



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

MARCOS COUTO GOMES

REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS À DOENÇA E AO
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL

ARACAJU-SE

2019

MARCOS COUTO GOMES

**REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS À DOENÇA E AO
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida

ARACAJU

2019

MARCOS COUTO GOMES

**REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS À DOENÇA E AO
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autor: Marcos Couto Gomes

Orientador: Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida

LISTA DE TABELAS E ILUSTRAÇÕES

Tabela 1. Descrição dos esquemas terapêuticos utilizados em relação ao gênero e faixa etária em paciente com leishmaniose visceral no estado de Sergipe.....	37
Tabela 2. Médias $\pm$ desvio padrão de creatinoquinase (CK) e creatinoquinase fração MB (CK-MB) nos pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os quatro grupos de intervenções terapêuticas no estado de Sergipe, 2011-2013.	37
Tabela 3. Evolução da frequência cardíaca e a taxa de progressão ao longo de 21 dias relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.	38
Tabela 4. Número de pacientes com arritmias e a taxa de progressão ao longo de 21 dias relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.	39
Gráfico 1: Frequência de pacientes com arritmias ao longo de 21 dias relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.....	40
Tabela 5. Evolução dos intervalos QTc (ms) ao longo de 21 dias e a taxa de progressão nos dias 14 e 21 relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AV	Átrio-ventricular
CK-MB	Creatinoquinase-MB
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
L	<i>Leishmania</i>
LV	Leishmaniose visceral
LVA	Leishmaniose visceral americana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
rK39 39	Amino-acido-repeat recombinant antigen leishman
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA	6
1.1 Aspectos gerais.....	6
1.2 Apresentação clínica	6
1.3 Leishmaniose visceral e seu ciclo biológico	8
1.4 Reservatório	9
1.5 Histórico e epidemiologia da leishmaniose visceral	10
1.6 A leishmaniose visceral e seu tratamento sobre o sistema cardiovascular	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	21
3. ARTIGO ORIGINAL	29
RESUMO	30
1 INTRODUÇÃO	31
2 MATERIAIS E MÉTODOS	32
3 RESULTADOS	36
4 DISCUSSÃO	42
5 CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Aspectos gerais

As leishmanioses são um complexo de doenças de caráter zoonótico, com ampla diversidade epidemiológica, sendo causadas por mais de 20 espécies do gênero *Leishmania*, que acometem o homem e diversas espécies de animais domésticos e silvestres (WHO, 2017). Esses parasitos são protozoários da família *Trypanosomatidae*, possuem corpo alongado, contendo um único flagelo e são transmitidas ao hospedeiro mamífero através da picada da fêmea de insetos flebotomíneos (RITTIG & BOGDAN, 2000; GUIMARÃES-E-SILVA, 2017).

As leishmanioses apresentam diferentes formas clínicas no hospedeiro vertebrado, a depender das características das diferentes espécies de parasito e da resposta imunológica do hospedeiro (RIBEIRO, 2017). Deste modo, as leishmanioses podem ser agrupadas em dois tipos: Leishmaniose tegumentar (LT) e leishmaniose visceral (LV). (GONTIJO & CARVALHO, 2003, GUIMARÃES-E-SILVA, 2017), sendo a última a forma mais severa da doença, a qual se não diagnosticada e tratada precocemente, pode levar ao óbito (CHAPPUIS et al, 2007, DOS SANTOS, 2017).

A leishmaniose visceral (LV) é uma enfermidade infecciosa generalizada, crônica, de caráter zoonótico, sendo conhecida, na Índia, como kala-azar (que em hindu significa doença mortífera) ou febre de dum-dum; no Mediterrâneo, como leishmaniose infantil ou visceral; e, no Brasil, como leishmaniose visceral ou calazar (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019).

1.2 Apresentação clínica

As manifestações clínicas da LV variam amplamente, desde a forma assintomática até formas progressivas da doença com severas manifestações, as quais podem ser fatais se não tratadas. A taxa de infecção assintomática para doença clinicamente manifesta varia amplamente, desde 30:1 na Europa a 6:1 em crianças brasileiras e 4:1 em Bangladesh. Isso pode refletir diferenças na virulência do parasito, predisposição genética humana, estado nutricional e outros fatores (JERONIMO et AL., 2011; SINGH et AL., 2014; BERN et AL., 2007; BADARÓ et AL., 1986, MORAL et AL., 2002; ANSTEAD et AL., 2001; BLACKWELL et AL., 2009).

De modo geral, os sinais e sintomas desta doença incluem aumento expressivo de baço e fígado (hepatoesplenomegalia), anemia, fadiga, palidez, anorexia, linfadenopatia, perda de peso, hemorragia digestiva, caquexia e febre de longa duração (CHAPPUIS et al, 2007; TAHER et al., 2010; DAHER, 2017; DOS SANTOS, 2017).

O período incubação do parasito é geralmente de dois a seis meses, mas pode variar de algumas semanas a vários anos. O início dos sintomas geralmente é insidioso ou subagudo, com progressão lenta (JERÔNIMO et AL., 2011). No homem, a LV se apresenta clínica e laboratorialmente com febre irregular, emagrecimento, astenia, perda do apetite, diarreia, tosse seca, hepatoesplenomegalia, micropoliadenopatias, pancitopenia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. Com a progressão da doença, ocorre agravamento acentuado do quadro clínico, com aumento das visceromegalias, emagrecimento acentuado, edemas, aparecimento de petéquias e sangramentos espontâneos (MURRAY et AL. 2005; CHAPPUIS et AL. 2007; AMATO-NETO et AL. 2008; DAHER, 2017;).

Como os parasitos se replicam no sistema reticuloendotelial, cargas parasitárias muito altas se acumulam no baço, fígado e medula óssea. Anemia grave pode ocorrer devido à supressão da medula óssea, hemólise e sequestro esplênico. No final do curso da doença,

podem ocorrer disfunção hepática, icterícia e ascite. Trombocitopenia e disfunção hepática contribuem para complicações hemorrágicas. Os pacientes podem ter sangramento espontâneo da gengiva, mucosa nasal ou outros locais (BABA et. al., 2006).

A imunossupressão, ocasionada principalmente pela pancitopenia, aumenta o risco de infecções bacterianas secundárias. Entre 30 crianças brasileiras diagnosticadas com LV, 60% desenvolveram infecções bacterianas, por exemplo, infecções da mucosa oral e cutânea, pneumonia, otite média, infecções gastrointestinais e seps (ANDRADE et. al., 1990)

1.3 Leishmaniose visceral e seu ciclo biológico

O parasito muda a morfologia, ao longo de seu ciclo, entre duas variações: a forma promastigota, a qual se dá em seu vetor, o flebotomíneo, e a forma amastigota no hospedeiro definitivo, o mamífero. A promastigota, forma extracelular, é alongada e flagelada, o que lhe confere motilidade, com desenvolvimento e multiplicação dentro do trato alimentar da fêmea do flebotomíneo. A transmissão ocorre por inoculação durante o repasto sanguíneo deste vetor nos mamíferos (ROBERTS, 2006; SAHA et al., 2006).

Os dípteros pertencentes à família *Psychodida* são os vetores da *Leishmania spp.*, largamente distribuídos nas regiões de clima quente, mas também de clima temperado, sendo que no Velho Mundo estão os do gênero *Phlebotomus*, enquanto que no Novo Mundo são encontrados os do gênero *Lutzomyia*. Durante o dia, abrigam-se em locais úmidos, sombrios e que sejam bem protegidos dos ventos, tais como ocos de bambu, tocas de animais silvestres e buracos de pau, desenvolvendo seus hábitos durante o período crepuscular e pós-crepuscular. Esses flebótomos se infectam ao picarem animais já infectados, ao aspirarem macrófagos parasitados ou mesmo as formas amastigotas livres no sangue ou tecidos, o que torna esses insetos aptos a transmitirem o parasita ao ser humano (RATH, et al., 2003).

Nos cães, a LV também é uma doença crônica e pode ser fatal. Por ser fonte de infecção para os flebotomíneos, devido à sua elevada suscetibilidade e ao elevado parasitismo em sua pele, considera-se que esses animais têm atuação significativa na transmissão (DANTAS-TORRES, BRANDÃO-FILHO, 2006).

No hospedeiro mamífero, o protozoário infecta o tecido retículo-endotelial, sendo englobado por neutrófilos, células dendríticas e, principalmente, macrófagos, os quais possuem papel primordial de defesa, atuando na ativação e regulação da resposta imune do hospedeiro. O parasito diferencia-se, então, na forma amastigota, sendo esta intracelular, imóvel, com formato ovoide e cuja multiplicação ocorre dentro dos vacúolos fagossomais (RATH, et al., 2003; ROBERTS, 2006; SAHA et al., 2006).

Dentro do fagossomos, a *Leishmania spp.* é submetida a um ambiente que lhe é hostil, desenvolvendo uma complexa interação com a célula hospedeira, eventualmente conseguindo resistir, devido a um mecanismo microbicida debilitado (SAHA et al., 2006). Além do marcado papel da resposta imune celular, há também participação da resposta humoral, evidenciada pela produção de anticorpos específicos já no início da infecção, antecedendo o desenvolvimento da resposta celular. Entretanto, a atuação desses anticorpos na cura e na proteção contra a leishmaniose ainda é pouco conhecida (SAHA et al., 2006).

1.4 Reservatório

No Brasil, os mais importantes reservatórios são o cão (*Canis familiaris*), a raposa (*Dusycion vetulus*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*), os quais são responsáveis pela perpetuação do ciclo da doença. Os cães são relatados como principal reservatório peridoméstico parasitário (CARVALHO et al., 2002; FALQUETO et al., 2009). Os canídeos

apresentam intenso parasitismo cutâneo, o que permite fácil infecção do mosquito, e, por isto, são os mais importantes elos na manutenção da cadeia epidemiológica (FUNASA, 2010).

1.5 Histórico e epidemiologia da leishmaniose visceral

O primeiro caso autóctone humano de LV nas Américas foi descrito no Paraguai por Migone em 1913, em um paciente italiano nascido em Padova, que havia morado também no Brasil durante 14 anos, onde ocorreu a manifestação dos primeiros sintomas da doença no paciente (MIGONE, 1913).

No Brasil, os primeiros relatos de calazar são de 1911 quando Carlos Chagas ao viajar ao Vale do Amazonas suspeitou da ocorrência da doença na região (PESSOA, 1978). No entanto, a leishmaniose visceral americana só foi reconhecida como um problema de saúde pública no Brasil após 1932, quando o Dr. Henrique Penna do Serviço identificou protozoários morfológicamente idênticos à *Leishmania donovani* em 41 (0,08%) de 47.000 amostras de fígado de pacientes suspeitos de óbito por febre amarela. Penna observou também que a maior parte dos óbitos ocorria em crianças e que o principal foco da doença se situava nos estados do Nordeste, especialmente no Ceará (PENNA, 1934; CHAGAS, 1936). Então, em 1936, Evandro Chagas conduziu uma comissão com o intuito de estudar a epidemiologia da leishmaniose visceral no Brasil. O grupo contribuiu expressivamente para o estudo da LV sobretudo por dois achados importantes: a identificação de animais domésticos (7 cães e 1 gato) infectados por *L. chagasi* e a observação de que o inseto hematófago encontrado com frequência dentro e nos arredores dos domicílios dos pacientes com LV era o flebotomíneo da espécie *Lutzomyia longipalpis* (CHAGAS, 1936).

Apesar de Chagas e Cunha não terem notado diferenças morfológicas entre a *Leishmania* sp. isolada de casos americanos e as espécies provenientes do Velho Mundo

(*Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*), detectaram características biológicas distintas desta espécie, como menor susceptibilidade dos animais de laboratório e diferenças encontradas nas provas de aglutinação utilizando soros hiperimunes de coelhos. Estes achados justificaram a criação de uma nova espécie, que ficou conhecida como *Leishmania chagasi* (DEANE, 1938).

A LV foi descrita como endemia predominantemente rural em diversas regiões do país no período de 1953 a 1965, sendo que sua ocorrência de forma endêmica no meio urbano só foi descrita a partir de 1955 (DEANE e DEANE, 1962). Desse modo, encontra-se em franca expansão para grandes centros. Os dados da última década revelam a periurbanização e a urbanização da LV, destacando-se os surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e as epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

No Estado de Sergipe, desde 1934, casos humanos de leishmaniose visceral (LV) são registrados. Em 1936, no município de Aracaju, o prof. Evandro Chagas diagnosticou o primeiro caso, em vida, da doença no Brasil. Tratava-se de um indivíduo de 16 anos que em sua família haviam ocorrido dois óbitos com os mesmos sintomas. Entre 1932 e 1957, dos 330 casos de LV identificados no Brasil, 26 eram de origem sergipana (SILVA, 1957).

A ocorrência de casos autóctones já foi notificada em 67 dos 75 municípios, distribuídos nas diferentes regiões do Estado, onde se encontra uma grande diversidade quanto aos aspectos ambientais (TAVARES, 1999).

No cenário mundial, as leishmanioses integram o grupo de doenças infecciosas negligenciadas, visto que ocorrem nos países mais pobres e atingem as populações mais vulneráveis e com difícil acesso aos serviços de saúde (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019). Estima-se que há cerca de 350 milhões de pessoas que

vivem nas regiões onde existe o risco de adquirir a infecção. Em 2015, de acordo com a OMS foram notificados 23.804 novos casos de LV em todo o mundo, sendo 75 países considerados endêmicos. Ressalta-se que essa estatística representa apenas os casos registrados nos sistemas nacionais de vigilância e relatados à OMS, ocorrendo notória taxa de subnotificação, visto que em muitos países, sobretudo países de alta carga, a LV não é uma doença de notificação obrigatória. Nesse sentido, o Programa Global de Leishmaniose visa fortalecer os sistemas de vigilância e a taxa de detecção da doença (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A carga de LV foi, em 2015, distribuída de forma mais igualitária entre as regiões da OMS em comparação aos anos anteriores, com 39% dos casos relatados no sudeste da Ásia; 24% na África; e 19% na América. Quatro países, Brasil, Índia, Sudão do Sul e Sudão, relataram mais de 2000 casos de LV, representando 73% dos casos globalmente; com a Etiópia, o Quênia e a Somália, esses 7 países representam 90% dos casos de VL notificados em todo o mundo (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Nas Américas, a LV é endêmica em 12 países e no período de 2001-2017 foram registrados 59.769 casos novos, resultando em uma média de 3.516 casos por ano. Cerca de 96% (57.582) dos casos foram reportados pelo Brasil, entretanto, países Sul Americanos como Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela estão entre aqueles com maiores registros de casos. Em 2017 foram registrados 4.239 novos casos de LV, o que representa um aumento regional de 26,4% quando comparado a 2016. A incidência de LV nas Américas foi de 5,23 e 0,74 casos por 100.000 habitantes, considerando respectivamente, a população de áreas de transmissão e a população total dos países com ocorrência de casos de LV. Dos casos notificados em 2017, 64,6% (2.739) foram do sexo masculino e o grupo de idade mais afetado foi entre 20 e 50 anos (32,8%), seguido de menores de 5 anos (31,1%) e de maiores de 50 anos (17%) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019).

A LV está presente em 23 unidades federativas, em todas as 5 Regiões brasileiras, sendo que quase metade dos casos (44,5%) ocorrem na região nordeste. Em 2017, foram registrados 4.103 casos de LV no Brasil, o que corresponde à uma incidência de 1,98 casos/100.000 habitantes, com uma letalidade de 8,8% (SINAN, 2017). No Brasil foram notificados 97% de todos os casos registrados nas Américas, resultando numa incidência de 5,53 na população de risco (população de zonas de transmissão) e 1,98 na população em geral (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019).

No período de 2007 a 2017, foram notificados 41.204 casos confirmados de LV no Brasil, com média de 3.746 casos novos por ano. No estado de Sergipe, segundo o DATASUS, de 2007 a 2017, foram confirmados 703 casos de LV. No ano de 2017 foram registrados 77 novos casos no estado, sendo que 9 desses casos evoluíram para óbito (SINAN, 2017).

1.6 A leishmaniose visceral e seu tratamento sobre o sistema cardiovascular

Estudos sobre a cardiotoxicidade, principal efeito colateral dos antimoniais, são escassos. Esse efeito se traduz por distúrbios da repolarização ventricular, que incluem anormalidades do segmento ST, da onda T (achatamento ou inversão) e aumento do intervalo QTc (ANTEZANA, et al., 1992; BERHE, et al., 2001; GARCIA-MULLER, et al., 1982; MATOUSSI, et al., 2007; SALDANHA, et al., 2000). Essas anormalidades estão presentes em percentuais que variam de 10 a 50% dos casos e são dose e tempo dependentes (CHULAY; 1985; FRANKE et al., 1990). Segundo Chulay (1985), os efeitos cardiotóxicos mais graves são raros antes do 15º dia de tratamento com as doses habituais (20 mg/kg/dia) e monitoramento cardíaco mais frequente estaria indicado nos pacientes expostos à droga por período superior a 20 dias. Morte súbita foi observada com uso de antimoniais (CHULAY,

SPENCER, MUGMBI, 1985; SAMPAIO, et al., 1988). Há raros casos documentados na literatura de prolongamento do intervalo QT seguido de torsades de pointes, taquicardia ventricular e síncope (BARANWAL, et al., 2005; LAWN et al., 2006; ORTEGA-CARNICER, et al., 1997; SEGURA, GARCÍA-BOLAO, 1999.) Outro estudo em 131 pacientes usando metilglucamina em leishmaniose cutânea demonstrou prolongamento do intervalo QT, bradicardia, inversão da onda T, supra ou infradesnívelamento de ST, extrassístoles supraventriculares e ventriculares e bloqueio de ramo esquerdo (SADEGHIAN, ZIAEI, SADEGHI, 2008).

A segunda droga de escolha para o tratamento de LV é a anfotericina B. Ela é a mais potente das drogas antileishmania disponíveis, com efeito demonstrado tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Na leishmaniose visceral, a anfotericina B foi usada pela primeira vez por Prata, em 1960 (PRATA, 1963). Seu mecanismo de ação se dá a partir da ligação preferencial da droga com esteróis presentes na membrana plasmática da *Leishmania spp.*, alterando, desta forma, a permeabilidade da membrana do patógeno, promovendo perda de nutrientes e lise celular (CROFT, YARDLEY, 2002).

Os principais efeitos colaterais atribuídos à anfotericina B incluem: febre, calafrio, cefaleia, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão, geralmente observados durante a infusão da droga (CHIA, POLLACK, 1989; GIGLIOTTI, et al., 1987). A flebite também é um efeito colateral comum (GALLIS, DREW, PICKARD, 1990). A anemia é frequente, geralmente de pouca expressividade e é produzida por toxicidade direta sobre as hemácias. Dano renal temporário ocorre em praticamente todos os doentes, podendo tornar-se permanente em percentuais que variam de 15 a 80% dos casos, quando a dose total chega a 30 e 75 mg/kg de peso, respectivamente. Hipocalemia, hipomagnesemia, neurotoxicidade, acidose tubular renal e cardiotoxicidade também podem ocorrer (BURGESS, BIRCHALL, 1972; HOEPRICH, 1992; MACCURDY, FREDERIC, ELKINTON, 1968; THAKUR, et al.,

1993). Parada cardíaca já foi descrita em casos de infusão rápida da droga (DRUTZ, 1992; THAKUR, et al., 1995). A infusão rápida de anfotericina B em pacientes com função renal comprometida pode levar a hipercalemia e fibrilação ventricular (CRAVEN, GREMILLION, 1985).

A insuficiência cardíaca durante a terapia com a anfotericina B é provavelmente explicada pela associação de sobrecarga hídrica e arritmias, secundária à hipocalemia que ocorre devido à perda tubular do íon (MADDUX, BARRIERE, 1980). A associação de drogas também já foi tentada no tratamento da LV com o objetivo de aumentar a eficácia, diminuir os efeitos colaterais e reduzir o tempo de tratamento. Carvalho (2005) demonstrou que a associação de N-metil glucamina (20 mg Sb-5/kg/dia) e desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia) durante sete dias é sinérgica no tratamento da LV, com índice de cura de 98,4%, sem haver sinergismo em seus efeitos tóxicos. Para leishmaniose visceral, sugere que a combinação de duas drogas leishmanicidas potentes, como anfotericina B e miltefosina, que não são dependentes do sistema imunitário do hospedeiro, pode reduzir o curso da terapia, além de prevenir a resistência (JHA, 2006).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO-NETO, V.; GRYSCHK, R.C.B; AMATO, VS; TUON, F.F. Parasitologia: uma abordagem clínica. Rio de Janeiro. **Editora Elsevier**, 2008.

ANDRADE TM, CARVALHO EM, ROCHA H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. **J Infect Dis** 1990; 162:1354.

ANSTEAD, GM; CHANDRASEKAR, B; ZHAO, W; et al. Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. **Infect Immun** 2001; 69:4709.

ANTEZANA, G.M. et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 86, n. 1, 31-3, Jan-Fev. 1992.

BABA CS, MAKHARIA GK, MATHUR P, ET AL. Chronic diarrhea and malabsorption caused by *Leishmania donovani*. **Indian J Gastroenterol** 2006; 25:309.

BADARÓ, R; JONES, TC; LORENÇO, R; et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **J Infect Dis** 1986; 154:639.

BARANWAL, A.K. et al. Sodium stibogluconate and polymorphic ventricular tachycardia. **Indian J Pediatr**, v. 72, n. 3, p. 269, Mar. 2005.

BERHE, N. et al. Electrocardiographic findings in Ethiopians on pentavalent antimony therapy for visceral leishmaniasis. **East Afr Med J**, v. 78, n. 11,p. 608-10, Nov., 2001.
BURGESS, J.L.; BIRCHALL, R. Nephrotoxicity of amphotericin B, with emphasis on changes in tubular function. **Am J Med**, v. 57, p. 77-84, 1972.

BERN, C; HAQUE, R; CHOWDHURY, R; et al. The epidemiology of visceral leishmaniasis and asymptomatic leishmanial infection in a highly endemic Bangladeshi village. **Am J Trop Med Hyg** 2007; 76:909.

BLACKWELL, JM; FAKIOLA, M; IBRAHIM, ME; et al. Genetics and visceral leishmaniasis: of mice and man. **Parasite Immunol** 2009; 31:254.

CARVALHO S.F.G. Associação de antimonial pentavalente e desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes. 124f. [Doutorado] – Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, 2005.

CARVALHO S.F.G. Associação de antimonial pentavalente e desoxicolato de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes. 124f.[Doutorado] – Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, 2005.

CHAGAS, E. Primeira verificação em indivíduo vivo da leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Médico**. v.50, p.221-222, 1936

CHAPPUIS, F.; et al. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control?" **Nat Rev Microbiol**, v. 5, n. 11, p. 873-882, 2007.

CHIA, J.K.S.; POLLACK, M. Amphotericin B induces tumor necrosis factor production by murine macrophages. **J Infect Dis**, v. 159, n. 1, p. 113-116, 1989.

CHULAY, J.D.; SPENCER, H.C.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Am J Trop Med Hyg**, v. 34, n. 4, p. 702-709, 1985.

CRAVEN, P.C.; GREMILLION, D.H. Risk factors of ventricular fibrillation during rapid amphotericin B infusion. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 27, n. 5, p. 868-871, 1985.

CROFT, S.L.; YARDLEY V. Chemotherapy of leishmaniasis. **Curr Pharm Dis**, v. 8, p. 319-42, 2002.

DAHER, E. F. et al. Clinical Presentation and Renal Evaluation of Human Visceral Leishmaniasis (Kala-azar): A Retrospective Study of 57 Patients in Brazil. **Braz. Journal of Infectious Diseases** v. 12, p. 329–332, 2008.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Visceral leishmaniasis in Brazil: revisiting paradigms of epidemiology and control. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 151-156, 2006.

DEANE, L. **O Hospital**, Rio de Janeiro, v.13, n.2, p. 315-321, fev. 1938

DEANE, L.M., DEANE, M.P. Visceral leishmaniasis in Brazil: geographical distribution and transmission. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. V.4, P.198-212, 1962

DOS SANTOS, Gleyson Moura et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos da leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil. **Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR**, v. 10, n. 2, 2017.

DRUTZ, D.J. Rapid infusion of amphotericin B: Is it safe, effective, and wise? **Am J Med**, v. 93, p. 119-121, 1992.

FALQUETO, A. et al. Participação do cão no ciclo de transmissão da leishmaniose tegumentar no município de Viana, Estado de Espírito Santo, Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.8, p. 155-163, 1996

FRANKE, E.D. et al. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosa leishmaniasis. **Am Intern Méd**, v. 113, p. 934-940, 1990.

GALLIS, H.A.; DREW, R.H.; PICKARD, W.W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. **Rev Infect Dis**, v. 12, n. 2, p. 308-329, 1990.

GARCIA-MULLER, R. et al. Electrocardiographic evaluation of the cardiotoxicity of N-methylglucamine antimonate (R glucantime). **Arch Inst Cardiol Mex**, v. 52, n.2, p. 155-9, Mar-Apr, 1982.

GIGLIOTTI, F. et al. Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. **J Infect Dis**, v. 156, n. 5, p. 784-789, 1987.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. American cutaneous leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

GUIMARÃES-E-SILVA, A. S.; SILVA, S. O.; SILVA R. C. R.; PINHEIRO, V. C. S.; REBÊLO, J. M. M.; MELO, M. N. Leishmania infection and blood food sources of phlebotomines in an area of Brazil endemic for visceral and tegumentary leishmaniasis. **PLoS One**, v. 12, n. 8, p. e0179052, Aug 24, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0179052. eCollection 2017.

HAKUR, C.P. et al. 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 Resv**. 97, p. 170-175, 1993.

HOEPRICH, P.D. Clinical use de amphotericin B and devivatives: Lore, mystique and fact. **Clin Infect Dis**, v. 14, n. 1, p. 114-119, 1992

JERONIMO, S.M.B.; de Queiroz Sousa A., Pearson R.D. Leishmaniasis. In: **Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice**, 3rd ed, Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.696.

JHA, T.K. Drug unresponsiveness & combination therapy for kala-zar. **Indian J Med Res**, v. 123, p. 389-398, 2006.

LAWN, S.D. et al. Eletrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travelers. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**, v. 100, p. 264-269, 2006.

MACCURDY, D.K.; FREDERIC, M.; ELKINTON, J.R. Renal tubular acidosis due to amphotericin B. **N Engl J Med**, v. 278, n. 3, p. 124-131, 1968.

MADDUX, M.S.; BARRIERE, S.L. A review of complications of amphotericin-B therapy: recommendations for preventions and management. **Drug Intellig Clin Pharm**, v. 14, p. 177-181, 1980

MATOUSSI, N. et al. Cardiotoxicity of n-methyl-glucamine antimoniate (Glucantime): a case report. **Ed Mal Infect**, v. 37, suppl 3, p. S257-9, 2007.

MIGONE, LE. Um caso de Kala-azar à Asunción (Paraguay). **Bulletin de La Societé de Pathologie Exotique**. V.6. p. 118-120. 1913.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços, 1º ed., Brasília, 2016.

MINISTÉRIO NACIONAL DE SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Controle, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral (calazar): **Normas Técnicas**. Brasília; Ministério Nacional da Saúde; 1999. 85p.

MORAL, L; RUBIO, EM; MOYA, M. A leishmanin skin test survey in the human population of l'Alacantí region (Spain): implications for the epidemiology of Leishmania infantum infection in southern Europe. **Trans R Soc Trop Med Hyg** 2002; 96:129.

MURRAY, H.W. ; BERMAN, J.D. ; DAVIES, C.R., SARAVIA, N.G. Advances in leishmaniasis. **The Lancet**. V.366. p. 1561-1577.2005.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: Organização Pan-Americana da Saúde 2019 Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis.

ORTEGA-CARNICER, J. et al. Pentavalent antimonial-induced torsade de pointes. **J Electrocardiol**, v. 30, n. 2, p. 143-5, Apr. 1997.

PENA, H.A.. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brasil Médico**. V.48. p.1949-1950. 1934

PESSOA, S.B.; MARTINS, A.V. **Parasitologia Médica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978

PRATA, A.R. Treatment of kala-azar with amphotericin B. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 57, p. 266-268, 1963.

RATH, S.; JARDIM, W. F.; DÓREA, J. G.; FRESENIUS' J. **Anal. Chem.** 1997, 358, 548.

RIJNBEEK, P.R. et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. **Eur Heart J**, v. 22, p. 702-711, 2001.

RIBEIRO, H. A. L.; MAIOLI, T. U.; de FREITAS, L. M.; TIERI, P.; CASTIGLIONE F. Modeling Immune Response to Leishmania Species Indicates Adenosine As an Important Inhibitor of Th-Cell Activation. **Front Cell Infect Microbiol**, v.7, p. 309, Jul 20, 2017. doi: 10.3389/fcimb.2017.00309. eCollection 2017.

RITTIG, M. G.; BOGDAN, C. Leishmania-host-cell interaction: complexities and alternative views. **Parasitol Today**, v. 16, n. 7, p. 292-7, 2000.

ROBERTS, M.T.M. Current understandings on the immunology of leishmaniasis and recent developments in prevention and treatment. **British Medical Bulletin**, v.75, p.115-130, 2006.

SADEGHIAN, G.; ZIAEI, H.; SADEGHI, M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. **Ann Acad Med Singapore**, v. 37, p. 916-8, 2008.

SAHA, S. et al. Immune responses in kala-azar. **Indian J Med Res**, v.123, p.245-266, 2006.

SALDANHA, A.C. et al. Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 33, n. 4, p. 383-8, jul-ago. 2000.

SAMPAIO, R.N.R. et al. Morte súbita causada por glucantime. **An Bras Dermatol**, v. 63, p. 35-37, 1988.

SEGURA, I.; GARCÍA-BOLAO, I. Meglumine antimoniate, amiodarone and torsades de pointes: a case report. **Resuscitation**, v. 42, p. 65-68, 1999.

SILVA JR da. Leishmaniose Visceral (Calazar) [Tese de Professor Catedrático]. Rio de Janeiro: Faculdade Nacional de Medicina. Universidade do Brasil; 1957.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. In: Saúde. Md, editor. 2017.

SINGH. OP; HASKER, E; SACKS, D; et al. Asymptomatic Leishmania infection: a new challenge for Leishmania control. **Clin Infect Dis** 2014; 58:1424.

TAHER, J. H.; HUMMADI, Y. M. K. A.; AL-BASHIR, N. M. T. Evaluation of some cytokines in Iraqi patients with kala-azar. **J of Paras and Vector Biol**, v, 2, p. 022-028, 2010.

TAVARES, L. M. S. A.; TAVARES, E. D. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da leishmaniose visceral em Sergipe. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 1, p. 47-52, 1999.

THAKUR, C.P. et al. Aminosidine plus sodium stibogluconate for the treatment of Indian kala-azar - a randomized dose-finding clinical trial. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 89, p. 219-223, 1995.

WORDL HEALTH ORGANIZATION. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis. **Weekly Epidemiological Record**, v. 92, n. 38, p. 557-565, 2017.

2. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA (BRAZILIAN ARCHIVES OF CARDIOLOGY)

POR QUE PUBLICAR NA REVISTA ABC CARDIOL?

- Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia;
- É considerada o principal veículo de divulgação das pesquisas cardiovasculares brasileiras;
- Missão: Divulgar o conteúdo de pesquisas científicas nacionais e internacionais na área de doenças cardiovasculares; promover o debate científico na área de doenças cardiovasculares através da publicação de artigos de revisão, pontos de vista, editoriais, cartas e outros; e veicular diretrizes e normatizações científicas da SBC.
- Está indexada no *Cumulated Index Medicus* da *National Library of Medicine* e nos bancos de dados do *MEDLINE*, *EMBASE*, *LILACS*, *Scopus* e da *SciELO*, com citação no *PubMed* (*United States National Library of Medicine*) em inglês e português;
- As versões inglês e português são disponibilizadas GRATUITAMENTE (*open access*), na íntegra, no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>), da SciELO (www.scielo.br) e PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), permanecendo à disposição da comunidade internacional;
- Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação;
- Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia são favoráveis à Ciência Aberta;
- A ABC Cardiol aceita artigo *Preprint*.

ORGANIZAÇÃO DOS ARTIGOS E NORMAS TÉCNICAS

• **Idioma:** A ABC Cardiol é uma publicação bilíngue. Os artigos podem ser submetidos em língua portuguesa e/ou inglesa. Para os artigos aprovados, é obrigatória a entrega do segundo idioma caso o autor tenha optado em submeter o artigo somente no idioma português. O autor pode solicitar a tradução através da revista ou entregar no prazo máximo de 30 dias. No caso da não entrega, o artigo será **cancelado**. O autor que submeter o artigo no idioma inglês não precisará providenciar a tradução, porém, no ato da submissão, é recomendado o envio dos artigos nos dois idiomas para agilização do processo de produção caso seja possível.

• **Ordenação: Importante:** Os textos devem ser editados em processador de texto (exemplo: Word da Microsoft®, Google Docs®, Writer®).

ARTIGO ORIGINAL

1- Página de título

- Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
- Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
- Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.
- Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.

- Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

2- Resumo

- Resumo de até 250 palavras.
- Estruturado em cinco seções:
 - Fundamento (racional para o estudo);
 - Objetivos;
 - Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
 - Resultados (apenas os principais e mais significativos);
 - Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).
- Solicita-se não citar referências no resumo.
- Solicita-se incluir números absolutos dos resultados juntamente com a sua significância estatística comprovada através do valor do p, % e outros métodos de análise. Não serão aceitos dados sem significância estatística devidamente comprovada, por exemplo: “a medida aumentou, diminuiu” etc.).

3- Corpo do artigo

Deve ser dividido em cinco seções: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

- Introdução:
 - Sugerimos não ultrapassar 350 palavras.
 - Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura e destacando a lacuna científica do qual o levou a fazer a investigação e o porquê.

- No último parágrafo, dê ênfase aos objetivos do estudo, primários e secundários, baseados na lacuna científica a ser investigada.
- Métodos:
 - Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.
 - A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.
 - Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizados de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.
 - Descreva os métodos empregados em detalhes, informando para que foram usados e suas capacidades e limitações.
 - Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.
 - Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).
 - Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, se os pacientes assinaram os termo de consentimento livre e esclarecido e se está em conformidade com o descrito na resolução 466/2012.
 - Descreva os métodos estatísticos utilizados para obtenção dos resultados e justifique.
- Resultados:

- Exibidos com clareza, devem estar apresentados subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.
 - É de extrema importância que a sua significância estatística seja devidamente comprovada.
- Discussão: Relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. A comparação com artigos previamente publicados no mesmo campo de investigação é um ponto importante, salientando quais são as novidades trazidas pelos resultados do estudo atual e suas implicações clínicas ou translacionais. O último parágrafo deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.
 - Conclusões: Devem responder diretamente aos objetivos propostos no estudo e serem estritamente baseadas nos dados. Conclusões que não encontrem embasamento definitivo nos resultados apresentados no artigo podem levar à não aceitação direta do artigo no processo de revisão. Frases curtas e objetivas devem condensar os principais achados do artigo, baseados nos resultados.
 - Consulte as informações sobre artigo original de pesquisas clínicas/ensaios clínicos.

4- Agradecimentos

- Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.
- Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

- Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

5- Figuras e Tabelas

- O número de tabelas e figuras indicados para este tipo de artigo pode ser encontrado ao acessar o quadro resumido a seguir.
- Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar. Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT. Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.
- Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. É desejável que a figura 1 seja a que melhor resume os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar montagens de imagens. As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.

- Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4.

6- Referências bibliográficas

- A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal* (www.icmje.org).
- As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito.
- Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).
- Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto. o As referências devem ser alinhadas à esquerda.
- Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.
- Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores.
- As abreviações da revista devem estar em conformidade com o *Index Medicus/Medline* – na publicação *List of Journals Indexed in Index Medicus* ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.
- Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (*International Standard Book Number*).

- Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.
- O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrada no quadro resumido.
- Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.

3. ARTIGO ORIGINAL

REPERCUSSÕES CARDIOVASCULARES SECUNDÁRIAS À DOENÇA E AO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL

CARDIOVASCULAR REPERCUSSIONS SECOND TO VISCERAL LEISHMANIASIS DISEASE AND ITS TREATMENT

LEISHMANIOSE VISCERAL: EFEITOS CARDIOVASCULARES

Marcos Couto Gomes¹, Nathalia Luisa Carlos Ferreira¹, Antonio Carlos Sobral Sousa¹, Roque Pacheco de Almeida¹.

¹Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

Título abreviado: LEISHMANIOSE VISCERAL: EFEITOS CARDIOVASCULARES

Palavras chave: Repercussões cardiovasculares; Leishmaniose visceral; Combinação de Medicamentos

Keywords: Cardiovascular repercussions; Visceral leishmaniasis; Drug Combinations

Número de palavras: 4953

Tipo de artigo: artigo original.

RESUMO

Falta-se análise minuciosa das repercussões cardiovasculares da leishmaniose visceral (LV) e das modalidades terapêuticas. Com o objetivo de avaliar complicações cardiovasculares da LV, realizou-se ensaio clínico aberto randomizado com 54 pacientes internados diagnosticados com LV no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, durante 24 meses. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de terapêuticas (antimoniato de N-metil glucamina, desoxicolato de anfotericina B, da anfotericina B lipossomal e da combinação anfotericina B lipossomal + antimoniato de N-metil glucamina,) e foram acompanhados por 21 dias. Por meio de regressão linear simples, foram analisadas as tendências temporais da frequência cardíaca, do índice de arritmias e do intervalo QTc correlacionadas com grupo tratado e o tempo de tratamento em dias. Não houve alterações nos valores de CK e CK-MB. Quando agrupados todos os pacientes independente da intervenção terapêutica, observou-se uma tendência de aumento de arritmia até o 14º dia, com redução dessa tendência no 21º dia. Nos pacientes que recebiam Anfotericina B lipossomal, não houve alterações de tendência a eventos de arritmia. A frequência de pacientes com arritmia cardíaca pareceu ser maior nos pacientes tratados com Desoxicolato de Anfotericina B. As alterações eletrocardiográficas mais frequentes foram bloqueio de ramo direito de primeiro grau (30,4%), taquicardia sinusal (22,8%) e distúrbio de repolarização ventricular (16,4%). Observou-se que o intervalo QTc diminui quando comparado com os dias consecutivos de tratamento. Não ocorreram sinais clínicos, eletrocardiográficos ou laboratoriais condizentes com efeitos colaterais graves cardiovasculares nos quatro esquemas terapêuticos.

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses integram o grupo de doenças infecciosas negligenciadas no mundo, visto que ocorrem nos países mais pobres e atingem as populações mais vulneráveis e com difícil acesso aos serviços de saúde.¹ São um complexo de doenças de caráter zoonótico que se apresentam diferentes formas clínicas no hospedeiro vertebrado, a depender das características das diferentes espécies de parasita e da resposta imunológica do hospedeiro.² A leishmaniose visceral (LV) é a forma mais severa da doença, a qual se não diagnosticada e tratada precocemente, pode levar ao óbito.^{3,4}

Estima-se que há cerca de 350 milhões de pessoas que vivem nas regiões onde existe o risco de adquirir a infecção. Em 2015, de acordo com a OMS foram notificados 23 804 novos casos de LV em todo o mundo, sendo 75 países considerados endêmicos.⁵

A LV está presente em 23 unidades federativas, em todas as 5 regiões brasileiras. No período de 2007 a 2017, foram notificados 41.204 casos confirmados de LV no Brasil, com média de 3.746 casos novos por ano. Em 2017 foram registrados 4.456 casos novos da doença, dentre esses 338 evoluíram para óbito em função da patologia.⁶

Muito já se foi estudado sobre a etiopatogenia desta doença, entretanto ainda há lacunas no tratamento da LV. O desenvolvimento de novas drogas, regimes terapêuticos e protocolos de manejo clínico devem ser sustentados em bases metodológicas sólidas e pesquisas para solucionar os entraves operacionais na implementação de ações efetivas em seu tratamento. Há constante busca por melhor compreensão da doença, mas falta, nas investigações, análise mais minuciosa das repercussões da doença e de seu tratamento sobre o aparelho cardiovascular, principalmente com utilização das metodologias mais recentes, com mais acurácia para detectar alterações cardiovasculares.

Este trabalho objetivou estudar repercussões cardiovasculares secundárias à doença e ao tratamento da LV por meio da avaliação da evolução da frequência cardíaca, da frequência de arritmias, dos intervalos eletrocardiográficos e das dosagens séricas de CK e CK-MB relacionadas a quatro diferentes intervenções terapêuticas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma análise local dos pacientes do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS) de um estudo multicêntrico com a participação direta de quatro instituições federais (UnB, UFPI, UFMS e CPqRR-FIOCRUZ) com a parceria de pesquisadores de instituições localizadas nas regiões Norte, Nordeste, Centro-oeste e Sudeste do país, assim como da Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi). Com a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 009.1.107.000-09).

Este trabalho é um ensaio clínico aberto randomizado, no qual uma amostra 54 pacientes com LV, atendidos ao longo de 24 meses (2011 a 2013) no HU-UFS que foram inseridos no Projeto LV Brasil, de acordo com os critérios de definição de caso de LV, de inclusão e exclusão na pesquisa. Para randomização dos pacientes nos quatro intervenções terapêuticas utilizou o programa Graphpad Software Quickcalcs – online calculators for scientist (www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1.cfm).

Avaliou os aspectos clínicos e as complicações cardiovasculares da leishmaniose visceral (LV) em quatro diferentes intervenções terapêuticas:

- **Antimoniato de N-metil glucamina** (n= 15): 20 mg subcutânea + 5 mg/Kg/dia intravenoso (IV). de Glucantime por 20 dias, com limite superior de 3 ampolas por dia;

- **Desoxicolato de Anfotericina B** (n= 8): 01 mg/kg/dia, IV de desoxicolato de Anfotericina B por 14 dias consecutivos; dose máxima de 50 mg/dia;
- **Anfotericina B lipossomal** (n= 16): 03 mg/kg/dia, I.V. de anfotericina B lipossomal por 7 dias consecutivos;
- **Anfotericina B lipossomal + Antimoniato de N-metil glucamina** (n= 15): 10 mg/Kg I.V. de anfotericina B lipossomal em dose única + 20 mg Sb + 5 /Kg/dia I.V. de N-metil glucamina, por 10 dias, com limite superior de 3 ampolas por dia.

Os pacientes foram, então, submetidos à anamnese e exame físico completo nos seguintes momentos: antes do início do tratamento (DO) e no 7º, 14º e 21º dias após o início do tratamento. Além disso, foram submetidos, nesses momentos, à coleta de amostras de sangue periférico para dosagem de creatinoquinase (CK) e creatinoquinase fração MB (CK-MB) e à realização de eletrocardiograma.

CrITÉRIOS de definição de caso de LV, de inclusão e exclusão na pesquisa.

Foram utilizados os seguintes critérios clínicos para a definição de caso de LV: Febre $\geq$ 37,8 °C com duração igual ou superior a uma semana associada a hepatoesplenomegalia (borda hepática > 2 cm do bordo costal direito – BCD) ou esplenomegalia (borda esplênica ultrapassando o bordo costal esquerdo - BCE ou espaço de Traube ocupado à percussão). Associados a um ou mais dos seguintes exames laboratoriais com resultado positivo: pesquisa direta de amastigotas no esfregaço de medula óssea; cultura de promastigotas a partir do aspirado de medula óssea; amplificação da região conservada do k-DNA de *Leishmania* de aspirado da medula óssea ou sangue periférico; e/ou teste imunocromatográfico rápido baseado no antígeno rK39.

Adicional ao diagnóstico de LV positivo os pacientes deverão ter entre 6 meses e 50 anos de idade; sendo a participação de forma voluntária mediante assinatura do termo de

consentimento. No caso de pacientes entre 12 e 17 anos, além do consentimento do pai/mãe ou responsável legal, será também necessário o termo de assentimento do menor.

Foram adotados os seguintes critérios para exclusão de pacientes no estudo: gravidez definida pelo teste de Beta HCG; infecção pelo HIV; portadores de doenças crônicas ou agudas (tais como, diabetes mellitus, nefropatias, hepatopatias, cardiopatias, esquistossomose mansônica, malária, e tuberculose); presença de co-morbidades que causam disfunção ou alteração da função imune; pacientes em uso de medicações que interfiram na resposta terapêutica ou que causem interações medicamentosas prejudiciais; pacientes com tratamento prévio com drogas leishmanicidas indicadas para o tratamento de outras doenças diferentes de leishmaniose visceral nos últimos seis meses prévios à inclusão; usuários de drogas intravenosas ou outras dependências químicas; histórico de hipersensibilidade aos fármacos em teste; e qualquer condição que impeça a realização do acompanhamento com a periodicidade preconizada pelo estudo.

Pacientes que apresentarem as qualquer uma das seguintes manifestações clínicas: episódio de recidiva de leishmaniose visceral, sinais de encefalopatia hepática, edema generalizado, sinais de toxemia definidos segundo critérios específicos, desnutrição grave (ou de 3º grau) ou déficit de peso ($> 40\%$ do ideal para a idade segundo os critérios de Gomez, 1956, e icterícia; e qualquer uma das seguintes manifestações laboratoriais: creatinina sérica acima do limite superior do valor normal de referência para a idade, razão normalizada internacional de tempo de protrombina (INR) $> 2,0$, bilirrubina acima do limite superior do valor normal de referência preconizado, e contagem de plaquetas $< 20.000/mm^3$ também serão excluídos do estudo⁷.

A cura na LV é difícil de ser avaliada, uma vez que a presença das formas amastigotas do parasito, após término do tratamento, não pressupõe a cura ou a recidiva da doença. O critério de cura definitiva na LV é essencialmente clínico. Foram utilizados os seguintes

critérios de resposta ao tratamento instituído: não-resposta primária (ausência de resposta clínica e laboratorial ao final do tratamento); recidiva (reaparecimento dos sinais e sintomas da doença durante os 180 dias de acompanhamento do paciente); e cura clínica, definida como pacientes sem evidências clínicas (febre, emagrecimento, palidez, hepatomegalia e esplenomegalia) e laboratoriais (anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipergamaglobulinemia) da doença ao final de 180 dias de seguimento.

Em caso de recidiva da doença ou não-resposta terapêutica, os pacientes foram tratados com anfotericina B lipossomal (AmBisome) como forma de diminuir o tempo de internação hospitalar e diminuir o tempo de tratamento que, neste caso, tem duração de sete dias.

Análise do Eletrocardiograma

Os traçados de eletrocardiograma foram analisados por um observador, sem prévio conhecimento da intervenção a que cada paciente recebia, com análise do intervalo QT e do intervalo QT corrigido (QTc). A duração dos complexos QRS e dos intervalos PR e QT foi medida manualmente em cada uma das 12 derivações por dois ciclos consecutivos. O intervalo QT foi corrigido para a frequência cardíaca segundo a fórmula de Bazett: $QTc = QT / \text{raiz quadrada de } RR$. Em nosso estudo consideramos o valor normal, conforme a idade até 16 anos e gênero. Para adultos, são normais os valores de 0,46 s para homens e 0,47 s para mulheres.

Marcadores bioquímicos de injúria miocárdica

A dosagem sérica de CK e sua fração MB foram mensuradas com kits Biodiagnóstica® e Merck®, respectivamente. A atividade de CK-MB foi medida por meio de imunoinibição baseada na presença de anticorpos inibidores anti-creatinoquinase M. O valor de corte

considerado para elevações anormais de CK e CK-MB foi duas vezes acima do limite superior de referência do laboratório ⁸.

Análise Estatística

As variáveis numéricas foram apresentadas por meio de média e desvio padrão. Já as variáveis categóricas foram descritas por frequência absoluta e relativa (%). Para determinar a taxa de progressão, o modelo de regressão linear foi adotado de acordo com a seguinte equação: $Y = A + Bx$, onde Y é a frequência cardíaca no dia x, A é a frequência cardíaca no dia inicial e B é a taxa de progressão ao longo do tempo.

Os resultados para CK, CK-MB, frequência cardíaca e intervalo QTc foram analisados pelo pacote estatístico IBM Statistical Package of Social Sciences (SPSS, versão 22) através do procedimento de modelo linear geral (GLM) onde dia e intervenção terapêutica e suas interações foram consideradas efeitos fixos. Diferenças entre tratamento foi considerada ao nível de significância de 5% (p-valor < 0,05). O qui-quadrado foi utilizado para determinar a significância das diferenças da frequência de arritmias (%).

3 RESULTADOS

Nesse estudo foram avaliados 54 pacientes, sendo 28 homens e 26 mulheres com média de idade de 12 anos (DP = $\pm 13,8$). Observou-se média de peso de 30,1 kg (DP = $\pm 21,75$), de altura de 115 cm (DP = $\pm 36,7$), de IMC de 19,9 Kg/m² (DP = $\pm 7,7$) e média em dias de hospitalização de 15,5 (DP = $\pm 7,1$) (tabela 1). Obteve-se como desfecho clínico de 100% de sobrevivência e somente um caso de recidiva (1,8%) no grupo Desoxicolato de Anfotericina B.

Tabela 1. Descrição dos esquemas terapêuticos utilizados em relação ao gênero e faixa etária em paciente com leishmaniose visceral no estado de Sergipe

Intervenção terapêutica	Gênero (n, %)		Idade (anos)	
	Masculino	Feminino	Média	DP
Antimoniato de N-metil glucamina	7 (46,6%)	8 (53,4%)	11.64	10.96
Desoxicolato de anfotericina B	4 (50%)	4 (50%)	11.75	16.82
Anfotericina B lipossomal	9 (56,5%)	7 (43,5%)	11.87	14.77
Anfotericina B lipossomal + antimoniato de N-metil glucamina	9 (56,3%)	6 (43,7%)	15.15	14.76

DP: desvio padrão

FONTE: próprio autor

Para os quatro momentos da avaliação, todos pacientes apresentaram resultado normais para os marcadores bioquímicos de injúria miocárdica CK e CK-MB (Tabela 02). Não houve efeito ($p > 0,05$) da intervenção terapêutica para CK e CK-MB.

Tabela 2. Médias $\pm$ desvio padrão de creatinoquinase (CK) e creatinoquinase fração MB (CK-MB) nos pacientes com leishmaniose visceral de acordo com os quatro grupos de intervenções terapêuticas no estado de Sergipe, 2011-2013.

Intervenção terapêutica	Marcadores bioquímicos de injúria miocárdica	
	CK	CK-MB
Antimoniato de N-metil glucamina	25,50 $\pm$ 39,44	8,55 $\pm$ 6,90
Desoxicolato de anfotericina B	10,50 $\pm$ 8,70	11,30 $\pm$ 6,36
Anfotericina B lipossomal	29,92 $\pm$ 47,12	11,84 $\pm$ 7,02
Anfotericina B lipossomal + antimoniato de glucamina	31,40 $\pm$ 25,71	18,50 $\pm$ 7,84

FONTE: próprio autor

Na avaliação semiológica do aparelho cardiovascular foram observados sinais de melhora clínica na redução da frequência cardíaca em batimentos por minuto de acordo com o dia de tratamento dos pacientes (Tabela 3). Observou-se uma tendência temporal decrescente

da frequência cardíaca com taxa de progressão de -4,9 bpm para todos os grupos a cada 07 dias de tratamento, ($r^2=0,97$).

Na evolução da frequência cardíaca, durante os 21 dias, para o grupo que recebia Antimoniato de N-metil glucamina houve um decréscimo de 3,8 bpm a cada 7 dias ($r^2 = 0,94$). Para o grupo que recebia Desoxicolato de Anfotericina B o decréscimo foi de 6,9 bpm a cada 7 dias ($r^2 = 0,92$). No decréscimo da frequência cardíaca no que recebia a Anfotericina B lipossomal presenciou-se um decréscimo de 5,5 bpm a cada 7 dias ($r^2 = 0,97$). Quando estudado o grupo que recebia Anfotericina B lipossomal + Antimoniato de glucamina, a evolução do decréscimo da frequência cardíaca foi de 4,7 bpm ($r^2 = 0,66$), sendo mais acentuada nos primeiros 7 dias de tratamento. Não houve efeito ($p > 0,05$) de interação entre dia e intervenção terapêutica para frequência cardíaca.

Tabela 3. Evolução da frequência cardíaca e a taxa de progressão ao longo de 21 dias relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.

Intervenção terapêutica	Dias após início do tratamento				Taxa de progressão
	D0	D7	D14	D21	
Antimoniato de N-metil glucamina [*]	105	104	98	94	-3,9
Desoxicolato de anfotericina B [†]	105	92	88	83	-6,9
Anfotericina B lipossomal [‡]	108	101	94	92	-5,6
Anfotericina B lipossomal + Antimoniato de meglumina [§]	107	92	95	90	-4,7
Média de todos os pacientes avaliados ^{//}	106	98	94	91	-4,9

^{*}Y = - 3,8867x + 109,73 $r^2 = 0,94$

[†]Y = - 6,925x + 109,31 $r^2 = 0,92$

[‡]Y = - 5,575x + 112,63 $r^2 = 0,97$

[§]Y = - 4,7x + 107,74 $r^2 = 0,66$

^{//}Y = - 4,9354x + 109,76 $r^2 = 0,94$

FONTE: próprio autor

O eletrocardiograma mostrou uma tendência de aumento de arritmia em 2,5 a cada 7 dias para todos os grupos após 21 dias ($r^2 = 0,5$), porém com uma taxa de aumento 5,5 arritmias até o 14º dia de tratamento ($r^2 = 0,97$) e redução dessa tendência comparados até o 21º de tratamento (Tabela 4). Na análise dos grupos A, B e C, observou-se uma tendência de aumento de eventos de arritmias evolui D14. Contudo observou-se uma redução eventos do D14 até o D21. Já no que recebia Anfotericina B lipossomal, não houve alterações de tendência a eventos de arritmia até o D14, Contudo presenciamos um discreto aumento do D14 até o D21. A frequência de pacientes com arritmia cardíaca pareceu ser maior nos pacientes tratados com Desoxicolato de Anfotericina B, chegando a 62,5% no dia 14, entretanto não foi estatisticamente significativa. A intervenção terapêutica não influenciou a frequência de pacientes com arritmia nos dias avaliados (Gráfico 1).

Tabela 4. Número de pacientes com arritmias e a taxa de progressão ao longo de 21 dias relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.

Intervenção terapêutica	Dias após início do tratamento				Taxa de progressão
	D0	D7	D14	D21	
Antimoniato de N-metil glucamina [*]	2	5	6	3	0,4
Desoxicolato de anfotericina B [†]	1	4	5	4	1
Anfotericina B lipossomal [‡]	4	3	4	4	0,1
Anfotericina B lipossomal + Antimoniato de glucamina [§]	2	4	5	5	1
Média de todos os pacientes avaliados ^{//}	9	16	20	16	5,5

^{*}Y = 04x + 3 r² = 0,08

[†]Y = x + 1 r² = 0,56

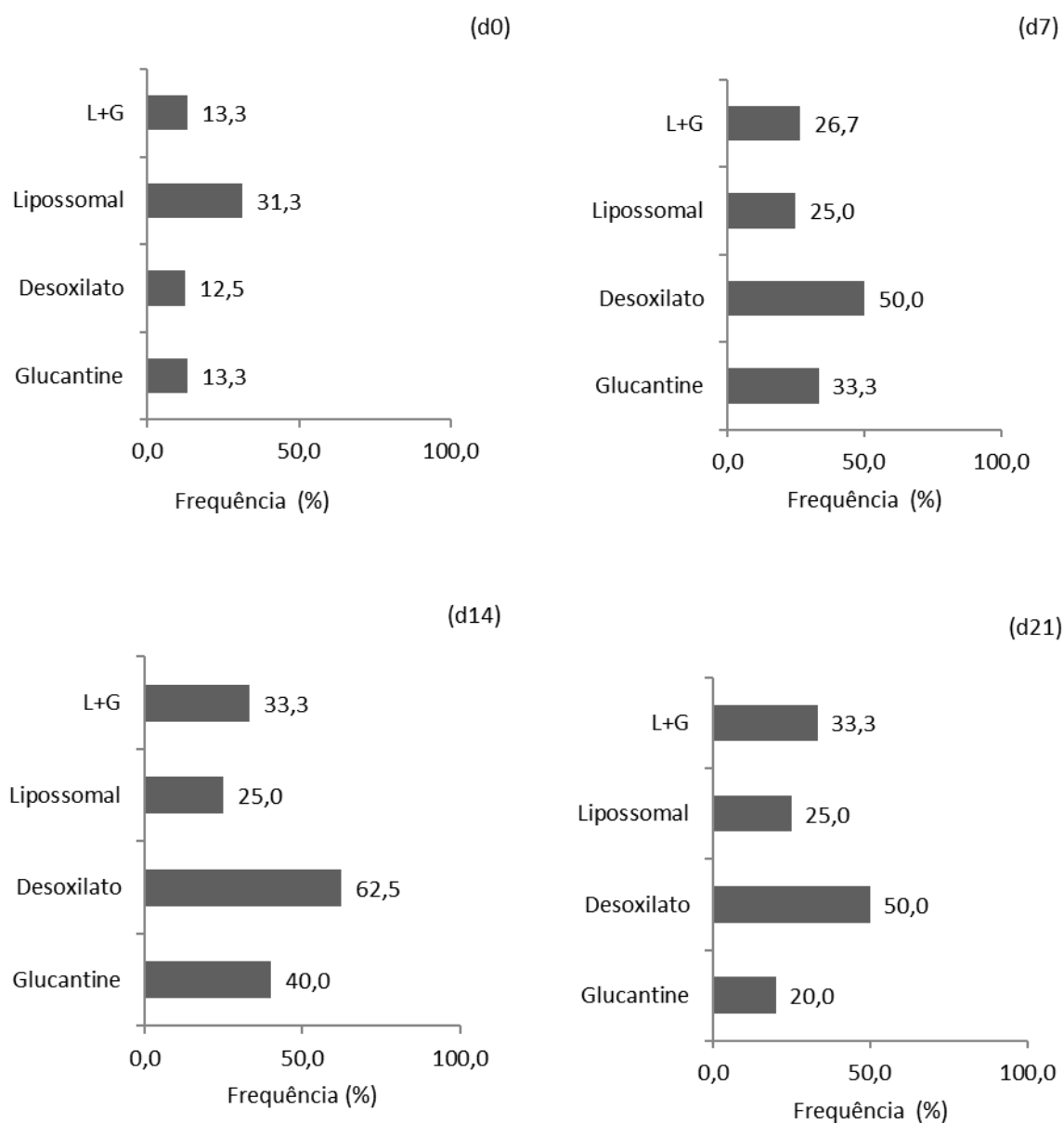
[‡]Y = 0,1x + 3,5 r² = 0,07

[§]Y = x + 1,5 r² = 0,83

^{//}Y = 5,5x + 4,0 r²=0,98

FONTE: próprio autor

Gráfico 1: Frequência de pacientes com arritmias ao longo de 21 dias relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.



FONTE: próprio autor

Quando estudamos o tipo de alteração eletrocardiográfica mais prevalente durante o tratamento proposto pelo LV Brasil presenciamos que o bloqueio de ramo direito de primeiro grau em 30,4% seguido de 22,8% de taquicardia sinusal e 16,4% de repolarização ventricular precoce dos eletrocardiogramas fora do padrão de normalidade. Para os quatro momentos avaliados, todos os pacientes apresentaram ritmo sinusal, nenhum apresentou supra ou

infradesnívelamento do segmento ST e não foram identificados distúrbios de condução AV, ou seja, pausa mais longa que dois segundos.

Os intervalos QRS ($0,78 \pm 0,01$) e PRi ($0,15 \pm 0,01$) foram normais em todos os grupos e faixas etárias. Na avaliação do intervalo QTc observou-se uma tendência de redução de 17,7 ms a cada 7 dias para todos os grupos após 21 dias de acompanhamento ($r^2 = 0,97$) (Tabela 5). Verificou-se uma taxa de redução de 10,1 ms, 28,1 ms, 25,7 ms, e 11,1 ms para até o D21 para os pacientes tratados com antimoniato de N-metil glucamina, desoxicolato de anfotericina B, Anfotericina B lipossomal e Anfotericina B lipossomal + Antimoniato de glucamina, respectivamente (Tabela 5). Não houve efeito ($p > 0,05$) de interação entre dia e intervenção terapêutica para QT.

Tabela 5. Evolução dos intervalos QTc (ms) ao longo de 21 dias e a taxa de progressão nos dias 14 e 21 relacionados aos tratamentos em pacientes com leishmaniose visceral, Sergipe, 2011-2013.

Intervenção terapêutica	Dias após início do tratamento				Taxa de progressão
	D0	D7	D14	D21	
Antimoniato de N-metil glucamina [*]	452	442	431	422	-10,1
Desoxicolato de anfotericina B [†]	467	471	427	388	-28,1
Anfotericina B lipossomal [‡]	474	461	433	398	-25,7
Anfotericina B lipossomal + Antimoniato de glucamina [§]	476	457	461	437	-11,1
Média de todos os pacientes avaliados ^{//}	467	456	439	414	-17,7

^{*}Y = - 10,1x + 452 $r^2 = 0,98$

[†]Y = - 28,1x + 470 $r^2 = 0,56$

[‡]Y = - 25,7x + 481 $r^2 = 0,78$

[§]Y = - 11,1x + 488 $r^2 = 0,89$

^{//}Y = - 17,7x + 488,35 $r^2 = 0,97$

FONTE: próprio autor

4 DISCUSSÃO

O tempo médio de internação foi de 15,4 dias, semelhante aos 11,2 dias descritos por Queiroz et al. (2004) em Fortaleza e bem inferior ao relatado por Rey et al. (2005) e Pastorino et al. (2002) de 28 e 29, respectivamente⁹⁻¹¹.

Foram obtidas, por meio de exame clínico e investigação laboratorial, informações clínicas referentes a todos os pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral. A maioria dos pacientes incluídos neste estudo apresentava quadro clínico característico da doença semelhante ao encontrado na literatura, com significativa prevalência de febre, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez cutânea e mucosa^{12, 13}.

Na avaliação laboratorial enzimática dos quatro momentos, todos dos pacientes apresentaram CK e CK-MB normais. Uma vez que estes são marcadores bioquímicos da injúria miocárdica, este achado corrobora a falta de evidências de agressões cardíacas significativas em outros exames cardiovasculares ao longo do estudo, como a ausência de supra e infranivelamento do seguimento ST nos eletrocardiogramas realizados^{14, 15}.

Observou-se que a frequência cardíaca diminui ao longo do tempo, apresentando uma tendência temporal decrescente da frequência cardíaca com taxa de progressão de -4,9 bpm para todos os grupos a cada 7 dias de tratamento, com ajuste de 94%. No entanto, sabe-se que a taquicardia é manifestação frequente em vários estados infecciosos, na febre e nas anemias, não sendo, portanto, particularidade dessa doença, na qual todas estas manifestações estão presentes¹⁶⁻¹⁸.

Para os quatro momentos avaliação, não observou-se distúrbio de condução AV, ou seja pausa mais longa que dois segundos. Tiveram ritmo sinusal, intervalos QRS e PRi normais. Quando estudamos o tipo de arritmia mais prevalente durante o tratamento proposto pelo LV Brasil presenciamos que o bloqueio de ramo direito de primeiro grau em 30,4% seguido de

22,8% de taquicardia sinusal e 16,4% de repolarização ventricular precoce dos eletrocardiogramas fora do padrão de normalidade diferente dos achados de Saldanha (2000), referiu que as principais alterações eletrocardiográficas observadas em seus pacientes foram: aumento do intervalo QTc; alteração de repolarização ventricular; alterações isquêmicas e extrasístoles bigeminadas, polimorfas e polifocais. Estas alterações, com exceção da última citada, tem sido freqüentemente descritas em associação ao tratamento com os antimoniais pentavalentes (Glucantime® ou Pentostam®)¹⁹.

O intervalo QTc diminui quando comparados com os dias consecutivos de após o início do tratamento, divergindo dos achados da literatura^{20, 21}. Outros autores identificaram prolongamento do intervalo QTc durante o tratamento de leishmaniose com metil glucamina²²⁻²⁹. Assim abre-se um novo leque para futura análise da ação do estado infeccioso e de virulência sobre a função cardíaca e seu intervalo de repolarização ventricular.

Ressalta-se que existem poucos trabalhos avaliando o comprometimento cardíaco da leishmaniose; outros focalizam a cardiotoxicidade dos antimoniais, dose e tempo dependentes, que incluem distúrbios da repolarização ventricular com ocorrência de óbitos por arritmia; e outros, ainda, comprovam efeitos cardiotóxicos menos frequente da anfotericina B comparada aos antimoniais, com arritmias e fibrilação ventricular³⁰⁻³². Presenciamos uma maior estabilidade farmacológica sobre o sistema cardiovascular quando comparamos a anfotericina B lipossomal com outros antimoniatos leishmanicida. No que recebia Anfotericina B lipossomal, onde não houve alterações de tendência a eventos de arritmia. Sugere assim, uma estabilidade maior da droga em estudo até o D14 sobre o sistema cardiovascular.

Apesar das vantagens do desenho de estudo empregado, com utilização de estratégias de alocação aleatória de intervenções e do delineamento fatorial, que permite avaliar a interação entre as quatro intervenções terapêuticas, este estudo apresenta várias limitações que precisam

ser cuidadosamente consideradas. Primeiro tamanho amostral, o qual não foi calculado para o trabalho em estudo. Segundo, acompanhamento diário da frequência cardíaca para reduzir fatores de interferência como hipertermia e anemia.

5 CONCLUSÕES

Não ocorreram sinais clínicos, eletrocardiográficos ou laboratoriais condizentes com efeitos colaterais graves cardiovasculares nos quatro esquemas terapêuticos. Entretanto, houve uma tendência de aumento de pacientes arritmias até o D14, quando se analisou todos os pacientes conjuntamente, independente da intervenção terapêutica. Nos pacientes que recebiam Anfotericina B lipossomal, não houve alterações de tendência a eventos de arritmia. Sugere assim, uma estabilidade maior da droga em estudo sobre o sistema cardiovascular. A frequência de pacientes com arritmia cardíaca pareceu ser maior nos pacientes tratados com Desoxicolato de Anfotericina B.

Apesar destas importantes limitações, este estudo tem relevância para a construção do conhecimento sobre a efetividade das intervenções em leishmaniose visceral, principalmente por ser um dos primeiros especificamente delineados para investigar repercussões cardiovasculares relacionada a doença e a intervenção terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 2019 Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis.
2. RIBEIRO, H. A. L.; MAIOLI, T. U.; de FREITAS, L. M.; TIERI, P.; CASTIGLIONE F. Modeling Immune Response to Leishmania Species Indicates Adenosine As an Important Inhibitor of Th-Cell Activation. **Front Cell Infect Microbiol**, eCollection v.7, p. 309, Jul 20, 2017. doi: 10.3389/fcimb.2017.00309. 2017.
3. DOS SANTOS, G. M.; BARRETO, M. T. S.; MONTEIRO, M. J. S. D.; SILVA, R. V. S.; JESUS, R. L. R.; SILVA, H. J. N. Aspectos epidemiológicos e clínicos da leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil. **Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR**, v. 10, n. 2, 2017.
4. CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S; HAULI, A; RIJAL, S; PEELING, RW; ALVAR, J; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control?" *Nat Rev Microbiol*, Bethesda MD v. 5, n. 11, p. 873-882, 2007.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis. **Weekly Epidemiological Record**, Online publication v. 92, n. 38, p. 557-565, 2017.
6. SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. In: Saúde. Md, editor. 2017.
7. GOMEZ, F. Mortality in Second and Third Degree Malnutrition. *The Journal of Tropical Pediatrics*, nº 2, p 77-83. 1956.
8. ANTMAN, E.M.; BRAUNWALD, E.A. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: BRAUNWALD, E.A *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8. ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, p. 1207-1232, 2008.
9. QUEIROZ, M.J.; ALVES, J.G.B.; CORREIA, J.B. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. **J Pediatr (Rio J)**, Online publication v. 80, n. 2, p. 141-6, Mar-Apr. 2004.
10. REY, L.C. *et al.* American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. **J Pediatr (Rio J)**, Online publication v. 81, n. 1, p. 73-8, Jan-Feb. 2005.
11. PASTORINO, A.C. *et al.* **Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects**. **J Pediatr (Rio J)**, Online publication v. 78, n. 2, p. 120-7, Mar-Apr. 2002.
12. BHATTACHARYA, S.K.; SUR, D.; KARBWANG, J. Childhood visceral leishmaniasis. **Indian J Med Res**, Online publication V. 123, p. 353-356, 2006.
13. OLIVEIRA, A.L; PANIAGO, AM; DORVAL, ME; OSHIRO, ET; LEAL, CR; SANCHES, M; CUNHA, RV; BOIA, MN. Emergent outbreak of visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul State. **Rev Soc Bras Med Trop**, Online publication v. 39, n. 5, p. 446-50, Sep-Oct. 2006.
14. ANTMAN, E.M.; BRAUNWALD, E.A. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: BRAUNWALD, E.A **Textbook of Cardiovascular Medicine**. 8. ed., Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 1207-1232, 2008.
15. BRAUNWALD, E. Clinical Assessment of heart failure. In: BRAUNWALD, E. **A textbook of cardiovascular medicine**. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 8. ed., p. 561-581, 2008.
16. AMATO-NETO, V.; GRYSCHKE, R.C.B; AMATO, VS; TUON, F.F. Parasitologia: uma abordagem clínica. Rio de Janeiro: **Editora Elsevier**, 2008.

17. BABA CS, MAKHARIA GK, MATHUR P, GUPRA,SD; SAMANTARAY, JC. Chronic diarrhea and malabsorption caused by *Leishmania donovani*. **Indian J Gastroenterol**. Online publication. 25:309, 2006.
18. DAHER, E. F. ; EVANGELISTA, L. F. ; JUNIOR, G. B. S. ; LIMA, R. S. A. ; ARRUDA, G. A. J. C. ; et al. Clinical Presentation and Renal Evaluation of Human Visceral Leishmaniasis (Kala-azar) : A Retrospective Study of 57 Patients in Brazil. **Braz. Journal of Infectious Diseases**. Online publication v. 12, p. 329–332, 2008.
19. SALDANHA, A.C.; ROMERO, G. A. S. ; GUERRA, C. ; MERCHAN-HAMANN,E. ; MACEDO, V. O. Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. **Rev Soc Bras Med Trop**. Online publication v. 33, n. 4, p. 383-8, jul-ago. 2000.
20. CAMANHO, L.E.M.; BARCELOS, A. M.; MAIA, M. C.; TEIXEIRA, M. A.; ASSUMPCAO, O. Q. Preditores eletrocardiográficos de síncope e de morte súbita em portadores de síndrome do QT longo congênito. **Rev SOCERJ**. Publicação online. v. 20, n. 2, p. 91-96, 2007.
21. FAGUNDES, M.L.A. ; MAIA, I. G. ; FILHO, E. S. C. ; ALVES, P. A. G. ; BOGHOSIAN, S. H. ; RIBEIRO, J. C. ; SA, R. Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito: valor preditivo da dispersão do intervalo QT para avaliação de risco arritmogênico e de morte súbita. **Arq Bras Cardiol**. Publicação online. v. 75, n. 2, p. 115-119, 2000.
22. ANTEZANA, G.M. ; ZEBALLOS, R. ; MENDONZA, C. ; LYEYRE, P. ; VALDA, L. CARDENAS, F. ; ET AL. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. **Trans R Soc Trop**. Online publication: Med Hyg, v. 86, n. 1, 31-3, Jan-Fev. 1992.
23. BARANWAL, A.K. ; MANDAL, R. N. ; SINGH,R. ; SINGHI, S. C. Sodium stibogluconate and polymorphic ventricular tachycardia. **Indian J Pediatrics**. Online publication. v. 72, n. 3, p. 269, Mar. 2005.
24. BERHE, N.; ABRAHAM, Y.; HAILU, A.; ALI, A.; MENGISTU, G; TSIGE, K; et al. Electrocardiographic findings in Ethiopians on pentavalent antimony therapy for visceral leishmaniasis. **East Afr Med J**. Online publication. v. 78, n. 11,p. 608-10, Nov., 2001.
25. GARCIA-MULLER, R. ; VALERIA, M. ; CARRASCO, H. ; FUENMAYOR, A. ; RAMIRES BENEDETTI, J. ; et al. Eletrocardiographic evaluationof the cardiotoxicity of N-methylglucamine antimonate (R glucantime). **Arch Inst Cardiol Mex**. Online publication. v. 52, n.2, p. 155-9, Mar-Apr, 1982.
26. LAWN, S.D. ; ARMSTRONG, M ; CHILTON, D. ; WHITTY, C. J. Eletrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travelers. **Trans Royal Soc Trop Med Hyg**. Online publication. v. 100, p. 264-269, 2006.
27. MATOUSSI,N.; AMEUR, H. B.; AMOR, S. B.; FITOURI, Z.; BECHER, S. B. Cardiotoxicity of n-methyl-glucamine antimoniate (Glucantime): a case report. **Ed Mal Infect**. Online publication . v. 37, suppl 3, p. S257-9, 2007.
28. SADEGHIAN, G.; ZIAEI, H.; SADEGHI, M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. **Ann Acad Med Singapore**. Online publication. v. 37, p. 916-8, 2008.
29. ZANONI, L.Z. *et al*. Antimony Containing Drug and ECG Abnormalities in Children with Visceral Leishmaniasis. **Biol Trace Elem Res**. Online publication. v. 132, n. 1-3, p. 35-40, Dec. 2009.
30. THAKUR, C.P. ; BHOWMICK, S. ; DOLFI, L. ; OLLIARO, P. Aminosidine plus sodium stibogluconate for the treatment of Indian kala-azar - a randomized dose-finding clinical trial. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. Online publication. v. 89, p. 219-223, 1995.

31. CRAVEN, P.C.; GREMILLION, D.H. Risk factors of ventricular fibrillation during rapid amphotericin B infusion. **Antimicrob Agents Chemother**. Online publication. v. 27, n. 5, p. 868-871, 1985.
32. MADDUX, M.S.; BARRIERE, S.L. A review of complications of amphotericin-B therapy: recommendations for preventions and management. **Drug Intellig Clin Pharm**. Online publication. v. 14, p. 177-181, 1980.