

Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência*

Epidemiological and clinical characteristics of patients with visceral leishmaniasis in a reference hospital

Marco Aurélio de Oliveira Góes¹, Verônica de Lourdes Sierpe Jeraldo²

*Recebido do Hospital de Urgência de Aracaju. Aracaju, SE, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A leishmaniose visceral é uma parasitose sistêmica, de ampla distribuição geográfica, endêmica no Brasil, e presente nas cinco regiões do país. Nos últimos anos verificou-se intenso processo de urbanização da endemia e aumento da letalidade. O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e epidemiológicas de pacientes internados com leishmaniose visceral. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo epidemiológico descritivo. Foram analisados todos os pacientes internados com diagnóstico de leishmaniose visceral em hospital de referência em Sergipe no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2011. **RESULTADOS:** Foram internados 186 pacientes com leishmaniose visceral, sendo que 64,5% residiam na zona urbana. Houve predomínio do sexo masculino (71,5%) e nas faixas etárias de 1 a 4 anos (31,2%) e de 20 a 39 anos (24,2%). As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (99,5%), esplenomegalia (98,9%), hepatomegalia (93,0%) e fraqueza (88,2%). O critério de confirmação foi clínico-laboratorial em 92,5%. A taxa de letalidade geral no período foi de 9,7%, sendo mais acentuada em pessoas com mais de 60 anos (60%). **CONCLUSÃO:** Além de possibilitar o conhecimento sobre a leishmaniose visceral na população estudada, podem-se observar características clínicas e epidemiológicas relacionadas à sua letalidade.

Descritores: Leishmaniose visceral/epidemiologia; Letalidade; Hospitais públicos.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Visceral leishmaniasis is a systemic disease, of extensive geographic distribution, endemic in Brazil, and present in the five regions of the country. In recent years an intense process of urbanization of this endemic disease, and increase of the lethality have been observed. The objective of this study is to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients with visceral leishmaniasis. **METHODS:** An epidemiological descriptive study was conducted. All patients admitted with diagnosis of visceral leishmaniasis in a reference hospital between January 2007 and December 2011 were evaluated. **RESULTS:** A hundred and eighty six patients with visceral leishmaniasis had been admitted, with 64.5% inhabiting the urban areas. There prevalence was on male individuals (71.5%) and in children from 1 to 4 years of age (31.2%) and in young adults aged 20 to 39 years (24.2%). The more frequent clinical manifestations were: fever (99.5%), splenomegaly (98.9%), hepatomegaly (93.0%) and weakness (88.2%). The diagnosis was confirmed by laboratory tests in 92.5%. The mean case-fatality rate in the period was 9.7%, being higher in people over 60 years (60%). **CONCLUSION:** In addition to allowing knowledge on the visceral leishmaniasis in the studied population, clinical and epidemiological characteristics related to lethality for visceral leishmaniasis can be observed.

Keywords: Visceral leishmaniasis/epidemiology; Lethality; Hospitals, public.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é endêmica em 88 países de áreas tropicais e subtropicais de quatro continentes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima cerca de 500.000 casos novos por ano e mais de 50.000 óbitos por LV no mundo. Os principais focos estão no sudoeste asiático, no oeste da África e na América Latina⁽¹⁾.

Foram notificados, entre 1990 e 2006, 50.060 casos de LV no Brasil, representando cerca de 90% dos casos do continente americano no período⁽²⁾. Atualmente, a LV está distribuída nas cinco regiões do país (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sul e Sudeste), embora a região Nordeste ainda concentre cerca da metade dos casos. Destacam-se algumas alterações no seu comportamento epidemiológico nas últimas décadas, sendo responsável por

1. Hospital de Urgência de Sergipe. Aracaju, SE, Brasil.

2. Universidade Tiradentes; Laboratório de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Instituto de Tecnologia e Pesquisa. Aracaju, SE, Brasil.

Apresentado em 12 de novembro de 2012.

Aceito para publicação em 09 de abril de 2013.

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dr. Marco Aurélio de Oliveira Góes

Avenida Deputado Sílvio Teixeira, 691/503 – Jardins

49025-100 Aracaju, SE, Brasil.

E-mail: marco.goes@saude.se.gov.br

epidemias urbanas em várias cidades e apresentando o caráter oportunista em pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV)^(3,4).

No processo de urbanização da LV, além das modificações ambientais causadas por ações antrópicas e da migração de populações rurais para as periferias urbanas, observa-se uma constante adaptação ao peridomicílio do *Lutzomyia longipalpis*, o principal vetor responsável pela transmissão da doença^(4,5).

Na última década, apesar da evolução dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se aumento na letalidade da doença nas diversas regiões do País, sendo o diagnóstico tardio um dos principais fatores apontado. No Brasil, a letalidade aumentou de 3,4%, em 1994, para 5,7%, em 2009, o que representou incremento de 67,6%⁽⁶⁾.

Em Sergipe, a LV foi descrita pela primeira vez por Evandro Chagas (1932). Entre 1932 e 1957, dos 330 casos registrados no Brasil, 8,7% eram de origem sergipana⁽⁷⁾. Em 1983, constatou-se que o vetor *L. longipalpis* encontrava-se em 38 municípios e distribuídos em todas as regiões do estado. No período de 1972 a 1998 foram notificados 1874 casos de LV em Sergipe, distribuídos em 67 dos 75 municípios. Na década de 1970, ocorreram 179 casos, provenientes de 37 municípios. Nas décadas seguintes observou-se aumento progressivo do número de casos de LV em todas as regiões do estado⁽⁷⁾. De 1999 a 2006 foram notificados 433 casos de LV em Sergipe, até o ano de 2003 há uma tendência de diminuição no número de casos, mas a partir de então a incidência tem aumentado⁽⁸⁾.

Apesar da endemicidade da LV no estado de Sergipe, observa-se uma lacuna no conhecimento, principalmente em relação às características dos pacientes que necessitam internação e de aspectos relacionados ao óbito.

O objetivo deste estudo foi descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da LV em pacientes internados em hospital de referência no estado de Sergipe.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), que constitui uma referência para o diagnóstico e tratamento de LV. O HUSE está localizado no município de Aracaju, capital do estado de Sergipe.

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo descritivo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do HUSE, dos casos de LV internados de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2011.

Os dados foram extraídos do SINAN com a utilização do aplicativo TABWIN (DATASUS). Foi utilizado o *software* EPI INFO 6.0 para a análise estatística dos dados.

O estudo baseia-se em dados secundários, não havendo qualquer possibilidade de dano de ordem física ou moral para nenhum grupo de população e/ou indivíduo, respeitando-se a confidencialidade e o anonimato dos sujeitos notificados nos SINAN, que compõe o banco de dados. A pesquisa observou as recomendações da Resolução 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovada pelo Comitê de Ética UFS/SE com o parecer nº 143.953.

RESULTADOS

Durante o período estudado foram internados 186 pacientes com LV no HUSE, correspondendo a 56,2% dos casos notificados no estado de Sergipe. Entre os casos, 22 (13,0%) eram residentes em estados vizinhos (Bahia e Alagoas). Dos 164 casos autóctones de Sergipe, 63 (38,4%) residia em Aracaju, sendo os demais de outros 36 dos 75 municípios sergipanos. Constatou-se que 64,5% eram originários de zona urbana; 27,4% de zona rural; e, 8,1% da zona periurbana.

A idade dos pacientes internados com LV variou de um mês a 81 anos, com média de 19 anos. A maior concentração de casos ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (31,2%) e em adultos de 20 a 39 anos (24,2%), havendo predomínio do sexo masculino (71,5%). A média de idade no sexo masculino foi maior (22,8) em relação ao sexo feminino (9,6). Com aumento da faixa etária houve aumento da participação do sexo masculino, que concentrava 54,7% dos casos em crianças de até 9 anos, passando a representar 86,4% a partir dos 10 anos de idade (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de leishmaniose visceral.

Faixa etária (anos)	Masculino		Feminino		Total		Letalidade	
	n	%	n	%	n	%	Óbitos	%
< 1	3	2,3	3	5,7	6	3,2	1	16,7
1-4	31	23,3	27	50,9	58	31,2	1	1,7
5-9	13	9,8	9	17,0	22	11,8	0	0,0
10-19	19	14,3	5	9,4	24	12,9	3	12,5
20-39	39	29,3	6	11,3	45	24,2	6	13,3
40-59	23	17,3	3	5,7	26	14,0	4	15,4
60 ou mais	5	3,8	0	0,0	5	2,7	3	60,0
Total	133	100,0	53	100,0	186	100,0	18	9,7

As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (99,5%), esplenomegalia (98,9%), hepatomegalia (93,0%), fraqueza (88,2%) e emagrecimento (85,5%). Além disso, 48 pacientes (25,8%) apresentavam à admissão quadro infeccioso associado, 35 pacientes (18,8%) fenômenos hemorrágicos e 34 pacientes (18,3%) icterícia (Tabela 2). O diagnóstico foi estabelecido em média 53 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas.

Tabela 2 – Frequência das manifestações clínicas e letalidade em pacientes portadores de leishmaniose visceral

Manifestações clínicas	Casos (186)		Óbitos (18)		Valor de p
	n	%	n	%	
Febre	185	99,5	18	9,7	> 0,05
Emagrecimento	159	88,5	16	10,1	> 0,05
Esplenomegalia	184	98,9	18	9,8	> 0,05
Hepatomegalia	173	93,0	17	9,8	> 0,05
Palidez	146	78,5	14	9,6	> 0,05
Fraqueza	164	88,2	17	10,4	> 0,05
Edema	74	39,8	13	17,6	0,003
Icterícia	34	18,3	10	29,4	0,00001
Fenômenos Hemorrágicos	35	18,8	10	28,6	0,00002
Quadro infeccioso	50	26,9	10	20,0	0,003
Tosse	138	74,2	16	11,6	> 0,05

No período estudado houve registro de apenas um caso de coinfeção com HIV, no entanto, em 38 (20,4%) pacientes a situação sorológica para o HIV era desconhecida.

O critério de confirmação foi clínico-laboratorial em 92,5% dos casos de LV internados. A reação de imunofluorescência indireta (RIFI) foi realizada em 174 pacientes, sendo positiva (titulação maior ou igual a 1/80) em 83,9% (146). O exame parasitológico, através da microscopia direta do aspirado de medula óssea foi realizado em 54 dos pacientes com positividade de 66,7% (36). A confirmação de 7,5% (14) casos foi baseada apenas em parâmetros clínicos e epidemiológicos.

O tratamento inicial foi realizado com antimoniato pentavalente (Glucantime®) em 79,6% dos casos, seguido pelo anfotericina B desoxicolato (17,7%) e anfotericina B lipossomal (1,1%). Quatro pacientes evoluíram para óbito antes do início do tratamento específico.

Ocorreram 18 óbitos, sendo a taxa de letalidade geral no período 9,7%. A letalidade foi menor no sexo feminino (5,7%) em relação ao masculino (11,3%). A média de idade nos pacientes que evoluíram para óbito foi de 35,6 anos enquanto dos que evoluíram para cura foi 17,2 anos. A letalidade foi menor em crianças de zero a 9 anos (2,3%), e significativamente maior em pacientes com 40 anos ou mais (22,6%), sendo mais acentuada em pessoas com mais de 60 anos (60%) (Tabela 1).

Nos pacientes que apresentavam icterícia a letalidade foi de 29,4%, enquanto nos que não apresentaram foi de 5,4% ($p < 0,05$). Nos que apresentavam fenômenos hemorrágicos a letalidade foi de 28,6% *versus* 5,3% ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A urbanização da LV está bem documentada na literatura em várias localidades brasileiras, como se observa nessa casuística, onde 64,5% dos pacientes foram provenientes de área urbana, sendo 38,4% da própria capital do estado, o município de Aracaju^(9,10). Estudo realizado entre 1999 e 2008, encontrou casos de LV humana e canina em todas as regiões da capital sergipana⁽¹¹⁾.

A suscetibilidade humana a LV é fato bem conhecido, podendo atingir ambos os sexos e todas as faixas etárias. Assim como verificado por outros autores, houve predomínio da doença no sexo masculino (71,5%)^(9,12). A diferença entre os sexos aumentou com a faixa etária, não havendo diferença entre os sexos em crianças de até 9 anos de idade, fato observado em estudos com população pediátrica^(13,14). Considerando que a infecção pode ocorrer em ambos os sexos, a maior suscetibilidade masculina tem sido atribuída principalmente a fatores comportamentais (atividades de trabalho e lazer com maior exposição), mas também têm sido considerados fatores genéticos e hormonais^(12,13). Na Espanha, estudo avaliando pacientes internados com leishmaniose, identificou que a maioria era do sexo masculino (73%), com idade média de 33,5 anos⁽¹⁵⁾. As razões para o maior adoecimento em crianças têm sido atribuídas à imaturidade da imunidade celular, associado desnutrição comum em áreas endêmicas e ao maior contato com animais domésticos infectados durante atividades recreativas^(5,13).

A letalidade por LV tem sido uma grande preocupação atual, principalmente pela sua expansão e urbanização. As informações

sobre a letalidade da LV têm variado nas diversas regiões do mundo, com taxas de 1,5% (93 óbitos em 6224 casos de LV entre 2004-2008) em Bangladesh, 2,4% (853/34918) na Índia e 6,2% (91/1477) no Nepal. Mas alguns estudos realizados nessas regiões, com investigação de óbitos, tem identificado que essas taxas de letalidade na realidade se aproximam de 20%, e que óbitos ocorrem sem que o paciente tenha acesso ao diagnóstico da doença. Estudo recente no Sudão estimou que 91% dos óbitos por calazar na região não tinham sido reconhecidos em vida, principalmente nas áreas de conflitos armados e de extrema pobreza⁽¹⁶⁾. No Brasil, a letalidade média nos últimos anos foi de 5,8%⁽⁶⁾. Estudos em diferentes localidades do país têm apresentado uma taxa de letalidade que varia de 4,4 a 10,2% em pacientes tratados⁽¹⁴⁾. Fatores como o diagnóstico tardio, presença de comorbidades e faixa etária têm sido considerados fatores de risco para o óbito. Observou-se neste estudo uma letalidade global de 9,7% nos pacientes internados (Tabela 1), acima da média nacional e também daquela relatada por alguns autores^(6,9,10). Mas algumas casuísticas tem encontrado maior letalidade em pacientes internados no Mato Grosso do Sul⁽¹⁵⁾ (18,4%) e em Belo Horizonte (13,1%)⁽¹⁷⁾. Em Aracaju, estudo anterior encontrou letalidade de 8,9%⁽¹¹⁾. Em estudos com pacientes internados na Espanha e em Uganda, apresentaram taxas de letalidade inferiores a 4%^(15,18).

A letalidade encontrada variou com a faixa etária, sendo a média de idade maior entre os pacientes que evoluíram para óbito (35,6 anos) em relação aos que evoluíram para cura (17,2 anos). Nas crianças de até 9 anos a letalidade foi de 2,3%, sendo maior em menores de um ano, semelhante a estudo com crianças internadas em Minas Gerais, onde 3,9% evoluíram para óbito⁽¹³⁾. A letalidade em crianças em estudo em Recife foi de 10%, e os principais fatores associados ao óbito foram a presença de infecções bacterianas (37%), presença de sangramentos (29%) e falência hepática (13%)⁽¹⁴⁾.

A letalidade foi significativamente maior pessoas com 40 anos ou mais (22,6%), especialmente em pessoas com 60 anos ou mais (60%), confirmando dados encontrados em outros estudos que apontam um risco aumentado em função do declínio imunológico, presença de comorbidades e aumento da toxicidade dos fármacos empregados no tratamento^(19,20). A letalidade em Belo Horizonte também foi maior em pacientes com 60 anos ou mais (24,4%). Fatores ligados ao óbito como edema, sangramentos, icterícia e idades maior ou igual a 60 anos⁽¹⁷⁾. Estudos em outras continentes tem encontrado uma maior letalidade em pacientes com idade ≥ 45 anos^(15,18,21).

Praticamente todos os casos apresentaram os principais sinais e sintomas da doença como, febre e hepatoesplenomegalia^(9,13,19,22,23). A esplenomegalia é um sinal clássico da LV, que pode levar a queixa de dor e distensão abdominal. Ela tem sido observada em 94 a 95% dos casos de LV. No Brasil, 95% dos seus portadores também demonstram perda de peso. Outras manifestações como tosse e/ou diarreia tem sido menos frequente⁽²⁴⁾. A presença dessas sintomatologias deve alertar o profissional de saúde para o diagnóstico da LV, pois o reconhecimento precoce e o tratamento oportuno são essenciais para o aumento da possibilidade de cura.

Neste estudo foram observados como sinais de mau prognóstico a presença de icterícia, fenômenos hemorrágicos, edema e quadro

infecioso associado, que quando presentes aumentaram significativamente o risco de evolução para o óbito (Tabela 2). Estudo em Belo Horizonte mostrou que na ocorrência de icterícia a letalidade foi de 51,9%. A presença de icterícia pode indicar lesão hepática, que em alguns casos de LV tem sido associada à necrose maciça no órgão⁽¹⁷⁾. Em crianças internadas em Recife as principais causas de óbito foram infecções bacterianas associadas, sangramentos de mucosa e falência hepática⁽¹⁴⁾.

O diagnóstico laboratorial da LV, ainda hoje é complexo, devendo-se associar, além dos sinais e sintomas, os achados laboratoriais inespecíficos (pan ou bicitopenia, hipoalbuminemia) e os exames específicos. O diagnóstico parasitológico apesar de permanecer como *gold standard*, pela sua alta especificidade, apresenta grande variação na especificidade. A sua sensibilidade tem sido maior em aspirado esplênico (93 – 99%) do que nos aspirados de medula óssea (52 – 86%). Apesar do relato de poucas complicações nos serviços onde são rotineiramente realizados, são técnicas invasivas, com necessidade de treinamento e habilidade técnica, além de estarem associadas a dor e potenciais riscos de complicações^(24,25).

Os exames parasitológicos, realizado através da microscopia direta do aspirado de medula óssea foi realizada em apenas 54 casos (29%), tendo uma positividade de 66,7%, tendo sido o critério para a confirmação de 36 dos casos (19,3%). Em outras casuísticas, o diagnóstico parasitológico confirmou de 63,2% a 73,5% dos casos^(10,12).

O exame sorológico através da reação de imunofluorescência indireta (RIFI) foi a principal técnica laboratorial utilizada no estudo, sendo responsável pela confirmação da grande maioria dos casos. Os exames sorológicos baseados na presença de uma resposta humoral específica são menos invasivos, sendo os mais utilizados a RIFI, o ELISA e o PCR (principalmente em ambiente ligada a pesquisa). A RIFI é a técnica laboratorial mais utilizada na rede laboratorial pública no Brasil, com sensibilidade de 96% e especificidade de 98%, mas exige a necessidade de uma estrutura laboratorial mínima⁽²⁵⁾. A RIFI tem variada sensibilidade em estudo multicêntrico no Brasil de 88% e especificidade de 81%⁽²⁵⁾.

Com o objetivo de facilitar o acesso ao diagnóstico laboratorial, mais recentemente tem sido desenvolvidos testes rápidos, como o que utiliza o antígeno rk39, que tem começado a ser utilizado no Brasil e que tem demonstrado boa sensibilidade e especificidade, além de rapidez e facilidade de execução. No Brasil, um estudo apresentou 93% de sensibilidade e 97% de especificidade⁽²⁾, assemelhando-se aos resultados de uma recente metanálise sobre o uso de teste rápido com o antígeno rK9 para o diagnóstico da LV humana com 13 estudos de diversas áreas endêmicas do mundo, que demonstrou uma sensibilidade de 92% e especificidade de 95%⁽²⁶⁾.

Pacientes com a coinfeção HIV/*Leishmania* tem apresentado taxas de cura mais baixas, maior risco de recidivas, assim como maior letalidade que os imunocompetentes⁽¹⁵⁾. Apesar de apenas um paciente ter a coinfeção com HIV, verificou-se que 20,3% dos pacientes com LV internados no HUSE não foram testados para HIV. A coinfeção pelo HIV tem sido descrita em 2 a 12% dos casos de LV no mundo. Em algumas regiões ela varia de 15 a 30%, como na Etiópia⁽¹⁾. Na Espanha cerca de um terço dos

pacientes internados com LV era também infectado pelo HIV⁽¹⁵⁾. No Brasil, de acordo com dados do SINAN o número de casos de coinfeção LV/HIV tem aumentado nos estados onde essa associação é notificada com maior frequência como no Maranhão (16,5%), Minas Gerais (14,8%), São Paulo (13,6%) e Mato Grosso do Sul (9,1%). Estes achados indicam o risco cada vez mais presente de uma superposição das áreas de riscos da LV e do HIV⁽⁴⁾. Os antimoniatos pentavalentes (SbV) permanecem como o principal fármaco para o tratamento da LV em diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil, em tratamentos que duram de 20 a 30 dias, administrado por via parenteral. Cada vez mais tem sido ressaltada a sua potencial toxicidade, podendo levar a falência renal, pancreatite aguda, ou cardiotoxicidade que podem levar a morte⁽²¹⁾. Nos Estados Unidos e Europa mediterrânea a anfotericina B tem sido o fármaco de primeira linha para LV⁽²⁷⁾. Evidências clínicas têm demonstrado cada vez mais que pacientes acima de 45 anos de idade com LV possuem maior risco de óbitos ou de reações adversas mais graves durante o tratamento com SbV em relação aos mais jovens⁽²¹⁾.

Com o objetivo de diminuir a letalidade da LV no Brasil, o Ministério da Saúde (MS), tem implementado ações de vigilância e assistência ao paciente com LV. Os fármacos utilizados para o tratamento da LV são os SbV e a anfotericina B. A escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades. O SbV tem a vantagem de poder ser administrado à nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à internação, sendo a anfotericina B a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contra-indicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos SbV⁽⁶⁾.

Atualmente, duas apresentações de anfotericina B são disponibilizadas pelo MS: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, com eficácias terapêuticas similares. A anfotericina lipossomal tem sido recomendada em pacientes com insuficiência renal, pacientes com mais de 50 anos e transplantados (renais, cardíacos e hepáticos)⁽⁶⁾.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações do estudo, inerente a utilização de dados de forma retrospectiva, o que limita a avaliação de algumas variáveis, evidencia que o diagnóstico oportuno e o adequado tratamento da LV ainda permanecem como um desafio para médicos e para os programas de controle.

Mesmo com esforços no controle de vetores e reservatórios, a LV encontra-se em rápida expansão territorial, acometendo indivíduos de diferentes grupos de idades. Além das medidas de vigilância epidemiológica e entomológica, com a expansão dessa endemia torna-se necessário que os médicos, principalmente, os que trabalham da atenção primária à saúde e na rede de urgência e emergência estejam alertas e treinados para o reconhecimento dos sinais e sintomas da doença e o início oportuno de tratamento adequado.

AGRADECIMENTOS

A equipe no Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital de Urgência de Sergipe pela cooperação em acesso aos dados.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection [Internet]; 2007. Addis Ababa: Etiópia 0–22 March 2007 [cited 2013 Aug 10]. Addis Ababa: Etiópia. Available from: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_hiv_coinfection5.pdf
2. Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e584. Review.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: Leishmaniose visceral [Internet], 2009. [citado 2013 Ago 12]. Brasília (DF); 2009. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemiologia_2010_web.pdf
4. Maia-Elkhoury AN, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad Saude Publica*. 2008;24(12):2941-7.
5. Gontijo CM, Melo MN. [Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects]. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(3):338-48. Portuguese.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade [Internet]. 2011. [citado 2013 Ago 12]. Brasília (DF); 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf
7. Tavares LM, Tavares ED. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da leishmaniose visceral em Sergipe. *Inf epidemiol SUS*. 1999;8(1):47-52.
8. Góes MAO, Jeraldo VLS, Melo CM. Situação atual da epidemiologia da leishmaniose visceral em Sergipe. In: *Anais do VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia*. *Rev Bras Epidemiol*. 2008; Número especial (versão eletrônica), Porto Alegre.
9. Albuquerque PL, Silva Júnior GB, Freire CC, Oliveira SB, Almeida DM, Silva HF, et al. Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(4):330-3.
10. Silva AR, Tauil PL, Cavalcante MN, Medeiros MN, Pires BN, Gonçalves EG. [Epidemiological situation of visceral leishmaniasis on the Island of São Luís, State of Maranhão]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(4):358-64. Portuguese.
11. Góes MA, de Melo CM, Jeraldo Vde L. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(2):298-307. English, Portuguese.
12. Alvarenga DG, Escalda PM, Costa AS, Monreal MT. [Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):194-7.
13. Xavier-Gomes LM, Costa WB, Prado PF, Oliveira-Campos M, Leite MT. Características e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(4):549-55.
14. Sampaio MJ, Cavalcanti NV, Alves JG, Filho MJ, Correia JB. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e877.
15. Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(5):820-5.
16. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, den Boer M; WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*. 2012;7(5):e35671.
17. de Araújo VE, Morais MH, Reis IA, Rabello A, Carneiro M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1511.
18. Mueller Y, Mbulamberi DB, Odermatt P, Hoffmann A, Loutan L, Chappuis F. Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda. *Trop Med Int Health*. 2009;14(8):910-7.
19. Oliveira JM, Fernandes AC, Durval ME, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(2):188-93.
20. Lindoso JAL, Cruz LL, Spinola RMF, Fortaleza CMCB, Nogueira PA, Madalosso G. Fatores associados à leishmaniose visceral grave. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(Suppl III):133-4.
21. Chappuis F, Aliro E, Worku DT, Mueller Y, Ritmeijer K. High mortality among older patients treated with pentavalent antimonials for visceral leishmaniasis in East Africa and rationale for switch to liposomal amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):455-6.
22. Nunes WS, Araújo SR, Calheiros CM. Epidemiological profile of leishmaniasis at a reference service in the of Alagoas, Brazil, from January 2000 to September 2008. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(4):342-5.
23. Rigo RS, Rigo L, Honer MR. [Clinical and Laboratory Aspects in American Visceral Leishmaniasis (calazar)]. *J Bras Nefrol*. 2009;31(1):48-54. Portuguese.
24. Machado de Assis TS, Rabello A, Werneck GL. Predictive models for the diagnostic of human visceral leishmaniasis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(2):e1542.
25. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(1):1-6.
26. Maia Z, Lírio M, Mistro S, Mendes CM, Mehta SR, Badaro R. Comparative study of rK39 Leishmania antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(1):e1484.
27. Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(3):434-40.