

Leishmaniose Visceral

Recomendações clínicas
para redução da letalidade

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância Epidemiológica

Leishmaniose Visceral

Recomendações clínicas para redução da letalidade

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília-DF
2011

© 2011 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa obra é da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1ª edição - 2011 - 20.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Vigilância Epidemiológica

Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis

Unidade VI, SCS Quadra 04, Bloco A,

Edifício Principal, 4º andar

CEP: 70.304-000, Brasília/DF

E-mail: svs@saude.gov.br

Home page: www.saude.gov.br/svs

Produção editorial

Capa: NJOBS Comunicação (Eduardo Grisoni)

Projeto gráfico: NJOBS Comunicação (Eduardo Grisoni)

Diagramação: NJOBS Comunicação (Daniela Rodrigues Moreira)

Revisão: NJOBS Comunicação (Ana Cristina Vilela, Fernanda Gomes, Lizandra Deusará Felipe, Luanna Ferreira da Silva)

Normalização: NJOBS Comunicação (Lizandra Deusará Felipe e Luanna Ferreira da Silva) e Editora MS (Amanda Soares Moreira)

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica.

Leishmaniose visceral : recomendações clínicas para redução da letalidade / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

78 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1795-3

1. Leishmaniose visceral. 2. Agravos à saúde. I. Título. II. Série.

CDU 616.993.161

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2011/0110

Títulos para indexação:

Em inglês: Visceral leishmaniasis: clinical recommendations for lethality reduction

Em espanhol: Leishmaniasis visceral: recomendaciones clínicas para la reducción de letalidad

Sumário

Apresentação	5
Introdução	7
Definições	11
Caso suspeito de leishmaniose visceral	11
Caso confirmado de leishmaniose visceral	11
Fatores associados ao maior risco de óbitos em pacientes com LV	12
Conduas	17
Tratamento específico	18
Contraindicações dos medicamentos disponíveis	19
Critérios de cura	25
Tratamento de suporte	25
Uso de antibióticos	25
Suporte hemoterápico	28
Suporte nutricional	30
Referências	31

Anexos	38
Anexo A Identificação de toxemia	38
Anexo B Punção Aspirativa de Medula Óssea (BAIN, 2003)	40
Apêndices	44
Apêndice 1 Médicos de referência	44
Apêndice 2 Centros de referência para diagnóstico e tratamento da LV	53
Apêndice 3 Ficha de solicitação de anfotericina B lipossomal para pacientes com leishmaniose visceral	70
Apêndice 4 Ficha de evolução de pacientes com leishmaniose visceral tratados com anfotericina B lipossomal	74
Equipe de elaboração	76
Colaboradores	77

Apresentação

A Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, do Ministério da Saúde – MS, apresenta as recomendações clínicas para redução da letalidade de leishmaniose visceral – LV, revisadas a partir das normas e condutas para identificação e tratamento de pacientes graves com LV.

Nos últimos dez anos, apesar dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se aumento na letalidade da doença em diversas regiões do País. Um dos principais fatores que contribuem para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio, razão pela qual a capacitação dos médicos do Programa Saúde da Família deve ser priorizada pela rede básica.

O primeiro manual teve como objetivo identificar os pacientes com maior probabilidade de evoluir para gravidade, ou que já apresentavam sinais de gravidade, e orientar medidas terapêuticas mais eficazes. Os resultados alcançados após dois anos da sua implantação não atingiram o impacto esperado na redução da letalidade da LV no Brasil, uma vez que as recomendações iniciais basearam-se em conceitos altamente específicos de gravidade de doença. Este protocolo diferencia-se, assim, da versão anterior, principalmente no que se refere à sensibilidade de detecção de casos de LV com maior risco de evoluir para o óbito, e tem como principal objetivo, por conseguinte, a redução da letalidade por meio do diagnóstico e do tratamento eficazes e precoces.

Estas normas são gerais e devem ser aplicadas com cautela, considerando-se as particularidades clínicas e epidemiológicas de cada paciente, os tipos de complicações previstas, a sensibilidade antimicrobiana em casos de infecção bacteriana e o local onde o paciente estiver sendo tratado.

As recomendações propostas pelo comitê assessor foram baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis e na análise da situação epidemiológica. Quando firmes recomendações não podem ser feitas por falta de dados na literatura, as sugestões foram baseadas na opinião dos membros do comitê assessor, todos com experiência no tratamento de LV.

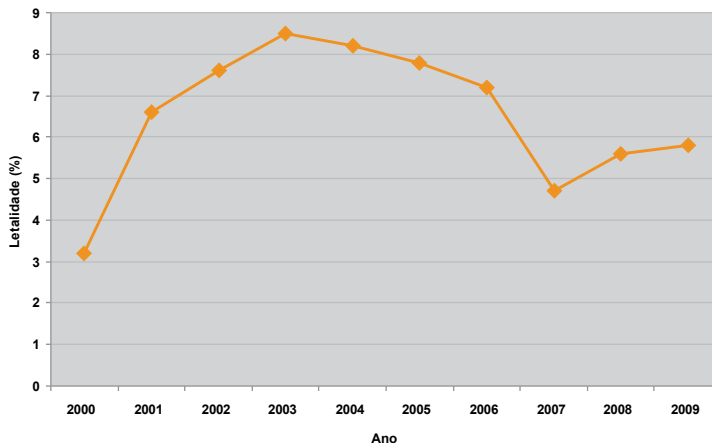
Parte das recomendações referentes ao tratamento específico da LV provém de estudos realizados em outros países em que a situação epidemiológica é diferente do Brasil. As recomendações de tratamento de suporte aqui propostas derivam da extrapolação dos resultados de estudos clínicos envolvendo pacientes com outras patologias e manifestações clínicas semelhantes às da LV. Sempre que tais extrapolações foram realizadas, o grau de recomendação foi modificado, em relação ao original, para aquele imediatamente abaixo. No decorrer do texto, os níveis de evidência estarão assinalados entre parênteses e em negrito, com as notações (A), (B), (C) e (D).

**Secretaria de Vigilância em Saúde
Ministério da Saúde**

Introdução

Nas duas últimas décadas, a leishmaniose visceral – LV reapareceu no mundo de forma preocupante (ZIJLSTRA et al., 1991; WERNECK et al., 2002; COLLIN et al., 2004; PISCOPO; AZZOPARDI, 2007). No Brasil, epidemias urbanas foram observadas em várias cidades (COSTA; ARAUJO, 1990; COSTA et al., 1995; MENDES et al., 2002; GUERRA et al., 2004; DANTAS-TORRES; BRANDAO-FILHO, 2006) e a doença tem sido verificada como infecção oportunista em pacientes com aids, à semelhança do que se observa no sul da Europa. Apesar dos esforços no controle de vetores e reservatórios, a LV encontra-se em rápida expansão territorial, acometendo indivíduos de diferentes grupos de idades.

O Programa de Vigilância e Controle da LV no Brasil tem como principal objetivo a redução do número de casos e de óbitos por meio do diagnóstico e do tratamento precoces. No entanto, a letalidade aumentou de 3,4%, em 1994, para 5,7%, em 2009, o que representou incremento de 67,6% (Figura 1). A letalidade média nos últimos quatro anos foi de 5,8% e o Ministério da Saúde, na perspectiva de reduzi-la, tem implementado as ações de vigilância e assistência ao paciente com LV.

Figura 1 - Letalidade da leishmaniose visceral – Brasil, 1994-2009¹

Fonte: (SVS/MS)

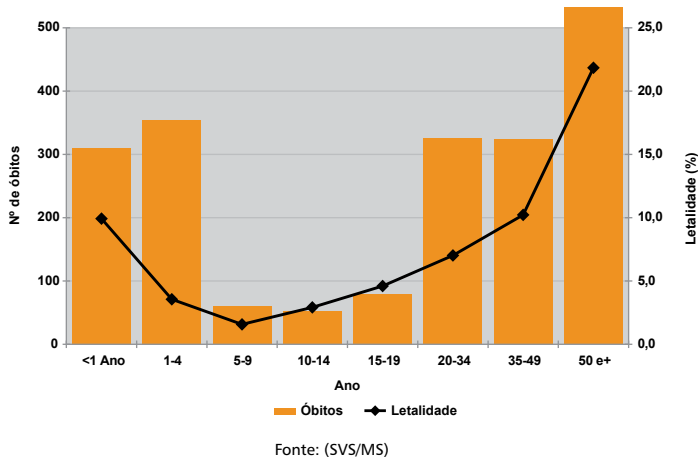
As complicações infecciosas e as hemorragias são os principais fatores associados à morte na LV (ANDRADE; ROCHA, 1990; SANTOS et al., 2002; WERNECK et al., 2003; COLLIN et al., 2004). A identificação precoce dos pacientes que poderão evoluir com gravidade é de fundamental importância para reduzir a letalidade por meio da instituição de medidas profiláticas e terapêuticas oportunas.

Observa-se para o Brasil, nos anos de 2001 a 2008, que a letalidade atinge principalmente os pacientes com faixa etária menor de 1 ano e com 50 anos ou mais de idade (Figura 2).

Poucos trabalhos relatam os sinais e sintomas associados à evolução clínica desfavorável de pacientes com LV.

¹ Dados sujeitos à revisão.

Figura 2 - Letalidade da leishmaniose visceral por faixa etária – Brasil, 2001-2009²



No Sudão, Seaman et al. (1996) observaram que pacientes com idade inferior a 5 anos ou maior que 45 anos, com a duração da doença de cinco meses ou mais, além de quadro associado à desnutrição e anemia intensa, apresentaram mais riscos de morrer em decorrência da LV. Ainda no Sudão, Collin et al. (2004) descreveram que pacientes com idade inferior a 2 anos ou superior a 45 anos, com desnutrição grave, tempo de doença maior que cinco meses, anemia (hemoglobina <8g/dL em adultos e <6g/dL em crianças), diarreia, vômitos, sangramento ou grande esplenomegalia tinham maior risco de morrer e que este risco era mais elevado quando a LV associava-se a diarreia, vômitos ou sangramentos.

Na Tunísia, Abdelmoula et al. (2003) identificaram sete fatores associados ao mau prognóstico em crianças com LV: febre por mais de 21 dias, temperatura corporal baixa ou normal, fenômenos hemorrágicos, hemoglobina menor que 5,5 g/dL, albumina menor que 3 g/dL, velocidade de hemossedimentação menor que 25 mm/h e tempo entre o início dos sintomas e a primeira consulta médica maior que 56 dias.

² Dados sujeitos à revisão

No Brasil, estudo conduzido no Piauí mostrou que crianças com menos de 1 ano de idade e pacientes com comorbidades ou infecções bacterianas apresentavam maior risco de resposta insatisfatória ao tratamento com antimoniato de N-metil glucamina e, por isso, necessitavam de tratamento alternativo (SANTOS et al., 2002). Em estudo de caso-controle evidenciou-se que anemia intensa, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia eram fatores de risco de morte (WERNECK et al., 2003). Mais recentemente, Costa et al. (2007) descreveram que pessoas com idade inferior a 1 ano e superior a 40 anos, com dispneia, icterícia, reação neutrofílica, plaquetopenia, infecções, sangramentos, HIV/aids, sepse e hemotransfusões apresentavam maior chance de óbito por LV.

A identificação desses fatores no atendimento inicial ao paciente com LV é de fundamental importância, uma vez que poderão ser iniciadas ações profiláticas e terapêuticas para redução da letalidade. Nessa situação, o médico deverá definir os exames a serem solicitados e decidir se o acompanhamento e o tratamento poderão ser realizados no ambulatório ou se o paciente deverá ser encaminhado a um hospital de referência.

Definições

Apresenta-se a seguir a definição de casos suspeitos e confirmados de LV, que devem ser notificados aos serviços de saúde (BRASIL, 2004b; ESMON, 2004).

Caso suspeito de leishmaniose visceral

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

Caso confirmado de leishmaniose visceral

Critério clínico laboratorial: a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios:

- Encontro do parasito nos exames parasitológicos direto ou cultura.
- Reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos.
- Testes imunocromatográficos, comumente conhecidos como teste rápido, que utilizam antígenos recombinantes.

Critério clínico epidemiológico: pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LV, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

Fatores associados ao maior risco de óbitos em pacientes com LV

Na avaliação dos fatores associados à possível situação desfavorável de LV, os estudos publicados até o momento identificaram fatores clínicos e laboratoriais em análise univariada. No entanto, um fator isoladamente não define a gravidade. Uma vez que grande proporção dos pacientes com LV apresenta pelo menos uma dessas condições, uma classificação baseada em escores é indicada para definição dos pacientes com maior risco de evoluir para óbito por LV.

A definição dos fatores de risco associados ao óbito por LV foi baseada na classificação do grau de recomendação, fundamentada nos centros de medicina baseada em evidências do National Health Service da Inglaterra.³

A classificação do grau de recomendação é assim resumida:

Nível A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

Nível B: estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

Nível C: relatos de casos estudos não controlados.

Nível D: opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

A tabela a seguir apresenta os fatores associados ao óbito por LV e seu grau de recomendação.

³ A classificação do grau de recomendação é fundamentada nos centros de medicina baseada em evidências do National Health Service da Inglaterra (Oxford Centre for Evidence Based Medicine – Levels of evidence and grades of recommendation, 2001), do Ministério da Saúde de Portugal (Manual de Instruções para Elaboração, Distribuição e Implementação Prática das Normas de Orientação Clínica), obedecendo à interpretação contida no Projeto Diretrizes patrocinado pela Associação Médica Brasileira e pelo Conselho Federal de Medicina (Projeto Diretrizes 2005; AMB/CRM, 2005).

Tabela 1 - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral e o nível de evidência

Fatores associados	Nível de evidência (referência)
Idade inferior a 1 ano	B (1)
Idade superior a 40 anos	B (1)
Infecção bacteriana	B (1, 2, 3, 4, 5)
Recidiva ou reativação da LV	D
Presença de diarreia ou vômitos	B (1, 4, 6)
Edema	B (1)
Febre a mais de 60 dias	B (7, 8)
Icterícia	B (1,4)
Fenômenos hemorrágicos	B (1, 5, 9, 10)
Sinais de toxemia	B (1)
Desnutrição grau III (marasmo/kwashiorkor)	C (1, 4)
Comorbidades	B (1, 4)
Leucócitos < 1.000/mm ³ e > 7.000/mm ³	D (1)
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	D (3)
Plaquetas < 50.000/mm ³	B (1)
Hemoglobina ≤ 7,0 g/dL	B (1, 4, 7, 9)
Creatinina sérica acima do valor de referência para a idade	D
Atividade de protrombina < 70% ou INR >1,14	D (5)
Bilirrubina acima do valor de referência	B (1, 8)
Enzimas hepáticas (ALT/AST) acima de cinco vezes o maior valor de referência	D (5)
Albumina < 2,5 g/dL	D (7)

Nota: ¹ Referências – 1) COSTA, 2007; 2) GUERREIRO et al., 1985; 3) ANDRADE, 1990; 4) SANTOS e COSTA, 2002; 5) QUEIROZ et al., 2004; 6) SEAMAN et al., 1996; 7) ABDELMOULA, 2003; 8) WERNECK et al., 2003; 9) HASHIM et al., 1994; 10) COLLIN, 2004.

O primeiro sistema de prognóstico foi construído a partir de um estudo prospectivo, conduzido em Teresina-PI, no Brasil, com as informações referentes a 883 pacientes admitidos de agosto de 2005 a setembro de 2008. O estudo de validação desse modelo de prognóstico foi realizado em uma população composta por 548 pacientes admitidos no mesmo serviço entre setembro de 2008 a novembro de 2009. Verificou-se, nessa fase, que a eficiência do modelo em prever a morte diminuiu consideravelmente, principalmente em crianças com menos de 2 anos de idade. Por isso, o modelo foi reconstruído com as informações da população base, dividida em dois grupos de idades: crianças com 2 anos ou menos e pacientes com mais de 2 anos. Esses dois novos modelos foram, então, validados sem perda significativa do poder de predição de morte. Os sistemas de escores propostos são apresentados nas tabelas 2 e 3.

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

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

Nota: ¹Taxa de filtração glomerular abaixo de 60 mL/min/m² ou creatinina sérica acima dos níveis superiores para a idade.

Tabela 3 - Modelos de prognóstico construídos pela adição de variáveis clínicas ou de variáveis clínicas e laboratoriais, ponderadas pela força da associação estatística para a morte em pacientes com menos de 2 anos de idade com diagnóstico de leishmaniose visceral – Teresina, 2005-2008

Variável	Peso da variável no modelo clínico	Peso da variável no modelo clínico e laboratorial
Idade		
< 12 meses	1	1
> 12 meses	0	0
Sangramento		
1-2 sítios	1	1
3-4 sítios	2	2
5-6 sítios	4	4
Edema	1	2
Icterícia	1	-
Dispneia	1	1
¹ AST ou ALT acima de 100 UK/L	-	3
Pontuação máxima	08	11

Nota: ¹AST – aspartato aminotransferase; ALT – alanina aminotransferase.

O estudo de validação desse modelo identificou que os pacientes com pontuação maior ou igual a quatro, baseados apenas nos critérios clínicos, ou com pontuação maior ou igual a seis, nos critérios clínicos e laboratoriais, são os que apresentam risco aumentado de evoluir para óbito.

Conduitas

A avaliação inicial do paciente com diagnóstico suspeito ou confirmado de LV deverá ser direcionada à identificação dos casos com maior risco de evoluir para óbito.

Diante da suspeita de LV, deve-se proceder à coleta de sangue para sorologia específica e à punção de medula óssea para o diagnóstico parasitológico (grau de recomendação A – GR-A) (HERWALDT, 1999). A técnica para punção aspirativa de medula óssea encontra-se descrita no anexo 2 (BAIN, 2001). Além desses, outros exames complementares deverão ser solicitados: hemograma (com contagem de plaquetas); velocidade de hemossedimentação; creatinina; ureia; alanina aminotransferase; aspartato aminotransferase; atividade de protrombina; albumina; globulina; fosfatase alcalina; bilirrubinas e amilase sérica. Exames adicionais – sumário de urina, hemocultura, urocultura e radiografia do tórax – devem ser solicitados com o intuito de prevenir ou detectar precocemente complicações infecciosas e hemorrágicas (GR-D) (HERWALDT, 1999). Em decorrência da prevalência elevada de coinfeção HIV-leishmania recomenda-se oferecer o teste de HIV a todo paciente com diagnóstico de LV, considerando que esta pode manifestar-se como doença oportunista em pessoas imunodeprimidas (GR-B) (HERWALDT, 1999; CRUZ et al., 2006; BRASIL, 2009).

O diagnóstico e o tratamento de leishmaniose visceral poderão ser realizados no âmbito ambulatorial, quando o escore clínico estiver maior ou igual a 4 ou o escore clínico-laboratorial maior ou igual a 6 (GR-D). Este tratamento engloba terapêutica específica e medidas adicionais como hidratação, antitérmicos, antibióticos, hemoterapia e suporte nutricional (GR-B). Exames laboratoriais e eletrocardiográficos deverão ser realizados durante o tratamento para acompanhar a evolução e identificar possível toxicidade medicamentosa (GR-B) (HERWALDT, 1999).

Tratamento específico

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimônio pentavalente e a anfotericina B. A escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e comorbidades.

O antimônio pentavalente tem a vantagem de poder ser administrado no nível ambulatorial, o que diminui os riscos relacionados à hospitalização (COSTA et al., 2007) (GR-D). A anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimônios pentavalentes (MISHRA et al., 1994) (GR-B).

A anfotericina B é a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, com ação nas formas promastigotas e amastigotas, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (MISHRA et al., 1992, 1994; THAKUR et al., 1993, 1997; THAKUR; NARAYAN, 2004). A experiência clínica acumulada com seu uso no tratamento da LV vem aumentando ao longo dos últimos anos. Tem sido demonstrado que doses menores do medicamento podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia, com consequente diminuição de sua toxicidade (CARVALHO, 2000).

Atualmente, duas apresentações de anfotericina B são disponibilizadas pelo Ministério da Saúde: o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal, com eficácias comparáveis, sendo que esta última apresentou menor toxicidade em trabalhos desenvolvidos na Índia (THAKUR et al., 1996; MEYERHOFF, 1999).

No Brasil não existem evidências suficientes para indicação das drogas baseadas em dados de eficácia. Atualmente, estudos multicêntricos para avaliar a segurança e a eficácia da terapêutica da leishmaniose visceral estão em desenvolvimento.

As recomendações para a escolha do medicamento para tratamento da leishmaniose visceral devem levar em consideração o perfil de toxicidade das drogas.

Contraindicações dos medicamentos disponíveis

a) Antimonato de meglumina

- insuficiência renal;
- insuficiência hepática;
- insuficiência cardíaca;
- uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT corrigido com duração maior que 450 ms;
- gravidez;
- idade maior de 50 anos;
- hipersensibilidade aos componentes da formulação.

b) Anfotericina B desoxicolato

- insuficiência renal;
- hipersensibilidade aos componentes da formulação.

c) Anfotericina B lipossomal

- hipersensibilidade aos componentes da formulação.

A anfotericina B lipossomal é recomendada em pacientes com insuficiência renal (GR-A). Embora não existam evidências para escolha do tratamento em pacientes com mais de 50 anos de idade, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, o comitê assessor sugere que tais pacientes sejam tratados com a anfotericina B lipossomal.

A solicitação da anfotericina B lipossomal deverá ser feita por meio da ficha específica de solicitação (Apêndice 3). O médico solicitante será responsável pelo envio das informações referentes à resposta terapêutica e à evolução do caso (Apêndice 4).

Os quadros 1 a 3 apresentam os resumos para o tratamento da LV utilizando anfotericina B lipossomal, desoxicolato de anfotericina B e o antimoniato de N-metil glucamina.

Quadro 1 – Resumo do tratamento de LV com anfotericina B lipossomal

Anfotericina B lipossomal	
Apresentação	Frasco/ampola com 50 mg de anfotericina B lipossomal liofilizada.
Dose e via de aplicação	3 mg/kg/dia, durante sete dias, ou 4 mg/kg/dia, durante cinco dias em infusão venosa, em uma dose diária.
Diluição	Reconstituir o pó em 12 mL de água estéril para injeção, agitando vigorosamente o frasco por 15 segundos, a fim de dispersar completamente a anfotericina B lipossomal. Obtém-se uma solução contendo 4 mg/mL de anfotericina B lipossomal. Essa solução pode ser guardada por até 24 horas à temperatura de 2°C a 8°C. Rediluir a dose calculada na proporção de 1 mL (4 mg) de anfotericina B lipossomal para 1 mL a 19 mL de soro glicosado a 5%. A concentração final será de 2 mg a 0,2 mg de anfotericina B lipossomal por mL. A infusão deverá ser iniciada em, no máximo, seis horas após a diluição final.
Tempo de infusão	30 a 60 minutos.
Eventos adversos mais frequentes	Febre, cefaleia, náusea, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar.

Continua

Continuação

Anfotericina B lipossomal	
Recomendações	<p>A anfotericina B lipossomal deve ser mantida sob refrigeração (temperatura 2°C a 8°C) e protegida contra a exposição à luz. Esses cuidados não são necessários durante o período de infusão (GR-A).</p> <p>Monitorar função renal, potássio e magnésio séricos (GR-A).</p> <p>Repor potássio, quando indicado (GR-A).</p> <p>Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão (GR-A).</p> <p>Em caso de eventos adversos durante a infusão do medicamento, administrar antitérmicos ou anti-histamínicos meia hora antes da infusão, evitando o uso de ácido acetil salicílico (GR-D).</p> <p>Na disfunção renal, com níveis de creatinina duas vezes acima do maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina reduzirem (GR-D).</p>

Quadro 2 - Resumo do tratamento de LV com desoxicolato de anfotericina B

Desoxicolato de anfotericina B	
Apresentação	Frasco com 50 mg de desoxicolato sódico de anfotericina B liofilizada.
Dose e via de aplicação	1 mg/kg/dia por infusão venosa, durante 14 a 20 dias. A decisão quanto à duração do tratamento deve ser baseada na evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de comorbidades. <i>Dose máxima diária de 50 mg.</i>
Diluição	Reconstituir o pó em 10 mL de água destilada para injeção. Agitar o frasco imediatamente até que a solução se torne límpida. Essa diluição inicial tem 5 mg de anfotericina B por mL e pode ser conservada à temperatura de 2°C a 8°C e protegida da exposição luminosa por, no máximo, uma semana, com perda mínima de potência e limpidez. Para preparar a solução para infusão, é necessária uma nova diluição. Diluir cada 1 mg (0,2 mL) de anfotericina B da solução anterior em 10 mL de soro glicosado a 5%. A concentração final será de 0,1 mg por mL de anfotericina B.
Tempo de infusão	2 a 6 horas.
Eventos adversos mais frequentes	Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia e alteração da função renal.

Continua

Continuação

Desoxicolato de anfotericina B	
Recomendações	<p>A anfotericina B deve ser mantida sob refrigeração (temperatura 2°C a 8°C) e protegida da exposição à luz. Esses cuidados não são necessários durante o período de infusão (GR-A) (BRASIL, 2004a).</p> <p>Monitorar função renal, potássio e magnésio séricos (GR-A) (BRASIL, 2004a).</p> <p>Repor potássio quando indicado (GR-A) (BRASIL, 2004a).</p> <p>Seguir as orientações quanto à diluição e ao tempo de infusão (GR-A) (BRASIL, 2004a).</p> <p>Em caso de eventos adversos durante a infusão do medicamento, administrar antitérmicos ou anti-histamínicos meia hora antes da infusão, evitando o uso de ácido acetil salicílico (GR-D) (KINTZEL; SMITH, 1992; THAKUR et al., 1999).</p> <p>Na disfunção renal, com níveis de creatinina acima de duas vezes o maior valor de referência, o tratamento deverá ser suspenso por dois a cinco dias e reiniciado em dias alternados, quando os níveis de creatinina reduzirem (GR-D) (KINTZEL; SMITH, 1992; THAKUR et al., 1999).</p>

Quadro 3 - Resumo do tratamento de LV com antimoniato de N-metil glucamina

Antimoniato de N-metil glucamina	
Indicação	Na impossibilidade de uso de anfotericina B, os pacientes com LV com maior risco de óbito podem ser tratados com o antimoniato de N-metil glucamina. Nesse caso, deve-se garantir rigoroso acompanhamento de possíveis eventos adversos ou complicações secundárias às comorbidades, uma vez que a sua resposta terapêutica parece ser mais demorada.
Apresentação	Ampolas de 5 mL contendo 1.500 mg (300 mg/mL) de antimoniato de N-metil glucamina, equivalentes a 405 mg (81 mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb^{+5}).
Dose e via de aplicação	20 mg/ Sb^{+5} /kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 30 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb^{+5}). Dose máxima de três ampolas ao dia.
Administração	Endovenosa ou intramuscular. Administrar preferencialmente por via endovenosa lenta. A dose poderá ser diluída em soro glicosado a 5% para facilitar a infusão endovenosa.
Eventos adversos	Artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite.
Recomendações	Monitorar enzimas hepáticas, função renal, amilase e lipase sérica (GR-A). Realizar eletrocardiograma no início, durante e ao final do tratamento para monitorar o intervalo QT corrigido, arritmias e achatamento da onda T (GR-A).

Critérios de cura

Os critérios de cura são essencialmente clínicos e os primeiros sinais de resposta costumam ser inespecíficos como a melhora do apetite e do estado geral. O desaparecimento da febre acontece entre o segundo e o quinto dia de tratamento. O ganho ponderal e a redução do volume do baço e do fígado podem ser verificados nas primeiras semanas, embora a regressão total possa levar alguns meses. Os parâmetros hematológicos melhoram a partir da segunda semana. O processo de normalização das proteínas séricas ocorre de forma lenta, podendo durar meses. Com evolução clínica favorável, o controle parasitológico é dispensável.

O paciente tratado deve ser acompanhado durante seis meses (NYAKUNDI, 1994) (GR-C). Ao final desse período, se o estado do paciente permanecer estável, ele será considerado clinicamente curado.

Será considerada recidiva quando houver recrudescimento da sintomatologia, em até 12 meses após término do tratamento.

Tratamento de suporte

Uso de antibióticos

Os pacientes com LV são caracteristicamente neutropênicos e estão em maior risco de apresentar infecção aparente ou oculta (ANDRADE, 1990). A febre também faz parte da síndrome clínica da LV e tem pequeno valor na identificação de infecção bacteriana, o que tornaria inadequado classificá-los como pacientes neutropênicos febris. Como não há método seguro para identificar ou afastar com certeza a presença de infecções, a decisão sobre a introdução oportuna de antibióticos é difícil.

Considerando que não existe consenso na literatura sobre a terapia antibacteriana desses pacientes, as condutas aqui propostas foram adaptadas das recomendações formuladas para paciente neutropênico febril com câncer (HUGHES, 2002; LINK, 2003) e para criança com febre aguda sem sinais de localização (BARAFF, 1993; TROTTA, 1999).

As infecções bacterianas no paciente com LV podem ser graves e a apresentação clínica, inespecífica. Uma grande variedade de agentes infecciosos tem sido isolada de diferentes sítios de infecção, que mais frequentemente são a pele, o ouvido médio e os tratos respiratório, digestivo e urinário (ANDRADE, 1990; KADIVAR, 2000). Assim, na suspeita de infecções bacterianas, a terapia antibiótica empírica deve ser prontamente iniciada após os procedimentos diagnósticos adequados, como radiografia de tórax, bacterioscopia de secreções suspeitas de infecção, hemocultura, urinocultura e cultura de outras secreções e líquidos.

A prescrição de antibióticos deve seguir as recomendações da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – CCIH local ou as normas preconizadas na literatura.

A antibioticoterapia está indicada para os pacientes com quadro infeccioso definido, como pneumonia, impetigo, celulite, otite e infecção do trato urinário, e para pacientes que apresentem sinais de toxemia, mesmo que o sítio da infecção não esteja identificado (GR-A). A relação entre a toxemia e a presença de doença bacteriana grave está bem estabelecida. Assim, pacientes com alteração da perfusão de órgãos, com má perfusão periférica, alteração do estado de consciência, taquipneia, taquicardia, hipotensão, oligúria ou distúrbios da coagulação sanguínea devem receber o diagnóstico presuntivo de sepse e a antibioticoterapia empírica deve ser iniciada (GR-A).

Não há consenso sobre a necessidade de antibioticoterapia em crianças menores de 2 meses, na ausência de sinais de localização (BARAFF, 1993; TROTTA, 1999), visto que a febre pode ser explicada pela própria leishmaniose visceral. Contudo, recomendam-se antibióticos nessa faixa etária, considerando que essas crianças podem desenvolver infecções bacterianas graves, com apresentação clínica sutil, e que as alterações hematológicas próprias da leishmaniose visceral podem dificultar a identificação do quadro infeccioso (GR-D).

Recomenda-se o uso de antibióticos em pacientes com LV com menos de 500 neutrófilos/mm³ (GR-D). Essa recomendação se baseia nas normas de tratamento para o paciente neutropênico febril submetido à quimioterapia (HUGHES, 2002;

LINK, 2003). Nessa situação, o antibiótico poderá ser suspenso de três a cinco dias, depois que os neutrófilos ultrapassarem o número de 500 células/mm³ no sangue periférico, desde que as culturas tenham sido negativas e o paciente esteja clinicamente estável.

Não há consenso sobre a indicação de antibióticos nos casos em que o hemograma revela aumento de bastões, caracterizando desvio à esquerda, na ausência de outros sinais de infecção (CORNBLEET, 2002). A reação neutrofílica associada à infecção bacteriana nos pacientes com LV pode ocorrer com número de neutrófilos abaixo dos níveis considerados indicativos de infecção bacteriana (COSTA et al., 2007).

Na ausência de definição etiológica do quadro infeccioso, a escolha do antibiótico deverá seguir as normas da CCIH ou os protocolos locais de antibioticoterapia, considerando-se o sítio da infecção, o grau de comprometimento e se a infecção é comunitária ou hospitalar.

O esquema proposto inclui a ceftriaxona isoladamente ou, em casos de infecção de pele ou tecido celular subcutâneo, ceftriaxona associada à oxacilina, nas doses relacionadas a seguir (GR-D):

- *Ceftriaxona:*

- Criança: 75 a 100 mg/kg/dia, em uma ou duas doses diárias, por via endovenosa.
- Adulto: 2 g/dia, em uma ou duas doses diárias, por via endovenosa.

- *Oxacilina:*

- Criança: 100 a 200 mg/kg/dia, divididos em quatro doses diárias, por via endovenosa.
- Adulto: 8 a 12 g/dia, divididos em quatro doses diárias, por via endovenosa.

Modificações no esquema antibiótico devem ser orientadas pela evolução clínica, pelos resultados das culturas e dos antibiogramas.

Suporte hemoterápico

O suporte hemoterápico constitui importante medida no tratamento da LV e deve ser indicado de forma individualizada, levando-se em consideração características como a idade do paciente, a compensação hemodinâmica, o tempo de instalação da anemia e a presença de complicações como septicemia, sangramentos e coagulação intravascular disseminada.

As publicações científicas sobre o uso de hemoderivados e seus efeitos adversos na LV são escassas e suas indicações têm sido baseadas nas recomendações de hemoterapia em outras situações clínicas como plaquetopenia e anemia relacionadas à quimioterapia, doenças neoplásicas ou mielodisplasias (MURPHY et al., 1992; PRACTICE, 1996; ALONSO et al., 1997).

A contaminação bacteriana de produtos hemoderivados, apesar de constituir evento raro, pode ser fator de agravamento no paciente com LV (BIHL, 2007). O risco residual de infecção transfusional por HIV, HTLV, vírus da hepatite B e *Trypanosoma cruzi* deve ser avaliado em relação aos benefícios que podem ser alcançados.

Concentrado de hemácias: indica-se transfusão de concentrado de hemácias para pacientes com hemoglobina menor que 7g/dL ou hematócrito menor que 21%. Em casos de repercussão hemodinâmica associada, pode-se indicar a transfusão, mesmo que esses níveis estejam mais elevados (GR-B) (BRITISH, 2004; FINNISH MEDICAL, 2008). Pacientes com anemia crônica têm maior tolerância a níveis baixos de hemoglobina.

Em geral, uma única hemotransfusão no início do tratamento é suficiente, mas duas ou mais transfusões podem ser necessárias, especialmente na presença de sangramentos, infecções e em pacientes com resposta lenta ao tratamento específico. Nesse caso, as duas primeiras transfusões devem ser prescritas com intervalo de 12 horas. O tempo total de cada procedimento transfusional deve ser programado para duas horas e não deve ultrapassar quatro horas. O volume de cada transfusão de hemácias deve ser de 10 mL/kg para crianças com peso corporal de até 30 kg e de 300 mL para adultos e crianças com peso corporal acima de 30 kg (FINNISH MEDICAL, 2008; BRITISH COMMITTEE, 2001).

Concentrado de plaquetas: a fisiopatologia do sangramento do paciente com LV é pouco compreendida e provavelmente envolve uma multiplicidade de fatores, como insuficiência hepática, coagulação intravascular disseminada, alteração da função plaquetária e plaquetopenia. Por isso, a transfusão de plaquetas nem sempre é medida suficiente para prevenir ou controlar a hemorragia e está indicada apenas em casos extremos de plaquetopenia, com menos de 10.000 plaquetas/mm³, associada a sangramentos (GR-D). A transfusão profilática de plaquetas não está rotineiramente indicada em pacientes com LV, mas deve ser considerada antes de procedimentos invasivos (GR-D).

A dose preconizada é de uma unidade para cada sete a 10 kg de peso corporal. Uma segunda transfusão poderá ser planejada com extrema cautela quando não se observar melhora dos sangramentos ou da contagem de plaquetas após três dias (SCHIFFER, 2001; DODD, 2003; RDC nº 129, 2004). Recomenda-se que a hemoglobina seja mantida acima de 8g/dL em pacientes com trombocitopenia ou refratários à transfusão de plaquetas (GR-B).

Plasma fresco: a administração de plasma fresco está recomendada para os pacientes que apresentam sangramentos graves, com baixa atividade de protrombina (GR-B). A dose recomendada é de 10 a 20 mL/kg de oito em oito horas ou de 12 em 12 horas, dependendo da intensidade do sangramento e da estabilidade hemodinâmica do paciente. Em casos de hipoalbuminemia grave e edema, a administração de diurético ao final da transfusão pode ser necessária (GR-D).

Não se recomenda plasma fresco ou plasma comum como expansores plasmáticos. Nessa indicação, deve-se usar albumina humana (RDC nº 115, 2004) (GR-B).

Crioprecipitado: não está indicado por não suprir o déficit global de fatores de coagulação e de fibrinogênio que pode ocorrer na LV (RDC nº 23, 2002) (GR-D).

Transfusão de granulócitos: como a recuperação do paciente com LV usualmente é rápida, a transfusão de granulócitos não está rotineiramente indicada. Não há estudos que comprovem a eficácia dessa medida em pacientes com LV.

Fatores de estimulação de colônias de neutrófilos: seu uso deve ser restrito aos pacientes gravemente neutropênicos, portadores de complicações infecciosas e

que não estão respondendo satisfatoriamente às medidas iniciais (GR-D). A dose recomendada é de 3 a 5 mg/kg/dia, via subcutânea, uma vez ao dia, por três a cinco dias (HUGHES, 2002).

Vitamina K: não há evidências científicas da utilidade da vitamina K na LV e seu uso está restrito aos pacientes com icterícia, quando o tempo de atividade de protrombina – TAP estiver abaixo de 70% (GR-D). A dose sugerida é de 1 a 5 mg de vitamina K, por via endovenosa a cada 24 horas, durante três dias. Após esse período, se o tempo de protrombina estiver se elevando, o tratamento será continuado até que ultrapasse 70% (GEEN, 2000). Se não for observada melhora durante, a continuidade do tratamento é desnecessária.

Suporte nutricional

A nutrição no paciente com LV deverá ser iniciada o mais precocemente possível, a fim de minimizar os efeitos do hipercatabolismo, utilizando preferencialmente a via enteral para evitar a atrofia intestinal e a translocação bacteriana (GR-D). A alimentação parenteral poderá ser considerada quando a via enteral estiver contraindicada.

Referências

ABDELMOULA, M. S. et al. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. *Tunis Med*, v. 81, n. 8, p. 535-539, Aug. 2003.

ALONSO, M. J. et al. Duodenal leishmaniasis diagnosed by biopsy in two HIV-positive patients. *Pathol Res Pract*, v. 193, n. 1, p. 43-47, discussion 49-50. 1997.

AMBISOME (amphotericin B) liposome for injection. *Gilead Sciences*, Inc. 2007.

ANDRADE, C. E.; ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *Journal of Infectious Diseases*, v. 162, n. 6, p. 1354-1359, 1990.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Conselho Federal de Medicina. *Projeto Diretrizes*. 2005. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br/amb.php>>.

BAIN, B. J. Bone marrow aspiration. *Journal of Clinical Pathology*, v. 54, n. 9, p. 657-663, Sep. 2001.

BARAFF, L. J. et al. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia. *Pediatrics*, v. 92, p. 140-143, 1993.

BIHL, F. et al. Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine*, v. 5, p. 25, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 23, de 24 de janeiro de 2002.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Bulário Eletrônico da Anvisa*. Brasília, 2004a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*. Brasília, 2004b.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 115, de 10 de maio de 2004. 2004c.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC nº 129, de 24 de maio de 2004. 2004d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Leishmaniose visceral grave: normas e condutas*. Brasília, 2005.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a co-infecção Leishmania-HIV*. Brasília, 2009 (No prelo).

BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. Guidelines for the clinical use of red cell transfusion. *British Journal of Haematology*, v. 113, p. 24-31, 2001.

_____. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British Journal of Haematology*, v. 126, p. 11-28, 2004.

CARVALHO, S. F. G. *Utilização de baixas doses de desoxicolato de anfotericina B no tratamento da Leishmaniose Visceral em crianças e adolescentes*. Montes Claros: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, 2000. 107 p.

CECHINEL, M. P. *Fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento da leishmaniose tegumentar: uma análise de situação na Região Sudeste, 2002 a 2006*. 2009. Dissertação (mestrado em Saúde) – Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2009.

COLLIN, S. D. R. et al. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 5, p. 612-619, 2004.

CORNBLEET, P. J. Clinical utility of the band count. *Clinics in Laboratory Medicine*, v. 22, p. 101-36, 2002.

COSTA, C. H. N. et al. Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, 13, Aug. 21-25, Rio de Janeiro, Brazil, 2007.

COSTA, C. H. N.; ARAUJO, M. V. Epidemia de Leishmaniose Visceral no estado do Piauí, Brasil (1980-1986). *Revista de Saúde Pública*, v. 24, p. 361-372, 1990.

COSTA, J. M. et al. Visceral leishmaniasis in the state of Maranhao, Brazil: evolution of an epidemic. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 11, n. 2, p. 321-324, Apr.-June 1995.

CRUZ, I. et al. Leishmania/HIV co-infections in the second decade. *Indian J Med Res*, v. 123, n. 3, p. 357-388, Mar. 2006.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDAO-FILHO, S. P. Geographical expansion of visceral leishmaniasis in the state of Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 39, n. 4, p. 352-356, July-

DOOD, R.Y. Bacterial contamination and transfusion safety: experience in the United States. *Transfus. Clin. Biol.*, v. 10, n. 1, p. 6-9, 2003.

ESMON, C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*, v. 114, n. 5-6, p. 321-327, 2004.

FIGUEIRO-FILHO, E. A. et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*, v. 12, n. 1, p. 31-40, 2004.

FINNISH MEDICAL SOCIETY DUODECIM. Blood transfusion: indications and administration. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [Internet]. Helsinki Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons, 2008.

GUERRA, J. A. et al. Visceral leishmaniasis among indians of the state of Roraima, Brazil: clinical and epidemiologic aspects of the cases observed from 1989 to 1993. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 37, n. 4, p. 305-311, July-Aug. 2004.

GUERREIRO, J. et al. Bacterial infection in patients with visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 80, n. 4, p. 447-452, Oct.-Dec. 1985.

HASHIM, F. A. et al. An outbreak of acute kala-azar in a nomadic tribe in western Sudan: features of the disease in a previously non-immune population. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 88, n. 4, p. 431-432, July-Aug. 1994.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. *Lancet*, v. 354, n. 9185, p. 1191-1199, Oct. 2 1999.

HOGG, R. J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics*, v. 111, n. 6, Pt 1, p. 1416-1421, Jun. 2003.

HUGHES, W. T. et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, v. 34, p. 730-751, 2002.

KINTZEL, P. E.; SMITH, G. H. Practical guidelines for preparing and administering amphotericin B. *Am J Hosp Pharm*, v. 49, n. 5, p. 1156-1164, May 1992.

KADIVAR, M. R. et al. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. *East Mediterr Health J*, v. 6, p. 879-883, 2000.

LINK, H. et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol*, v. 82, Suppl 2, S105-117, 2003.

LUKE, R. G.; BOYLE, J. A. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis*, v. 31, n. 5, p. 780-785, May 1998.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DE PORTUGAL. *Normas de Orientação Clínica* – manual de instruções para elaboração, distribuição e implementação prática. Disponível em: <http://mercurio.iqs.pt/protocolos_avaliao_clinica.htm>. Acesso em: mar. 2002.

MENDES W. S. et al. Space expansion of the American visceral leishmaniasis in Sao Luis, Maranhao, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 35, n. 3, p. 227-231, May-June 2002.

MEYERHOFF, A. U.S. food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, v. 28, n. 1, p. 42-48, discussion 49-51, Jan. 1999.

MISHRA, M. et al. Amphotericin versus sodium stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar. *Lancet*, v. 344, n. 8937, p. 1599-1600, Dec. 10 1994.

_____. Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *Lancet*, v. 340, n. 8830, p. 1256-1257, Nov. 21 1992.

MURPHY, M. F. et al. Guidelines for platelet transfusions. British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Transfus Med*, v. 2, n. 4, p. 311-318, Dec. 1992.

NYAKUNDI, P. M. et al. Relationship between direct agglutination test and splenic aspirate smear parasite load in visceral leishmaniasis at Baringo District, Kenya. *East Afr Med J*, v. 71, n. 9, p. 598-600, 1994.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE. *Levels of evidence and grades of recommendation*, 2001.

OSTROSKY-ZEICHNER, L. et al. Amphotericin B: time for a new “gold standard”. *Clin Infect Dis*, v. 37, n. 3, p. 415-425, Aug. 1 2003.

PAGLIANO, P. et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother*, v. 55, n. 2, p. 229-233, Feb. 2005.

PISCOPO, T. V.; MALLIA AZZOPARDI, C. Leishmaniasis. *Postgrad Med J*, v. 83, n. 976, p. 649-657, Feb. 2007.

PRACTICE guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*, v. 84, n. 3, p. 732-747, Mar. 1996.

QUEIROZ, M. J. et al. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. *J Pediatr (Rio J)*, v. 80, n. 2, p. 141-146, Mar.-Apr. 2004.

SANTOS, M. A. et al. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of american visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 35, n. 6, p. 629-633, Nov.-Dec. 2002.

SEAMAN, J. et al. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med*, v. 124, n. 7, p. 664-672, Apr. 1 1996.

SCHIFFER, C. A. et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, v. 19, p. 1519-1538, 2001.

THAKUR, C. P. et al. Rationalisation of regimens of treatment of kala-azar with sodium stibogluconate in India: a randomised study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, v. 296, n. 6636, p. 1557-1561, June 4 1988.

_____. The treatment of kala-azar during pregnancy. *Natl Med J India*, v. 6, n. 6, p. 263-265, Nov.-Dec. 1993.

_____. Evaluation of amphotericin B as a first line drug in comparison to sodium stibogluconate in the treatment of fresh cases of kala-azar. *Indian J Med Res*, v. 97, p. 170-175, July 1993.

_____. Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomized dose-finding study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 90, n. 3, p. 319-322, May-June 1996.

_____. Amphotericin B is superior to sodium antimony gluconate in the treatment of Indian post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol*, v. 91, n. 6, p. 611-616, Sept. 1997.

_____. Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 93, n. 3, p. 319-323, May-June 1999.

THAKUR, C. P.; NARAYAN, S. A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol*, v. 98, n. 2, p. 129-138, Mar. 2004.

TROTTA, E. A.; GIOLIO, A. E. Febre aguda sem sinais de localização em crianças menores de 36 meses de idade. *Jornal de pediatria*, v. 75, Supl. 2, 1999.

WERNECK, G. L. et al. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*, v. 31, n. 3, p. 174-177, June 2003.

_____. The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. *Epidemiology*, v. 13, n. 3, p. 364-367, May 2002.

ZIJLSTRA, E. E. et al. Kala-azar in displaced people from southern Sudan: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 85, n. 3, p. 365-369, May-June 1991.

Anexos

Anexo A Identificação de toxemia

Sinais de toxemia:

- alteração da perfusão de órgãos;
- má perfusão periférica;
- alteração do estado de consciência;
- taquipneia;
- taquicardia;
- hipotensão;
- oligúria; e
- evidência de coagulopatia.

Escala de Yale para avaliação de toxemia em crianças febris entre 3 e 36 meses

<p><i>Indicações:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Predizer infecção grave e quantificar a toxemia <p>Sensibilidade: 77% Especificidade: 88%</p>	<p><i>Interpretação:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Escore < 11: incidência de infecção grave = 2,7%• Escore entre 11 e 15: incidência de infecção grave = 26%• Escore > 16: incidência de infecção grave = 92,3%
<p>a) <i>Qualidade do choro</i></p> <p>Forte, não chora: 1 Choraminga, soluça: 3 Choro fraco ou estridente, gemência: 5</p>	<p>d) <i>Cor</i></p> <p>Rosado: 1 Acrocianose: 3 Pálido, cianótico, marmóreo: 5</p>
<p>b) <i>Reação aos pais</i></p> <p>Choro rápido ou contente: 1 Choro repetido: 3 Choro persistente: 5</p>	<p>e) <i>Hidratação</i></p> <p>Olhos, pele e mucosas úmidos: 1 Boca levemente seca: 3 Mucosas secas e olhos fundos: 5</p>
<p>c) <i>Sono</i></p> <p>Acorda rápido: 1 Dificuldade de acordar: 3 Não desperta ou volta a dormir: 5</p>	<p>f) <i>Resposta social</i></p> <p>Alerta ou sorridente: 1 Alerta ou sorriso leve: 3 Não sorri, ansioso ou alheio: 5</p>

Anexo B Punção Aspirativa de Medula Óssea (BAIN, 2003)

Procedimento a ser realizado em ambulatório ou hospital por médico devidamente treinado.

Material necessário para a realização

Antissepsia	Anestesia	Coleta	Esfregaço
Luvas	Seringa de 1 mL	Seringa 10 mL	Lâminas desengorduradas
Álcool a 70%	Agulha	Agulha com mandril 30x12	
Gaze	Xilocaína 2%		

Técnicas

Antissepsia: o médico, usando luvas esterilizadas e máscara, procede à limpeza do local da punção com povidine (respeitando a regra de limpeza do centro para a periferia e nunca retornando ao centro com a gaze já utilizada).

Anestesia: anestesiando o local da punção com 0,5mL a 1,0 mL de xylocaína 1%, iniciando pelos tecidos superficiais e terminando com infiltração do periósteo.

Locais do corpo que devem ser puncionados

1ª opção – punção de crista ilíaca

- Recomendada para adultos e crianças de qualquer idade, sendo satisfatória inclusive em lactentes; a punção de crista ilíaca anterior, apesar de ser menos satisfatória, pode ser utilizada caso não seja possível realizar a punção na crista ilíaca posterior.

- A punção de crista ilíaca não está recomendada em pacientes obesos ou com imobilidade.
- Com o polegar posicionado abaixo da crista ilíaca e o indicador acima da crista ilíaca para firmarem a pele, penetrar a epiderme com a agulha, posicioná-la em 90° e proceder à introdução desta em osso, com firmeza.
- Quando a agulha estiver firmemente posicionada no osso, retirar o mandril, conectar a seringa e aspirar uma a duas gotas de material medular. Pode-se perceber que a agulha está bem localizada quando há pressão negativa – o que provoca dor ou incômodo para o paciente no local da punção.
- *Vantagens:* menos doloroso e mais seguro que a punção esternal.
- *Risco:* existe a rara possibilidade de ultrapassar a tábua óssea interna e atingir a alça intestinal.

2ª opção – punção esternal

- Recomendada para pacientes obesos ou com imobilidade, usando-se agulha com proteção de profundidade.
- Não se recomenda essa punção em crianças menores de 2 anos.
- Esterno, na altura do primeiro, do segundo ou do terceiro espaço intercostal.
- Com o dedo mínimo na fúrcula e o polegar e o indicador nos espaços intercostais, penetrar a epiderme com a agulha posicionada em 90° e proceder à introdução desta no osso, com firmeza, porém com delicadeza.
- Quando a agulha estiver firmemente posicionada no osso, retirar o mandril, conectar a seringa e aspirar uma a duas gotas do material medular. Pode-se perceber que a agulha está bem localizada quando há pressão negativa – o que provoca dor ou incômodo para o paciente no local da punção.

- *Vantagem:* é de fácil execução e a tábua óssea delgada pode ser penetrada com facilidade.
- *Risco:* ultrapassar a tábua óssea interna e atingir vasos nobres (risco menor na punção do manúbrio, porque o esôfago encontra-se posterior).

3ª opção – punção tibial

- Recomendada para crianças menores de 2 meses e na impossibilidade da punção na crista ilíaca.
- Deve ser feita na superfície medial e achatada da diáfise proximal (1/3 superior), um a dois centímetros abaixo da tuberosidade tibial.
- Com o polegar e o indicador posicionados para firmarem a pele, penetrar a epiderme com a agulha, posicioná-la em um ângulo de 10° a partir do plano vertical, no sentido caudo-cranial, e proceder à introdução desta no osso, com firmeza, porém com delicadeza.
- Quando a agulha estiver firmemente posicionada no osso, retirar o mandril, conectar a seringa e aspirar uma a duas gotas do material medular. Pode-se perceber que a agulha está bem localizada quando há pressão negativa – o que provoca dor ou incômodo para o paciente no local da punção.
- *Riscos:* osteomielite, hematomas, abscesso subcutâneo e fratura óssea são complicações raras.

Encaminhamento do material para o laboratório

- *Sequência da técnica:* após aspirar, espalhar uniformemente o material medular em seis a oito lâminas limpas e desengorduradas. Secar em temperatura ambiente, fixar em álcool metílico e corar com os corantes de Giemsa, Leishman ou Wright, de acordo com o protocolo de coloração de cada laboratório. Proceder à leitura das lâminas em microscópio óptico. Quando for possível, semear o material para cultura de leishmania. Nesse caso, aspirar

primeiramente o material medular para a confecção das lâminas, trocar a seringa e aspirar 0,1mL a 0,2 mL de medula para semear em meio de cultura.

- *Leitura das lâminas:* o encontro da leishmania no esfregaço de medula óssea é proporcional ao tempo de exame ao microscópio. Para se alcançar uma sensibilidade de 90%, é necessário que 1.200 campos sejam examinados, o que significa aproximadamente 30 minutos de observação. Recomenda-se que mais tempo seja dedicado ao exame das lâminas dos pacientes com alta probabilidade pré-teste de LV, se a pesquisa de leishmania foi negativa na fase inicial (SILVA et al., 2005).

Alterações observadas na medula óssea em pacientes com leishmaniose visceral

Tipo de esfregaço	Sem grumos, não espesso
Celularidade absoluta	Hipocelular ou hiper celular
Relação granulócitos/eritrócitos	1:1 ou 1:2 ou 1:3
Celularidade granulocítica	Hipocelular ou hiper celular
Pró-mielócitos neutrófilos (+ jovens)	Aumento relativo
Segmentados neutrófilos	Diminuição relativa
Eosinófilos	Ausentes ou diminuídos
Celularidade eritroblástica	Hiper celularidade relativa
Eritroblastos cromáticos	Aumento relativo
Linfócitos	Aumento absoluto
Plasmócitos	Aumento relativo (de 6% a 10%)
Megacariócitos	Normal ou ligeiramente diminuído
Macrófagos	Aumento relativo
Presença do parasita	Positividade de 70% a 90%

Apêndices

Apêndice 1 Médicos de referência

Médicos de referência nacional

em caso de dúvidas ou necessidade de discussão dos casos clínicos, disponibilizam-se a seguir os endereços e telefones para contato dos médicos que são referência nos estados e nacionalmente:

Dra. Dorcas Lamounier Costa

Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella
Rua Governador Artur de Vasconcelos, 181 – Centro
Teresina-PI
CEP: 64.001-450
Tel.: (86) 3221-2424 3221-3413 3237-1075 9482-1527

Dr. José Angelo Lauletta Lindoso

Instituto Emílio Ribas
Av. Dr. Arnaldo 151
Pacaembu, São Paulo-SP
CEP: 01246-900
Tel.: (11) 3896-1200

Dra. Regina Lunardi Rocha

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Alfredo Balena, 110 – Santa Efigênia
Belo Horizonte-MG
CEP: 30.130-100
Tel.: (31) 3409-9327 3409-9825 3223-6773 9992-6773

Dr. Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho

Hospital Universitário Clemente Faria/Universidade Estadual de Montes
Claros – Unimontes
Av. Cula Mangabeira, 562
Montes Claros-MG
CEP: 39.401-450
Tel.: (38) 3224-8200 8819-9337

Médicos de referência estadual

Dra. Agueda Maria Trindade Germano

Hospital Infantil Varela Santiago
Av. Deodoro da Fonseca, 489
Cidade Alta – Natal-RN
Tel.: (84) 3211-5170

Dr. Alexandre Braga de Miranda

Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais e Hospital Estadual Eduardo
de Menezes
Av. Cristiano de Resende, 2.213
Bom Sucesso – Belo Horizonte-MG
CEP: 30.000-000
Tel.: (31) 3328-5000 9208-9103

Dr. Alfredo Passalaquia

Hospital Rafael Fernandes
Rua Prudente de Moraes, s/n – Santo Antonio
Mossoró-RN
CEP: 59.602-100
Tel.: (84) 3315-3486 (PABX)

Dra. Ana Cristina Rodrigues Saldanha

Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva – Piej
URBIS 1 Rua 3, s/n
Jequiezinho – Jequié-BA
CEP: 45.206-510
Tel.: (73) 3525-6871

Dra. Ana Isabel Vieira Fernandes

Médica Infectologista
Hospital Universitário Lauro Wanderley
Departamento de Doenças Infecto-Contagiosas
Campus Universitário
João Pessoa-PB
CEP: 58000-000
Tel.: (83) 3216-7058

Dra. Ana Lucia Lyrio de Oliveira

Hospital Universitário
Rua Filinto Müller, s/n
Universitário – Campo Grande-MS
CEP: 79.080-190
Tel.: (67) 3345-3200

Dr. Antonio Bernardo Filho

Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba
Av. Dom Pedro II, nº 1.826
João Pessoa-PB
CEP: 58040-903
Tel.: (83) 2318-7330 32158-7455

Dr. Antônio Carlos de Souza

Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva – Piej
URBIS 1, Rua 3, s/n

Jequiezinho – Jequié-BA
CEP: 45.206-510
Tel.: (73) 3525-2871

Dr. Antônio Lázaro Protázio

Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE
Rua Prof. Moraes e Rego, s/n
Cidade Universitária – Recife-PE
CEP: 50.050-901
Tel.: (81) 2126-3633 2126-3620 2126-3703 2126-3818

Dr. Antonio Rafael da Silva (Diretor)

Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – CRDIP/
Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão
Praça Madre Deus, 2 – Térreo
Madre Deus – São Luís-MA
CEP: 65.025-560
Tel.: (98) 3221-0270

Dr. Armando de Oliveira Schubach

Centro de Referência em Leishmanioses – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro
Chagas
– Fundação Oswaldo Cruz
Av. Brasil, 4.365
Manguinhos – Rio de Janeiro-RJ
Telefax: (21) 3865-9541 3865-9525

Dr. Bruno Vaz da Costa, Dr. Jeferson Pinheiro e Dra. Thereza Cristina Ribeiro

Hospital Regional da Asa Sul – HRAS
SGAS quadra 608/609, Módulo A, L2 Sul
Brasília-DF
CEP: 70.203-900
Tel.: (61) 3445-7720 DIP

Dr. Carlos Cezar Barbosa Machado

Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva – Piej

URBIS 1, Rua 3, s/n

Jequiezinho – Jequié-BA

CEP: 45.206-510

Tel.: (73) 3525-2871

Dr. Carlos Figueredo

Hospital Rafael Fernandes

Rua Prudente de Moraes, s/n – Santo Antonio

Mossoró-RN

CEP: 59.602-100

Tel.: (84) 3315-3486 (PABX)

Dra. Eliana Lúcia Tomás do Nascimento

Hospital Giselda Trigueiro

Rua Cônego Monte, 110 – Quintas

CEP: 59.037-170

Natal-RN

Tel.: (84) 3232-9000 3232-9001 3232-9002 3232-9003 3232-9004

Dra. Eloísa da Graça do Rosário Gonçalves

Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias – CRDIP/

Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão

Praça Madre Deus, 2 – Térreo

Madre Deus

São Luís-MA

CEP: 65.025-560

Tel.: (98) 3221-0270

Dra. Elza Alves Pereira

Secretaria de Estado da Saúde do Pará

Av. Presidente Pernambuco, 489

Campos – Belém-PA
CEP: 66.015-200
Tel.: (91) 4006-4268

Dra. Érika Maués

Hospital Dona Regina
104 Norte Rua NE 5 Lotes 31/41
Palmas-TO
CEP: 77.006-020
Tel.: (63) 3218-7712 3218-7715 3218-7700

Dr. Fernando de Araújo Pedrosa

Hospital de Ensino Dr. Hélvio Auto – HEHA
Rua Cônego Lyra, s/n
Trapiche – Maceió-AL
CEP: 57.035-550
Tel.: (82) 3315-0100 3221-4486 3221-3100

Dr. Fernando Badaró

Hospital Couto Maia
Rua São Francisco, s/n
Mont Serrat – Salvador-BA
CEP: 41.000-000
Tel.: (71) 3316-3084

Dr. Gustavo Romero e Dra. Elza Noronha

Hospital Universitário de Brasília – HUB
Av. L2 Norte quadra 605, Asa Norte
Brasília-DF
CEP: 71.000-000
Tel: (61) 3273-5008 Amb. de DIP
Tel: (61) 3448-5018 Emergência

Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE

Rua Prof. Moraes e Rego, s/n

Cidade Universitária – Recife-PE

CEP: 50.050-901

Tel.: (81) 2126-3633 2126-3620 2126-3703 2126-3818

Dr. Jackson Maurício Lopes Costa

Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva – Piej

URBIS 1 Rua 3, s/n

Jequiezinho – Jequié-BA

CEP: 45.206-510

Tel.: (73) 3525-6871

Dr. Jorim Itamar

Hospital Getúlio Vargas – Doenças Infecciosas

Av. 5 de Janeiro, s/n

Jordoa – São Luís-MA

CEP: 65.000-000

Tel.: (98) 3243-9809

Horário de Atendimento: 8h às 18h

Dr. Kleber Giovani Luz

Hospital Infantil Varela Santiago

Av. Deodoro da Fonseca, 489

Cidade Alta – Natal-RN

Tel.: (84) 3211-5170

Dra. Leiva de Souza Moura

Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela – IDTNP

Rua Governador Raimundo Artur de Vasconcelos, 151 – Centro/Sul

Teresina-PI

CEP: 64.001-450

Tel.: (86) 3221-3413

Dra. Lisete Lage Cruz

Centro de Vigilância Epidemiológica – Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo

Av. Dr. Arnaldo nº 351, 6º andar, sala 604

São Paulo-SP

CEP: 01246-902

Tel.: (11) 3085-0234 3081-5940

Dra. Marcia Hueb

Hospital Universitário Júlio Muller/Ambulatório de Infectologia da Universidade Federal do Mato Grosso – UFMT

Rua João Felipe Pereira Leite, s/n

Alvorada – Cuiabá-MT

CEP: 78.048-790

Tel.: (65) 3642-1767 3615-7281

Dr. Marco Aurélio de Oliveira Góes

Hospital Governador João Alves Filho – Serviço de Doenças Infecciosas

Av. Tancredo Neves, s/n

Aracaju-SE

Tel.: (79) 3216-2600

Dra. Maria de Lourdes Bandeira de Melo Viana

Hospital São José de Doenças Infecciosas

Rua Nestor Barbosa, 315

Parquelândia – Fortaleza-CE

CEP: 60.455-610

Tel.: (85) 3101-2343

Dra. Maria Soledade Garcia Benedetti

Hospital Infantil Santo Antônio

Av. das Guianas, 1.645

13 de Setembro – Boa Vista-RR

CEP: 69.305-130

Tel.: (95) 3624-2804

Dr. Maurício Antônio Pompílio

Hospital São Julião

Rua Lino Vilachá, 1.250 B

Nova Lima – Campo Grande-MS

CEP: 79.017-200

Tel.: (67) 3358-1500

Dra. Myrlena Regina Machado Mescouto Borges

Hospital Dona Regina

104 Norte Rua NE 5 Lotes 31/41

Palmas-TO

CEP: 77.006-020

Tel.: (63) 3218-7712 3218-7715 3218-7700

Dra. Regina de Fátima Mendes Onofre

Hospital de Referência de Paraíso do Tocantins

Rua 03 Lotes 1 a 19

Setor Aeroporto – Paraíso do Tocantins-TO

CEP: 77.600-000

Fone: (63) 3602-2336 3602-6827

Dra. Rosineide Roseli de Barros Seixas Duarte

Hospital Universitário João de Barros Barreto

Rua dos Mundurucus, 4.487

Guamá – Belém-PA

CEP: 66.073-000

Tel.: (91) 3201-6600 3201-6636

Apêndice 2 **Centros de referência para diagnóstico e tratamento da LV**

Alagoas

Hospital de Ensino Dr. Hέλvio Auto – HEHA

Rua Cônego Lyra, s/n

Trapiche – Maceió-AL

CEP: 57.035-550

Tel.: (82) 3315-0100 3221-4486 3221-3100

Horário de atendimento: 24 horas

Bahia

Hospital Universitário Dr. Edgar Santos

Rua João Dias das Botas, s/n

Canela – Salvador-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (73) 3525-6871

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva – Piej

URBIS 1, Rua 3, s/n

Jequiezinho – Jequié-BA

CEP: 45.206-510

Tel.: (73) 3525-6871

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Central Roberto Santos

Entrada Velha do Saboeiro, s/n

Salvador-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (71) 3387-3424 3387-3423 3387-3422

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Couto Maia

Rua São Francisco, s/n

Mont Serrat – Salvador-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (71) 3316-3084 3316-3085 3316-3261 3316-3706 3316-3748 3316-3834

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Geral Camaçari

Av. Leste, Via Parafuso, s/n

Camaçari-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (71) 3621-2013 3621-2042 3621-2168 3621-2256 3621-2277 3621-2434

3621-2587

3621-7375

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Geral Eurico Dutra/Hospital de Barreiras

Rua Boa Vista, s/n

Barreiras-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (77) 3611-3137 3611-4384 3611-4904 3611-4972

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Geral Cleriston Andrade

Av. Froes da Mota, 35

Feira de Santana-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (75) 3221-6046 3221-6077 3221-6200 3221-6220 3221-6268 3221-6288

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital/Unidade Mista de Juazeiro

Travessa do Hospital, s/n

Santo Antônio – Juazeiro-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (74) 3611-7235 3611-7304 3611-7532 3611-8196 3611-6757

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Santo Antônio

Bonfim, s/n

Salvador-BA

CEP: 41.000-000

Tel.: (71) 3310-1100 3310-1140 3310-1280

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Ceará

Hospital São José de Doenças Infecciosas

Rua Nestor Barbosa, 315

Parquelândia – Fortaleza-CE

CEP: 60.455-610

Tel.: (85) 3101-2352 3101-2343 3101-2359

Horários de atendimento: 24 horas

Hospital Infantil Albert Sabin

Rua Tertuliano Sales, 544

Vila União, Fortaleza-CE

CEP: 60.410-790

Tel.: (85) 3101-4200

Hospital Universitário Walter Cantídio

Rua Capitão Francisco Pedro, 1.290

Fortaleza-CE

CEP: 60.430-170

TEL: (85) 3366-8267 3366-8168 3366-8160

Horário de atendimento: diariamente.

Distrito Federal

Hospital Universitário de Brasília – HUB

Av. L2 Norte quadra 605 Asa Norte

Brasília-DF

CEP: 71000-000

Tel.: (61) 3273-5008 - Amb. de DIP

Tel.: (61) 3448-5018 - Emergência

Horário de atendimento ambulatorial: terças e quintas-feiras, das 8h às 12h, e quartas-feiras, das 14h às 18h

Horário de atendimento da emergência: 24 horas

Hospital Regional da Asa Sul – HRAS

SGAS quadra 608/609 Módulo A, L2 Sul

CEP: 70.203.900

Tel.: (61) 3445-7720 DIP

Tel.: (61) 3445-7686 3445-7680 - Emergência

Horário de atendimento: 24 horas

Espírito Santo

Universidade Federal do Espírito Santo

Av. Maruípe, 1.468 – 3º andar/Setor de Parasitologia

Maruípe – Vitória-ES

CEP: 29.040-090

Tel.: (27) 3335-7188

Horário de atendimento: das 8h às 12h (de segunda a sexta-feira)

Núcleo de Doenças Infecciosas – Ufes – Laboratório

Av. Marechal Campos, 1.468

Maruípe – Vitória-ES

CEP: 29.040-900

Tel.: (55) 27- 2122-7210 2122-7204 (Fax)

Horário de atendimento: das 8h às 18h (de segunda a sexta-feira)

**Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – HINSG/Setor de Infectologia
Pediátrica**

Alameda Mary Ubirajara, 205

Santa Lúcia – Vitória-ES

CEP: 29.055-120

Tel.: (27) 3315-8969 3137-2412

Horário de atendimento: das 8h às 12h (de segunda-feira a sábado)

Centro de Pesquisa Clínica – Enfermaria

Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes – 3º andar

Rua Dr. João Santos Neves, 143 Centro – Vitória-ES

Tel.: (27) 3335-7379

Horário de atendimento: das 8h às 12h (de segunda a sexta-feira)

Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Enfermaria São José – 2º Andar

Ambulatório de Infectologia – Clínica Médica II

Vitória-ES

CEP: 29.018-180

Tel.: (27) 3222-8370 3322-0074 ramal 256 (amb.); ramal 229 (enf.)

Horário de atendimento: das 8h às 15h (de segunda a sexta-feira)

Goiás

Hospital de Doenças Tropicais – HDT/Hospital Anuar Aued

Av. Contorno, 3.556

Jardim Bela Vista – Goiânia-GO

CEP: 74.043-000

Tel.: (62) 3201-3673 3201-3674

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Maranhão

Hospital Getúlio Vargas – Doenças Infeciosas

Av. 5 de Janeiro, s/n

Jordoa – São Luís-MA

CEP: 65.000-000

Tel.: (98) 3243-9809

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Centro de Referência em Doenças Infeciosas e Parasitárias – CRDIP/ Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão

Praça Madre Deus, 2 – Térreo

Bairro Madre Deus – São Luís-MA

CEP: 65.025-560

Tel.: (98) 3221-0270

Hospital Universitário Presidente Dutra

Rua Barão de Itajaú, s/n

São Luís-MA

CEP: 65.000-000

Tel.: (98) 2109-1005 3219-1000 2109-1017

Minas Gerais

**Centro de Pesquisa René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Referência e Treinamento em Leishmanioses – Laboratório de
Pesquisas Clínicas**

Av. Augusto de Lima, 1.715
Barro Preto – Belo Horizonte-MG
CEP: 30.190-002
Tel.: (31) 3295-3566
Horário de atendimento: das 8h às 17h

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Av. Alfredo Balena, 110
Santa Efigênia
Belo Horizonte-MG
CEP: 30.130-100
Tel.: (31) 3409-9327 3409-9825 9992-6773
Horário de atendimento: 24 horas

**Hospital Universitário Clemente Faria/Universidade Estadual de Montes
Claros – Unimontes**

Av. Cula Mangabeira, 562
Montes Claros-MG
CEP: 39.401-450
Tel.: (38) 3224-8200 8819-9337

Hospital Estadual Eduardo de Menezes

Av. Cristiano de Resende, 2.213
Bom Sucesso – Belo Horizonte-MG
CEP: 30.000-000
Tel.: (31) 3328-5000 9208-9103
Horário de atendimento: das 8h às 18h

Mato Grosso do Sul

Hospital Universitário

Rua Filinto Müller, s/n

Universitário – Campo Grande-MS

CEP: 79.080-190

Tel.: (67) 3345-3200

Horário de atendimento: das 8h às 12h e das 14h às 18h

Hospital São Julião

Rua Lino Vilachá, 1.250 B

Nova Lima – Campo Grande-MS

CEP: 79.017-200

Tel.: (67) 3358-1500

Horário de atendimento: de segunda a sexta-feira, das 7h às 16h/sábado das 7h às 11h

Hospital Regional de Mato Grosso do Sul

Rua Engenheiro Lutero Lopes, 36

Aero Rancho – Campo Grande-MS

CEP: 79.084-180

Horário de atendimento: 24 horas

Centro Especial de Doenças Infecto-Parasitárias – Cedip

Rua Senhor do Bonfim s/n

Nova Bahia – Campo Grande-MS

CEP: 79.022-220

Tel.: (67) 3314-8289 3314-8291

Horário de atendimento: de segunda a sexta-feira, das 7h às 17h/sábado das 7h às 11h

Mato Grosso

**Hospital Universitário Júlio Muller/Ambulatório de Infectologia da
Universidade Federal do Mato Grosso – UFMT**

Rua João Felipe Pereira Leite, s/n

Alvorada – Cuiabá-MT

CEP: 78.048-790

Tel.: (65) 3642-1767 3615-7281

Horário de atendimento: segundas e quartas-feiras, das 14h às 17h

Pará

Hospital Universitário João de Barros Barreto

Rua dos Mundurucus, 4.487

Guamá – Belém-PA

CEP: 66.073-000

Tel.: (91) 3201-6600 3201-6636

Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Rua Oliveira Belo, 395

Umarizal – Belém-PA

CEP: 66.050-380

Tel.: (91) 4009-2224 4009-2271

Paraná

**Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas – Universidade
Estadual de Maringá**

Bloco J – 90, sala 3

Av. Colombo, 5.790

Jardim Universitário – Maringá-PR

CEP: 87.020-900

Tel.: (44) 3261-4495

Horário de atendimento: de segunda a sexta-feira, das 7h45 às 11h30 e das 13h30 às 17h30

Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Ambulatório SAM – 3

Rua General Carneiro, 181 – Curitiba-PR

CEP: 80.000-000

Tel.: (41) 3360-1869

Horário de atendimento: terças-feiras, das 8h às 12h

Paraíba

Hospital Universitário Alcides Carneiro

Rua Carlos Chagas, s/n

São José – Campina Grande-PB

CEP: 58.107-670

Tel.: (83) 3341-1616

Horário de atendimento: das 7h às 11h

Hospital Universitário Alcides Carneiro

Rua Carlos Chagas, s/n

Bairro São José – Campina Grande-PB

CEP: 58.107-670

Tel.: (83) 3341-1616

Horário de atendimento: das 7h às 11h

Hospital Universitário Lauro Wanderley

Departamento de Doenças Infecto-Contagiosas

Campus Universitário

João Pessoa-PB

CEP: 58.000-000

Tel.: (83) 3216-7058
Horário de atendimento: das 8h às 18h

Pernambuco

Instituto Materno Infantil de Pernambuco – Imip

Rua dos Coelhos, 300 – Recife-PE
CEP: 50.007-550
Tel.: (81) 2122-4100 2122-4192 2122-4722

Hospital Universitário Oswaldo Cruz

Rua Arnóbio Marques, 310
Santo Amaro – Recife-PE
CEP: 50.100-130
Tel.: (81) 2101-1333 2101-1433 2101-1352 2101-1356

Hospital das Clínicas/Universidade Federal de Pernambuco – HC/UFPE

Rua Prof. Moraes e Rego, s/n
Cidade Universitária – Recife-PE
CEP: 50.050-901
Tel.: (81) 2126-3633 2126-3620 2126-3703 2126-3818

Piauí

Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela – IDTNP

Rua Governador Raimundo Artur de Vasconcelos, 151 – Centro/Sul
Teresina-PI
CEP: 64.001-450
Tel.: (86) 3221-3413

Rio de Janeiro

**Centro de Referência em Leishmanioses – Instituto de Pesquisa Clínica
Evandro Chagas – Fundação Oswaldo Cruz**

Av. Brasil, 4.365

Manguinhos – Rio de Janeiro-RJ

Telefax: (21) 3865-9541 3865-9525

Horário de atendimento: diário

Rio Grande do Norte

Hospital Giselda Trigueiro

Rua Cônego Monte, 110

Quintas – Natal-RN

CEP: 59.037-170

Tel.: (84) 3232-9000 3232-9001 3232-9002 3232-9003 3232-9004

Horário de atendimento: das 8h às 18h

Hospital Infantil Varela Santiago

Av. Deodoro da Fonseca, 498

Petrópolis, Cidade Alta – Natal-RN

CEP: 59.025-600

Tel.: (84) 3209-8206

Hospital Rafael Fernandes

Rua Prudente de Moraes, s/n

Santo Antonio – Mossoró-RN

CEP: 59.602-100

Tel.: (84) 3315-3486 (PABX)

Rio Grande do Sul

Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias
Faculdade Federal de Ciências Médicas – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Praça Dom Feliciano, s/n
Centro – Porto Alegre-RS
CEP: 90.650-090
Tel.: (51) 3214-8018
Horário de atendimento: das 13h às 18h

Roraima

Hospital Infantil Santo Antônio

Av. das Guianas, 1.645
13 de Setembro – Boa Vista-RR
CEP: 69.305-130
Tel.: (95) 3624-2804
Horário de atendimento: das 8h às 12h e das 14h às 18h

Hospital Geral de Roraima

Av. Brigadeiro Eduardo Gomes, s/n
Novo Planalto – Boa Vista-RR
CEP: 69.304-650
Tel.: (95) 3623-2062 3623-2024
Horário de atendimento: das 8h às 12h e das 14h às 18h

Santa Catarina

Diagnóstico:

Lacen/SC – Setor de Parasitologia

Rua Felipe Schmitd, 788

Centro – Florianópolis-SC

CEP: 88.010-002

Tratamento:

Hospital Nereu Ramos

Rua Rui Barbosa, 800

Agronômica – Florianópolis-SC

CEP: 88.025-301

Sergipe

Hospital Estadual Governador João Alves Filho

Enfermaria de Doenças Infecciosas

Av. Tancredo Neves, s/n

Aracaju-SE

Tel.: (79) 3216-2600

Horário de atendimento: das 7h às 12h

Hospital Universitário – Ambulatório de Doenças Infecciosas

Rua Cláudio Batista, s/n

Aracaju-SE

CEP: 49.060-100

Tel.: (79) 3243-6450

Horário de atendimento: quintas e sextas-feiras, das 14h às 18h

São Paulo

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ambulatório de Leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e

Parasitárias

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – 5º andar, bloco 2A

Cerqueira César – São Paulo-SP

CEP: 05403-010

Tel.: (11) 3069-6397

Horário de atendimento: sexta-feira, das 8h às 12h

Instituto de Infectologia Emílio Ribas

Av. Dr. Arnaldo, 165

Cerqueira César – São Paulo-SP

CEP: 01246-900

Tel.: (11) 3896-1200

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Hospital Estadual Bauru Dr. Arnaldo Prado Curvêllo

Av. Luiz Edmundo Carrijo Coube, nº 1 – 100

Núcleo Presidente Geisel – Bauru-SP

CEP: 17.033-360

Tel.: (14) 3103-7777

Hospital das Clínicas/Unidade Clínico-Cirúrgica – Famema

Rua Aziz Atalah, s/n

Marília-SP

CEP: 17.519-040

Tel.: (14) 3433-1366

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Hospital das Clínicas – Unicamp

Av. Vital Brasil, 251

Cidade Universitária – “Zeferino Vaz” – Barão Geraldo

Campinas-SP

Tel.: (19) 3788-7916 – Moléstia Infecçiosa e Parasitária

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Hospital de Clínicas – Unesp

Distrito de Rubião Júnior, s/n

Botucatu-SP

CEP: 18.618-970

Tel.: (14) 6802-6000

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Hospital das Clínicas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Av. Bandeirantes, 3.900

Ribeirão Preto-SP

CEP: 01246-902

Tel.: (16) 3602-3000

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Hospital de Base – Famaerp

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416

São José do Rio Preto-SP

CEP: 15.090-000

Tel.: (17) 3210-5700 (PABX)

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Hospital Universitário de Taubaté

Av. Granadeiro Guimarães, 270

Centro – Taubaté-SP

CEP: 01246-902

Horário de atendimento: das 8h às 12h

Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba

Rua Floriano Peixoto, 896

Araçatuba-SP

CEP: 16.015-020

Tel.: (18) 3607-3000

Centro de Saúde I de Araçatuba

Rua Afonso Pena, 1.537

Vila Mendonça – Araçatuba-SP

CEP: 16015-000
Tel.: (18) 3624-5749
Horário de atendimento: das 8h às 12h

Centro de Saúde de Andradina
Rua Guararapes, 282
Centro – Andradina-SP
CEP: 16.900-000
Tel.: (18) 3722-9292
Horário de atendimento: das 8h às 12h

Tocantins

Hospital Infantil de Palmas
212 Sul, Rua NSB lote 9
Palmas-TO
CEP: 77.020-452
Tel.: (63) 3218-7755

Hospital Geral de Palmas
201 Sul Avenida SN 1 Conjunto 02 Lote 01
Palmas-TO
CEP: 77.015-202
Tel.: (63) 3218-7814

Hospital de Doenças Tropicais de Araguaína
Av. José de Brito Soares, 1.015
Setor Anhanguera – Araguaína-TO
CEP: 77.818-530
Tel.: (63) 3411-6009

Apêndice 3 **Ficha de solicitação de anfotericina B lipossomal para pacientes com leishmaniose visceral**



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
Setor Comercial Sul, Quadra 04, Bloco A, 2º andar
Brasília/DF - CEP 70.304-000
Fax: (61) 3213-8140 / 8184 Tel.: (61) 3213-8154

Número da ficha: _____/_____/_____ (Para uso do Ministério da Saúde)

Número da notificação no Sinan: _____ (Solicitar ao serviço de vigilância epidemiológica)

Data da solicitação: _____/_____/_____

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE

Hospital ou instituição: _____

Médico solicitante: _____

Tel.: _____

Médico responsável por este pedido: _____

CRM: _____ Telefone: () _____ Celular: () _____

Responsável pelo recebimento: _____

Cargo: _____ Telefone: () _____ Celular: () _____

Endereço para entrega: _____

CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

Nome da mãe: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F Peso: _____ kg

Ocupação: _____

Endereço de procedência: _____

Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Exame Clínico:

- | | | |
|---------------|----------------------------|------------------------|
| () Febre | () Esplenomegalia | () Hepatomegalia |
| () Palidez | () Arritmia cardíaca | () Desnutrição grave |
| () Icterícia | () Fenômenos hemorrágicos | () Edema generalizado |
| () Vômitos | () Diarreia | () Outros: _____ |

Doenças associadas:

- () Ausente () Doença renal
() Doença cardíaca () Doença hepática
() HIV/aids () Infecção bacteriana. Especificar: _____
Outras: _____

TRATAMENTOS ESPECÍFICOS PARA LV:

- () Virgem de tratamento
() Antimoniato de N-metil Glucamina:
Dosagem: _____mg/Sb⁺⁵/kg/dia n° de doses: _____ n° de esquemas: _____
() Desoxicolato de anfotericina B:
Dosagem: _____mg/kg/dia n° de doses: _____ n° de esquemas: _____
() Anfotericina B lipossomal:
Dosagem: _____mg/kg/dia n° de doses: _____ n° de esquemas: _____

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS

- Hemácias: _____x10⁶ AST/TGO: _____ U/L Albumina: _____ g/dL
Hematócrito: _____% ALT/TGP: _____ U/L Globulina: _____ g/dL
Hemoglobina: _____g/dl Ureia: _____mg/dL
Plaquetas: _____mm³ Bilirrubina total: _____mg/dL Creatinina: _____mg/dL
Leucócitos: _____mm³ Bilirrubina direta: _____mg/dL
eutrófilos: _____mm³ Ativ. de protrombina: _____%
Outros: _____

EXAME PARASITOLÓGICO: Aspirado de medula: Pos () Neg ()

EXAME SOROLÓGICO: RIFI (diluição): _____ ELISA: _____

OUTROS: _____

INDICAÇÃO DA ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

- () Insuficiência renal estabelecida
- () Idade acima de 50 anos
- () Transplantados renais, cardíacos e hepáticos
- () Insuficiência cardíaca
- () Insuficiência hepática

Especificar: _____

Dose prescrita: _____ mg/kg/dia

Número de ampolas: _____

(Assinatura e carimbo do médico)

Apêndice 4 **Ficha de evolução de pacientes com leishmaniose visceral tratados com anfotericina B lipossomal**



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE
Setor Comercial Sul, Quadra 04, Bloco A, 2º andar
Brasília/DF - CEP 70.304-000
Fax: (61) 3213-8140 / 8184 Tel.: (61) 3213-8154

Data da solicitação: ____/____/____ n° da ficha: ____ (para uso do Ministério da Saúde)

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____

EVOLUÇÃO

() Cura () Melhora () Sem melhora () Agravamento () Óbito

MEDICAÇÃO

Data de recebimento das ampolas de anfotericina lipossomal: ____/____/____

Número de ampolas recebidas: _____ Número total de ampolas utilizadas: _____

Responsável técnico pelo recebimento: _____

Data do início do tratamento: ____/____/____ n° de ampolas em estoque após o tratamento: _____

EVENTOS ADVERSOS:

() Febre () Cefaleia () Náusea () Vômitos

() Tremores () Calafrios () Dor lombar () Alteração da função renal

() Outros (incluindo alterações bioquímicas): _____

(Assinatura e carimbo do médico)

Equipe de elaboração

- Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
- Carlos Henrique Nery Costa – Universidade Federal do Piauí
- Dorcas Lamounier Costa – Universidade Federal do Piauí
- Fernando Badaró – Universidade Federal da Bahia
- Gustavo Adolfo Sierra Romero – Universidade de Brasília
- Jackson Maurício Lopes Costa – Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/Fiocruz/BA
- José Ângelo Lauletta Lindoso – Hospital Emílio Ribas/SP
- Kleber Giovanni Luz – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Marcia Leite de Sousa-Gomes – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
- Maria Helena Cavalcante – Hospital Infantil Albert Sabin/CE
- Maurício Antônio Pompílio – Hospital São Julião/MS
- Michella Paula Cechinel – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
- Regina Lunardi Rocha – Universidade Federal de Minas Gerais
- Reynaldo Dietze – Universidade Federal do Espírito Santo
- Silvio Fernando Guimarães de Carvalho – Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes/MG
- Waneska Alexandra Alves – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Colaboradores

- Ana Rabello – Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz/MG
- Agueda Maria Trindade Germano – Hospital Infantil Varela Santiago/RN
- Alexandre Braga de Miranda – Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
- Ana Cristina Rodrigues Saldanha – Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
- Antônio Bernardo Filho – Secretaria de Estado de Saúde da Paraíba
- Antônio Carlos de Souza – Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva/BA
- Armando de Oliveira Schubach – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz/RJ
- Carlos Cezar Barbosa Machado – Centro de Referência em Doenças Endêmicas Pirajá da Silva/BA
- Carlos Roberto Neiva de Deus Nunes – Hospital Infantil Natan Portella/PI
- Eloísa da Graça do Rosário Gonçalves – Universidade Federal do Maranhão
- Elza Alves Pereira – Secretaria de Estado de Saúde do Pará
- Fernando de Araújo Pedrosa – Hospital de Ensino Dr. Hέλvio Auto/AL
- Leiva de Souza Moura – Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela/PI
- Lisete Lage Cruz – Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo
- Luiz Jacintho da Silva – Universidade de Campinas/SP
- Marcia Hueb – Universidade Federal do Mato Grosso

- Marco Aurélio de Oliveira Góes – Hospital Governador João Alves Filho/SE
- Maria de Lourdes Bandeira de Melo Viana – Hospital São José de Doenças Infeciosas
- Maria Soledade Garcia Benedetti – Secretaria de Estado de Saúde de Roraima
- Miralba Freire de Carvalho Ribeiro Silva – Hospital Couto Maia/BA
- Monica Elionor Alves da Gama – Universidade Federal do Maranhão/MA
- Regina de Fátima Mendes Onofre – Hospital de Referência de Paraíso/TO
- Sandra Fagundes Moreira-Silva – Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória/ES
- Valéria Maria G. de Albuquerque – Hospital Oswaldo Cruz/PE

ISBN 978-85-334-1795-3



Disque Saúde
0800.61.1997

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério da
Saúde

