e o hospital de referência



Fonte: Própria autora (2021).

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho analisou as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais de indivíduos suspeitos de LV atendidos em um centro de referência pediátrico no interior do estado de Pernambuco. Entre os pacientes notificados, 55 (39%) foram confirmados com LV. Outras doenças infecciosas e onco-hematológicas representaram outros diagnósticos finais entre os casos inicialmente suspeitos de LV.

O diagnóstico de LV em pacientes pediátricos pode ser um desafio na prática clínica, devido à semelhança com outras doenças. Em um estudo realizado na Grécia, por Alexandropoulou, em 2012, com 112 crianças com neutropenia febril, 67% foram por causas infecciosas, dos quais 9 foram diagnosticados com Leishmaniose Visceral (8%). O número menor de pacientes com LV neste estudo em relação aos dados desta dissertação solidifica o alertade que a região do Vale do Médio São Francisco é hiperendêmica para LV em crianças, devendo a mesma estar entre os diagnósticos levantados para toda criança com febre prolongada. Nossa casuística é mais próxima à realidade do Sudão, onde, em 2016, Ahmed e colaboradores encontraram 32,4% de positivos para LV entre os suspeitos.

Em nosso estudo, o sexo feminino foi mais frequente nos casos confirmados com LV. Esse resultado é divergente do estudo de Sampaio e colaboradores, em 2010, que encontrou igual frequência do sexo masculino e feminino em uma amostra de 546 crianças com suspeita de LV em uma capital do Nordeste do Brasil. Um outro estudo realizado na Tunísia, por Ben Helel e colaboradores, em 2017, mostrou uma discreta frequência maior em meninos que em meninas (50,4% contra 49,6%) numa amostra de 230 crianças com LV. Essa divergência com a literatura em relação ao sexo pode ser devido à menor amostra em nosso estudo que nos demais analisados e deve ser confirmada em estudos posteriores realizados nesta mesma região.

Interessantemente, um estudo realizado em crianças com LV no Piauí, outro estado do Nordeste brasileiro, também mostrou maior frequência do sexo masculino, porém houve uma associação maior de óbitos relacionados ao sexo feminino (OLIVEIRA-SENA; WERNECK, 2020), fator não encontrado em nosso estudo, talvez relacionado à menor amostragem e menor gravidade dos pacientes na chegada ao

hospital.

Segundo o Manual de Controle e Vigilância da Leishmaniose Visceral, do Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2006), a LV em sua fase de estado “caracteriza-se por febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia”. Em nosso estudo, febre, anemia moderada/grave, hepatomegalia e esplenomegalia foram achados importantes associados com a LV. Da mesma forma, o estudo iraniano de Naeem (2014) mostra entre os principais achados clínicos e laboratoriais das crianças com LV febre, palidez e fraqueza, perda de apetite, esplenomegalia e hepatomegalia, ratificando uma evolução semelhante da doença nas diversas partes do mundo.

Indivíduos com LV apresentaram maior frequência de leucopenia e plaquetopenia quando comparados ao grupo não-LV. Esses achados são típicos de pacientes com LV, já que há uma multiplicação de macrófagos do sistema fagocitário mononuclear, determinando uma redução progressiva na produção de hemácias, granulócitos e plaquetas (FIGUEIRA, 2011).

Após análise de regressão multivariada, observou-se que apenas as variáveis sexo, esplenometria e leucopenia foram estatisticamente importantes no diagnóstico diferencial de LV. São raros na literatura estudos que abordem o diagnóstico diferencial dos pacientes suspeitos de LV. Em um estudo com essa abordagem realizado na Grécia (ALEXANDROPOULOU *et al.*, 2013), foi evidenciado em crianças neutropênicas febris que plaquetopenia severa seria um fator preditor para LV, diferente do encontrado em nosso estudo, e que a leucopenia seria útil para diferenciar doenças bacterianas de parasitárias. Esta diferença entre os estudos pode estar associada ao fato de termos encontrado vários pacientes com diagnóstico final de doenças onco-hematológicas, como a leucemia linfóide aguda, que cursam também com plaquetopenia severa e não com leucopenia.

Os principais sintomas descritos nos casos de LV foram: febre, desconforto abdominal, vômitos e perda de peso. Esses são achados semelhantes aos encontrados em diversos estudos sobre LV em crianças, como o de Nourian e colaboradores (2019), no Irã e o de Sampaio e colaboradores, no nordeste brasileiro, em 2010.

Alguns trabalhos descrevem manifestações não usuais de LV em crianças,

como Prestes-Carneiro e colaboradores, em 2019, que relatam 1 caso de co-infecção LV- dengue, onde as alterações hepáticas eram mais proeminentes, 1 caso de co-infecção LV-HIV e outro cujo principal sintoma era desconforto respiratório. Em nosso estudo, houve apenas 1 caso de coinfeção LV-HIV, com desfecho para cura, porém nem todos os pacientes realizaram a pesquisa de HIV durante o internamento, podendo esta importante associação de doenças estar subnotificada.

A maioria dos pacientes com LV apresentaram esplenomegalia e hepatomegalia. Esses achados clínicos são frequentes em pacientes pediátricos com LV, já que esta é uma patologia do sistema reticulo-endotelial, e são importantes para estabelecimento de um diagnóstico diferencial. No estudo brasileiro de Pedrosa e Rocha, em 2004, as manifestações clínicas mais frequentemente encontradas na admissão foram hepatomegalia, esplenomegalia, febre e palidez, semelhante ao estudo atual. Pedrosa ainda ressalta uma correlação entre o tamanho do fígado e baço e tempo de doença, ou seja, pacientes com menor tempo de duração da doença (<30 dias) apresentavam o tamanho das vísceras menor que aqueles doentes há mais tempo (> 360 dias), demonstrando a agressão contínua ao organismo quando é retardado o início do seu tratamento.

Entre os esquemas terapêuticos utilizados nos casos de LV, o antimoniato de meglumina foi a droga de escolha mais frequentemente utilizada, estando de acordo como protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Segundo revisão realizada em 2016, por Gupta e colaboradores, os compostos de antimoniato são usados para tratamento de LV há mais de 50 anos, com eficácia de cerca de 95%. Outros estudos brasileiros referem condutas semelhantes, como o de Queiroz, Alves e Correia, em 2004, que usou esta medicação em 98% dos pacientes. É a droga de escolha para crianças também em outros países, como em estudo do Irã, que usou essa medicação em 92,1% dos pacientes. Há vários estudos sugerindo o uso de outras drogas, que possibilitam um tratamento de mais curta duração, porém de maior custo (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018), que são indicados para pacientes imunodeprimidos, associação HIV-LV, entre outras indicações restritas, mas ainda não rotineiros na prática pediátrica.

Além disso, o antimoniato de meglumina é seguro na população pediátrica, com poucos efeitos colaterais. Zanoni e colaboradores, em 2009, analisaram

crianças em uso dessa medicação e concluíram que anormalidades eletrocardiográficas foram detectadas em 34.4%, mas sem repercussão clínica, enquanto em adultos acontecem em 53.8%.

Concentrado de hemácias foi administrado em 36,4% dos pacientes. No Manual Recomendações clínicas para redução de letalidade, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011), indica-se transfusão de concentrado de hemácias para pacientes com hemoglobina menor que 7g/dL ou hematócrito menor que 21%, mesma indicação usada para os pacientes do estudo.

Um total de 3,6% dos pacientes foram a óbito no presente estudo. Esse resultado é inferior aos números encontrados nos demais estudos. O trabalho de Costa e colaboradores, em 2010, refere uma taxa de mortalidade global por LV variando de 5 a 10%, mesmo com o tratamento. Um estudo conduzido no estado de Pernambuco (SAMPAIO *et al.*, 2010) mostrou mortalidade de 10% e outro na Tunísia, de 6%. A baixa mortalidade do presente estudo pode ser explicada porque muitos pacientes (24) não apresentavam sinais de gravidade na admissão hospitalar, enquanto apenas 15 apresentavam 2 ou mais sinais de gravidade.

Em um estudo que correlacionou fatores de gravidade com óbitos em crianças, realizado no Maranhão, Brasil (GAMA *et al.*, 2013), a mortalidade aconteceu em 11% dos pacientes e todos os que foram a óbito tinham mais de 2 fatores de gravidade clínicos ou laboratoriais, corroborando com a hipótese acima.

O uso sistemático de escores de gravidade na prática clínica é bem importante, já que o escore pode permitir a detecção precoce de casos de LV com alto risco para óbito, podendo alimentar protocolos de manejo clínico, além da implementação de estratégias focadas, reduzindo as taxas de mortalidade (ABONGOMERA *et al.*, 2017).

Quando analisamos a associação de fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados com a presença de sinais de gravidade, identificamos uma relação importante com a idade, contagem de plaquetas e ALT. Sabe-se que quanto menor a idade da criança acometida, mais imaturo o seu sistema imunológico e, portanto, maior risco de óbito por doenças infecciosas como a LV. Uma importante causa de óbitos em pacientes com LV são os sangramentos, explicando, portanto, a associação entre plaquetopenia severa e morte por LV. Outro fator de gravidade encontrado foi o aumento da enzima hepática ALT, relacionada à agressão hepática

do parasita. Vários estudos trazem esses mesmos fatores de risco para óbito, que embasam o escore de gravidade sugerido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). No Estudo de Queiroz, Alves e Correia (2004), sangramento de mucosa, icterícia, dispneia, coinfeção bacteriana, neutropenia e plaquetopenia severas foram os fatores mais associados a óbitos por LV em crianças. Em outro estudo sobre mortalidade em adultos e crianças com LV no Brasil, os fatores relacionados ao óbito foram Idade > 35 anos, icterícia, lesão renal, infecção associada, edema, AST > 100 e assistência médica em instituições não especializadas (DIAS TOURINHO *et al.*, 2017).

Um achado interessante no presente estudo foi a relação da distância entre o município de residência e hospital de referência com o número de sinais de gravidade. Esse resultado reflete a importância de um atendimento rápido na LV. A LV é uma doença com uma alta taxa de letalidade se não tratada precocemente. Os municípios pequenos carecem de infraestrutura de saúde adequada para a identificação precoce desses casos e tratamento imediato. Muitas vezes pode-se demorar dias até que o caso suspeito possa conseguir um meio de transporte para deslocamento de seu município até Petrolina. Esse atraso no diagnóstico e início do tratamento pode favorecer o agravamento da doença. Não encontramos estudos que analisaram o dado “distância” como fator de gravidade, porém outros trabalhos correlacionaram o tempo entre o início dos sintomas e a chegada ao hospital de referência, como o estudo brasileiro de Pedrosa e Rocha, que mostrou correlação entre o tamanho das visceromegalias e o tempo de doença até a chegada ao hospital.

Sendo assim, é imprescindível ressaltar a importância do treinamento de profissionais atuantes nas Unidades Básicas de Saúde para reconhecimento de pacientes suspeitos de Leishmaniose Visceral, para que sejam investigados a tempo e o tratamento seja iniciado antes do aparecimento de sinais de gravidade. Além disso, os estudos sobre LV na faixa etária pediátrica devem ser continuados, para que sirvam como embasamento científico no diagnóstico, manejo e prognóstico desta doença tão frequente em nosso meio.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo identificou variáveis importantes para o diagnóstico diferencial de LV em crianças em um centro de referência no município de Pernambuco. Sexo feminino, esplenometria e leucopenia foram significativamente associados à LV.

Febre, desconforto abdominal e vômitos foram os sintomas mais frequentemente descritos nos casos de LV. A presença de esplenomegalia, hepatomegalia e palidez cutânea foram os achados clínicos mais frequentes entre os casos de LV.

O antimoniato de meglumina foi a droga de escolha mais frequente utilizada para o tratamento da LV no centro estudado.

Idade, plaquetas, ALT e distância entre o município de residência e o hospital foram variáveis importantes relacionados à gravidade da LV.

REFERÊNCIAS

ABONGOMERA, C. *et al.* Development and external validation of a clinical prognostic score for death in visceral leishmaniasis patients in a high HIV co-infection burden area in Ethiopia. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0178996, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178996>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178996>. Acesso em: 24 set. 2020.

AHMED, M. A. A. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis among children in Gadarif hospital, eastern Sudan. **BMC Public Health**, v. 16, n. 1, p. 1-4, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-016-3875-2>. Acesso em: 22 jul. 2020.

ALEXANDROPOULOU, O. *et al.* Visceral Leishmaniasis: A Common Cause of Post- Infectious Febrile Pancytopenia in Children in an Endemic Area Experience of a Children's Tertiary Hospital. **Pediatric emergency care**, v. 28, n. 6, p. 533-537, 2012. DOI: 10.1097 / PEC.0b013e3182587d5d. Disponível em: https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/2012/06000/Visceral_Leishmaniasis_A_Common_Cause_of.11.aspx. Acesso em: 28 maio 2020.

ALEXANDROPOULOU, O. *et al.* Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up. **European journal of pediatrics**, v.172, n. 6, p. 811-819, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-013-1965-z>. Acesso em: 28 ago. 2020.

ARAUJO, A. *et al.* Visceral leishmaniasis in Petrolina, state of Pernambuco, Brazil, 2007-2013. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, p. 29, 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652016005000222&script=sci_arttext. Acesso em: 15 mai. 2020.

BEN HELEL, K. *et al.* Risk factors for mortality of children with zoonotic visceral leishmaniasis in Central Tunisia. **PloS one**, v. 12, n. 12, p. e0189725, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189725>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189725>. Acesso em: 15 jun. 2020.

BRAGA, A.S.C.; JUNIOR, A.C.C.T.; RABELLO, A. Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 1, p. 55-59, 2013 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-868216432013>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822013000100055&script=sci_abstract&lng=pt. Acesso em: 28 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf. Acesso em: 21 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Brasília : Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: http://sbmt.org.br/portal/wp-content/uploads/2013/01/lv_reducao_letalidade_web.pdf. Acesso em: 25 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde** [recurso eletrônico]. 1. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/18/Guia-LV-2016.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. **Leishmaniose Visceral 2017**. 2017. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/leishvisceral-17-novo-layout.pdf>. Acesso em: 31 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. **Leishmaniose Visceral 2019**. 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/aceso-a-informacao/712-suvisa/vigil%C3%A2ncia-epidemiol%C3%B3gica/6968-boletins-da-vigil%C3%A2ncia-epidemiol%C3%B3gica-2019>. Acesso em: 31 set. 2020.

BURZA, S.; CROFT, S.L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **Lancet**, n. 392, p. 951–70, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31204-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31204-2/fulltext). Acesso em 30 set. 2020.

CALDAS, A.J.M. *et al.* Are there differences in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral leishmaniasis?. **Acta Tropica**, v. 97, n. 3, p. 252-258, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2005.09.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X05003621>. Acesso em: 24 jun. 2020.

CARVALHO, M. R. de *et al.* Phlebotomine sandfly species from an American visceralleishmaniasis area in the Northern Rainforest region of Pernambuco State, Brazil.

Cadernos de Saúde Pública, v. 23, p. 1227-1232, 2007. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2007.v23n5/1227-1232/en/>. Acesso em: 24 abr.2020.

CAVALCANTE, Í. J. M.; VALE, M. R. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Ceará in the period 2007 to 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 911-924, 2014. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rbepid/2014.v17n4/911-924/en/>. Acesso em: 29 mar. 2020.

COELHO JÚNIOR, L. G. *et al.* Leishmaniose visceral infantil: relato de caso. **Revista de Medicina**, v. 95, n. 3, p. 133-137, 2016. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/115844>. Acesso em: 20 abr. 2020.

COSTA, C. H. N. *et al.* Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 386-392, 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822010000400010&script=sci_arttext. Acesso em: 15 maio 2020.

DE OLIVEIRA LARA-SILVA, F. *et al.* Aspectos epidemiológicos do vetor, parasita e reservatório doméstico em áreas de transmissão recente e nenhum caso humano relatado de leishmaniose visceral no Brasil. **Acta tropica**, v. 148, p. 128-136, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.04.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X15000881>. Acesso em: 25 mar. 2020.

DE PAIVA-CAVALCANTI M. *et al.* Leishmaniasis diagnosis: an update on the use of immunological and molecular tools. **Cell Biosci**, v. 5, p. 31, 2015. DOI: 10.1186 / s13578-015-0021-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4474361/>. Acesso em: 13 jun. 2020.

DIAS TOURINHO, B. *et al.* Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in patients treated with liposomal amphotericin B in an endemic state in Brazil. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 111, n. 4, p. 163-171, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx029>. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/111/4/163/3897009>. Acesso em: 27 set. 2020.

DINIZ, L. F. B.; SOUZA, C. D. F. de; CARMO, R. F. do. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in the urban centers of the lower-middle São Francisco Valley, Brazilian semiarid region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 4, p.461-466, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0074-2018>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822018000400461&script=sci_arttext. Acesso em: 29 jun. 2020.

DOS SANTOS MARQUES, L. H. *et al.* Low parasite load estimated by qPCR in a cohort of children living in urban area endemic for visceral leishmaniasis in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 12, p. e1955, 2012. DOI:10.1371/journal.pntd.0001955. Disponível em : <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001955>. Acesso em : 20 jun. 2020.

FIQUEIRA, F. **Pediatria**. 4ed. IMIP. 2011.

GALLUZZI, Luca *et al.* Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. **Parasites & vectors**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13071-018-2859-8>. Acesso em: 10 maio 2020.

GAMA, M. E. A. *et al.* Severe visceral leishmaniasis in children: the relationship between cytokine patterns and clinical features. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, n. 6, p. 741-745, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0203-2013>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822013000600741&script=sci_arttext. Acesso em: 25 mar. 2020.

GUPTA, A. K. *et al.* Visceral Leishmaniasis in Children: Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Journal of Pediatric Infectious Diseases**, v. 12, n. 04, p. 214-221, 2017. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603500>. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Prof_Sarman_Singh/publication/317425188_Visceral_Leishmaniasis_in_Children_Diagnosis_Treatment_and_Prevention/links/5a00f1a9ac_a2725286e16eff/Visceral-Leishmaniasis-in-Children-Diagnosis-Treatment-and-Prevention.pdf. Acesso em: 30 set. 2020.

HAILU, T. *et al.* Challenges in visceral leishmaniasis control and elimination in the developing countries: A review. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 53, n. 3, p. 193, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Bayeh_Abera2/publication/308900889_Challenges_in_visceral_leishmaniasis_control_and_elimination_in_the_developing_countries_A_review/links/57f6366108ae886b89818e39.pdf. Acesso em: 30 mai. 2020.

KREPIS, P. *et al.* Short-course Regimens of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mediterranean Visceral Leishmaniasis in Children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n. 9, p. 849-854, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001602>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/inf/2017/00000036/00000009/art0>

0011. Acesso em: 25 jun. 2020.

LEITE DE SOUSA-GOMES, Marcia; ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra; WERNECK, Guilherme Loureiro. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough?. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 9, p. e0005772, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005772>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005772>. Acesso em: 27 abr. 2020.

LIBÓRIO, A. B. *et al.* Acute kidney injury in children with visceral leishmaniasis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 31, n. 5, p. 451-454, 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/FullText/2012/05000/Acute_Kidney_Injury_in_Children_Wit_h_Visceral.6.aspx. Acesso em: 15 mai. 2020.

LIMA, I. D. *et al.* Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 3, p. e0006164, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006164>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006164>. Acesso em: 25 abr. 2020.

LINDOSO, J. A.; *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 9, p. e3136, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003136>. Acesso em: 18 abr. 2020.

MAIA, C. S. *et al.* Análise espacial da leishmaniose visceral americana no município de Petrolina, Pernambuco, Brasil. **Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 10, n. 18, p. 167-176, 2014. Disponível em: <http://www.seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/24027>. Acesso em: 30 mar. 2020.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. *et al.* Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cadernos de saude publica**, v. 24, p. 2941-2947, 2008. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/cs_p/v24n12/24.pdf. Acesso em: 30 abr. 2020.

MAURICIO, I. L. *et al.* The strange case of *Leishmania chagasi*. **Parasitology today**, v. 16, n. 5, p. 188-189, 2000. Disponível em: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20000808126>. Acesso em: 14 abr. 2020.

MÜLLER, I. *et al.* Age-related alteration of arginase activity impacts on severity of leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 2, n. 5, p. e235, 2008. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000235>. Acesso em: 30 mar. 2020.

NAEEM, A. T. *et al.* Clinical features and laboratory findings of visceral leishmaniasis in children referred to Children Medical Center Hospital, Tehran, Iran during 2004-2011.

Iranian journal of parasitology, v. 9, n. 1, p. 1, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289866/>. Acesso em: 28 ago. 2020.

NAUFAL SPIR, P. R. *et al.* Clinical characteristics and spatial distribution of Visceral Leishmaniasis in children in São Paulo state: an emerging focus of Visceral Leishmaniasis in Brazil. **Pathogens and Global Health**, v. 111, n. 2, p. 91-97, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/20477724.2017.1289666>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20477724.2017.1289666>. Acesso em: 25abr. 2020.

NOURIAN, M. *et al.* Paediatric visceral leishmaniasis: a retrospective study on clinical manifestations, demographic features and laboratory findings of hospitalised cases in Iran between 2006 and 2016. DOI: 10.1177/0049475518811513. **Tropical doctor**, v. 49, n. 1, p. 59-61, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453836/>. Acesso em: 25 ago. 2020.

OLIVEIRA-SENA, I. V.; WERNECK, G. L. Risk factors for in-hospital mortality from visceral leishmaniasis: A case-control study. **Journal of infection and public health**, v.13, n. 4, p. 538-543, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.10.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119303181>. Acesso em: 27 jul. 2020.

PACE, D. Leishmaniasis. **Journal of Infection**, v. 69, n.1, p. 10-18, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.016>. Disponível em: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(14\)00228-X/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(14)00228-X/fulltext). Acesso em: 25 mar. 2020.

PANDEY, K. *et al.* Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in Children and Adolescents at a Tertiary Care Center in Bihar, India. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 5, p. 1498-1502, 2017. DOI: 10.4269 / ajtmh.17-0094. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817748/>. Acesso em: 24 jun. 2020.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822004000400003>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822004000400003&script=sci_arttext&tlng=es. Acesso em: 27 ago. 2020.

PRESTES-CARNEIRO, L. E. *et al.* Unusual manifestations of visceral leishmaniasis in children: a case series and its spatial dispersion in the western

region of São Paulo state, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 70, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-018-3652-1>. Acesso em: 14 mai. 2020.

QUEIROZ, M. J.A.; ALVES, J. G.B.; CORREIA, J. B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572004000200012&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 30 jul. 2020.

REY, L. C. *et al.* Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 73-78, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1286>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000100014&script=sci_arttext. Acesso em: 25 mar. 2020.

SAMPAIO M.J.A.Q. *et al.* Risk Factors for Death in Children with Visceral Leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n., p. e877, 2010. DOI: [10.1371/journal.pntd.0000877](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000877). Disponível em : <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000877>. Acesso em : 15 abr. 2020.

SINDERMANN, H. *et al.* Miltefosine (Impavido): the first oral treatment against leishmaniasis. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 193, n. 4, p. 173-180, 2004. DOI: [10.1007/s00430-003-0201-2](https://doi.org/10.1007/s00430-003-0201-2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14513375/>. Acesso em: 22 mar. 2020.

SUNDAR, S. *et al.* Oral miltefosine treatment in children with mild to moderate Indian visceral leishmaniasis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, n. 5, p. 434-438, 2003. DOI: [10.1097/01.inf.0000066877.72624.cb](https://doi.org/10.1097/01.inf.0000066877.72624.cb). Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/Abstract/2003/05000/Oral_miltefosine_treatment_in_children_with_mild.9.aspx. Acesso em: 13 jun. 2020.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Recent advances in the diagnosis and treatment of kala-azar. **The National Medical Journal of India**, v. 25, n. 2, p. 85-89, 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Jaya-Chakravarty/publication/225294978_Recent_advances_in_the_diagnosis_and_treatment_of_kala-azar/links/0a85e5315e1c1bfad2000000/Recent-advances-in-the-diagnosis-and-treatment-of-kala-azar.pdf. Acesso em: 28 jul. 2020.

UNAIDS. World AIDS Day Report. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. Geneva: World Health Organization. 2012. Disponível em: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/JC2434_WorldAIDSday_results_en.pdf. Acesso em: 26 abr. 2020.

ZANONI, L. Z. *et al.* Antimony containing drug and ECG abnormalities in children with Visceral Leishmaniasis. **Biological Trace Element Research**, v. 132, n. 1-3, p. 35, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-009-8387-9>.

Acesso em: 24 abr. 2020.

ZUBEN, A. P. B. von; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. e00087415, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00087415>
Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2016.v32n6/e00087415/pt/>.

Acesso em: 27 jun. 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Aspectos clínicos e laboratoriais da Leishmaniose visceral: uma análise em crianças de um Hospital de Referência no interior de Pernambuco

Pesquisador: Rodrigo Feliciano do Carmo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00285418.6.0000.5196

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.095.955

Apresentação do Projeto:

1. O pesquisador apresentou carta resposta em que informou as modificações que foram realizadas no projeto de pesquisa segundo parecer anterior;

Objetivo da Pesquisa:

2. Os objetivos estão bem delineados, são exequíveis, estão em acordo com a metodologia proposta e podem ser atingidos no prazo estipulado pelo cronograma;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. Foi realizada uma análise dos riscos pertinente, com previsão de estratégias para minimizá-los, assim como foram apresentados os potenciais benefícios que a pesquisa pode propiciar aos seus participantes;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

4. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa;

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

5. Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente;

Recomendações:

6. Aprovação do protocolo de pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Endereço: Avenida José de Sá Meneses, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-206
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-8096 Fax: (87)2101-8098 E-mail: cedep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 3.095.895

7. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

É com satisfação que informamos formalmente a Vª. Srª. que o projeto "Aspectos clínicos e laboratoriais da Leishmaniose visceral: uma análise em crianças de um Hospital de Referência no interior de Pernambuco" foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVASF. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar desta data deverá ser enviado a este comitê um relatório sucinto sobre o andamento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1229394.pdf	10/12/2018 14:59:56		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	10/12/2018 14:59:18	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Edilson.pdf	10/12/2018 14:58:55	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_NEW.pdf	10/12/2018 14:58:27	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	10/12/2018 14:57:56	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Folha de Rosto	folharostoana.pdf	03/12/2018 15:52:23	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia.pdf	01/10/2018 11:57:00	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
T.CLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	JUSTIFICATIVA.pdf	01/10/2018 11:56:31	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Outros	Compromisso.pdf	01/10/2018 11:48:27	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	01/10/2018 11:47:26	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Rodrigo.pdf	01/10/2018 11:46:37	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Natecia.pdf	01/10/2018 11:46:28	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito

Endereço: Avenida José de Sá Meneses, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (072) 2101-6695 Fax: (072) 2101-6695 E-mail: cede@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer 3095/2018

Declaração de Pesquisadores	Termo_Analise.pdf	01/10/2018 11:46:19	Rodrigo Feliciano do Carmo	Aceito
-----------------------------	-------------------	------------------------	----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PETROLINA, 19 de Dezembro de 2018

Assinado por:
RODOLFO ARAUJO DA SILVA
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida José de Sá Meneses, s/n
Bairro: Centro CEP: 56.304-205
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (072)3101-6295 Fax: (072)3101-8295 E-mail: cedep@univale.edu.br