

Monografia

Alterações anatomopatológicas associadas à morte em leishmaniose visceral humana

Saulo Brandão de Aguiar

Salvador (Bahia)

Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

A282 Aguiar, Saulo Brandão de
Alterações anatomopatológicas associadas à morte em leishmaniose visceral humana / Saulo Brandão de Aguiar. Salvador: SB de Aguiar, 2015.

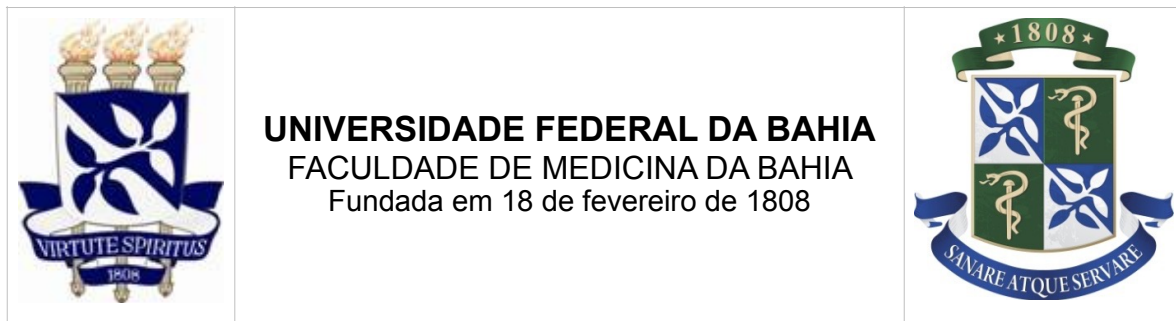
viii, 34 fls. il.: [fig., tab.].

Professor orientador: Marco Antônio Cardoso de Almeida.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Leishmaniose visceral. 2. Inflamação. 3. Autópsia. I. Almeida, Marco Antônio Cardoso de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.928.5



Monografia

Alterações anatomopatológicas associadas à morte em leishmaniose visceral humana

Saulo Brandão de Aguiar

Professor orientador: **Marco Antônio Cardoso de Almeida**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Novembro, 2015

Monografia: *Alterações anatomopatológicas associadas à morte em leishmaniose visceral humana*, de **Saulo Brandão de Aguiar**.

Professor orientador: **Marco Antônio Cardoso de Almeida**

COMISSÃO REVISORA:

- **Marco Antônio Cardoso de Almeida** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Daniel Abensur Athanzio**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Luiza Amélia Cabus Moreira**, Professora do Departamento de Pediatria Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

Quem é Sábio? Aquele que aprende de todos os seres humanos...(**Pirkei Avot: A Ética dos Pais 4:1**)

Aos meus pais, **Leonor Brandão e**
Mauro Aguiar

EQUIPE

- Saulo Brandão de Aguiar, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: sauloa-guiar1@hotmail.com;
- Marco Antônio Cardoso de Almeida, Professor orientador, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Luiz Antônio Rodrigues de Freitas, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA
- Washington Luis Conrado dos Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Lavínia Cardoso Neiva Lemos, Estudante de Medicina, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia
- Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos - Serviço de Anatomia Patológica

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

- Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz

Fontes de financiamento

1. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);
2. Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) 3567/2013; e
3. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais Mauro Selmo Silva de Aguiar e Leonor de Barros Brandão por me proporcionarem a minha vida e por me ajudarem na minha formação e na minha educação.
- A toda minha família e aos meus amigos pelo apoio que tive nos momentos de escolha pessoal e profissional e nos momentos decisivos onde todos estiveram e ainda estão ao meu lado.
- Ao meu professor orientador Marco Antônio Cardoso de Almeida que me ajudou na elaboração dessa monografia e foi um mestre ao me ensinar patologia e me ensinar sobre a vida.
- A Fundação Oswaldo Cruz, ao Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz a todo o grupo do LPBI e aos professores Washington Luís Conrado dos Santos e Luis Antônio Rodrigues de Freitas por me ajudar na definição e elaboração do tema, dos objetivos, metodologia, resultados, discussão e conclusões dessa monografia e os estudantes Lavinia Lemos e Sayuri Yamashita por me ajudar na organização dessa monografia.
- A Universidade Federal da Bahia, ao Complexo Hospital Universitário Edgard Santos e ao Serviço de Anatomia Patológica e aos seus funcionários Dora e Gérson que me ajudaram a pesquisar e coletar os materiais de autópsia para a pesquisa.
- A toda comissão revisora e aos professores Daniel Abensur Athanazio e Luiza Amélia Cabus Moreira pela contribuição e colaboração no presente trabalho.
- Ao professor José Tavares Neto pela ajuda na confecção e orientação dessa monografia.

"Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes." - If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants.(Isaac Newton)

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. REVISÃO DA LITERATURA	7
• IV.1. Leishmaniose Visceral	7
• IV.2 Manifestações Clínicas	8
• IV.3 Epidemiologia	8
• IV.4. Diagnóstico	10
• IV.5. Tratamento	11
V. METODOLOGIA	12
VI. RESULTADOS	16
VII. DISCUSSÃO	21
VIII. CONCLUSÕES	28
IX. SUMMARY	29
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
XI. ANEXOS	32
• ANEXOS I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	32
• ANEXOS II: Adendo ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	34

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

FIGURA 1. Principais achados histológicos nas autópsias	19
FIGURA 2. Baço: Macrófagos fagocitando <i>Leishmania</i>	19
FIGURA 3. Linfonodo torácico: Macrófagos fagocitando <i>Leishmania</i>	19

TABELAS

TABELA I. Diarréia e alterações hematológicas	17
TABELA II. Aumento do tamanho do Fígado e do Baço	18
TABELA III. Relação de Causa Mortis entre os pacientes com e sem leishmaniose visceral	20

I. RESUMO

ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS ASSOCIADAS À MORTE EM LEISHMANIOSE VISCERAL

Leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose causada por protozoários intracelulares pertencentes ao gênero *Leishmania*. Muitos dos indivíduos humanos infectados por *Leishmania* permanecem assintomáticos, outros, porém, desenvolvem uma doença grave caracterizada por febre, disfunção da medula óssea, hepatomegalia, esplenomegalia que culmina com o óbito em 5% a 12% dos casos, mesmo na vigência do tratamento específico. A morte nesta condição sobrevém em meio a um quadro de infecção bacteriana, sangramentos ou disfunção renal. O objetivo desse trabalho é definir as alterações imuno-inflamatórias e clínicas de tecidos e órgãos humanos nos estágios terminais da leishmaniose visceral humana. Esse é um estudo retrospectivo onde foram identificados casos de autópsias de pacientes com LV pareados por sexo e idade com casos de autópsias de pacientes sem LV realizadas no Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, entre os anos de 1975 a 2000. Os dados clínicos e laboratoriais e os dados de macroscopia coletados dos laudos de autópsia foram tabulados para análise. Foi levantado o acervo de lâminas e fotografias dos casos para reexame em um próximo estágio. Anemia, edema, ascite e co-infecções são frequentes em pacientes que morreram nesse hospital geral de referência, independentemente de a doença original. No entanto, a frequência de diarreia, hipoalbuminemia, anemia com neutrofilia e linfocitose são mais frequentes nos pacientes que morreram de leishmaniose visceral do que em pacientes que morrem de outras doenças crônicas. O achado mais característico em autópsias de pacientes que morreram de leishmaniose visceral é o aumento do baço e do fígado.

Palavras Chave: Leishmaniose visceral; Inflamação; Autópsia

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL:

Definir as alterações imuno-inflamatórias e clínicas de tecidos e órgãos humanos especialmente da medula óssea, do baço, do rim e do fígado nos estágios terminais da leishmaniose visceral humana como perspectiva para a identificação de marcadores para o monitoramento da progressão da doença nas suas formas graves e no estágio final.

SECUNDÁRIOS:

1. Coletar e sistematizar, a partir dos prontuários de autópsia, os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de macroscopia dos pacientes que foram a óbito por leishmaniose visceral entre o período de 1975 a 2000.

2. Comparar os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de macroscopia de órgãos de pacientes com leishmaniose visceral e sem leishmaniose visceral, afim de se obter as diferenças das alterações imuno-inflamatórias, anatômopatológicas e clínicas presentes entre os dois grupos.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Diversos estudos sobre leishmaniose visceral humana (LV) na literatura médica demonstram que a relação parasitária entre o gênero *Leishmania* e o homem está bem esclarecida em relação ao entendimento do ciclo biológico, em relação à definição dos sintomas clínicos clássicos e em relação ao diagnóstico clínico, parasitológico e ao tratamento básico da doença (7). Existem também alguns estudos que tentam compreender os fenômenos imunopatogênicos responsáveis por estabelecer a infecção e o desenvolvimento sistêmico da leishmaniose visceral (2).

Entretanto, a literatura ainda discute de forma pontual, escassa esse assunto e não há um grande conhecimento acerca dos mecanismos referentes sobre as alterações teciduais, especialmente na medula óssea, baço, rim e fígado, que são os órgãos mais acometidos na leishmaniose visceral. A literatura também não discute sobre a modificação da expressão de citocinas e como essas mudanças influenciam e corroboram para óbito na leishmaniose visceral humana. Por isso, é necessário estudar e pesquisar a respeito desse assunto com o intuito de esclarecer melhor e detalhar ainda mais a complexa evolução natural e susceptibilidade do indivíduo na leishmaniose visceral humana e a partir desse conhecimento, elaborar hipóteses, construir teses e projetar melhores intervenções para as áreas endêmicas da doença a fim de reduzir as taxas de letalidade dessa doença.(2)

A leishmaniose visceral é considerada uma doença tropical negligenciada em todo o mundo e potencialmente fatal senão diagnosticada e tratada precocemente. Existe por isso, um número limitado de estudos de base populacional sistemáticos para investigar a dinâmica da mortalidade relacionada com LV. O programa de vigilância e controle da leishmaniose visceral no Brasil é baseado em alguns desses estudos e opta por estratégias de controle para detecção e tratamento precoce de casos humanos, controle de reservatórios domésticos e controle do vetor, sem ênfase nos casos de repercussão tardia (11).

Após anos de investimento desse programa nacional, as taxas de mortalidade, no entanto, não foram reduzidas de forma significativa e as medidas adotadas não reduziram a transmissão da doença. A intensa migração das populações rurais para a periferia das médias e grandes cidades, pobreza, habitação precária, desmatamento descontrolado e um número crescente de pessoas imunodeprimidas pelo vírus HIV, por co-infecções e de cães infectados com LV contribuiu para a expansão do LV e aumentou letalidade da doença. Esses fatos corroboram para a importância de se pesquisar marcadores clínico-laboratoriais e anatomopatológicos que de-

finem os estágios “irreversíveis” que levam a morte na história natural da doença e os estágios finais da leishmaniose visceral que culminam no óbito, com o objetivo de precisar até aonde é eficiente o diagnóstico e tratamento precoce, e assim obter melhor capacidade de atuar nos casos graves da leishmaniose visceral e tentar reduzir assim sua letalidade. (10)(11).

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV1. Leishmaniose Visceral

A leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose causada por protozoários intracelulares pertencentes ao gênero *Leishmania* que inclui as espécies *Leishmania donovani*; *Leishmania infantum* e *Leishmania chagasi*. Esta última espécie é responsável pelo desenvolvimento da Leishmaniose visceral americana, cuja expressão ocorre nas Américas (Novo mundo) e a sua manifestação é objeto de estudo desse artigo (2)(9).

O ciclo biológico da doença tem início quando insetos flebotomídeos da espécie *Lutzomyia longipalis* são infectados por protozoários de *L. chagasi*, mais especificamente quando fêmeas hematófagas da espécie vetora, exercem seu nicho ecológico através da mordedura do hospedeiro vertebrado infectado, e portanto ingerem sangue contendo células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) composto por macrófagos, neutrófilos, monócitos parasitados por *L. chagasi* (2). No trato digestório desses insetos, ocorre ruptura das células do SMF, o que proporciona a liberação das formas amastigostas de *L. chagasi* e após divisão binária, os protozoários liberados se transformam em formas promastigotas a fim de garantir maior sobrevivência do protozoário. A transmissão do parasito ocorre quando os flebotomídeos infectados por *L. chagasi* se nutrem de animais susceptíveis (*Canis familiaris*, *Homo sapiens*) e inoculam na pele deles, a saliva com as formas promastigostas do parasito (10). A *L. chagasi* escapa facilmente do sistema imunológico do hospedeiro infectado através da indução no hospedeiro, dos processos de fagocitose mediada por receptores de macrófagos e monócitos, causando alterações da expressão padrão de citocinas e se diferenciando no meio intracelular para a forma amastigota (2). O modo de disseminação da *Leishmania* no ser humano ocorre através das vias hematogênica e linfática. O período de incubação no homem é bastante variável e dura cerca de 10 dias a 24 meses, com média entre 2 a 6 meses (10). Nas vísceras, os parasitos promovem inflamação focal ou difusa e conforme o decorrer da evolução natural da doença, as inflamações causam alterações teciduais esplênicas, hepáticas, hematopoéticas, renais, linfonodais, pulmonares e entre outras.

A patogenia da doença é determinada por diversos fatores que estão na dependência do hospedeiro humano, entre eles temos fatores genéticos, estado nutricional e imunológico do indivíduo afetado(6).

IV2. Manifestações Clínicas

Existem várias formas de manifestações clínicas da leishmaniose visceral humana. Inicialmente temos a forma inaparente que representa uma fase assintomática com presença de anticorpos anti-leishmania e teste de imuno hipersensibilidade tardia (TIHR) positivo. A evolução natural da doença após a primeira fase culmina com a forma leve que é a forma caracterizada pelo desenvolvimento de sintomas pouco específicos como febre baixa e recorrente, tosse seca, diarreia, sudorese, prostração. A forma moderada, posterior à forma leve, é uma outra apresentação que corresponde ao período inicial da doença e os sintomas dessa fase são febre alta com duração de quatro semanas, palidez de mucosas e hepatoesplenomegalia discretas. A forma grave, forma sintomática clássica ou Calazar clássico, é a evolução da forma moderada e é dentre as demais, a forma com evolução mais prolongada, com quadro clínico arrastado e dura mais de dois meses onde há comprometimento do estado geral. É comum nesse estágio, os pacientes apresentarem febre irregular, esplenomegalia, hepatomegalia, diarreia, edema, anemia, perda ponderal, dor abdominal, tosse, anorexia e epistaxe. Caso não seja feito o diagnóstico e o tratamento, a paciente evolui para o estágio final da leishmaniose com febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral com desnutrição, hemorragias, icterícia e ascite. edema dos membros inferiores que pode evoluir para anasarca. Esses sintomas são fundamentais na determinação do provável óbito. Associados a eles, sangramentos e co-infecções (especificamente as infecções bacterianas) acentuam o caráter debilitante e imuno-depressivo do Calazar clássico (1)(3)(9).

IV3. Epidemiologia

Leishmaniose Visceral/Kala-azar(LV) é uma doença de notificação compulsória e uma doença tropical negligenciada(NTD). No mundo há 400 a 500 mil novos casos e 40 a 50 mil mortes por LV. 90% dos casos estão em 65 áreas endêmicas principalmente em áreas como Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal, Etiópia e Sudão. Na América Latina, a LV está presente em 12 países sendo que 90% dos casos estão no Brasil. No Brasil, a LV está presente em 21 dos 27 estados com 3500 casos anuais em média. Entre 2000 e 2011, houve um total de mortes 3.322(0,03% das mortes totais) no Brasil, onde 2.727 óbitos (82,1%) tinham a LV como causa básica e 595 óbitos (17,9%) como causa associada. A taxa atual de letalidade da doença no Brasil é de 8,1% entre todos os casos.

No Brasil, a LV é uma endemia que tem uma maior incidência limitada às áreas rurais e pequenas cidades, entretanto a doença se encontra em processo de expansão nos grandes centros urbanos. Atualmente a epidemiologia da doença está se modificando devido ao modo de transmissão da doença e a presença de novas co-infecções imunodepressoras. Observa-se hoje que o vetor *Lutzomyia Longipalpis* cada vez mais é substituído pelas drogas injetáveis como vetor de transmissão da doença. Os fatores imunossupressores, como aqueles encontrados em indivíduos infectados com HIV contribuem para o desenvolvimento da forma crônica da doença (7) (10). A região Sul do Brasil, considerada área não endêmica, apresentou as maiores variações das taxas de mortalidade de um ano para o outro, explicado pela introdução de LV em novas áreas geográficas, pela facilidade maior aos serviços de saúde, pelo atraso do diagnóstico, pelo tratamento pouco oportuno, pela dificuldade e baixa qualidade no manejo clínico dos pacientes, pela toxicidade de drogas, por comorbidades e fatores do hospedeiro (extremos de idade, desnutrição e imunossupressão)(11).

A doença é mais frequente em menores de 10 anos e o sexo masculino é proporcionalmente mais afetado. A maior susceptibilidade masculina ainda é uma questão de discussão, e pode ser causada por fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais. A razão de ser mais suscetível em crianças é explicada pelo estado de relativa imaturidade celular na infância, devido ao contato mais frequente com animais reservatórios e vetores, taxas mais elevadas de deficiência nutricional, e um estado imune em formação, o que leva a uma redução da imunidade específica, entretanto é relevante a incidência da doença em adultos. Idosos também são mais susceptíveis devido a uma maior imunodepressão nessa fase etária. Pacientes que tenham co-infecções e patologias de base também apresentam maior sensibilidade à doença. Em áreas endêmicas, esse estado é ainda mais agravado devido à desnutrição e maior exposição ao vetor no perídomicílio (4). Estima-se que a leishmaniose visceral tenha letalidade média mundial de 10% e essas taxas estão em ascensão em todo mundo (5). A predominância de mortalidade em pessoas negras e o elevado número de casos e mortes na região nordeste podem confirmar a forte natureza social do LV e seu status de um importante NTD. Isso reflete uma certa vulnerabilidade que o ambiente e sociedade pode trazer, corroborando com a progressão da doença. Para evitar os riscos de transmissão, algumas medidas de proteção individual devem ser incentivadas como: uso de mosquiteiro com malha fina, telagem de portas e janelas, uso de repelentes, evitar exposição nos horários de atividade do vetor (no crepúsculo e na noite) em ambientes onde este habitualmente pode ser encontrado(10).

IV4. Diagnóstico

O diagnóstico na leishmaniose visceral deve ser o mais precoce possível devido à “irreversibilidade” dos estágios finais da LV e o tratamento da doença independe da confirmação sorológica ou parasitológica da doença, sendo necessário apenas o diagnóstico clínico para que o tratamento se inicie. O diagnóstico clínico, no entanto, é dependente da manifestação clínica de sinais e sintomas da doença. A forma assintomática ou infecção inicial não é capaz de fornecer subsídios para confirmação clínica da doença, sendo necessária a coleta de sangue para testes sorológicos (imunofluorescência indireta/IFI ou enzyme linked immunosorbent assay/ELISA), ou através da intradermoreação de Montenegro reativa. Os diagnósticos diferenciais da LV nesse estágio, são a cura clínica de pacientes já anteriormente infectados e leishmaniose tegumentar e ambos apresentam reatividade a esses exames (3) (10).

A suspeita clínica de leishmaniose visceral deve ser considerada quando o paciente apresentar febre e esplenomegalia associado ou não à hepatomegalia em todo indivíduo proveniente de área com ou sem ocorrência de transmissão. Faz parte do diagnóstico laboratorial e complementar, avaliação do hemograma com anemia, trombocitopenia, alterações dos leucócitos com predominância de células linfocitárias, aumento da velocidade de hemossedimentação e alteração das proteínas totais e frações, inversão da relação albumina/globulina, elevação dos níveis das aminotransferases (duas a três vezes os valores normais), das bilirrubinas e aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina. (3) (10)

As complicações mais freqüentes do Calazar são de natureza infecciosa bacteriana. Entre elas, temos otite média aguda, piodermites, infecções dos tratos urinário e respiratório. As hemorragias são geralmente secundárias, plaquetopenia sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais comumente encontradas. A hemorragia digestiva e a icterícia quando presentes indicam gravidade do caso. Para o diagnóstico parasitológico é utilizado a punção aspirativa esplênica, exame de maior sensibilidade; aspirado de medula óssea; biópsia hepática e a aspiração de linfonodos. O material aspirado é examinado por exame direto ou isolamento em meio de cultura in vitro. Existe o método de PCR (amplificação do DNA do parasita) que apresenta alta sensibilidade para detecção da *Leishmania*, porém os resultados dependem da reação endêmica; do tipo de amostra; do alvo do DNA utilizado para amplificação e do método de extração do DNA (3) (10).

IV5. Tratamento

A droga de primeira escolha no tratamento da leishmaniose visceral é derivada dos derivados de antimônio, entre eles, o antimoniato N-metil glucamina, que é distribuído pelo Sistema Único de Saúde do Brasil. O mecanismo de ação ainda não está totalmente elucidado, mas sabe-se que esse medicamento atua nas formas amastigotas do parasita, inibindo sua atividade glicolítica e a via oxidativa de ácidos graxos. Outros tratamentos são o desoxicolato sódico de anfotericina B e as formulações lipossomais (anfotericina-B-lipossomal e anfotericina-B-dispersão coloidal), as pentamidinas (sulfato e mesilato), os imunomoduladores (interferon gama e GM-CSF)(10).

Os critérios de resolução da doença são clínicos. Após cinco dias de medicação, ocorre normalmente o desaparecimento da febre e nas primeiras semanas a redução da hepatoesplenomegalia. Na segunda semana, há melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina e leucócitos). Em meses, as alterações vistas na eletroforese proteínas se tornam normais, há ganho ponderal do paciente, com melhora do estado geral. O seguimento deve ser feito aos 3, 6 e 12 meses após o tratamento inicial. O paciente é considerado curado se na última avaliação se permanecer estável. Um sinal de bom prognóstico é o aparecimento de eosinofilia ao final do tratamento ou ao longo dos seguimentos. As provas sorológicas se negativam tardiamente por isso são de pouca utilidade no seguimento do paciente(10).

V. METODOLOGIA

Este trabalho adotou o modelo de estudo longitudinal retrospectivo e se propôs analisar as autópsias realizadas em pacientes com diagnóstico clínico ou com diagnóstico de exames complementares de leishmaniose visceral (LV). O modelo e o tipo de análise escolhidos neste artigo, tem por o objetivo, diferenciar a resposta imuno-inflamatória e as alterações anatomo-patológicas e clínicas associadas à morte em pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral (LV) no Complexo Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Complexo HUPES) da Universidade Federal da Bahia, na cidade do Salvador, Bahia, Brasil entre os anos de 1975 a 2000. Os dados obtidos da análise de um grupo de paciente com LV foi comparada com os dados da análise de outro grupo de pacientes sem LV, denominado de “grupo de pareamento” afim de se evidenciar se houveram diferenças estatisticamente significantes em relação as alterações imuno-inflamatórias, anatomopatológicas e clínicas em ambos os grupos desse estudo, além de evitar conclusões equivocadas e vieses provenientes da análise solitária e única dos pacientes com LV.

A partir do banco de dados e do conjunto de autópsias pertencentes ao serviço de anatomia patológica do Complexo HUPES, foram identificados vários materiais componentes das autópsias (relatórios de autópsias, lâminas e blocos de tecidos) realizadas entre os anos de 1975 a 2000. Foi escolhido esse período de tempo pela presença de um número maior de casos e de autópsias de LV realizadas no referente hospital. Verificou-se que antes e após deste período, o número de autópsias de pacientes com leishmaniose visceral encontradas nos arquivos do serviço de patologia era praticamente inexistente e apresentava deficiência de relatório de autópsia e/ou material histológico, o que comprometia a análise e o estudo, e devido a isso definimos o espaço temporal de 1975 a 2000 para essa monografia pela maior possibilidade de encontramos relatórios de autópsia e materiais histológicos. Esses relatórios e materiais foram utilizados para o presente trabalho e estão sendo utilizados numa recente pesquisa e até o presente momento, identificamos cerca de 20 casos de pacientes com LV e 31 pacientes sem LV entre os anos de 1975 a 2000 utilizando os critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão que optamos para a escolha dos pacientes com LV foram:

1. Pacientes que foram a óbito no Complexo HUPES, Salvador BA, Brasil;
2. Entre os anos de 1975 a 2000;
3. Diagnosticados com a LV através dos sinais e sintomas clínicos clássicos ou através de exames complementares.

Os critérios de inclusão que optamos para a escolha dos pacientes sem diagnóstico de LV ou chamado “grupo de pareamento” foram:

1. Pacientes que foram a óbito no Complexo HUPES, Salvador BA, Brasil;
2. Entre os anos de 1975 a 2000;
3. Que não tivessem o diagnóstico clínico de LV e nem a sua confirmação através de exames complementares dessa doença;
4. Com o ano de registro da autópsia pareado com o ano de registro de uma única autópsia do grupo de pacientes com LV, levando em consideração uma amplitude de mais ou menos um ano;
5. Com a idade do paciente sem LV pareada com a idade de um único paciente do grupo dos casos de LV, levando em consideração também uma amplitude de mais ou menos dois para a idade do paciente do grupo dos pacientes sem LV.

Os critérios de exclusão escolhidos de ambos os grupos foram autópsias sem registro nos prontuários. Para cada caso de autópsia de LV encontrado, nos propusemos encontrar dois pacientes sem LV, entretanto devido as péssimas condições de conservação dos materiais de autópsia do hospital, somente foram encontrados 31 pacientes do “grupo de pareamento” que estiveram dentro dos critérios de inclusão definidos pelo nosso grupo de estudo.

Foram identificados também a partir de outros livros de secretaria da própria instituição, outros cinco pacientes com LV e dez pacientes sem LV que não entraram ainda na pesquisa porque carecem de material histológico ou que não apresentam relatório de autópsia.

Este projeto de monografia corresponde a primeira etapa do estudo maior, que pertence ao projeto do orientador dessa monografia com outros pesquisadores. Nessa etapa apenas foram coletados dos livros de registro das autópsias, os dados demográficos, clínicos, laboratoriais e dados de macroscopia dos grupos com LV e sem LV. Em uma segunda etapa que está sendo desenvolvida atualmente posterior a esse projeto de monografia, está sendo reunida a partir das análises dos conjuntos de blocos e lâminas, os dados histológicos de todos os pacientes com LV e sem LV.

Para a elaboração e obtenção de resultados dessa monografia, foram utilizados apenas os dados dos livros de autópsias que foram organizados e tabelados através dos programas Microsoft Excel, EpiInfo. Após isso, os dados das autópsias foram analisados pelo programa GraphPad Prism e o programa STATA, com o objetivo de encontrar as diferenças estatisticamente significantes entre o grupo com LV e o grupo de pareamento.

As variáveis analisadas no presente estudo para efeito de tal comparação e diferenciação foram:

1. Variáveis demográficas (gênero e idade dos pacientes);
2. Variáveis clínicas (tempo de doença e presença de anemia, de edema, de ascite, de hemorragia, de diarreia e de co-infecções);
3. Variáveis laboratoriais(valores de albumina, de globulina, de creatinina sérica, de alanina aminotransferase(ALT), asparato aminotransferase(AST),de fosfatase alcalina(FA), de contagem de células brancas ou leucócitos e seus componentes como neutrófilos, linfócitos, macrófagos, eosinófilos);
4. Variáveis anatomopatológicas de macroscopia (presença de hepatomegalia, de colestase, de esplenomegalia, de crescimento pulmonar e presença de hemorragia pulmonar, de infecção e ascite na autópsia)

Com o propósito de verificar as alterações presentes nos valores dos dados laboratoriais, consideramos normais os seguintes parâmetros: Albumina(0,6 a 4,4 mg/dL); Hemoglobina(Hb) (crianças: 11 a 13g/dL; adultos: 12 a 16g/dL); Hematócrito(crianças: 35 a 38%; adultos:35% a 55%); Leucócitos(5.000 a 10.000/mm³); Bastonetes(0 a 4%); Neutrófilos (45% a 75%); Segmentados(50% a 65%); Linfócitos(20 a 30%); Macrófagos (4% a 10%); Eosinófilos(1 a 5%); Plaquetas(150.000 a 450.000/mm³); Proteínas totais(crianças: 5,0 a 7,5g/dL, adultos:6,0 a 1,3 mg/dL); Alanina aminotransferase(ALT):(crianças: até 50 UI/L; adultos: 30 a 65 UI/L); Asparato aminotransferase(AST):(crianças: até 80UI/L; adultos: 15 a 37 UI/L); Fosfatase Alcalina(Mulheres 35-104UI/L, Homens(40-129UI/L); Tempo de Protrombina(14,4-18,4s).

Os valores normais de referência do peso do Baço, do Fígado e do Pulmão para a análise desses órgãos nas variáveis anatomopatológicas de macroscopia de todos os pacientes autopsiados são proporcionais a faixa etária de cada paciente.

Em relação à avaliação estatística do estudo, foram computados os valores de média, mediana, percentis (25%-75%), desvio padrão para todas as variáveis do estudo, do grupo com LV e do grupo sem LV ou “grupo de pareamento”. Foram comparados os valores das variáveis de ambos os grupos com o intuito de observar se existem diferenças estatisticamente significantes utilizando conforme a necessidade e exigência, o método do qui-quadrado com correção de Yates ou teste exato de Fischer.

Os dados de Causa Mortis e tratamento foram coletados dos prontuários de autópsia do grupo de paciente com LV e do grupo de pareamento. Esses dados foram coletados a partir

dos registros feitos pelos médicos que executaram a autópsia e foram os médicos patologistas que definiram a Causa Mortis no campo destinado a esse propósito, e existem erros de definição e prescrição da causa mortis em alguns dos prontuários de autópsias. Os dados sobre o tratamento da LV nos pacientes estão incompletos em vários prontuários de autópsia, e foram avaliados apenas a aplicação do tratamento e o tipo de medicamento utilizado.

O presente estudo obedece e está submetido aos critérios éticos estabelecidos no projeto do orientador com outros pesquisadores denominado resposta imuno-inflamatória em pacientes em estágio final de leishmaniose visceral, sendo portanto uma extensão deste trabalho, e cujo o projeto já foi submetido em um comitê de ética em pesquisa e já teve seu parecer aprovado. A presente monografia é um subprojeto e seguiu todos os parâmetros éticos de seu projeto maior. Foi garantido a confidencialidade dos dados encontrados nos arquivos de autópsias e não foi divulgado publicamente quaisquer informações pessoais obtidas no período corrente da pesquisa nem no momento posterior as investigações (8).

VI. RESULTADOS

Entre os pacientes com diagnóstico de LV(n=20) temos os seguintes dados clínicos: 13(62%) eram do sexo masculino, a idade dos pacientes variou entre 6 meses a 56 anos, com mediana de 10 anos. O tempo médio de doença foi de 6 meses. Anemia foi encontrada em 17(81%) pacientes, edema em 12(60%), ascite em 5(25%), hemorragia em 12(7%), diarreia em 11(55%) e co-infecções em 15(75%). Albumina estava baixa em 17/17 dos pacientes e a mediana da razão globulina/albumina foi de dois. Creatinina sérica estava alta em 16/17 pacientes, ALT estava alta em 10/15, AST em 10/15 e FA em 7/15. A contagem dos glóbulos brancos foi baixa em 13/20 pacientes. Houve neutropenia em 8/12 pacientes. hepatomegalia em 17/18, colestase em 7/1, esplenomegalia em 19/20, hemorragia pulmonar 4/21 pacientes.

Em continuação do estudo, comparando o grupo de pacientes com LV(n=20) e o grupo de pacientes sem LV(n=31) do “grupo de pareamento” obtemos que tempo médio de doença foi de 6 meses nos pacientes com leishmaniose e 7,8 meses nos pacientes sem leishmaniose. Os pacientes com leishmaniose visceral apresentaram mais frequentemente diarreia ($P=0,04$), hematócrito baixo ($P=0,01$), hemoglobina baixa ($P= 0,03$), hipoalbuminemia ($P=0,02$), disglobulinemia (relação globulina/albumina = 2,5; $P<0,001$), leucopenia ($P<0,01$) e linfocitose ($P<0,01$) do que os pacientes do grupo de pareamento. Os demais resultados estudados e analisados estão especificados na (**tabela 1**).

TABELA 1: Diarréia e alterações hematológicas são as alterações mais distintas em pacientes com leishmaniose visceral. Comparação dos dados anatomopatológicos dos pacientes com Leishmaniose Visceral (LV+) e sem Leishmaniose Visceral(LV-) submetidos a autópsia em Salvador, BA, Brasil, no período entre 1975 a 2000.

PARÂMETROS	LV + (% ou p25-p75)	LV - (% ou p25-p75)	VALOR DE <i>p</i>
N	20 (100)	31 (100)	-
MASCULINO	13 (65)	18 (58)	-
IDADE (ANOS)	10 (4-26)	9 (4-26)	-
TEMPO DE DOENÇA (MESES)	8 (2-13)	8 (1-23)	NS
ANEMIA	18 (90)	23 (74)	NS
ASCITE	5 (25)	13 (41)	NS
COINFECCÕES	15 (75)	25 (80)	NS
DIARRÉIA	11 (55)	8 (25)	<i>p</i> =0,04
EDEMA	12 (60)	18 (58)	NS
PROTEÍNAS TOTAIS	7,4 (6,2-9,2)	5,7 (5-6,4)	<i>p</i> <0,01
ALBUMINA	2,3 (1,7-2,9)	3,0 (2,6-3,4)	<i>p</i> =0,02
AST	53 (20-126)	118 (51-176)	NS
ALT	108 (19-231)	69 (31-162)	NS
FOSFATASE ALCALINA	212 (78-328)	205 (42-302)	NS
TEMPO DE TROPROMBINA	46 (25-62)	47 (29-65)	NS
HEMATÓCRITO	19 (15-23)	28 (19-36)	<i>p</i> =0,01
HEMOGLOBINA	6 (5-8)	9 (5-10)	<i>p</i> =0,03
LEUCÓCITOS	3.900 (1.925-4.925)	10.248 (4.600-15.200)	<i>p</i> <0,01
BASÓFILOS	4 (1-9)	2 (1-10)	NS
NEUTRÓFILOS	28 (12-45)	62 (46-76)	<i>p</i> <0,01
LINFÓCITOS	52 (24-74)	28 (15-44)	<i>p</i> <0,01
MACROFÁGOS	5 (4-9)	2 (1-4)	<i>p</i> =0,01
EOSINÓFILOS	1 (0-1)	2 (0-2)	NS

Os dados expressam valores absolutos seguidos de média(em parênteses) ou mediana seguindo de máximo e mínimo(em parênteses); NS(Sem significância estatística).

A análise dos dados anatomopatológicos das autópsias mostra que o aumento no baço e fígado foi à variação anatômica mais estatisticamente significante quando comparamos o grupo de pacientes com LV, em relação ao grupo de pacientes sem-LV. Em ambos os parâmetros houve aumento do tamanho dos órgãos. O peso do fígado (1,3 vezes, $P=0,038$) e do baço (3,4 vezes, $P<0,001$) estavam aumentados nos pacientes com leishmaniose visceral em relação aos pacientes sem LV. Houve uma tendência de aumento do peso dos rins, mas a diferença não foi estatisticamente significante. Os demais resultados estudados e analisados estão especificados na (tabela 2):

TABELA 2: Aumento do tamanho do fígado e do baço foi o achado anatomopatológico mais importante encontrado nas autópsias de pacientes com leishmaniose visceral. Comparação dos dados anatomopatológico dos pacientes com leishmaniose visceral(LV+) e sem leishmaniose visceral(LV-) submetidos a autópsia em Salvador, BA, Brasil, no período entre 1975 a 2000.

PARÂMETROS	LV +	LV -	VALOR DE <i>p</i>
N	20 (100)	31 (100)	-
CRESCIMENTO BAÇO	13,0 (6,8)	3,7 (4,6)	<i>p</i> <0,01
CRESCIMENTO FÍGADO	1,7 (0,6)	1,1 (0,5)	<i>p</i> <0,01
CRESCIMENTO PULMÃO	1,8 (0,7)	1,4 (0,6)	NS
HEMORRAGIA	10 (50)	19 (61)	NS
INFECÇÃO	3 (15)	11 (35)	
ASCITE (MEDIANA, MÍN-MÁX)	80 (0-1.000)	50 (0-6.300)	NS

Os dados expressam valores absolutos seguidos de média(em parênteses) ou mediana seguindo de máximo e mínimo(em parênteses); NS(Sem significância estatística).

Nas figuras abaixo, apresentamos e exemplificamos alguns dos achados histológicos obtidos das lâminas autópsias que serão avaliados numa etapa posterior . Na **figura 1a**. encontramos no tecido hepático, macrófagos contendo a forma amastigota da *Leishmania*; na **figura 1b** encontramos também no tecido hepático um infiltrado na tríade portal; na **figura 1c** observamos leucocitose intrasinusoidal; na **figura 1d** vemos no tecido esplênico, desorganização da polpa branca; na figura e observamos também no tecido esplênico, focos de hialinose na polpa branca na **figura 1e**; na **figura 1f** constatamos edema e hemorragia no tecido pulmonar; na **figura 1g** encontramos pneumonia e na **figura 1h** e **figura 1i** encontramos no tecido cutâneo, infecções oportunistas de fungos. Existem muitas outras figuras obtidas do material histológico das autópsias e alguns delas (**figura 2** e **figura 3**) estão expostas abaixo:

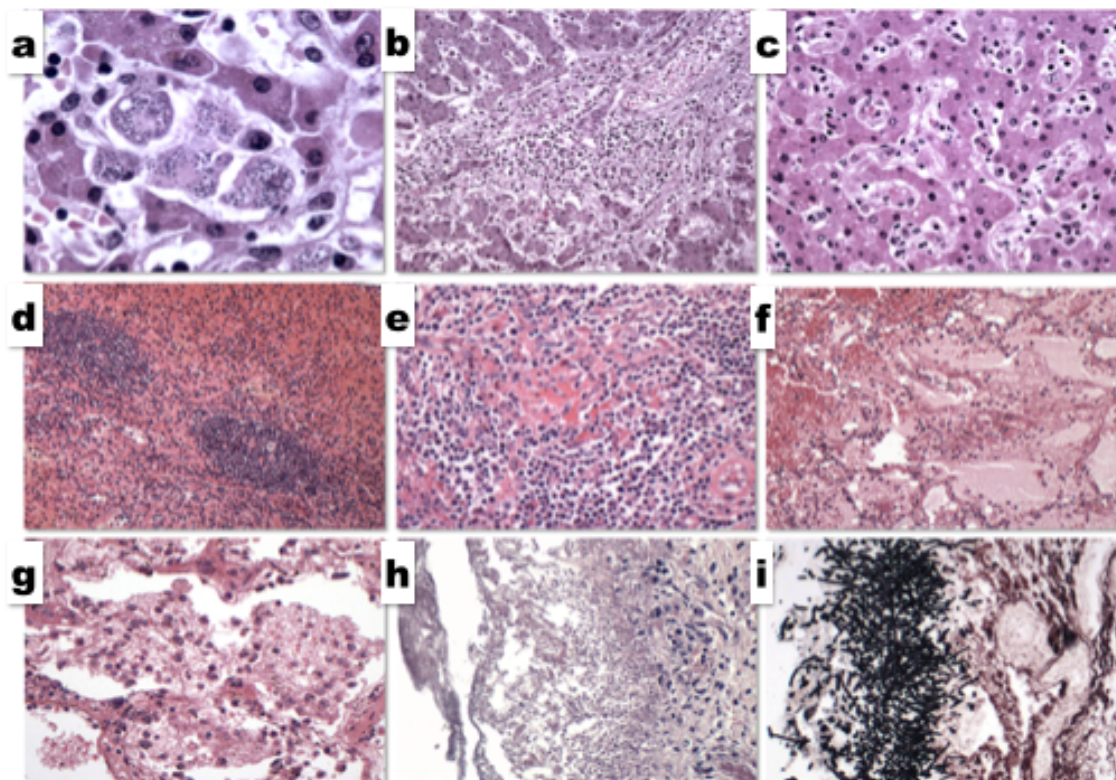


FIGURA 1: Principais achados histológicos nas autópsias de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a autópsia em Salvador, Bahia, Brasil, no período entre 1975 a 2000: **a** – Fígado - macrófagos contendo formas amastigotas; **b** – infiltrado na triade portal; **c** - leucocitose intrasinusoidal; **d** - desorganização da polpa branca do baço; **e** – focos de hialinose na polpa branca do baço; **f** – edema e hemorragia pulmonar; **g** – pneumonia; **h** and **i** – infecções oportunistas causadas por fungos.

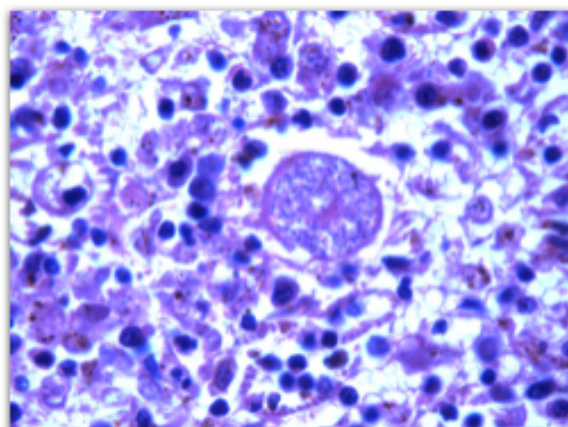


FIGURA 2: Baço - macrófagos fagocitando *Leishmania*

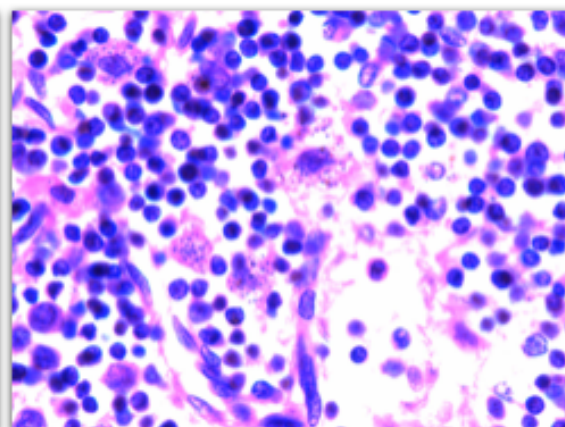


FIGURA 3: Linfonodo torácico - macrófagos fagocitando *Leishmania*

Em relação a Causa Mortis dos 20 pacientes que foram a óbito por Leishmaniose Visceral, 7 casos foram ao óbito por hemorragia, 3 casos por pneumonia, 3 casos por glomerulonefrite associada, 1 caso por aspergilose pulmonar invasiva, 1 caso por necrose hepática, 1 caso por insuficiência respiratória, 1 caso por choque séptico e 3 casos por causa indeterminada. Quanto a causa mortis dos 31 pacientes sem diagnóstico de Leishmaniose Visceral, 7 casos por cardiopatia chagásica, 5 casos por pneumonia, 4 casos por linfoma/leucemia, 4 casos por glomerulonefrite associada, 3 casos por cirrose hepática, 2 casos por peritonite, 1 caso por meningite, 1 caso por tuberculose, 1 caso por neoplasia, 1 caso por toxemia, 1 caso por choque séptico e 2 casos por causa indeterminada.. Todos esses dados estão resumidos na (tabela 3) abaixo:

TABELA 3: Relação de Causa Mortis dos pacientes que foram óbito com diagnóstico de leishmaniose visceral e do “grupo de pareamento”. Comparação dos dados anatomopatológicos dos pacientes com leishmaniose visceral(LV+) e sem leishmaniose visceral(LV-) submetidos a autópsia em Salvador, BA, Brasil, no período entre 1975 a 2000.

CAUSA MORTIS	LV +	LV -
TOTAL(CASOS)	20 (100)	31 (100)
HEMORRAGIA	7 (35)	3 (9)
INSUFICIÊNCIA CARDIACA	0 (0)	7 (22)
PNEUMONIA	3 (15)	5 (16)
CHOQUE SÉPTICO	1 (5)	1 (3)
GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA	3 (15)	4 (13)
ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA	1 (5)	0 (0)
NECROSE HEPATICA	1 (5)	0 (0)
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	1 (5)	0 (0)
TOXEMIA	0 (0)	1 (3)
LINFOMA/LEUCEMIA	0 (0)	4 (13)
KWASHIORKOR	0 (0)	0 (0)
PERITONITE	0 (0)	2 (6)
CIRROSE HEPATICA	0 (0)	0 (0)
MENINGITE	0 (0)	1 (3)
TUBERCULOSE	0 (0)	1 (3)
INDETERMINADA	3 (15)	2 (6)

Os dados expressam a razão de proporção entre pacientes com leishmaniose visceral seguidos da porcentagem (em parênteses).

Em relação ao tratamento entre os pacientes com LV, 14 pacientes do total de 20 foram tratados correspondendo a acerca de 70% do número de pacientes com LV. Dos 14 que foram tratados, 12 pacientes fizeram o uso de Glucatime e apenas um fez uso de anfotericina B.

VII. DISCUSSÃO

A Leishmaniose Visceral(LV) ou Kala-azar/Calazar é considerada uma doença tropical negligenciada principalmente na região onde o estudo se localiza(Salvador-Bahia). Isso é corroborado pelo crescimento da incidência da doença no país, no estado e principalmente devido a relação do número de mortes de LV no Brasil nos últimos anos (2000 a 2011).O elevado número de casos e mortes é reflexo da vulnerabilidade que a doença causa na região nordeste, na Bahia e confirma a influência dos fatores socioeconômicos na disseminação da doença(11).

Observa-se que houve um aumento do número total de óbitos por LV, com 3322 mortes constatadas neste período e um aumento relativo de 25% dos indicadores de mortalidade para a LV como causa subjacente ou associada a outras causas de óbito e um aumento relativo de 22,7% dos indicadores de mortalidade para a LV como doença única que leva a morte. A avaliação estatística das mortes nos últimos anos é importante para o entendimento do presente estudo e dos indicadores demográficos que levam a morte na LV. No estado da Bahia, o número de casos e óbitos por leishmaniose visceral nos últimos anos também foi crescente e acompanhou a tendência do país(10)(11).

O nosso estudo retrospectivo local, no estado da Bahia, de 1975 a 2000 confirma essa mesma tendência atual do país, pois da mesma forma houve um crescimento percentual da letalidade da doença durante esses anos de estudo, com os seguintes valores de mortalidade.

Analisando as características dos indivíduos que foram ao óbito nos últimos anos(entre 2000 a 2011) temos que dessas 3322 mortes, 63,4% dos pacientes são do sexo masculino, 37% tem idade menor do que 15 anos, 56% estão presentes na região nordeste, 78,5% dos pacientes residiam em municípios rurais entretanto foi o hospital, o local da ocorrência dos óbitos (95%) e bem mais predominante nas capitais brasileiras(59,7%)(10)(11).

A maioria de nossos pacientes residem no interior do estado e são referenciados para centros de referência(Complexo-HUPES) com o objetivo de obter tratamento para a LV. O êxodo rural intenso das populações em direção as cidades grandes, a habitação deficiente, a pobreza, o aumento do desmatamento com expansão do vetor *Longipalpis* e maior número de cães infectados é a justificativa para o processo de urbanização e crescimento da doença nas capitais como Salvador, capital de referência do nosso estudo e regiões metropolitanas. A procura dos pacientes com LV por um centro de referência(Complexo HUPES) pode se configurar em um viés de seleção e interferir na análise e comparação dos dados desses pacientes com o “grupo de pareamento” ou grupo de pacientes sem LV(11).

No nosso estudo, foi observado dentre os casos com LV que houve uma predominância de casos do sexo masculino(65%), tendência essa que está de acordo com a literatura entretanto não houve uma diferença significativa desse dado em relação ao sexo feminino. A predominância do número de casos masculinos ainda está em discussão, e é possível ser explicada por fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais que levam ao indivíduo do sexo masculino ficar mais exposto ao vetor *Lutzomyia Longipalpis* e aos seus hospedeiros intermediários, entre eles o cão. Além disso, pessoas do sexo masculino tendem a ir mais tardiamente ao consultório/ambulatório médico em busca da resolução da doença por isso é provável que esse retardo em procurar ajuda médica prejudica um rápido diagnóstico e um tratamento mais imediato e eficaz, fato este que levaria o paciente mais rápido ao principal desfecho desse estudo, que é a mortalidade.(3)(11)

Outra variável analisada na pesquisa foi a idade dos pacientes cuja variação foi de 6 meses a 56 anos, com mediana de 10 anos, que quando comparada com o “grupo de pareamento” não se obteve uma diferença significativa. A mediana de 10 anos demonstra que na casuística houve um maior número de pacientes jovens(menores que 21 anos) que foram ao óbito em relação as outras faixas etárias. O contato mais frequente com animais reservatórios e vetores além de um estado inume em formação associado a desnutrição é uma explicação para maior vulnerabilidade que culmina em óbito entre crianças. O adulto maior de 45 anos de idade foi a faixa etária que apresentou maior risco de morrer no estudo depois das crianças. Além da redução da imunidade que ocorre ao longo dos anos, outro fator que pode contribuir para a suscetibilidade dessa faixa etária é a presença maior de outras comorbidades, como doenças cardiovasculares, entre outras mais presentes nessa faixa da população e a redução da resposta imunológica a LV(3)(11).

O tempo médio de doença de 6 meses no estudo confirma o período médio de 2 a 6 meses desde o internamento até o óbito relatado por diversos artigos. Foi constatado também que a demora no diagnóstico clínico, laboratorial e tratamento da LV são fatores que corroboram para a morte dos pacientes com essa doença(24)(25).

A percepção do aumento do fígado e do baço, dor abdominal, ascite, palidez, são considerados sinais e sintomas clínicos clássicos descritos pela literatura que estão presentes em pacientes com LV. Entretanto as principais alterações anatomopatológicas associadas ao óbito em leishmaniose visceral que o presente estudo se propõe a analisar, são os indicadores clinico-laboratoriais e os indicadores de macroscopia, considerados marcadores de agravamento e eles contribuem para a evolução do paciente até o óbito(24)(26).

Alguns desses fatores de agravamento clínicos que acompanham a história natural da doença foram encontrados entre o grupo dos pacientes que foram a óbito por LV. Entre eles temos: Perda de peso, diarreia, anemia, edema. Desses sintomas clínicos descritos e analisados no estudo atual, apenas a diarreia apresentou diferença estatisticamente significativa entre o grupo de paciente com LV e o grupo de “pareamento”. E dos sintomas graves encontrados entre os pacientes com LV temos: ascite e co-infecções. Apesar disso, a perda de peso demonstra uma queda no estado geral devido agressividade da LV e a incapacidade do corpo de manter a homeostase metabólica, seja por uma resposta ao parasita que demanda desgaste energético e de nutrientes. Este também é um importante marcador de gravidade em LV, que não foi avaliada em nosso estudo devido a inconsistência de dados. A anemia também representa um importante marcador de gravidade em leishmaniose pois é a expressão corporal da perda sanguínea e de hemácias e seus derivados(3)(24)(26).

A presença de edema na LV é provavelmente justificado por causa da alteração da função renal e do metabolismo das proteínas. O agravamento desse edema com evolução para anasarca nos pacientes com LV releva um importante marcador de mau prognóstico para o óbito. Esse edema acompanha os pacientes com desnutrição, pois nesse estado existe alteração do metabolismo das proteínas, pois há menor oferta de albumina devido a deficiência nutricional. A desnutrição altera a função fagocítica, as citocinas, os complexos antígeno-anticorpo que contribuem para o óbito sendo considerado um marcador de mau prognóstico entretanto é desconhecido se a deficiência nutricional é resultado da atuação da *Leishmania* ou ela acompanha a LV contribuindo para a gravidade da doença e é fator de diminuição do estado geral dos pacientes(24)(25)(26).

A diarreia é considerada um fator de piora entre os pacientes com LV e leva ao óbito na LV por que trata-se de uma resposta corporal, a agressão do parasita *Leishmania* nos tecidos do trato gastrointestinal, e essa reação pode levar a uma queda no estado geral do paciente com leishmaniose visceral devido ao processo de desidratação que contribui para o estado grave dos pacientes, aumentam a desnutrição e reduzem a imunidade(24)(25)(26).

Em continuação da análise dos indicadores laboratoriais que são possíveis marcadores de agravamento, temos a descrição da quantidade de proteínas totais e da sua relação com a albumina, além do índice de razão globulina/albumina. De acordo com a literatura, entre os pacientes de leishmaniose visceral, há aumento dos valores de proteínas totais, redução dos valores de albumina e conseqüente aumento dos valores de globulina. Essas alterações proteicas pode são marcadores de mau prognóstico por que é um sinal de alteração metabólica das pro-

teínas. Na casuística do nosso estudo encontramos entre os pacientes de LV a mesma tendência encontrada na literatura e além disso os valores de proteínas totais e redução da albumina quando comparados com os valores encontrados no grupo dos pacientes sem LV foram estatisticamente significantes. Isso demonstra que independente das doenças de origem do grupo de “pareamento”(24)(27).

As enzimas hepáticas(AST, ALT) e outros produtos hepáticos como fosfatase alcalina e tempo de troprombina podem estar alteradas em pacientes com LV. A elevação das enzimas AST e ALT são resultado da inflamação do fígado causado pela *Leishmania*, e caso culmine numa insuficiência hepática corrobora com a evolução ao óbito na LV e é um dos marcadores de gravidade na doença que levam ao óbito devido a toxicidade do tratamento e a lesão causada pela *Leishmania*. No presente estudo, há aumento médio dos valores de AST e ALT em ambos os grupos com e sem LV. Essa afirmação pode ser confirmada através da comparação desses valores aos valores-padrão normais dessas enzimas hepáticas. O mesmo ocorre com a fosfatase alcalina que é um índice de parâmetro para avaliar as funções hepáticas(11).

O Tempo de Protrombina é outro valor laboratorial calculado, que indica alteração de coagulação e alteração hepática. Na literatura, essa variável se encontra alterada em pacientes com LV por causa do aumento do tempo de coagulação entre eles. No estudo, esse valor se encontra elevado em ambos os grupos com e sem LV e não há diferenças significantes dos valores entre os dois grupos, o que revela que essa variável se encontra alterada em todos pacientes do referido hospital do estudo e representa o desequilíbrio do metabolismo dos fatores de coagulação nesses pacientes(11)(25).

As alterações hematológicas com perda de sangue e a discrasia sanguínea entre os pacientes com leishmaniose são um importante marcador de evolução da doença ao óbito. Isso é observado na casuística, através da redução dos valores de hemoglobina e hematócrito, além do elevado percentual observado de hemorragia como causa mortis entre os pacientes com LV. A redução do valor de hemoglobina é justificada devido a hemorragia, ao bloqueio de produção da medula, sequestro esplênico como reação do crescimento do baço, hemólise auto-imune, carência de ferro por inanição ou perda de peso. A redução dos valores de hemoglobina e hematócrito no grupo dos pacientes com LV é corroborada ainda mais quando comparamos esse grupo com o grupo de “pareamento” e é verificado que há alterações estatisticamente significantes(24)(25).

A leucopenia é um achado laboratorial comum entre os pacientes de LV. A presença da *Leishmania* nos tecidos de baço, medula óssea e linfonodo(representado na **figura 3**) é a re-

dução dos valores de leucócitos nos pacientes com LV. Na casuística do estudo, a redução dos valores de leucócitos acontece da mesma forma e está presente no grupo de pacientes com leishmaniose visceral. Os pacientes graves com LV e queda de leucócitos apresentam imunodepressão com aumento de outras doenças e comorbidades associadas. No estudo, quanto mais recente e eficaz fosse o tratamento da LV do período de internamento dos pacientes, aumentaria os valores de leucócitos, reduzindo o efeito sistêmico da leucopenia por LV, melhor seria a resposta do paciente a doença, haveria aumento no tempo de internamento. Esses fatos sugerem que os baixos valores de leucócitos indicam e sugerem uma maior gravidade do paciente com LV e são um sinal de mau prognóstico para esses pacientes e ações no sentido de reverter esses valores auxiliam ao paciente com LV(11)(25).

Na leishmaniose visceral, a leucopenia clássica vem acompanhada de outras alterações dos tipos dos leucócitos. Normalmente, a doença causa basófilos, monocitose, neutropenia, linfocitose reativa, macrófago e redução dos eosinófilos. Destrinchando os vários tipos de leucócitos analisados pelo estudo, entre o grupo de paciente com LV observamos que há basofilia, neutropenia, linfocitose, monocitose com eosinófilos dentro do padrão normal com redução dos valores. Comparando os valores desses leucócitos esse grupo com o “grupo de pareamento” temos que a neutropenia, a linfocitose e o aumento de macrófago são os únicos valores que apresentam diferença estatisticamente significativa(11)(25).

Na análise macroscópica da autópsia dos pacientes com LV, observamos que houve apenas é o crescimento do baço(esplenomegalia) e do fígado(hepatomegalia) em relação aos pacientes sem LV, respeitando os valores padrões de normalidade dentro de cada faixa etária em relação aos valores normais desses órgãos e corrobora com a conclusão de muitos estudos sobre leishmaniose visceral. Esses achados são importantes marcadores de gravidade em leishmaniose visceral e no nosso estudo também verificou-se que o tamanho desses órgãos é inversamente proporcional ao estado geral dos pacientes com LV. Alguns achados estruturais do tecido esplênico podem ser vistas nas lâminas de autópsias representadas na **figura 1d e figura 1e e figura 2**.

Houve um pequeno crescimento do pulmão que aparentemente não representa uma alteração importante. A metade dos paciente com LV apresentam hemorragia no momento da autópsia, o que mostra a importância desse dado para a avaliação desses pacientes que corrobora com os dados clínicos de perda sanguínea entre os pacientes com LV. Relacionando esses dados com os pacientes sem LV temos que não há diferenças significantes, além do que os paci-

entes sem LV apresentam mais hemorragia no momento da autópsia do que os pacientes com LV(3)(11)(25).

A literatura afirma que a infecção associada com *Leishmania* ou co-infecção em pacientes com LV é um sinal de mau prognóstico para o óbito em pacientes desse tipo por que representa uma agressão dupla ou complementar a um corpo que apresenta deficiência imunitária. Entre os casos desse estudo, 15% dos pacientes apresentaram co-infecções e apesar de um menor tempo de doença e um óbito mais rápido entre esses pacientes, não é possível afirmar nesse estudo que infecções associadas é um marcador de pior prognóstico para pacientes com LV. Comparando os resultados de co-infecções dos pacientes com LV com seu grupo de pareamento não há diferenças significantes, sendo que este último apresentou mais infecções associadas em relação ao grupo com LV(3)(24).

Em relação aos dados sobre ascite encontrada nos pacientes com LV no momento da autópsia, temos que em média a maioria dos pacientes apresentavam quantidades importantes de líquido na cavidade abdominal no momento da morte. Esse fato é o resultado do desequilíbrio no metabolismo proteico causado pela ação da *Leishmania* e o achado da ascite corrobora com as alterações laboratoriais proteicas encontradas entre os pacientes com LV no estudo.

Em relação ao grupo de pareamento, os pacientes com LV apresentam mais volume de ascite apesar de que essa diferença não é significativa. Outros dados de macroscopia foram analisados no estudo como presença de hemorragia e infecções visíveis encontradas no momento da autópsia apresentaram alteração importante entre os pacientes com LV, entretanto quando comparados com o grupo de pareamento, que pudesse contribuir para ser um marcador de mau prognóstico e que indica evolução ao óbito(3)(24)(25).

Em relação as causas que levaram os pacientes ao óbito nesse estudo, ou seja as causas mortis, observamos que a hemorragia foi a principal causa de óbito dos casos. Observou-se no estudo que a hemorragia representa um fator extremamente determinante que culmina no óbito. Por isso a importância de se recomendar a reposição volêmica, de sangue e de derivados hemáticos para retardar o rápido desfecho de mortalidade nesses pacientes. A perda de sangue leva a um estado de debilidade e imunodeficiência, diminuindo assim a resposta do corpo ao parasita. A insuficiência cardíaca não esteve presente as causas mortis dos pacientes com LV, mas foi predominante entre os pacientes do grupo de pareamento(11)(24)(25).

A insuficiência respiratória por infecção foi a segunda causa de óbito entre os pacientes com LV e isso pode ser explicado pela ação de uma infecção pulmonar associada a *Leishmania*, que leva a uma deficiência funcional dos pulmões e corrobora com a morte desses paci-

entes. Algumas das alterações clínicas da LV podem ser vistas no tecido pulmonar representados na **figura 1f e figura 1g**. A insuficiência ou deficiência renal foi a terceira causa de morte entre os pacientes com LV e é explicada por alterações em citocinas e nos complexos antígeno-anticorpo causadas pela atuação no parasita no hospedeiro e esses produtos imunológicos acumulam e agredem os néfrons e todo o sistema piolocálicial(11)(27).

Insuficiência hepática que cursa com necrose do fígado foi a causa de óbito de um paciente dentre os vinte casos com LV e uma possível explicação dessa causa é a agressão direta causada pelo parasita que classicamente leva ao aumento do fígado e que pode cursar com insuficiência hepática. Algumas das alterações clínicas da LV podem ser vistas no tecido hepático representado na **figura 1a, figura 1b e figura 1c**.

A septicemia/choque séptico foi outra causa de morte de um paciente dentre os vinte casos com LV e a co-infecção ou infecção associada a *Leishmania* explica a vulnerabilidade dos pacientes e a morte devido a infecção generalizada já comentada anteriormente e algumas atrações dessas representadas no tecido de pele e tecido gastrointestinal infectado por fungos representado na **figura 1h e figura 1i**. Foram três os casos de LV que tiveram causa indeterminada de acordo com as descrições dos patologistas e apresentaram a evolução natural do Calazar até o óbito sem uma causa específica ou por que não se encontrou um fator que levasse ao óbito.(3)(10)(11)

Comparando as causas-mortis dos pacientes com LV com as causas que levam a morte em pacientes com *Leishmania* descritas na literatura, constatamos que são parecidas com pequenas discrepâncias, mostrando uma tendência e que não houve alteração nos fenômenos fisiopatológicos que culminam no óbito entre os pacientes com LV(3)(11).

VIII. CONCLUSÕES

1. Com o presente estudo, podemos concluir que apesar de sintomas como anemia, edema, ascite, e co-infecções serem variáveis de gravidade em pacientes com LV, com frequência, eles são encontrados em todos os pacientes com e sem LV que foram a óbito, no hospital referido nesta pesquisa (HUPES), independente da doença de origem dos pacientes. Pode se deduzir isso dos demais pacientes que não entraram nesse estudo, entretanto seria necessário a confirmação de tal hipótese e realização de novos estudos, para que se entenda por que existe uma tendência de tais alterações serem encontradas nos pacientes desse local.

2. A frequência de diarreia e albumina baixa, anemia com neutrofilia, linfocitose e aumento de macrófagos, são mais frequentes em pacientes que morreram de leishmaniose visceral do que em pacientes que morreram de outras doenças. Por isso, esses achados no nosso estudo, são importantes marcadores de gravidade em LV por sua presença mais evidente em pacientes com LV.

3. O achado anatomopatológico de macroscopia mais importante encontrado em autópsias de pacientes que morreram de leishmaniose visceral é o crescimento do baço(esplenomegalia) e do fígado(hepatomegalia) em relação aos pacientes sem LV corroborando com a conclusão de muitos estudos sobre leishmaniose visceral. Esses achados são importantes marcadores de gravidade em leishmaniose visceral e no nosso estudo também verificou-se que o tamanho desses órgãos é inversamente proporcional ao estado geral dos pacientes com LV.

4. Em relação as causas mortis, apesar dos erros descritivos em relação a definição do termo, conclui-se que a maioria dos pacientes com LV morreu de hemorragia, seguindo de insuficiência respiratória, de insuficiência renal, insuficiência hepática e septicemia numa ordem decrescente de impacto sobre o óbito.

5. A leishmaniose visceral humana está associada com uma frequência de co-infecção e outros achados comuns são hemorragia, ascite nos pacientes com leishmaniose visceral mas não houve diferenças significativas dessas variáveis em relação aos pacientes sem LV.

IX. SUMMARY

ANATOMOPATHOLOGICAL CHANGES ASSOCIATED WITH DEATH IN HUMAN VISCERAL LEISHMANIASIS

Visceral leishmaniasis (VL) is a disease caused by intracellular protozoa belonging to the genus *Leishmania*. Many human *Leishmania* -infected individuals remain asymptomatic. Others, however, develop a serious illness characterized by fever, dysfunction of the bone marrow, hepatomegaly, splenomegaly that results in death in 5-12% of cases, even in the presence of specific treatment. Death ensues in this condition amid a bacterial infection framework, bleeding or renal impairment. The objective of this work is to define the immunoinflammatory and clinical changes in human tissues and organs in the terminal stages of human visceral leishmaniasis. This is a study based on autopsies performed in the Professor Edgard Santos Hospital, University Federal of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil between 1975 and 2000, when patients that died of visceral leishmaniasis (VL) and sex-age matched patients that died of other diseases were found. The necropsy reports were reviewed and demographic, clinical, laboratorial and data on the gross changes of internal organs were collected. The necropsy slides were reviewed in a next stage. Anemia, edema, ascites, and co-infections are frequent in patients that died in a referral general hospital, irrespective to the original disease. However the frequency of diarrhea, low albumin, anemia with neutrophilia and lymphocytosis are more frequent in the patients that died of visceral leishmaniasis than in patients that die of other chronic diseases. The most distinctive finding in necropsies of patients that died of visceral leishmaniasis is spleen and liver enlargement.

Keywords: Visceral Leishmaniasis; Inflammation; Autopsy

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil - emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad. Saúde Públ.* 1994. 10(supplement 2): 359-75.
2. Bacellar O, Carvalho EM. Immunopathogenesis of visceral leishmaniasis *Gazeta Médica da Bahia* 2005 Jan-Jun; 75(1): 24-34.
3. Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, Elisa Oshiro ET, et al. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics.
4. Costa JML. Epidemiology of the leishmaniasis in Brazil *Gazeta Médica da Bahia* 2005 jan-jun;75(1):3-17.
5. Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASV, Monreal MTFD. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010 mar-abr; 43(2):194-97.
6. Frade AF. Leishmaniose visceral e susceptibilidade genética. *Revista da Biologia* 2011; 6b: 22-25.
7. Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2004; Vol. 7, Nº 3.
8. Malafaia G, Rodrigues ASL. A ética na publicação de pesquisas sobre leishmaniose visceral humana em periódicos nacionais. *Rev Saúde Pública* 2011; 45(1):166-72.
9. Cabrera MAA. Ciclo enzoótico de transmissão da *Leishmania (Leishmania) chagasi* (Cunha e Chagas, 1937) no ecótopo peridoméstico em Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro-RJ: estudo de possíveis variáveis preditoras" Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública.
10. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, Ministério da Saúde; 2006.
11. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: A nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *Schallig HDFH, ed. PLoS ONE.* 2014;9(4).
12. Silva ES, Gontijo CMF, Pacheco R S, Fiuza VOP, Brazil RP. Visceral leishmaniasis in the metropolitan region of Belo Horizonte, state of Minas Gerais, Brazil, *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 285, 2001.

13. Costa CHN, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, et al. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43:386-392.
14. Kaye PM, Svensson M, Ato M, Maroof A, Polley R, Stager S, et al. The immunopathology of experimental visceral leishmaniasis. *Immunological Reviews*, 201: 239–253.
15. Andrade ZA, Andrade SG. Alguns novos aspectos da patologia do calazar (Estudo morfológico de 13 casos necropsiados). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8: 250-266, 1966.
16. Andrade ZA. Aspectos morfológicos da disproteinemia do calazar. *Ver. Assoc. Med. Brasil*. 5: 413-421, 1959.
17. Bogliolo L. Nova contribuição ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose viscera. A propósito de um caso brasileiro e com especial referencia a fibrose hepática leishmaniótica. *Hospital(Rio)* 50: 393-440, 1956.
18. Prata A. Estudo Clínico e laboratorial do calazar. Tese. Bahia, 1957.
19. Uebel H. Uber Eiweisstoffwechsellstorungen bei infantiler visceraler leishmaniose unter besonderer Berucksichtigung der pathologisch anatmischen Veranderungen. *Z.Tropenmed Parasitol.*, 2: 327-337, 1951.
20. De Paola D, Silva JR. Histopathologie der kala-azar. *Ergebn. Allg. Pathol. Path. Anat.* 39: 1-52, 1966 20.
21. Melleney HE. The histopathology of kala-azar in the hamster, monkey, and man. *Am. J. Pathol.* 1: 147-168, 1925.
22. Bryceson ADM. Immunological aspects of clinical leishmaniasis. *Proc. R. Soc. Ed* 63: 1056-1060, 1970 12.
23. Silva JR. Leishmaniose visceral(calazar). Tese. Rio de Janeiro, 1957.
24. Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Pediatr* 2002; 78:120-127.
25. Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J Pediatr* 2004; 80:141-146.
26. Badaró R, Jones TC, Carvalho EM, Sampaio D, Reed SG, Barral A, et al. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 1986; 154:1003-1011.
27. Salgado-Filho N, Ferreira TMAF, Costa JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36:217-221.

XI. ANEXOS

ANEXOS I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga,
pppg@ufpi.edu.br fone: 3215-5560
Teresina, Piauí, 64049-550

Teresina, 16 de março de 2012

À

Dra. ADRIANA LANFREDI RANGEL
Presidente do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz
Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz CPQGM
FIOCRUZ / FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
RUA WALDEMAR FALCÃO, 121 – CANDEAL
40296-710 SALVADOR - BA

Senhora Presidente,

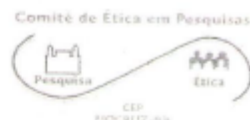
A Universidade Federal do Piauí, através do Prof. Dr. Carlos Henrique Nery Costa, estará participando, em parceria com pesquisadores do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, do Projeto intitulado "Resposta imuno-inflamatória em pacientes em estagio final de leishmaniose", sob coordenação do Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas. Eventualmente, serão feitas necropsias de pacientes que vieram a falecer devido a leishmaniose, a fim de esclarecer a causa da morte. O material coletado nas necropsias será utilizado para esse fim e nossa Instituição será a fiel depositária deste biorrepositório. Estamos de acordo, seguidas as normas contidas na Resolução CNS nº441 de 12 de maio de 2011, que esse material seja utilizado no que está especificado no referido projeto e limites determinados por este egrégio colegiado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Saulo Cunha de Serpa Brandão
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Comitê de Ética em Pesquisa – CPqGM/FIOCRUZ

PARECER FINAL Nº 249/2012

Protocolo: 360/ 2011

Projeto de Pesquisa: "RESPOSTA IMUNO-INFLAMATÓRIA EM PACIENTES EM ESTÁGIO FINAL DE LEISHMANIOSE VISCERAL".

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Luiz Antônio Rodrigues de Freitas

Instituição ou Departamento: Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – FIOCRUZ

Considerações:

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados ao pesquisador responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32-04/97), com base na Resolução 196/96 e suas complementares, julga **aprovado** com **recomendações**, o projeto supracitado. Segue em anexo cópia da carta da Universidade Federal do Piauí, para que acompanhe este parecer.

O CEP/CPqGM-FIOCRUZ especifica, abaixo, as recomendações, o período de vigência, bem como, determina as datas para o envio dos relatórios parciais e final, referentes ao desenvolvimento do protocolo de pesquisa aprovado.

Recomendações: 1- Para utilização das amostras em outro projeto, solicita-se adequação à Resolução CNS nº 441/2011 e /ou Portaria 2.201/2011.

Vigência: 30/03/2012 a 30/03/2014

Relatório Parcial: 30/03/2013

Relatório final: 30/04/2014


The present study, entitled "RESPOSTA IMUNO-INFLAMATÓRIA EM PACIENTES EM ESTÁGIO FINAL DE LEISHMANIOSE VISCERAL" has been approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz– FIOCRUZ (IORG00002090 / IRB000026120) in March 30th 2012 meeting. The protocol and procedures presented in the project are in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human subject (institutional) and with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2008. In the present version, this project is licensed and valid until March 30th 2014.

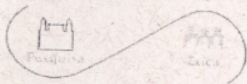
Salvador, 30 de Março de 2012.


Adriana Lanfredi Rangel

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 CPqGM/FIOCRUZ
 IORG-0002090 / IRB-00002612

ANEXOS II: Adendo ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa


 Ministério da Saúde
FIOCRUZ
 Fundação Oswaldo Cruz
 Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz


 Comitê de Ética em Pesquisa - CPqGM/FIOCRUZ

Salvador, 11 de abril de 2014.

CI nº 002/2014

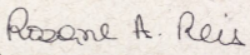
Para: Coordenação de Ensino

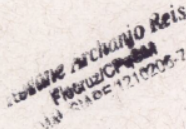
Assunto: Informação sobre o andamento do protocolo CEP nº 360/2011

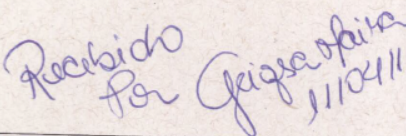
Prezados Senhores,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa-Gonçalo Moniz - FIOCRUZ informa que foi submetido ao CEP em 11/04/2014, um pedido de emenda solicitando a extensão de prazo do protocolo nº 360/2011 intitulado "Resposta imuno-inflamatória em pacientes em estágio final de leishmaniose visceral" e o mesmo encontra-se em análise ética.

Atenciosamente,


Rosane Archanjo Reis
 Comitê de Ética em Pesquisa
 CEP-CPqGM/FIOCRUZ





Rua Waldemar Falcão, nº 121, Candeal, Salvador, Bahia, CEP 40.296-710, Brasil. Tel: (55)-(71) 3176-2285, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br