



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ- UFPI
PRÓ- REITORIA DE PÓS- GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS E SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E SAÚDE

MÍSIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E SUA ASSOCIAÇÃO
COM AS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM
INDIVÍDUOS COM CALAZAR**

TERESINA

2020

MÍSIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E SUA ASSOCIAÇÃO
COM AS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM
INDIVÍDUOS COM CALAZAR**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Dorcas Lamounier Costa

TERESINA

2020

Universidade Federal do Piauí
Serviço de Processamento Técnico
Biblioteca Setorial do CCS

M775a Monteiro, Mísia Joyner de Sousa Dias.
Avaliação do estado nutricional e sua associação com as apresentações clínicas e laboratoriais em indivíduos com calazar / Mísia Joyner de Sousa Dias Monteiro. -- Teresina, 2020.
143 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Dorcas Lamounier Costa.
Bibliografia

1. Leishmaniose visceral – Estado Nutricional. 2. Desnutrição. 3. Vitamina A. 4. Zinco. I. Título.

CDD 613.2

Elaborada por Fabíola Nunes Brasilino CRB 3/ 1014

MÍSIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO

**AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS COM
CALAZAR E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS APRESENTAÇÕES
CLÍNICAS E LABORATORIAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Trabalho apresentado em: 27/11/ 2020

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Dorcas Lamounier Costa (Orientadora - Presidente)

Profa. Dra. Adriana de Azevedo Paiva (Examinadora)

Profa. Dra. Regina da Silva Santos (Examinadora)

Prof. Dr. Carlos Henrique Nery Costa (Examinador Suplente)

DEDICATÓRIA

A Deus,

Àquele que sempre ilumina o meu caminho, que nunca me abandona nos momentos mais difíceis, por ter me dado saúde, sabedoria, entendimento, discernimento e perseverança. Ele alimentou a minha alma com calma e esperança durante toda essa jornada e sempre me permite eu correr atrás dos meus sonhos. A minha eterna gratidão.

Aos amores da minha vida,

Aos meus pais, **Meyre Sandra e Expedito de Passos**, pela sólida formação dada e que sempre proporciona a continuidade nos estudos até a chegada a este mestrado. Sou grata a Deus por ter sido contemplada em ter os melhores pais, que sempre me deram lições de vida, me incentivam, me compreendem, me apoiam, revelam o melhor de mim, estão ao meu lado sempre que eu preciso, pelas suas orações. Ao meu irmão **Gezer Waldano** que sempre me ajudou, apoiou e torce pela minha felicidade. Aos meus tios **Maria de Fátima, Maria do Carmo, Gilvanda, Abdias Último e Teresinha** pelas suas orações, que sempre acreditam em mim, que me apoiam e me aconselham para o meu melhor. Os meus eternos agradecimentos. Que Deus vos abençoe sempre! À minha avó, *in memory*, **Maria Felicidade**, que não está aqui ao meu lado, mas estaria muito feliz em me ver finalizando esta nova etapa da minha vida. Obrigada, Vó, por tudo! Saudades eternas.

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho:

Ao Laboratório de Leishmanioses- **LabLeish**, ao Centro de Inteligência em Agravos Tropicais, Emergentes e Negligenciados -**CIATEN** e ao Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela- **IDTNP** pela estrutura oferecida para a execução desta pesquisa e aos participantes da pesquisa pela confiança, apoio, aprendizado.

Ao programa de **Pós-Graduação em Ciências e Saúde**, pela oportunidade de desenvolver novos conhecimentos teóricos e práticos.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- CAPES**, minha gratidão pela bolsa de estudos concedida.

À minha querida orientadora **Dra. Dorcas Lamounier Costa**, pela orientação, competência, profissionalismo, pelos ensinamentos, paciência, confiança, oportunidade e generosidade em sempre compartilhar seus conhecimentos e por ser sempre uma fofa, acolhedora, meiga, carinhosa.

Ao professor **Dr. Carlos Henrique Nery Costa**, pela orientação, por ter compartilhado seus ensinamentos, experiências, conhecimentos como professor e pesquisador, por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa e por ter me ensinado como ter uma visão de mundo no campo científico.

À professora **Dra Adriana de Azevedo Paiva**, pela colaboração nas análises de laboratório e por ter me recebido de abraços abertos quando precisei de treinamento. Ao **Carlos Henrique Ribeiro Lima** que me acompanhou neste treinamento com paciência e sabedoria.

À **Dra Ingridi de Souza Sene** pela ajuda na realização das análises dos experimentos, pela apresentação dos dados preliminares da minha pesquisa na reunião científica, pela análise estatística, enfim sou grata por todos os dias que mais precisei. Ao **Dr Vladimir Costa Silva** pela ajuda na realização das análises dos experimentos, pela confiança, atenção e por me encorajar em aprender.

À **Dra Kyria Jayanne Clímaco Cruz**, **Dra Ana Raquel Soares de Oliveira** e à professora **Dra Dilina do Nascimento Marreiro** que me receberam em seus laboratórios, pelo ensinamento, atenção na realização para a preparação do processo de dosagem de Zinco. Ao professor **Dr. Amilton Paulo Raposo Costa**, que me disponibilizou seu laboratório para armazenar as amostras no freezer -80°C , no departamento de Morfofisiologia Veterinária/CCA.

Aos colaboradores da Universidade de São Paulo, **Dra Patrícia Helen de Carvalho Rondó** e **Dra Liania Alves Luzia**, pela contribuição inestimável na realização das análises da vitamina A; e ao **Dr Gilberto Simeone Henriques**, colaborador da Universidade Federal de Minas Gerais, por ter conduzido as análises do zinco. Obrigada pela atenção e por todo apoio.

À **Dra Regina da Silva Santos**, que aceitou participar como membro examinador e contribuir para o aprimoramento desta dissertação. É uma honra ter você comigo.

À secretária do mestrado, **Edilene Oliveira Soares**, pela acolhida, pelo apoio, pela atenção e pela solução dada aos inúmeros problemas burocráticos e ao revisor gramatical, **Maria do Socorro de Andrade Gomes Silva** que contribuiu para a redação deste trabalho.

Às minhas companheiras diárias: **Viviane da Silva Carvalho, Rebeca Deolindo Mavignier, Jossuely Rocha Mendes, Michelle Maria Ferreira Lopes, Emille Andrade Sousa, Lydia Raquel Nunes de França, Kátia Silene Sousa Carvalho, Amanda Miranda da Silva, Amanda de Andrade Gomes Silva, Layana Pachêco de Araújo Albuquerque e Lúndia Kalliana da Costa Araújo Alves Carvalho** que tornaram o Laboratório a minha segunda casa, onde eu compartilhava alegria, tristeza, aprendizados. Sou grata e feliz por Deus ter me aproximado de vocês, pessoas amigas, companheiras em minha vida. À minha amiga, **Renata Vieira de Sousa Silva**, que Deus me permitiu conhecê-la no nosso primeiro dia de aula. Com ela eu aprendi muita coisa, esteve sempre ao meu lado nos momentos que mais precisei, pelo incentivo, apoio, companheirismo, conselhos, por sempre acreditar em mim, pela ajuda nos experimentos.

À minha amiga, companheira, mestre, pesquisadora de todo o início da execução da pesquisa, **Maria Nauside Pessoa da Silva**, grata por Deus ter lhe enviado como companheira durante toda a realização do trabalho, além disso obrigada pela confiança em ter sido Colaboradora do seu Doutorado, pelo aprendizado, pelos conhecimentos durante essa convivência de quase três anos. Que Deus te abençoe sempre! À **Ana Tércila Alves de Almeida**, por toda contribuição durante o período de coleta de dados, no auxílio durante o processamento dos experimentos no laboratório.

Ao senhor **José Mendes de Sousa**, supervisor do SAME, que sempre que precisei ter acesso aos prontuários ele estava disposto a me ajudar.

Às professoras **Dra Débora Cavalcante Braz** e **Dra Gilmara Péres Rodrigues; Victor Alves de Oliveira** e **Maria de Fátima Sousa Barros Vilarinho**, pessoas especiais, pela ajuda, confiança, incentivo, atenção e apoio, vocês estarão sempre em meu coração.

É impossível agradecer a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para esta conquista. A minha eterna gratidão a todos! Que Deus abençoe cada um!

Confio em tua Palavra quando o Senhor disse: “Posso todas as coisas naquele que me fortalece. Todavia, fizestes bem em tomar parte na minha aflição”.

Filipenses 4:13-14

MONTEIRO, Mísia Joyner de Sousa Dias. Avaliação do estado nutricional de indivíduos com calazar e sua associação com as apresentações clínicas e laboratoriais. Dissertação (Mestrado em Ciências e Saúde) – Universidade Federal do Piauí- UFPI, Teresina, 2020.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O calazar nas Américas é causado pelo protozoário *Leishmania infantum* transmitido pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas do gênero *Lutzomyia*. A literatura tem evidenciado que pessoas com calazar apresentam desnutrição proteico-calórica e deficiência de micronutrientes, mas não está esclarecido se a desnutrição seria um fator de risco para a aquisição da infecção, se seria consequência do processo consumptivo prolongado e se estaria associada ao prognóstico. **OBJETIVO:** Avaliar o estado nutricional de pessoas com calazar e correlacionar esses achados com a apresentação clínica e laboratorial da doença e com os níveis de zinco e de retinol. **METODOLOGIA:** Estudo transversal com 139 pessoas admitidas no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela com sintomas sugestivos de calazar e com diagnóstico laboratorial. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade acima de seis meses. A classificação do estado nutricional foi pelos softwares Anthro e Anthro Plus (WHO) para crianças e adolescentes e, em adultos seguiu as recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Brasil. A antropometria seguiu o protocolo do Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações-USP. O cálculo da área de gordura do braço e da porcentagem de gordura foram calculadas e a análise estatística foi realizada pelo programa Stata/IC. **RESULTADOS:** Os sinais e sintomas de calazar mais frequentes foram febre, palidez, apatia, aumento do volume abdominal. Três quartos dos participantes eram do sexo masculino e 12% tinham infecção pelo HIV. Anemia, leucopenia ou plaquetopenia foram encontrados em 133 (95,7%) dos participantes. O percentual de peso perdido durante a doença foi maior em adultos. A prevalência de desnutrição variou com a idade e com os parâmetros nutricionais utilizados e foi mais frequente em adultos acima de 20 anos de idade ($p > 0,001$). O IMC/idade, o percentual de gordura calculado pela área adiposa do braço e o percentual de gordura calculado pela fórmula de Siri associaram-se significativamente à probabilidade de morte acima de 0,10, à presença de HIV, à hepatomegalia, à esplenomegalia, ao número de leucócitos e de linfócitos, à creatinina séria e ao retinol plasmático. Os níveis séricos de vitamina A (VitA) foram significativamente maiores em homens em relação às mulheres adultas ($p = 0,02$). Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis de VitA em pessoas com HIV ou sem HIV ($p = 0,71$) e não houve associação com o óbito ($p = 0,13$). O zinco plasmático estava reduzido em todos os participantes, mas não houve associação deste mineral com as variáveis de desfecho. O zinco eritrocitário esteve estatisticamente associado à

ureia sérica ($\rho = -0,24$; $p = 0,02$), mas não se associou às demais variáveis clínicas, laboratoriais, demográficas, de moradia e saneamento. CONCLUSÃO: A desnutrição presente em pessoas com calazar é mais prevalente em adultos e idosos e associa-se à gravidade da doença em todas as idades. Os níveis de VitA e de zinco estão significativamente reduzidos em indivíduos com calazar. A deficiência de VitA associou-se à desnutrição e à gravidade da doença. Os níveis plasmático e eritrocitário de zinco estão reduzidos na totalidade das pessoas com calazar, mas não se associou à gravidade ou ao risco de morte.

Palavras-chave: calazar, leishmaniose visceral, desnutrição, vitamina A, zinco

MONTEIRO, Mísia Joyner de Sousa Dias. Assessment of the nutritional status of individuals with kala azar and its association with clinical and laboratory presentations. Dissertação (Mestrado em Ciências e Saúde) – Universidade Federal do Piauí- UFPI, Teresina, 2020.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Kala-azar (KA) in the Americas is caused by the protozoan *Leishmania infantum* transmitted by the bite of infected female sandflies of the genus *Lutzomyia*. The literature has shown that protein-calorie malnutrition and micronutrient deficiency, are frequent in people with KA, but it is not clear whether malnutrition would be a risk factor for the acquisition of the infection, if it would be a consequence of the prolonged consumption process and if it would be associated with the prognosis. **OBJECTIVE:** To assess the nutritional status of people with KA and to correlate these findings with the clinical and laboratory presentation of the disease and with the levels of zinc and retinol. **METHODOLOGY:** Cross-sectional study with 139 people admitted to the Institute of Tropical Diseases Natan Portela with symptoms suggestive of kala azar and with confirmatory laboratory diagnosis. Individuals of both sexes aged over six months were included. The classification of nutritional status for children and adolescents was softwares Anthro and Anthro Plus (WHO) and adults followed the recommendations of the World Health Organization and the Food and Nutrition Surveillance System in Brazil. Anthropometry followed the protocol of the Laboratory of Nutritional Assessment of Populations - USP. The calculation of the muscular area and the fat area of the arm and the percentage of fat were made using the formulas of Siri. Statistical analysis was performed by the programs Stata / IC. **RESULTS:** The most frequent signs and symptoms of kala azar were fever, pallor, apathy, increased abdominal volume. Three quarters of the participants were male and 12% had HIV infection. Anemia, leukopenia, or thrombocytopenia were found in 133 (95.7%) of the participants. The percentage of weight lost during the disease was higher in adults. The prevalence of malnutrition varied with age and with the nutritional parameters used and was more frequent in adults over 20 years of age ($p > 0.001$). BMI / age, the fat percentage (calculated by the adipose area of the arm or by the Siri formula) were significantly associated with the probability of death above 0.10, the presence of HIV, hepatomegaly, splenomegaly, the number of leukocytes and lymphocytes, serious creatinine, and plasma retinol. Serum vitamin A (VitA) levels were significantly higher in men compared to adult women ($p = 0.02$). There was no statistically significant difference in VitA levels in people with HIV or without HIV ($p = 0.71$) and there was also no association with death ($p = 0.13$). Plasma zinc was reduced in all participants, but there was no association of this mineral with the outcome variables. Erythrocyte zinc was statistically associated with serum urea ($r =$

-0.24; $p = 0.02$), but it was not associated with other clinical, laboratory, demographic, housing and sanitation variables. CONCLUSION: Malnutrition in people with KA is more prevalent in adults and the elderly and is associated with the severity of the disease at all ages. VitA and zinc levels are significantly reduced in individuals with KA. VitA deficiency was associated with malnutrition and the severity of the disease. Plasma and erythrocyte levels of zinc are reduced in all people with KA, but it was not associated with severity or risk of death.

Keywords: kala-azar, visceral leishmaniasis, malnutrition, vitamin A, zinc

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Ácido retinóico
CB	Circunferência do braço
DCSE	Dobra cutânea subescapular
DCT	Dobra cutânea tricípital
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
DVitA	Deficiência de vitamina A
DZn	Deficiência de zinco
DPE	Desnutrição proteico energética
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus)
IDTNP	Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela
IMC	Índice de Massa Corporal
LC	Leishmaniose cutânea
LV	Leishmaniose visceral
LMC	Leishmaniose mucocutânea
qPCR	PCR quantitativa (Quantitative PCR)
PCR	Reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction)
SANPE	Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TAE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste de diagnóstico rápido
UFPI	Universidade Federal do Piauí
VitA	Vitamina A
OMS/ WHO	Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)
Zn	Zinco

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos participantes com calazar que compõem o estudo. (Continua)	56
Tabela 2 - População de estudo estratificada por idade.....	57
Tabela 3 - Manifestações clínicas de pessoas com calazar. (Continua)	58
Tabela 4 - Apresentação clínica e laboratorial identificadas em indivíduos com calazar. (Continua).....	59
Tabela 5 - Características da moradia e do saneamento básico nas residências dos participantes do estudo. (Continua).....	60
Tabela 6 - Avaliação nutricional por meio do peso e estatura de crianças com calazar do nascimento aos 5 anos de idade. (Continua).....	61
Tabela 7 - Avaliação nutricional de crianças com calazar de 5 anos a 10 anos de idade. (Continua).....	64
Tabela 8 - Avaliação nutricional de adolescentes com calazar de 10 anos a < 20 anos de idade.	66
Tabela 9 - Avaliação do estado nutricional de adultos com calazar de 20 a < 60 anos de idade.	67
Tabela 10 - Estado nutricional de pessoas com calazar \geq 60 anos de idade.....	67
Tabela 11 - Percentual de peso perdido dos indivíduos com calazar desde o início dos sintomas até à internação de acordo com a idade.	68
Tabela 12 - Classificação percentilar para a circunferência braquial, dobra cutânea tricipital e subescapular em todos os participantes do estudo.....	68
Tabela 13 - Características gerais, medidas antropométricas e composição corporal de 139 indivíduos com calazar.	69
Tabela 14 - Avaliação do diagnóstico nutricional com interpretação unificada nas diversas faixas de idade de acordo com o IMC. (Continua).....	69
Tabela 15 - Correlação entre IMC, porcentagem de gordura corporal avaliada pela porcentagem da área adiposa do braço e fórmula de Siri com os escores Z da circunferência braquial, dobra cutânea tricipital, área muscular do braço e área adiposa do braço.	70
Tabela 16 - Correlação (r) do estado nutricional avaliado pelo IMC para a idade, pela mediana do IMC, área muscular do braço e porcentagem de gordura calculada pela área adiposa do braço (%GAAB) com as variáveis do desfecho da doença.....	71
Tabela 17 - Comparação do nível médio de vitamina A e associação entre deficiência de vitamina A entre grupos de variáveis clínicas e laboratoriais. (Continua).....	72

Tabela 18 - Níveis séricos de vitamina A de acordo com a faixa etária em anos em pessoas com calazar.....	73
Tabela 19 - Estado de suficiência de vitamina A de acordo com o sexo e a idade encontrado nos participantes com calazar. (Continuação).....	73
Tabela 20 - Estado de suficiência de vitamina A de acordo com o sexo e a idade encontrado nos participantes com calazar.....	74
Tabela 21 - Média dos níveis de zinco eritrocitário e plasmático de acordo com a idade dos participantes com calazar.....	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Índices antropométricos e demais parâmetros adotados para a vigilância nutricional, segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde.	48
Quadro 2 - Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN.....	49
Quadro 3 - Classificação do estado nutricional de crianças de 5 a 10 anos para cada índice antropométrico, segundo as recomendações do SISVAN.....	49
Quadro 4 - Classificação do estado nutricional de adolescentes, segundo as recomendações do SISVAN.....	50
Quadro 5 - Classificação do estado nutricional de adultos ≥ 20 anos e < 60 anos de acordo com o IMC, segundo as recomendações do SISVAN.....	51
Quadro 6 - Classificação do estado nutricional de adultos ≥ 60 anos de acordo com o IMC, segundo as recomendações do SISVAN.	51
Quadro 7 - Avaliação do diagnóstico nutricional com interpretação unificada nas diversas faixas de idade de acordo com o IMC.	52
Quadro 8 - Classificação do grau de suficiência de Vitamina A	54

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Distribuição por idade e sexo de 139 participantes com calazar. Teresina, 2020 ..56
- Figura 2** - Gráficos de avaliação nutricional (peso/idade, estatura/idade, IMC/idade e peso/estatura) de 51 crianças com calazar menor ou igual a cinco anos de idade. Teresina, 2020. (continua).....62
- Figura 3**- Gráficos de avaliação nutricional de acordo com a circunferência braquial e as pregas cutâneas (Prega tricipital e prega subescapular) de 51 crianças com calazar com cinco anos de idade ou menos. Teresina, 2020.63
- Figura 4** - Gráficos de avaliação nutricional de 64 crianças com calazar com mais de cinco anos de idade e adolescentes. Teresina, 2020.....65

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL	23
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	24
3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CALAZAR	24
3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	25
3.2.1 Diagnóstico Sorológicos e Imunológicos	27
3.2.1.1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay- ELISA.....	27
3.2.1.2 Testes Imunocromatográficos.....	27
3.2.2 Diagnóstico Molecular.....	28
3.2.3 Diagnóstico Parasitológico	29
3.2.3.1 Exame Microscópico Direto	29
3.2.3.2 Isolamento em meio de Cultura (<i>in vitro</i>).....	30
3.3 DESNUTRIÇÃO	30
3.4 CALAZAR E DESNUTRIÇÃO PROTEICA ENERGÉTICA (DPE)	33
3.5 DESNUTRIÇÃO E SISTEMA IMUNE	36
3.6 MICRONUTRIENTES, IMUNIDADE E INFECÇÃO	37
3.6.1 Vitamina A.....	38
3.6.2 Zinco	40
4 METODOLOGIA.....	42
4.1 TIPO DE ESTUDO	42
4.2 POPULAÇÃO FONTE	42
4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	42
4.3.1 Definição de caso de calazar.....	42
4.3.2 Critérios de inclusão	42
4.3.3 Critérios de exclusão.....	43
4.3.4 Amostra populacional	43
4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	43

4.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	44
4.5.1 Indicadores diretos utilizados no estudo: procedimentos de obtenção das medidas e padrões de referência para a classificação nutricional	45
4.5.1.1 Peso e Comprimento/ Altura	45
4.5.1.2 Circunferência do braço.....	46
4.5.1.3 Dobra cutânea tricipital (DCT).....	47
4.5.1.4 Dobra cutânea subescapular (DCSE).....	47
4.5.2 Indicadores indiretos utilizados no estudo: procedimentos de obtenção das medidas e padrões de referência para a classificação nutricional.....	47
4.5.2.1 Classificação do Estado Nutricional pelo Índice de massa corpórea.....	47
4.6 ANÁLISE DA PROBABILIDADE DE MORTE	53
4.7 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE RETINOL SÉRICO	53
4.8 AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO BIOQUÍMICO DE ZINCO	54
4.9 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICO	55
4.9.1 Procedimentos gerais	55
5 RESULTADOS	56
5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA.....	56
5.2 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL.....	61
5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITA COM AS VARIÁVEIS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E NUTRICIONAIS EM INDIVÍDUOS COM CALAZAR.	72
5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE ZINCO E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E NUTRICIONAIS DE INDIVÍDUOS COM CALAZAR.	74
6 DISCUSSÃO	76
7 CONCLUSÃO.....	84
REFERÊNCIAS	85
ANEXOS	109
Anexo A – Procedimento Operacional (POP) para as Medidas Antropométricas- Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações (LANPOP)	110
Anexo B – Tabela Percentilar para Circunferência do Braço.....	114
Anexo C – Tabela Percentilar para Dobra Cutânea Tricipital	115

Anexo D – Tabela Percentilar para Dobra Cutânea Subescapular	116
APÊNDICES	117
Apêndice A- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas.....	118
Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participantes com menos de 18 anos e Incapazes de decidir	121
Apêndice C- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Participantes entre 6 e 11 anos de idade.....	125
Apêndice E- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	131
Apêndice F – Questionários.....	134

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças zoonóticas, porém não contagiosas, transmitidas por vetores e são consideradas como um problema de saúde pública nas Américas. Seu complexo ciclo biológico inclui diferentes espécies de parasitas, reservatórios e vetores, que causam um conjunto de síndromes clínicas no ser humano infectado que podem comprometer a pele, as mucosas e as vísceras. Elas se apresentam com alta magnitude e ampla distribuição sendo que, a maioria dos casos ocorre na África, Ásia e América Latina. Além disso, os principais fatores de risco, resultado de processos sociais, econômicos e ambientais locais, aumentam bastante o número da população em risco de infecção (OPAS/OMS, 2019). Essa doença ainda está associada ao difícil acesso aos serviços de saúde, aos movimentos migratórios, às condições de moradia (WHO/PAHO, 2019). Alguns autores, justificam esses fatores, em decorrência ao processo de urbanização, da migração das pessoas da área rural para o ambiente urbano, no qual esses indivíduos residiam próximos de áreas de florestas, status socioeconômicos este, que fez com que contribuísse para uma maior incidência em humanos e maior infecção canina antes e durante a epidemia humana (WERNECK *et al.*, 2002, 2007).

Nas Américas, a leishmaniose está presente em 18 países, e a forma clínica mais comum é a leishmaniose cutânea (LC), enquanto a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, é a forma mais grave e frequentemente fatal se não for tratada. Além disso, a mucosa / muco-cutânea (LMC) tem uma progressão crônica que pode levar a deformidades e efeitos a longo prazo (WHO, 2019).

A leishmaniose cutânea no Velho Mundo (Hemisfério Oriental), têm agentes etiológicos que incluem *Leishmania tropica*, *L. major* e *L. aethiopica*, bem como *L. infantum* e *L. donovani*. As principais espécies do Novo Mundo (Hemisfério Ocidental) estão no complexo de espécies de *L. mexicana* (*L. mexicana*, *L. amazonensis* e *L. venezuelensis*) ou no subgênero *Viannia* (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V.] guyanensis*, *L. [V.] panamensis* e *L. [V.] peruviana*); *L. infantum* / *L. chagasi* também causa leishmaniose cutânea no Novo Mundo. Em geral, a leishmaniose cutânea causa lesões de pele, que podem persistir por meses, até mesmo por anos. As lesões cutâneas geralmente se desenvolvem após várias semanas ou meses posteriormente a exposição, mas ocasionalmente aparecem depois de anos (por exemplo, no contexto de trauma ou imunossupressão). As lesões tipicamente evoluem de pápulas, para placas nodulares e para lesões ulcerativas, com borda elevada e depressão central, que pode ser coberta por crostas; ademais, algumas lesões persistem como nódulos. Em regra, as lesões são indolores, mas podem ser dolorosas em algumas situações,

especialmente se as lesões ulcerativas forem infectadas por bactérias ou se estiverem próximas a uma articulação e, o processo de cicatrização normalmente resulta em cicatrizes atróficas (CDC, 2018).

A leishmaniose mucosa refere-se tradicionalmente a uma seqüela metastática da infecção cutânea do Novo Mundo, que resulta da disseminação de parasitas da pele para a mucosa naso-orofaríngea. É causada por espécies do subgênero *Viannia* (especialmente *L. [V.] braziliensis*, mas também *L. [V.] panamensis* e às vezes *L. [V.] guyanensis*); também pode ser causado por *Leishmania amazonensis*. O tratamento sistêmico adequado da leishmaniose cutânea causada por essas espécies, pode reduzir o risco de doença da mucosa, permanecendo algum risco. As manifestações iniciais geralmente são persistentes, sintomas nasais incomuns (como congestão ou sangramento), embora os sintomas orais ou faríngeos ocasionalmente sejam notados primeiro. Se não tratada, a doença pode progredir para destruição ulcerativa da mucosa naso-orofaríngea (como perfuração do septo nasal) (CDC, 2018).

A LV abrange um amplo espectro de gravidade e manifestações. Embora o período de incubação geralmente varie de semanas a meses, a sintomatologia pode ter início anos ou décadas após a exposição primária. Os agentes causadores da LV são membros do complexo *Leishmania donovani* classificados em quatro espécies: *Leishmania archibaldi*, *L. chagasi*, *L. donovani* e *L. infantum*, diferenciada por seus vetores, hospedeiros reservatórios e em patologia (LAINSON *et al.*, 1987). A doença afeta os órgãos internos, principalmente baço, fígado e medula óssea. As manifestações clínicas da infecção dessa patologia incluem febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, anemia, leucopenia, linfonomegalia, níveis elevados de proteína total e baixos níveis de albumina (CDC, 2018).

Dos 200 países e territórios que se reportam à OMS, 97 países e territórios são endêmicos para leishmaniose. Isso inclui 65 países endêmicos para calazar e LC, 10 países endêmicos apenas para calazar e 22 países endêmicos para LC. Em 2016, 58 países endêmicos de calazar (77%) e 64 países endêmicos da LC (74%) forneceram dados para a vigilância global. Mais de 90% dos casos globais de calazar foram relatados em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO/OPAS, 2019).

Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de calazar ocorram em todo o mundo a cada ano, dos quais apenas 25 a 45% são relatados à OMS. Em 2017, mais de 95% dos novos casos relatados à OMS ocorreram em 10 países: Bangladesh, Brasil, China, Etiópia, Índia, Quênia, Nepal, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO/OPAS, 2019).

O calazar nas Américas é causado pelo protozoário *Leishmania infantum*, transmitido pela picada de flebotômíneos fêmeas infectadas do gênero *Lutzomyia*. Clinicamente, a doença manifesta-se com febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia na maioria das pessoas. Se não for diagnosticada e tratada, a doença é quase invariavelmente letal. Os fatores associados ao maior risco de morte destacam-se a anemia, distúrbios da coagulação, icterícia, edema, infecção bacteriana e coinfeção com HIV (COSTA *et al.*, 2016; MADALOSSO *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2013). Metade das pessoas afetadas pelo calazar são crianças com menos de cinco anos de idade e a doença é quase sempre fatal se não for tratada (ALVAR *et al.*, 2012). Na Etiópia foi descrito que 85% dos casos de calazar ocorre em crianças (MULLER, HAIL, CHOI, 2008). Estudos têm demonstrado que a elevada susceptibilidade de infecção, nesse grupo de idade pode ser explicada pela imaturidade imunológica, associado à DPE, comum em áreas endêmicas de calazar (BADARÓ *et al.*, 1986; MARZOCHI; MARZOCHI, 1994).

A desnutrição proteico energética (DPE) parece ser importante para determinar a progressão da infecção (BADARO *et al.*, 1986; CELF *et al.*, 1987; ANSTEAD *et al.*, 2001) e da letalidade do calazar (COLLIN *et al.*, 2004). Contudo, não está claro se a desnutrição seria um fator de risco para a aquisição da infecção ou se seria consequência do processo consumptivo prolongado.

A desnutrição é um dos mais poderosos acionadores de imunossupressão. Muitas deficiências de imunidade foram identificadas em pessoas com desnutrição moderada a grave, mas com a imunidade mediada por células pode ser particularmente comprometida (HUGHES; KELLY, 2006). Enquanto Badaró *et al.* (1986) evidenciaram que crianças malnutridas com infecção assintomática estavam em maior risco de desenvolver calazar, Evans *et al.* (1992) não confirmaram este achado. Além disso, Seaman, Mercer e Sondorp (1996) e Collin *et al.* (2004) demonstraram que a desnutrição está fortemente associada com a mortalidade nos indivíduos com calazar.

No estudo de Zacarias *et al.* (2017) verificaram que as crianças com desnutrição aguda, de moderada a grave, tiveram carga parasitária maior que aqueles que estavam mais bem nutridos. Embora tenham sido identificadas relações temporais óbvias de idade, gênero e status de HIV com a carga de parasitas de *L. infantum*, a associação entre desnutrição e carga de parasitas foi menos clara, já que a desnutrição em pessoas com calazar é aguda e induzida pela doença. Além disso, como a caquexia pode ser induzida por TNF- α e outras citocinas inflamatórias (PATEL, PATEL, 2016), essas manifestações fazem parte da inflamação sistêmica observada em indivíduos com calazar grave (COSTA *et al.*, 2013).

As deficiências seletivas ou combinadas de micronutrientes ou oligoelementos podem contribuir para a exacerbação e recuperação tardia de doenças infecciosas e doenças crônicas (TULCHINSKY, 2010; TAYLOR, HIGGS, 2000). Nesse contexto pode-se destacar a relevância do zinco no bom funcionamento de todo o sistema imunológico, uma vez demonstrado em alguns estudos que os baixos níveis desse mineral em doenças parasitárias comprometem o sistema imune (MISHRA, CARPENTER, SINGH, 2009). No estudo de Mishra, Carpenter e Singh (2009) foi relatado que os níveis séricos de zinco foram significativamente baixos nos portadores com calazar que nos controles não endêmicos, e ainda, que foram encontrados níveis reduzidos de zinco nos controles endêmicos em comparação aos controles não endêmicos de calazar. Lal *et al.* (2013) demonstraram que o nível de zinco foi diminuído em pessoas com calazar agudo e crônico em comparação aos controles, ainda assim, houve indicação significativa de uma tendência mais decrescente dos níveis de zinco à medida que a doença se torna crônica. Já o estudo de Carbone *et al.* (2018) descreveu que as crianças com calazar não apresentaram níveis reduzidos de zinco plasmático, antes da suplementação, comparada às crianças saudáveis.

Sabe-se que infecções crônicas empobrecem lentamente o retinol sérico, o que leva a uma imunidade reduzida e a uma suscetibilidade aumentada a outras infecções, como virais, bacterianas ou fúngicas, em uma relação cíclica pouco compreendida, que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de LV (CANTORNA *et al.*, 1996; THURNHAM *et al.*, 2003). O estudo de Maciel *et al.* (2008) demonstrou que os níveis séricos de vitamina A (VitA) foi significativamente menor no grupo das crianças com calazar. No estudo de Luz, Succi e Torres (2001) foi observado que a média do nível sérico de retinol foi menor nas pessoas portadoras de calazar comparado ao grupo controle. Já no estudo de Maciel *et al.* (2014) foi relatado que a mediana dos níveis de VitA foi significativamente menor em crianças com calazar sintomática em comparação ao grupo controle. Embora, tenha pesquisas relacionadas a deficiência de VitA em pessoas com calazar, ainda é pouco estudado sobre o papel de micronutrientes no calazar.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional e sua associação com as apresentações clínicas e laboratoriais em indivíduos com calazar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar diagnóstico nutricional em pessoas com calazar, a partir de medidas antropométricas: peso, estatura/altura, circunferência do braço e dobras cutâneas;
- Correlacionar o estado nutricional aos fatores associados à gravidade da doença como idade, sexo, presença de infecções e sangramentos, alterações laboratoriais;
- Correlacionar o estado nutricional (por meio do Índice de Massa Corporal) com a probabilidade de morte;
- Avaliar as condições sanitárias e correlacionar com o estado nutricional;
- Correlacionar o estado nutricional (por meio do Índice de Massa Corporal) com os níveis de vitamina A e de zinco;
- Correlacionar os níveis de vitamina A e de zinco com a apresentação clínica da doença.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DO CALAZAR

As doenças tropicais negligenciadas são um grupo diversificado de doenças transmissíveis que prevalecem em condições tropicais e subtropicais em 149 países - afetam mais de um bilhão de pessoas e custam bilhões de dólares a economias em desenvolvimento por ano. Populações vivendo na pobreza, sem saneamento adequado; em contato próximo com vetores infecciosos, animais domésticos e gado são os mais afetados (WHO, 2019).

As leishmanioses são doenças de transmissão vetorial e integram o grupo de doenças infecciosas negligenciadas, uma vez que ocorrem nos países mais pobres e atingem as populações mais vulneráveis e com difícil acesso aos serviços de saúde. Apresentam uma ampla distribuição global e a maioria dos casos ocorrem na África, Ásia e Américas. Nas Américas, as leishmanioses estão presentes em 18 países e a forma clínica mais comum é a leishmaniose cutânea, enquanto o calazar é a forma mais grave e quase sempre fatal, se não tratado. A leishmaniose mucosa ou muco-cutânea possui uma evolução crônica podendo causar deformidades e sequelas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2019).

As epidemias recorrentes de calazar na África Oriental (Etiópia, Quênia, Sudão do Sul e Sudão) causaram alta morbidade e mortalidade nas comunidades afetadas. Foi relatado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que, em 2014 mais de 90% dos novos casos notificados à OMS ocorreram em seis países: Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. No Brasil, foram registrados 53.715 casos de calazar entre os períodos de 2001 a 2017, sendo que os estados que apresentaram uma alta incidência foram: Tocantins (16,51/1000 habitantes); Maranhão (11,80/ 1000 habitantes); Piauí (8,08/ 1000 habitantes); Roraima (6,70/ 1000 habitantes); Pará (5,99/ 1000 habitantes); Mato Grosso do Sul (5,25/ 1000 habitantes); Ceará (3,94/ 1000 habitantes); Minas Gerais (3,75/ habitantes) (AZEVEDO, LORENZ, CHIARAVALLI-NETO, 2019). Portanto, alguns estudos demonstram que esses focos de calazar geralmente estão relacionados a áreas de expansão, onde as interfaces rural-urbanas são ocupadas por populações de baixa renda e que carecem de baixa infraestrutura adequada (COSTA, PEREIRA, ARAÚJO, 1990).

No Novo Mundo, o calazar é uma doença de caráter zoonótico, que tem como agente etiológico a *L. infantum* e seus padrões epidemiológicos se assemelham aos encontrados na Bacia do Mediterrâneo. Dentre os principais fatores de risco do calazar são os fatores

socioeconômicos, migração populacional, mudanças ambientais, desnutrição e alterações climáticas (WHO, 2017).

Nas Américas, o calazar é endêmico em 12 países e no período de 2001-2018 foram registrados 63.331 casos novos, resultando em uma média de 3.518 casos por ano. Cerca de 97% (3.466) dos casos foram reportados pelo Brasil, e os demais casos por, Argentina, Colômbia, El Salvador, Guatemala, Honduras, Paraguai e Venezuela estão entre aqueles com maiores registros de casos. Por outro lado, Colômbia e Venezuela seguem com transmissão estável ou controlada, mesmo que seja possível ver um incremento dos casos da Venezuela desde 2013. Na Argentina e no Paraguai, apesar da redução de casos, o calazar segue expandindo para áreas anteriormente sem transmissão. Os países centro-americanos, atualmente classificados como de transmissão esporádica, como por exemplo Honduras e Guatemala, seguem com transmissão ativa com o passar dos anos, com uma tendência crescente em número de casos. Em 2018, foi registrado o primeiro caso de calazar humano no Uruguai, mudando a classificação do país para transmissão esporádica (OPAS/ OMS, 2019).

No ano de 2018, foram registrados 3.562 novos casos de calazar, apresentando uma diminuição de cerca de 16% dos casos reportados nas Américas, em comparação a 2017. A redução ocorreu no Brasil, Colômbia, Argentina e Paraguai, porém, El Salvador, Guatemala e Venezuela tiveram um aumento dos casos. Os casos foram registrados em 9 países, distribuídos em 48 unidades do primeiro nível administrativo subnacional e 974 unidades do segundo nível. A incidência de calazar nas Américas foi de 4,8 e 0,62 casos por 100.000 habitantes, considerando respectivamente, a população de áreas de transmissão e a população total dos países com ocorrência de casos de calazar (OPAS/ OMS, 2019).

3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O calazar pode apresentar uma evolução aguda, subaguda ou crônica sendo que, àquela aparece com mais frequência em crianças menores de 2 anos de idade, se manifestando por febre alta grave e contínua, crescimento moderado do baço, levando à morte em 3 a 4 meses. O calazar subagudo dura entre 6 e 18 meses; as pessoas apresentam febre persistente, esplenomegalia progressiva, anemia, caquexia e, às vezes, diarreia e bronquite. O curso clínico do calazar pode ser modificado pelo aparecimento de infecções oportunistas e alguns indivíduos podem apresentar curso crônico, com duração de vários meses ou alguns anos, intercalado com períodos de recuperação quase completa; durante esses períodos de cura

aparente, a esplenomegalia é mantida (ALENCAR, ARAGÃO, 1955; DEBONO, 1946; PEDROSA, 2017).

O curso clínico pode ser dividido em quatro períodos para compreensão didática: período de incubação, período de início ou invasão, período de estado e período final. Apesar da imprecisão entre eles, é considerado um modo melhor de compreender em um longo período de observação (CHANG, 1990).

O período de incubação é difícil de caracterizar, pois o momento da infecção quase sempre é desconhecido, visto que o período de incubação é muito variável. Geralmente, são aceitos limites entre três e seis meses de incubação (PEDROSA *et al.*, 2013).

O período inicial é marcado pela propagação do parasita, as manifestações aparecem, às vezes abruptamente, às vezes insidiosas. O paciente tem febre (primeiro sintoma), perda de apetite, perda de peso, palidez, perda de cabelo, sangramento e apatia. A esplenomegalia é observada no início do curso ou progresso da doença, embora algumas vezes seja discreta, considerando também o crescimento do fígado. Outras manifestações podem dominar, como ataques diarreicos, dificuldade respiratória e convulsões, principalmente em crianças, sinais e sintomas como esses inespecíficos podendo ser confundidos com outras condições (PEDROSA *et al.*, 2013; BLACKWELL *et al.*, 2009; PEDROSA, 2017).

No período de estado da doença, os sinais e sintomas são aqueles do período inicial, porém mais intensos. A febre pode ser contínua, irregular, recidivando com remissões de 1 ou mais semanas e dois ou mais picos diários (CARILLO *et al.*, 2014) e a anemia acentuada apresentada desde o início da doença. O baço cresce na mesma proporção do útero grávido, o que significa 4 cm por mês (BAÑULS *et al.*, 2011); sua consistência é firme e às vezes é dolorosa. A hepatomegalia é comum, mas quase nunca atinge o tamanho do baço. Além disso, os indivíduos com calazar apresentam cabelo seco, afinado, quebradiço, despigmentado, opaco e cai facilmente, pele seca, áspera e pálida e abdômen grande, os membros inferiores geralmente são edemaciados, alguns apresentam sangramento e podem ocorrer icterícia, puberdade tardia e amenorreia (PEDROSA, 2017).

Outras características clínicas incluem sangramentos no nariz que podem ser graves; a patogênese não é clara e pode ser devido à presença de parasitas na mucosa nasal semelhantes à leishmaniose mucosa, dependendo da localização, por exemplo, pulmões ou trato intestinal, as pessoas podem apresentar tosse ou diarreia (ZIJLSTRA *et al.*, 2016).

O período final dessa doença é marcado pela exacerbação de mudanças no período estadual, em que a morte pode ser causada por alterações resultantes da própria doença ou infecções associadas (CHANG, 1990).

O diagnóstico laboratorial complementar inespecífico inclui o hemograma e os testes bioquímicos. O hemograma geralmente revela pancitopenia que pode ser confundida com leucemia, infecções virais (Parvovírus B19) e doenças autoimunes (NOZZI, DELTORTO, CHIARELLI, 2014; KOSTER *et al.*, 2015). Em crianças, a anemia geralmente é mais pronunciada e a contagem de células brancas pode ser maior (ZIJLSTRA *et al.*, 1992). A função hepática é alterada com os níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase até cinco normal, retornando ao normal após o tratamento; a gama-glutamil transferase e a fosfatase alcalina (ambas elevadas de 3 a 4 ×) persistem por mais tempo. A icterícia não é uma característica, a menos que o paciente tenha doença avançada (EL HAG, HASHIM, EL TOUM, 1994).

3.2.1 Diagnóstico Sorológicos e Imunológicos

Os métodos imunodiagnósticos que detectam anticorpos ou antígenos são úteis em situações em que não foi possível detectar o parasito. Os testes baseados em antígenos são mais específicos que os testes baseados em anticorpos e são promissores para casos em que a produção de anticorpos é insuficiente, como em pacientes com AIDS. Vários métodos imunodiagnósticos baseados na detecção de anticorpos como difusão em gel, reação de fixação de complemento, teste de hemaglutinação indireta, teste indireto de anticorpos fluorescentes e contraímuno-elektroforese têm sido aperfeiçoados, mas ainda apresentam limitações relacionadas à sensibilidade e à especificidade (VAN GRIENSVEN, DIRO, 2012).

3.2.1.1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay- ELISA

A detecção de anticorpos através do ELISA é uma técnica muito comum e popular realizada em quase todas as áreas endêmicas. A sensibilidade e especificidade do ELISA dependem muito do antígeno utilizado. Anteriormente, antígenos brutos ou solúveis de promastigotas e amastigotas eram usados, mas a reatividade cruzada era comum com esses antígenos e por isto este teste tem apresentado desempenho muito variável nos estudos de validação em humanos (ELSHAFIE, MULLAZEHI, RONELID, 2016).

3.2.1.2 Testes Imunocromatográficos

Os testes de diagnóstico rápido (TDRs) são definidos como dispositivos de diagnóstico sem equipamento que não exigem equipe de laboratório altamente qualificada. Os resultados de um TDR podem ser lidos facilmente em minutos ou no máximo em uma hora ou duas (PATTABHI, 2010). A maioria dos TDRs capturam um antígeno ou um anticorpo em uma superfície sólida e, em seguida, anexando moléculas a elas que permitem a detecção a olho nu.

Vários antígenos recombinantes foram clonados e purificados para diagnóstico, e o antígeno rK39 tem sido um dos que apresentam melhor desempenho para o diagnóstico de LV. A proteína K39 contém 39 aminoácidos originários de uma região altamente conservada de cinesina de uma cepa *brasileira L infantum / chagasi* (BURN, SHREFFLER, BENSON, 1993). O antígeno rK39 mostrou sensibilidade muito alta (67–100%) e especificidade (93–100%), especialmente no subcontinente indiano (EJAZI, ALI, 2013). Um estudo comparativo realizado no Brasil avaliou sensibilidades e especificidades do rK39 e do antígeno promastigota, que foram considerados 92 e 81% e 87 e 77%, respectivamente (MAIA *et al.*, 2012). Esse teste barato e fácil de usar apresenta bom desempenho no subcontinente indiano e constitui uma pedra angular do atual programa regional de eliminação de LV.

Em uma revisão sistemática recente, a sensibilidade do TDR rK39 no subcontinente indiano foi estimada em 97%, enquanto era de apenas 85% no leste da África (BOELAERT, VERDONCK, MENTEN, 2014). Valores intermediários foram relatados na América Latina (CUNNINGHAM, HASKER, DAS, 2012). Na Europa, os dados disponíveis limitados sugerem sensibilidade relativamente baixa (83%) em pessoas negativas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BANGERT *et al.*, 2018). É importante ressaltar que o desempenho da rK39 TDR varia em certa medida de acordo com a marca usada, contribuindo para a heterogeneidade observada nos estudos. Apenas 2 TDRs baseados em rK39 são suficientemente validados para uso clínico: o Kalazar Detect (Inbios, Seattle, WA) e o IT-LEISH (BioRad, Marnes-la-Coquette, França).

3.2.2 Diagnóstico Molecular

A quantitative real-time PCR (qPCR) foi desenvolvida em 1992, como um refinamento da PCR original criada por Kary Mullis, e representa um avanço biotecnológico significativo para o diagnóstico de doenças infecciosas e parasitárias (HIGUCHI *et al.*, 1992). O sistema é baseado no uso de corantes ou sondas fluorescentes que permitem o monitoramento do produto amplificado. Um corante amplamente empregado é o SYBR Green

I, que se liga inespecificamente aos duplexos de DNA gerados durante a amplificação. Outra maneira de gerar a fluorescência é usar uma sonda especificamente TaqMan direcionada para uma região da sequência interna que precisa ser amplificada (YANG, ROTHMAN, 2004; MORTARINO *et al.*, 2004).

O teste de referência para o diagnóstico de calazar é a demonstração microscópica de *Leishmania* no baço, medula óssea, linfonodos ou aspirados de fígado, mas tanto o procedimento de aspiração quanto a leitura das lâminas requerem um alto nível de conhecimento e uma infraestrutura complexa, tornando essas técnicas inadequadas para uso em campo generalizado (MACHADO DE ASSIS *et al.*, 2016). A detecção de parasitas no aspirado de medula óssea apresenta baixo desempenho, com sensibilidade variando de 64 a 77% (BRASIL, 2006; MACHADO DE ASSIS, RABELLO, WERNECK, 2012). Os ensaios de diagnóstico molecular para calazar usando PCR representam uma alternativa menos invasiva em comparação com o exame parasitológico. Embora a PCR também exija uma infraestrutura complexa e um alto nível de especialização, foi relatado alto desempenho para essa ferramenta usando sangue periférico, mostrando sensibilidade de 93,1% e especificidade de 95,6 % (DE RUITER, VAN DER VEER, LEEFLANG, 2014).

Entre 2011 e 2013, os protocolos de PCR convencionais para calazar apresentaram variação da sensibilidade de 53,7 – 97,78% para os seres humanos e de 72,2 – 98,7% para os cães e a especificidade variou de 61,82% - 100% para os seres humanos e 83,3 – 96,4% para os cães (MOHAMMADIHA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2011; MOHAMMADIHA, 2013; JUNIOR *et al.*, 2013).

3.2.3 Diagnóstico Parasitológico

3.2.3.1 Exame Microscópico Direto

Tradicionalmente, a visualização direta do parasita via microscopia (após coloração com Giemsa) ou cultura em amostras invasivas (baço, aspirado de medula óssea ou linfonodo ou biópsia hepática), têm sido o diagnóstico padrão-ouro (SRIVASTAVA, DAYAMA, MEHROTRA, 2011), e requer uma infraestrutura de média complexidade, além de especialistas médicos e técnicos de laboratório treinados. Aspiração de baço é apenas rotineiramente na África Oriental e no subcontinente indiano, enquanto a aspiração de medula óssea é mais comum na Europa, Brasil e Estados Unidos (VAN GRIENSVEN & DIRO, 2012). Além das dificuldades operacionais, a detecção de parasitas no aspirado de medula

óssea apresenta baixo desempenho, com sensibilidade variando de 64% a 77% (SIDDIG *et al.*, 1988; ZIJLSTRA *et al.*, 1992; MACHADO DE ASSIS, RABELLO, WERNECK, 2012).

No exame direto uma gota do material aspirado é colocada em uma das extremidades da lâmina previamente limpa, e o material firmemente dispersado na outra direção. Após secagem, o esfregaço deverá ser fixado em álcool metílico e corado. Recomenda-se pelo menos quatro lâminas. Formas amastigotas do parasita podem ser visualizadas pelas colorações de Giemsa ou Wright, Leishman, Panóptico. O encontro de parasitas no material examinado depende do número de campos observados (200 campos devem ser examinados antes de se considerar uma lâmina como negativa) (BRASIL, 2006).

3.2.3.2 Isolamento em meio de Cultura (*in vitro*)

O cultivo *in vitro* do parasita do gênero *Leishmania* nas formas amastigotas do parasita, inoculadas em meios de cultura especiais, contendo agar e sangue de coelho, transformam-se em formas promastigotas. O clássico meio de Novy, McNeal e Nicolle, designado pela sigla NNN, é o mais comumente empregado para o isolamento e cultura das espécies do gênero *Leishmania*, associado a outros meios líquidos como, por exemplo, *Scheneider*. Após serem semeados as culturas devem ser mantidas a uma temperatura entre 24-26°C e observadas em microscopia óptica comum ou invertida, semanalmente, até quatro semanas (BRASIL, 2006).

A cultura aumenta ainda mais a sensibilidade em relação à microscopia, mas é complicada e é feita apenas em laboratórios selecionados. Embora a microcultura dê resultados mais rápidos, isso geralmente ainda leva a um atraso no diagnóstico de vários dias (a semanas) (MAURYA, MEHROTRA, PRAJAPATI, 2010). Microculturas usando creme leucocitário e células monucleares do sangue periférico apresentaram sensibilidade de 85% e 91%, respectivamente, em um estudo indiano, com resultados disponíveis em 5 a 15 dias e 3 a 7 dias, respectivamente (MAURYA, MEHROTRA, PRAJAPATI, 2010; HIDIE, SINGH, KUMAR, 2007).

3.3 DESNUTRIÇÃO

Globalmente, dois terços das pessoas desnutridas em todo o mundo vivem em duas regiões: Sul do Saara da África e Sul da Ásia sendo que, 22% das crianças menores que cinco anos de idade são atrofiadas (149 milhões) e 7,3% das crianças menores que cinco anos de

idade apresentam perda de peso (49 milhões). No ano de 2018, um total de 821 milhões de pessoas apresentaram desnutrição, demonstrando que uma em cada nove pessoas não recebe comida suficiente para ser saudável e levar uma vida ativa. A fome e a desnutrição são os maiores riscos para a saúde em todo o mundo, maiores que a AIDS, tuberculose e malária. Considerando todas as pessoas no mundo afetadas por níveis moderados de insegurança alimentar e nutricional, juntamente com as que sofrem de fome, estima-se que dois bilhões de pessoas não têm acesso regular a alimentos seguros, nutritivos e suficientes, incluindo 8% da população em todo o mundo da América do Norte e Europa (FOOD / UNITED NATIONS (UN), 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no mundo existem milhões de pessoas que sofrem de diferentes formas de desnutrição. De fato, 1,9 bilhão de adultos estão acima do peso enquanto 462 milhões de adultos estão abaixo do peso. Entre as crianças, 52 milhões de crianças menores que cinco anos de idade sofrem de perda de peso, onde tem um peso baixo para estatura. Cerca de uma a cada dez crianças nascem com baixo peso e, no sul da Ásia, uma em cada quatro, e aproximadamente 45% das mortes entre essas crianças menores de cinco anos de idade estão relacionadas à desnutrição. Essas mortes geralmente ocorrem em países de baixa e média renda, onde os níveis de obesidade estão aumentando ao mesmo tempo (WHO, 2019).

De acordo com a OMS, o termo desnutrição se refere a deficiências, excessos ou desequilíbrios na ingestão de energia ou nutrientes de uma pessoa (WHO, 2016). O termo desnutrição aborda três grupos amplos de condições: desnutrição relacionada a deficiência de proteínas e calorias, que se reflete em baixo peso para a altura, baixa altura para a idade e baixo peso para a idade; desnutrição relacionada a deficiência de micronutrientes, que inclui deficiências ou excesso de micronutrientes (vitaminas e minerais importantes); e sobrepeso, obesidade e doenças não transmissíveis relacionadas à dieta (como doenças cardíacas, derrame, diabetes e alguns tipos de câncer) (WHO, 2018).

Os sintomas da DPE e da desnutrição relacionada aos micronutrientes estão relacionados à pobreza assim como a práticas alimentares inconsistentes com a saúde (ABDALLA, 2017). Por outro lado, em humanos, a nutrição e o peso ao nascer estão fortemente associados. Estudos sobre nutrição materna sugerem que a nutrição adequada é um importante determinante do peso ao nascer, o que por sua vez melhorando o estado nutricional das mães desnutridas aumenta o peso ao nascer e, portanto a sobrevivência de seus bebês ao contrário de que se a nutrição materna é inadequada diminui o peso ao nascer, o que está associado ao aumento da morbimortalidade (ABDALLA, 2017), assim como existem outros

fatores de risco associados à deficiência de DPE como pobreza, baixa escolaridade e status socioeconômico (UBESIE *et al.*, 2012). Além disso, a desnutrição prejudica as funções orgânicas, o crescimento normal, o desenvolvimento cognitivo, a reprodução, a capacidade de trabalho físico e compromete substancialmente a saúde e a sobrevivência do ser humano (MULLER, KRAWINKEL, 2005).

Os alimentos fornecem ao corpo energia e nutrientes específicos, em que estes últimos são fatores alimentares essenciais, como vitaminas, minerais, aminoácidos essenciais e ácidos graxos essenciais, que não podem ser sintetizados pelo corpo humano e cumprem funções fisiológicas e metabólicas essenciais, o que por sua vez o suprimento adequado de combustíveis metabólicos como carboidratos, proteínas, lipídeos e nutrientes estão relacionados a uma boa saúde para o organismo (ABDALLA, 2017).

Narayan, John e Ramadas (2018) certificaram em seu estudo que os sintomas de desnutrição incluem exaustão física e mental, baixo peso em relação à altura (perda de peso) e baixa estatura (atrofiado), dobras cutâneas diminuídas, contornos esqueléticos exagerados e perda de elasticidade da pele.

A desnutrição é um problema conhecido que afeta crianças e adolescentes crônicos em hospitais pediátricos. Entre 24 e 50% das crianças e adolescentes admitidos são subnutridos (BEER *et al.*, 2015). A Sociedade Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (SANPE) define desnutrição como um desequilíbrio entre a necessidade de energia e o suprimento de energia, resultando em deficiências de energia, proteína e micronutrientes, afetando negativamente o crescimento (BECKER *et al.*, 2015). De acordo com o grupo de trabalho interdisciplinar da SANPE, a definição de desnutrição deve incluir medidas antropométricas, etiologia, cronicidade, doenças subjacentes, mecanismos de desequilíbrio de energia e nutrientes, bem como os sintomas do paciente (MEHTA, CORKINS, LYMAN, 2013).

A DPE divide-se didaticamente em marasmo e kwashiorkor, ambas decorrentes da falta de proteínas e energia, mas no marasmo a deficiência calórica é mais pronunciada comprometendo o crescimento, enquanto no kwashiorkor a deficiência proteica é mais pronunciada, levando a edema relacionado à baixa pressão oncótica e dano tecidual. Tanto o kwashiorkor quanto o marasmo são comuns na infância quando o conteúdo de aminoácidos essenciais na dieta é insuficiente para satisfazer as necessidades de crescimento. O kwashiorkor geralmente ocorre mais ou menos com um ano de idade, depois que os bebês são desmamados do leite materno para uma dieta deficiente em proteínas, mas pode se desenvolver a qualquer momento durante os anos de formação. O marasmo afeta bebês de seis

a dezoito meses como resultado da falha na amamentação ou quando existe diarreia crônica (NARAYAN, JOHN, RAMADAS, 2018).

No estudo de Ahmed *et al.* (2019), em que o objetivo foi determinar tipos, fatores de risco e comorbidades em crianças com DPE, relataram que foram confirmadas crianças com DPE sendo 62,8% do sexo masculino e 37,2% do sexo feminino. Além disso, foi observado que a forma mais comum de DPE foi o baixo peso 24 (30,8%) sendo que 92,3% das crianças pertenciam à faixa etária de 0 a 3 anos, o analfabetismo foi maior nas mães (94,9%) que nos pais (89,7%), anemia (57,7%) e malária (26,9%) foram as comorbidades associadas mais comuns.

Kwashiorkor foi descrito pela primeira vez em 1933 pelo Dr. Cicely D. Williams, na antiga Costa do Ouro, atual país africano Gana (WILLIAMS,1933,1935). O termo significa em dialeto local "a doença que o bebê sofre quando o outro está próximo" ou "mal do filho mais velho", pois costuma ocorrer quando a criança era desmamada e alimentada com muito carboidrato e pouca proteína após o nascimento de outro bebê.

Os sintomas aparecem quatro a doze meses após o início da alimentação defeituosa, enquanto o paciente se desenvolve normalmente. A irritabilidade começa então, com ataques de diarreia e inchaço das mãos e pés. Sete a dez dias depois, começam a ocorrer alterações na pele, incluindo despigmentação, manchas pretas, amassadas e áreas espessadas onde esses adesivos foram removidos. Uma erupção cutânea aparece e se espalha predominantemente até os tornozelos, joelhos, cotovelos, pulsos e nádegas, que são pontos de pressão habituais. Se não for tratada, a criança morre dentro de um mês após o início das alterações cutâneas (WILLIAMS,1933). O nanismo foi notado em alguns casos e pode, conseqüentemente, ser considerado parte da doença (WILLIAMS,1933; COWARD, WHITEHEAD, 1972) assim como o inchaço geral do rosto tem sido relatado (WILLIAMS,1933), frequentemente chamado de "rosto de lua".

3.4 CALAZAR E DESNUTRIÇÃO PROTEICA ENERGÉTICA (DPE)

Tanto o calazar quanto a DPE são problemas sérios de saúde pública. Quando analisados em conjunto, os índices epidemiológicos da LV e a prevalência de DPE são responsáveis por milhões de mortes em todo o mundo (MALAFAIA, 2009). Contudo, a literatura sobre a associação entre calazar e nutrição é escassa.

Embora a infecção por *L. infantum* possa ser assintomática, a desnutrição favorece a progressão para doença clínica (BADARO, 1986; MACIEL *et al.*, 2008). Em todo o mundo, a

desnutrição proteica é a principal causa de imunodeficiência (REVILLARD, COZON, 1991). A restrição proteica está associada ao aumento da susceptibilidade a infecções devido a efeitos deletérios no sistema imunológico, comprometendo os mecanismos de defesa contra patógenos (GUVAKOVA, 2007). O papel da DPE como fator de risco para o desenvolvimento de doenças infecciosas tem sido claramente reconhecido (JONES, BERKLEY, 2014; SCHAIBLE, KAUFMANN, 2007).

O estudo de Maciel *et al.* (2008) avaliou se a nutrição influenciava o resultado da infecção por *Leishmania* ao comparar parentes de crianças com calazar com infecção por *Leishmania spp.* auto resolutive ou por lares aparentemente não infectados. Os autores observaram diminuição significativa no índice de massa corporal e na circunferência média do braço por idade em crianças com calazar. Os níveis de VitA foram menores nas crianças com calazar, conforme medido pelo retinol sérico e pelo teste de dose relativa-resposta modificada. Os resultados indicam que os aspectos nutricionais modificáveis estão associados com o desfecho de *Leishmania spp.* infectados em humanos.

A desnutrição proteica é reconhecida como um determinante crítico da imunidade prejudicada e aumenta a susceptibilidade a múltiplas doenças infecciosas (CUNNINGHAM-RUNDLES, 2008). No estudo de Cuervo-Escobar *et al.* (2014) foi observado que no dia da infecção (dia sete da dieta), os animais alimentados com dieta proteica a 4% tiveram 16% menos peso corporal em comparação aos animais alimentados com a dieta proteica a 14%. Por outro lado, no dia 21, os animais alimentados com dieta proteica a 4% apresentaram 29,8% menos peso corporal que os ratos que eram alimentados com dieta proteica a 14%. Observaram que, em resposta à infecção, os ratos infectados alimentados com 14% de proteínas aumentaram o número total de células do timo e baço, já a dieta restrita à proteína afetou essa resposta, induzindo uma redução significativa das populações de células tímicas e esplênicas em camundongos infectados alimentados com dieta proteica a 4%, acompanhada por atrofia tecidual.

Mengesha *et al.* (2014) mostraram que a prevalência de desnutrição entre 403 pessoas com calazar, dos quais 385 participaram do estudo (95,5%) estavam desnutridos sendo que, dos desnutridos 113 (29,3%), 122 (31,7%) e 150 (39%) eram desnutridos leve, moderada e grave respectivamente. Além disso, este estudo relatou que a prevalência de desnutrição grave entre os coinfectados calazar-HIV e calazar negativo foi 47,6% e 36% respectivamente, além do mais demonstraram que os indivíduos foram infectados com um ou mais parasitas intestinais 192 (47,6%) estatisticamente associada com a desnutrição grave entre os indivíduos com calazar sendo que dos nove parasitas investigados o ancilostomíase foi o

principal achado 85 (21,1%), seguido por *Giardia intestinalis* 47 (11,7%) e *Ascaris lumbricoides* 41 (10,2%). Entretanto, fatores de risco como idade, sexo, escolaridade, residência, ocupação, tamanho da família, anemia e status de HIV não foram associados com a desnutrição.

No estudo de Diro *et al.* (2015) foi descrito que a prevalência de perda de peso de moderado a grave, baixo peso e baixa estatura entre as crianças menores de 5 anos de idade foi de 22,2%, 52,6% e 63% respectivamente. Do mesmo modo, a perda de peso de moderado a grave, o baixo peso e a baixa estatura foram de 75,9%, 80,4% e 50,5% entre as crianças maiores que 5 anos de idade além disso, foi encontrado que 18% dessas crianças apresentavam desnutrição edematosa.

Zacarias *et al.* (2017) descreveram no seu estudo que a carga mediana do parasita foi mais de quatro vezes maior em pessoas desnutridas com menos de 5 anos de idade, conforme avaliado usando o índice de nutrição peso para idade (P/I) com escore $z < -2$ e muito maior quando avaliada utilizando-se a medida do índice de massa corporal para idade. No entanto, nenhuma diferença significativa da carga parasitária foi detectada quando a desnutrição foi medida usando o peso para altura e indicadores de altura para idade.

Losada-Barragán *et al.* (2017) demonstraram que a interação entre desnutrição proteica e infecção por *L. infantum* resultou em atrofia tímica significativa, redução da celularidade e alterações nos subconjuntos de células T tímicas em camundongos BALB/c e levou a aumento da carga de parasitas esplênicos, acompanhada por uma drástica perda do baço (CUERVO-ESCOBAR *et al.*, 2014). Além disso, as populações de células T do timo estavam significativamente alteradas e a redução de células T foi devido à sinergia de desnutrição proteica e infecção da *L. infantum*, bem como perda da massa tímica como resultado da redução da celularidade acompanhada por alterações significativas na expressão, nos níveis de mRNA e proteína, quimiocinas, IGF-1 e moléculas de adesão envolvidas na migração de células T no timo e aumento da carga de parasitas no baço (CUERVO-ESCOBAR *et al.*, 2014).

Weldeabezgi *et al.* (2017) relataram que 74,1% das pessoas com calazar estavam desnutridas, com $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$, sendo que dos 92 participantes 24,3%, 16,9% e 33% apresentavam desnutrição grave, moderada e leve, respectivamente. Ainda neste estudo, foi observado que a idade do paciente e os distúrbios gastrointestinais foram associados à deficiência energética crônica. Indivíduos com idades de 19 a 24 anos e 25 a 29 anos tiveram 4 vezes mais chances de estarem desnutridos que as pessoas com idade maior que 40 anos, da mesma forma pessoas entre 30 e 34 anos tiveram uma probabilidade de 3,5 vezes maior de

desnutrir em comparação aos indivíduos com idade maior que 40 anos, pessoas que apresentavam distúrbio gastrointestinal tiveram 2,2 vezes mais chances de estarem subnutridos que aqueles sem distúrbio gastrointestinal.

Feleke (2019) relatou que 82% dos indivíduos com calazar tinham baixo peso corporal em contraposição com 48,3% de prevalência de baixo peso dos membros das suas famílias, resultados esses estatisticamente significativos. Ainda nesse estudo, foi observado que as chances de desnutrição foram de 16 vezes maiores entre àqueles com calazar infectados com parasitas intestinais. O baixo peso foi 2 vezes maior em indivíduos do sexo masculino com calazar. As chances de desnutrição foram 60% menores em pessoas alfabetizadas com calazar, 54% menores entre os indivíduos com calazar que residiam na zona urbana e três vezes maiores quando a renda familiar era muito reduzida.

3.5 DESNUTRIÇÃO E SISTEMA IMUNE

A desnutrição é um problema global de saúde pública, com amplas repercussões. Crianças desnutridas têm elevado risco de morrer por doenças infecciosas e estima-se que a desnutrição seja a causa subjacente de 45% das mortes globais em crianças com menos de cinco anos de idade (BLACK *et al.*, 2013; PELLETIER *et al.*, 1995). A associação entre desnutrição e infecções pode, em parte, ser confundida pela pobreza, um determinante de ambos, mas também possivelmente devido a uma relação causal de mão dupla: a desnutrição aumenta a susceptibilidade a infecções enquanto que, as infecções agravam a desnutrição pela diminuição do apetite, induzindo catabolismo e aumento da demanda por nutrientes (TOMKINS, WATSON, 1989). Embora tenha sido debatido se a desnutrição aumenta a incidência de infecções ou se apenas aumenta a gravidade da doença (TOMKINS, WATSON, 1989), dados sólidos indicam que crianças desnutridas têm maior risco de morrer uma vez infectadas (PELLETIER *et al.*, 1995; CHISTI *et al.*, 2009). O aumento da susceptibilidade a infecções pode em parte ser causado pelo comprometimento da função imunológica por desnutrição (WATERLOW, 1992).

Como a maioria das infecções e mortes em crianças desnutridas ocorre em locais de baixa renda, os organismos que causam doenças raramente são identificados. Portanto, pouco se sabe se estes diferem dos patógenos que infectam crianças bem nutridas e se crianças desnutridas são suscetíveis a infecções oportunistas. Embora infecções oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* e varicela grave tenham sido relatadas em crianças desnutridas (DUTZ *et al.*, 1994; PURTILO *et al.*, 1975), esses estudos foram realizados antes da descoberta do

HIV e podem representar casos de AIDS pediátrica não diagnosticada. Estudos mais recentes descobriram que a pneumonia por *P. jirovecii* não é frequente em crianças desnutridas não infectadas pelo HIV (IKEOGU, WOLF, MATHE, 1997). No entanto, patógenos quase oportunistas como *Cryptosporidium* e levedura são causas frequentes de diarreia em crianças desnutridas (AMADI *et al.*, 2001), e crianças desnutridas têm um risco maior de infecções bacterianas invasivas, causando pneumonia bacteriana (IKEOGU, WOLF, MATHE 1997), diarreia bacteriana (MONDAL *et al.*, 2009; KHATUN *et al.*, 2011) e bacteremia (BERKLEY *et al.*, 2005; ALCOBA *et al.*, 2013), com predominância de bactérias gram-negativas. Devido à alta prevalência de infecções bacterianas invasivas, as diretrizes atuais recomendam tratamento com antibióticos para todas as crianças com desnutrição aguda grave, embora as evidências por trás não sejam muito fortes (ALCOBA *et al.*, 2013).

Fatores não imunológicos também podem contribuir para o aumento da mortalidade em crianças desnutridas: a redução da massa muscular pode prejudicar o trabalho respiratório com infecções pulmonares (SOLER-CATALUÑA *et al.*, 2005); a absorção reduzida de eletrólitos do intestino (ROEDIGER, 1990) e a capacidade de concentração renal diminuída podem aumentar a suscetibilidade à desidratação por diarreia (WATERLOW, 1992); e a função cardíaca diminuída pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca (FADDAN *et al.*, 2010), assim, a função imune pode ser apenas um dos vários elos entre desnutrição, infecções e aumento da mortalidade.

3.6 MICRONUTRIENTES, IMUNIDADE E INFECÇÃO

Os micronutrientes têm papéis importantes em todos os componentes e processos envolvidos em diferentes aspectos das respostas imunes inatas e adaptativas. A VitA contribui para a atividade de ruptura fagocítica e oxidativa dos macrófagos, além disso ela ajuda a regular a produção de IL-2 e do TNF- α pró-inflamatório, que ativa a ação microbiana dos macrófagos, enquanto que o calcitriol aumenta a fagocitose, a síntese de superóxido, morte bacteriana e reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias e é necessária para as respostas de anticorpos IgA mediados por células B (MAGGINI *et al.*, 2008; MANICASSAMY, PULENDRAN, 2009). As vitaminas C e B12 facilitam a produção de células T, particularmente células T citotóxicas (WISHART, 2017; SAEED *et al.*, 2016). O zinco (Zn) é essencial para o desenvolvimento, diferenciação e ativação dos linfócitos T, assim como ele é importante na manutenção da tolerância imunológica, pois induz o desenvolvimento de células Treg e amortece o desenvolvimento de células Th 17 e Th 9 pró-inflamatórias (WU *et*

al., 2019; KITABAYASHI *et al.*, 2010; MAYWALD, WANG, KINK, 2018; WINTERGERST, MAGGINI, HORNING, 2006; ROSENKRANZ *et al.*, 2016a; ROSENKRANZ *et al.*, 2016b; MAGGINI *et al.*, 2008). O cobre é importante para a produção e resposta de IL-2 às células imunes adaptativas que se acumulam nos locais de inflamação (MAGGINI, PIERRE, CALDER, 2018). A vitamina E, assim como a vitamina B6, folato e Zn, mantêm a resposta imune mediada por Th1, enquanto que a vitamina D inibe a atividade das células Th1, além disso essa vitamina é um hormônio imunossupressor, em que o calcitriol inibe a proliferação e diferenciação de células T e B, mas sua produção pelas células dendríticas “programa” o retorno da célula T à epiderme, essencial para vigilância imune a longo prazo e a manutenção da barreira (SASSI, TAMONE, D’AMELIO, 2018; MAGGINI *et al.*, 2008; LEMIRE, 1995; JEFFERY *et al.*, 2009; SIGMUNSDOTTIR *et al.*, 2007; SHANKAR, PRASAD, 1998; WU *et al.*, 2019; MICRONUTRIENT INFORMATION CENTER, 2016; MCCULLY *et al.*, 2012). O magnésio modula a ativação de neutrófilos e eosinófilos no sangue periférico de pessoas eosinofílicas, com altas concentrações de magnésio, reduzindo a produção de ânions superóxido (BUSSIERE *et al.*, 2002). O selênio é essencial para a função das selenoproteínas, que atuam como reguladores redox e antioxidantes celulares e, portanto, são importantes para a função dos leucócitos e células NK (*natural killer*) (SAEED *et al.*, 2016) e também ajuda (via glutathiona peroxidase) a proteger contra o estresse oxidativo, removendo os radicais livres em excesso e potencialmente prejudiciais (MAGGINI *et al.*, 2008).

3.6.1 Vitamina A

Derivados de retinoides ou VitA são nutrientes importantes para a saúde humana e modulam as várias funções, tais como a diferenciação celular, proliferação e apoptose (GUTIERREZ-MAZARIEGOS *et al.*, 2011; KANUNGO, 2017). Os retinoides são usados para prevenção de xerofthalmia e cegueira (SOMMER, 2014), e níveis anormais podem estar associados a alterações teratogênicas (PAGANELLI *et al.*, 2010; ROBINSON *et al.*, 2012). Os retinoides também são micronutrientes essenciais para melhorar a desnutrição, doenças entéricas, a mortalidade e morbidade infantil relacionadas (com idade <5 anos) em áreas endêmicas do mundo em desenvolvimento, sendo mesmo chamado anteriormente de “agente anti-infeccioso” (GREEN, MELLANBY, 1928). No entanto, os efeitos benéficos da VitA podem depender da resposta imune causada por patógenos (LONG *et al.*, 2011) e antecedentes genéticos (MITTER *et al.*, 2012). Embora tenha havido muito progresso na

elucidação dos efeitos da VitA na função da barreira intestinal, ainda existem muitas lacunas para compreender suas interações com a microbiota intestinal, o sistema imunológico da mucosa e as proteínas juncionais epiteliais (MEDEIROS *et al.*, 2018).

A VitA refere-se a um grupo de retinoides lipossolúveis, incluindo retinol, retina e ésteres de retinil. Os animais são incapazes de realizar síntese de VitA de novo; portanto, a VitA da dieta é obtida como VA pré-formada de fontes animais, ou como carotenoides de pró-vitamina, como beta-caroteno de fontes vegetais. A VitA é armazenada no fígado e, quando necessário, é liberado na corrente sanguínea na forma de retinol. O retinol é convertido em sua forma bioativa, ácido retinoico (AR), por uma série de enzimas, incluindo álcool desidrogenases e retinaldeído desidrogenases (MCGILL *et al.*, 2019). VitA e AR desempenham papéis complexos na regulação do sistema imunológico, mas por outro lado a deficiência de VitA (DVitA) causa respostas reduzidas ou alteradas das células T e B a vários patógenos (CHATTHA *et al.*, 2013; JEE *et al.*, 2013; LAVASA *et al.*, 1988; ROMBOUT *et al.*, 1992; SIJTSMA *et al.*, 1990; STEPHENSEN *et al.*, 1993); produção desregulada do IFN tipo I (VLASOVA *et al.*, 2013); e alterações nos números e funções das populações imunes inatas, incluindo monócitos, células NK e subconjuntos de células dendríticas (VLASOVA *et al.*, 2013; KLEBANOFF *et al.*, 2013). O AR desempenha um papel importante na regulação do retorno das células T ao intestino (IWATA *et al.*, 2004) e na promoção do desenvolvimento de células T reguladoras FoxP3+ (BAKDASH *et al.*, 2015). Dado o vínculo epidemiológico conhecido entre DVitA e doenças respiratórias, é necessário definir o papel da imunidade à VitA e ao AR no trato respiratório (MCGILL *et al.*, 2019).

Embora tenha se estudado muito para entender a resposta imune humana contra a infecção por *Leishmania*, pouco se sabe sobre os determinantes das respostas imunes durante a doença. Além das complexas interações entre o parasita e a resposta imune humana (JAMIESON *et al.*, 2007; JERONIMO *et al.*, 2007), outras variáveis como o estado nutricional podem influenciar o resultado da infecção por *Leishmania* (ANSTEAD *et al.*, 2001; DAVIES, MAZLOUMI GAVGANI, 1999). Sabe-se que infecções crônicas empobrecem lentamente o retinol sérico, o que leva a uma imunidade reduzida e a uma suscetibilidade aumentada a outras infecções, como virais, bacterianas ou fúngicas, em uma relação cíclica pouco compreendida, que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de LV (CANTORNA *et al.*, 1996; THURNHAM *et al.*, 2003). Embora Maciel *et al.* (2008) e Bern *et al.* (2007) tenham encontrados deficiência de VitA em indivíduos com LV, o mecanismo pelo qual a VitA influencia a resposta imune a um patógeno intracelular, como *Leishmania*, não é compreendido. Estudos têm demonstrado consistentemente que o

ácido *all-trans* retinoico, o principal metabólito ativo da VitA nas células, aumenta a indução de Foxp3 por TGF- β nas células Treg (BENSON *et al.*, 2007; NOLTING *et al.*, 2009). Curiosamente, a deficiência de VitA em camundongos parece estar associada a células Treg competentes com IL-10 elevadas (MAYNARD *et al.*, 2009).

Estudos experimentais de imunização também mostraram que o ácido *all-trans* retinoico promove respostas de anticorpos a antígenos dependentes de células T (PASATIEMPO *et al.*, 1990; SANKARANARAYANAN *et al.*, 2007). Um modelo de camundongo mostrou que a DVitA melhora o desenvolvimento de células secretoras de IL-10 Th2 e reduz o desenvolvimento de Th1 (STEPHENSEN, JIANG, FREYTAG, 2004). O ácido *all-trans* retinoico pode suprimir o desenvolvimento de Th17 (NOLTING *et al.*, 2009), aumentando a sinalização de TGF- β e reduzindo a expressão do receptor de IL-6 (XIAO *et al.*, 2008).

Ainda que grandes estudos de coorte tenham mostrado que a suplementação de VitA diminui a mortalidade global em 30% (GLASZIOU, MCKERRAS, 1993), a maior parte do trabalho que tenta entender o efeito da VitA em subconjuntos específicos de células T é experimental, e seus mecanismos de ação ainda são pouco compreendidos. Além disso, existem poucos dados publicados em modelos animais ou em infecções humanas por *Leishmania* que vinculam o papel da VitA na resposta imune ao parasita (GARG, SINGH, DUBE, 2004), embora a DVitA seja predominante em áreas endêmicas da LV (MACIEL *et al.*, 2008) e algumas delas tendem a adotar o protocolo da Organização Mundial da Saúde para suplementação de VitA (WHO, 1997).

3.6.2 Zinco

Na década 1960, Prasad (2012) relatou que o Zn desempenha papel indispensável em eventos celulares tão diversos como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular em seres humanos. Na última década, estudos em modelos animais forneceram um conhecimento considerável sobre os princípios moleculares da função do Zn no sistema imunológico, incluindo novas ideias sobre como uma única deficiência nutricional pode alterar a homeostase e as funções das células imunes da imunidade inata e adaptativa (HOJYO, FUKADA, 2016).

Na era atual, aproximadamente dois bilhões de pessoas nos países em desenvolvimento sofrem de deficiência de zinco (DZn), principalmente devido à desnutrição e manifestam características clínicas de retardo de crescimento e comprometimento do sistema

imunológico (PRASAD, 2012; WESSELLS, BROWN, 2012). A DZn induz atrofia tímica e linfopenia e deprime respostas imunes inatas e adaptativas: prejudica a fagocitose, a atividade de morte intracelular e a produção de citocinas pelos macrófagos; defesa do hospedeiro por neutrófilos, produção de citocinas e secreção de anticorpos das células T e B (SHANKAR, PRASAD, 1998). Esses resultados, que parecem estar principalmente enraizados na desregulação de funções celulares básicas, como replicação de DNA, transcrição de RNA e ativação celular, proliferação, diferenciação e sobrevivência (BRUDZYNSKA *et al.*, 1982), resultam em uma suscetibilidade aumentada a uma ampla gama de agentes infecciosos e uma maior duração da infecção (PRASAD, 2012; SHANKAR, PRASAD, 1998).

Outras características importantes para o sistema imune observadas quando há alterações no conteúdo corporal de Zn, são razões de células CD4+:CD8+ reduzidas, desenvolvimento e função prejudicadas de linfócitos B na medula óssea e alterações nas funções de monócitos e macrófagos. O Zn também exerce papel fundamental na produção ou atividade biológica de diversas interleucinas, as quais, por sua vez, influenciam o desenvolvimento e as funções de linfócitos T e B, macrófagos e células NK. As funções de células T helper Th1 e Th2 também são afetadas por níveis reduzidos de Zn, promovendo alterações na resistência a infecções (COMINETTI, COZZOLINO, 2009).

A disfunção imunológica pode levar a doenças infecciosas, alergias e autoimunidade ao ponto de se tornar fatal (MAGGADOTTIR, SULLIVAN, 2014; SZABLEWSKI, 2014; IGEA, 2013). O Zn como oligoelemento essencial desempenha um papel fundamental na ativação e diferenciação das células imunológicas (MAYWALD, RINK, 2015), bem como para quase todas as funções celulares, por exemplo, proliferação, maturação e apoptose (HAASE, RINK, 2009; BECK *et al.*, 1997). Devido ao papel fundamental do Zn na imunidade, a deficiência desse mineral aumenta suscetibilidade à autoimunidade, certos tipos de câncer, alergias, doença enxerto versus hospedeiro (DEVH), diabetes e doenças neurodegenerativas (IBS, RINK, 2003; RESSNEROVA *et al.*, 2016). Correlações entre deficiência de Zn e doenças infecciosas, como tuberculose, humanos vírus da imunodeficiência (HIV), malária, sarampo e pneumonia foram descritos (MARET, 2013; OVERBECK, RINK, HAASE, 2008).

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, quantitativo, descritivo.

4.2 POPULAÇÃO FONTE

A população fonte deste estudo foram pessoas com LV diagnosticadas e tratadas no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP).

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população deste estudo foi composta por pessoas com LV que tiveram diagnóstico confirmado por meio sorológico, parasitológico ou molecular no período de junho de 2018 a agosto de 2019. Todos os indivíduos diagnosticados neste período no IDTNP foram abordados e, quando atendiam aos critérios de inclusão, eram convidados a participar.

4.3.1 Definição de caso de calazar

Foi considerado caso de calazar sintomático o paciente que apresentou febre, esplenomegalia, emagrecimento ou palidez confirmado por um dos seguintes critérios:

1. Sorológico (teste imunocromatográfico rK39);
2. Parasitológicos (pesquisa direta ou cultura de *Leishmania*);
3. Molecular (reação em cadeia da polimerase).

4.3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos participantes de ambos os sexos, de todas as idades, independente da presença da infecção pelo HIV, sintomáticos, não tratados e sem história prévia de LV, admitidos no IDTNP de junho de 2018 a agosto de 2019, com hipótese diagnóstica de LV e submetidos a punção de medula óssea para pesquisa de amastigotas. A punção de medula óssea para a pesquisa de formas amastigotas não foi solicitada com a finalidade exclusiva da

pesquisa e nos casos em que o diagnóstico foi realizado sem a necessidade de confirmação parasitológica no IDTNP, os indivíduos foram considerados inelegíveis.

4.3.3 Critérios de exclusão

Indivíduos em uso de drogas anti-leishmania por mais de 72 horas, gestantes (por apresentarem parâmetros/comportamentos diferentes da população normal), crianças menores de seis meses (evitar a esfoliação na punção venosa/ coleta de sangue nessa população), pessoas portadoras de outras doenças não associadas ao calazar que pudessem comprometer o estado nutricional; como pessoas com tuberculose, malária, doenças abortivas, exceto as pessoas com HIV (condição associada ao calazar); e as pessoas com confirmação sorológica, mas sem confirmação parasitológica, que receberem diagnóstico substitutivo de outra doença com manifestações clínicas semelhantes foram excluídos.

4.3.4 Amostra populacional

Para calcular a população de estudo considerou-se dois grupos extraídos da população: Grupo 1- indivíduos eutróficos ou levemente desnutridos e Grupo 2- indivíduos com desnutrição moderada ou grave; assumiu-se que a relação entre indivíduos dos dois grupos seria 1:1 e que os participantes do grupo 2 teriam níveis de Zn e de VitA 10% menores que as pessoas do grupo 1, estimou-se que seria necessário incluir uma população de 195 pessoas para se encontrar esta diferença com um nível de significância de 5% e poder de 80%.

Foi possível, contudo, recrutar uma população composta por 139 indivíduos sendo 62% deles classificados como desnutridos de acordo com o IMC. Os níveis de VitA foram 26% maiores nos indivíduos classificados como peso normal, sobrepeso ou obesidade em relação aos indivíduos classificados como baixo e muito baixo peso. Nesta realidade o poder alcançado por esta população para detectar diferença nos níveis de retinol de estudo foi de 67%, mantendo-se o nível de significância em 5%.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi conduzido em conformidade com os preceitos fundamentais da Resolução do Conselho Nacional de Saúde- CNS 196/96, que trata das Diretrizes e Normas

de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, atendendo também a resolução CNS 466/2012 (BRASIL, 2012).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFPI sob o título “Associação do estado nutricional com a carga parasitária em pacientes com calazar”, e recebeu o parecer de aprovação nº 2.445.702. (APÊNDICE A).

Todos os participantes ou seus representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES B, C, D, E) e responderam aos questionários socioeconômico e clínico (APÊNDICE F).

4.5 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Para a avaliação nutricional foram utilizados tanto os indicadores nutricionais diretos (peso, estatura, dobras cutâneas e circunferência do braço) assim como os indicadores nutricionais indiretos (IMC, circunferência muscular do braço, área muscular do braço, área adiposa do braço, porcentagem da área adiposa do braço e média do percentual de perda de peso) (FRISANCHO, 1990; SIRI, 1961). Todas essas estimativas foram calculadas para cada indivíduo. Posteriormente, foram calculados os percentis específicos para idade e sexo para músculos do braço e áreas de gordura do braço.

A avaliação nutricional foi realizada pelo programa estatístico WHO Anthro e WHO Anthro Plus que utiliza os padrões da Organização Mundial de Saúde e segundo os critérios propostos pelo CDC (1996) e Ministério da Saúde / Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN). Os resultados foram apresentados em percentis e escores Z de distribuição.

As circunferências podem ser empregadas para verificar a distribuição de gordura corporal indicando gordura localizada e crescimento através das dimensões do corpo que são importantes para auxiliar no diagnóstico do estado nutricional, além de ajudar a monitorar a evolução do paciente em acompanhamento clínico (FRISANCHO, 1981).

A circunferência do braço (CB) representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso. É uma medida complementar, mas pode ser usada isoladamente como instrumento de triagem ou para diagnosticar o estado nutricional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2009). A CB para a idade é usada como um indicador alternativo do estado nutricional, quando não é possível aferir peso e estatura, como acontece

em emergências humanitárias com situações de fome ou crises de refugiados (Organização Mundial da Saúde, 1995).

A circunferência muscular do braço (CMB) é utilizada para determinar a reserva de tecido muscular sem correção da área óssea. A área muscular do braço (AMB) é utilizada para determinar a reserva de tecido muscular com correção da área óssea. A área adiposa do braço (AAB) representa a reserva de tecido adiposo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2009; FRISANCHO, 1990).

A antropometria seguiu o protocolo do Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações- USP (LANPOP) (ANEXO A), e as medições foram tomadas preferencialmente no lado direito do corpo do participante.

As medidas foram aferidas em cada sítio antropométrico em sucessão e em duplicatas para reduzir o vício do avaliador, onde uma série completa de medidas foi obtida antes de repeti-la pela segunda vez, e foi considerado o valor médio dessas aferições.

4.5.1 Indicadores diretos utilizados no estudo: procedimentos de obtenção das medidas e padrões de referência para a classificação nutricional

4.5.1.1 Peso e Comprimento/ Altura

Todas as medidas antropométricas foram aferidas no momento da admissão hospitalar.

A mensuração do peso em crianças menores de 2 anos de idade, foi medido em uma balança pediátrica, calibrada, apoiada sobre uma superfície plana, lisa e firme, utilizando quilograma como medida para essa medida antropométrica. A criança foi posicionada no centro do prato, de modo a distribuir o peso igualmente, despida ou com roupas leves, com o auxílio da mãe ou do responsável (BRASIL, 2011).

O comprimento em crianças menores de 2 anos de idade, foi mensurado com auxílio do infantômetro, onde a criança estava deitada no centro do equipamento, descalça e com a cabeça livre de adereços, firmemente apoiada contra a parte fixa do equipamento, com pescoço reto e o queixo afastado do peito, no plano de Frankfurt (margem inferior da abertura do orbital e a margem superior do meatus auditivo externo estando em uma mesma linha horizontal), com os ombros, nádegas e calcanhares totalmente em contato com a superfície de apoio do equipamento, com os braços estendidos ao longo do corpo, foi pressionado levemente os joelhos para baixo para que ficassem bem estendidos e os pés juntos, fazendo o ângulo reto com as pernas (BRASIL, 2011).

A altura foi aferida em crianças com mais de dois anos de idade, em adolescentes e adultos utilizando-se um estadiômetro flexível e inelástico, com precisão de 0,1cm, fixado à parede, sem rodapé. O indivíduo foi posicionado numa parede, descalço, com a cabeça livre de adereços, mantido em pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça erguida olhando para um ponto fixo na altura dos olhos, no plano de Frankfurt (margem inferior da abertura do orbital e a margem superior do meato auditivo externo estando em uma mesma linha horizontal), com as pernas paralelas e os pés formando o ângulo reto com as pernas. Idealmente, o indivíduo deve encostar os calcanhares, as panturrilhas, os glúteos, as escápulas e a parte posterior da cabeça (região occipital) na parede. Quando não foi possível encostar esses cinco pontos, foi considerado no mínimo três pontos (BRASIL, 2011).

O peso em crianças a partir de 2 anos de idade, foi através de uma balança portátil digital, calibrada, marca Seca® com capacidade de 150 kg. Para mensuração, os indivíduos estavam descalços, com roupas leves (calcinha, short ou cueca) ou despidas na presença da mãe ou do responsável, em posição ortostática, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo, posicionadas no centro da balança (BRASIL, 2011).

A mensuração do peso em adultos e adolescentes, com auxílio de uma balança portátil digital, calibrada, marca Seca®. Os indivíduos foram pesados descalços e usando roupas leves, orientados a retirarem objetos pesados tais como chaves, cintos, óculos, telefones celulares e quaisquer objetos que pudessem interferir no peso total, posicionados no centro do equipamento, ereto, com os pés juntos e os braços ao longo do corpo e mantidos parados nessa posição (BRASIL, 2011).

4.5.1.2 Circunferência do braço

A circunferência do braço (CB) foi realizada no braço direito, formando um ângulo de 90° no cotovelo e a palma da mão virada para cima (nos casos em que o indivíduo estava com acesso no braço direito não foi possível realizar a medida, sendo assim foi executada no braço esquerdo), posteriormente foi localizado o acrômio, foi segurada a extremidade zero da fita métrica marca Seca®, estendendo a mesma no centro da superfície posterior do braço até a ponta do olécrano. Em seguida foi realizada uma marca horizontal no ponto médio, onde o indivíduo relaxou o braço prosseguindo a medida da CB (CDC, NCHS, NHANES, 2017).

Como referência, para classificação da CB, foi utilizada a tabela percentilar proposta por Frisancho (1990) (ANEXO B). Valores abaixo do P5 são indicadores de risco de doenças e distúrbios associados à desnutrição, e valores acima do P95 representam risco de doenças

relacionadas ao excesso de peso. A OMS disponibiliza medidas de CB, com tabelas e gráficos, sob a forma de percentis e escore z, para crianças de 3 meses a 5 anos de idade, estratificadas por sexo.

4.5.1.3 Dobra cutânea tricipital (DCT)

A aferição da dobra cutânea tricipital (DCT) foi realizada no braço direito do avaliado, onde o indivíduo formou um ângulo de 90° no cotovelo e a palma da mão direita virada para cima (nos casos em que o indivíduo estava com acesso no braço direito não foi possível realizar a medida, sendo assim executando-a no braço esquerdo), logo após foi localizado o acrômio, segurou-se a extremidade zero da fita métrica marca Seca®, estendendo a mesma no centro da superfície posterior do braço até a ponta do olécrano. Posteriormente na face posterior do braço, foi prosseguido com auxílio de um adipômetro científico modelo Lange®, o pinçamento da dobra sob o ponto médio, de modo que o tecido adiposo subcutâneo esteja firme entre os dedos polegar e indicador da mão esquerda, aguardando de 2 a 4 segundos até o ponteiro se estabilizar para em seguida registrar a medida.

Como referência para classificação da DCT foi utilizada a tabela percentilar proposta por Frisancho (1990) (ANEXO C).

4.5.1.4 Dobra cutânea subescapular (DCSE)

Para realizar a medida da DCSE foi aferida do lado direito do avaliado, com o indivíduo posicionado em pé e relaxado, com os braços ao longo do corpo. Logo após, foi usada uma fita métrica marca Seca® localizando 1 cm com uma cruz sob o sítio subescapular, em seguida foi pinçada a dobra com auxílio do adipômetro científico modelo Lange®. Como referência para classificação da DCSE foi utilizada a tabela percentilar proposta por Frisancho (1974; 1981) (ANEXO D).

4.5.2 Indicadores indiretos utilizados no estudo: procedimentos de obtenção das medidas e padrões de referência para a classificação nutricional

4.5.2.1 Classificação do Estado Nutricional pelo Índice de massa corpórea

Para a classificação nutricional, seguindo as recomendações da OMS, a população de estudo foi dividida em cinco grupos de idade: crianças com menos de cinco anos, crianças com cinco anos até menos de 10 anos, adolescentes de 10 a menos de 20 anos, adultos de 20 a menos de 60 anos e idosos com idade maior ou igual a 60 anos. Os parâmetros nutricionais recomendados para cada grupo de idade estão descritos no Quadro 1. O índice de massa corporal (IMC) é definido com o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2), cujos pontos de corte e nomenclatura recomendada são apresentados no Quadro 5.

Para o cálculo do IMC, adota-se a seguinte fórmula (OMS, 2000):

$$\text{Índice de Massa Corpórea (IMC)} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura}^2 (\text{m})}$$

Quadro 1 - Índices antropométricos e demais parâmetros adotados para a vigilância nutricional, segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde.

Fases do curso da vida	Índices antropométricos
Crianças	Peso por idade ^{a,b} Estatura por idade ^{a,b} Peso por estatura ^a IMC por idade ^{a,b}
Adolescentes	IMC por idade ^b Estatura por idade ^b
Adultos	IMC ^c Circunferência da cintura ^d
Idosos	IMC ^e
Gestantes	IMC por semana gestacional ^f Ganho de peso gestacional ^g

Fontes: ^a WHO, 2006; ^b WHO, 2007; ^c Who, 1995; ^d WHO, 2000; ^e The Nutrition Screening Initiative, 1994; ^f Atalah Samur, E., 1997; ^g Institute of Medicine, 1990.

Em crianças maiores que 5 anos de idade, ainda são comumente utilizadas as curvas americanas de IMC do *National Center for Health Statistics* (NCHS), específicas para cada sexo, que consideram como diagnóstico de sobrepeso e obesidade os percentis acima de 85 e 95, respectivamente. Em 2009, a Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição do Ministério da Saúde do Brasil adotou as curvas desenvolvidas pela OMS em 2007 que incluem curvas de IMC desde o lactente até os 19 anos de idade e consideram os pontos de corte para sobrepeso e obesidade os percentis 85 e 97. Curvas em escore Z para o IMC também estão disponíveis. Tais curvas são fundamentais tanto para o diagnóstico quanto para

a avaliação da evolução do paciente durante o tratamento. Somente visualizando o gráfico da criança é que podemos verificar o quanto pequenas variações no peso e, conseqüentemente, no IMC podem ser significantes.

O acompanhamento sistemático do crescimento e do desenvolvimento infantil é de grande importância, pois corresponde ao monitoramento das condições de saúde e nutrição da criança assistida. Os índices antropométricos são utilizados como o principal critério desse acompanhamento. Essa indicação baseia-se no conhecimento de que o desequilíbrio entre as necessidades fisiológicas e a ingestão de alimentos causam alterações físicas nos indivíduos, desde quadros de desnutrição até o sobrepeso e a obesidade (BRASIL, 2011). Diante disso, o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) recomenda classificações do estado nutricional em crianças para cada índice antropométrico. A classificação nutricional para crianças de zero a cinco anos e de cinco a dez anos de acordo com os valores dos escores Z segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde estão apresentados no Quadro 2 e no Quadro 3 respectivamente.

Quadro 2 - Classificação do estado nutricional de crianças menores de cinco anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN.

Valores críticos	Índice			
	Peso/idade	Peso/ estatura	IMC/ idade	Estatura/ idade
Escore-z < -3	Muito baixo peso	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura
$-3 \leq \text{Escore-z} < -2$	Baixo peso	Magreza	Magreza	Baixa estatura
$-2 \leq \text{Escore-z} < -1$	Peso adequado	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada
$-1 \leq \text{Escore-z} < +1$		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso	
$+1 < \text{Escore-z} \leq +2$		Sobrepeso	Sobrepeso	
$+2 < \text{Escore-z} \leq +3$	Peso elevado	Sobrepeso	Sobrepeso	
Escore-z > +3		Obesidade	Obesidade	

Fonte: Adaptado, OMS, 2006.

Quadro 3 - Classificação do estado nutricional de crianças de 5 a 10 anos para cada índice antropométrico, segundo as recomendações do SISVAN.

Valores críticos	Classificação		
	Peso/idade	IMC/idade	Estatura/idade

Escore-z < -3	Muito baixo peso	Magreza acentuada	Muito baixa estatura
$-3 \leq \text{Escore-z} < -2$	Baixo peso	Magreza	Baixa estatura
$-2 \leq \text{Escore-z} < -1$	Peso adequado	Eutrofia	Estatura adequada
$-1 \leq \text{Escore-z} \leq +1$			
$+1 < \text{Escore-z} \leq +2$		Sobrepeso	
$+2 < \text{Escore-z} \leq +3$	Peso elevado	Obesidade	
Escore-z > +3		Obesidade grave	

Fonte: Adaptado, OMS, 2006.

Na classificação nutricional para adolescentes, foi adotado o índice de massa corporal para idade (IMC/I), validado como indicador de gordura corporal total nos percentis superiores e proporciona continuidade com o indicador utilizado em adultos.

No Quadro 4 constam os valores para o IMC e de estatura para idade para a avaliação do estado nutricional de adolescentes em escores-z (BRASIL, 2011). Além do IMC, foi utilizado o índice de estatura por idade para a avaliação do crescimento linear.

Quadro 4 - Classificação do estado nutricional de adolescentes, segundo as recomendações do SISVAN.

Valores críticos	Classificação	
	IMC/idade	Estatura/idade
Escore-z < -3	Magreza acentuada	Muito baixa estatura
$-2 \leq \text{Escore-z} < -1$	Magreza	Baixa estatura
$-2 \leq \text{Escore-z} < -1$	Eutrofia	Estatura adequada para a idade
$-1 \leq \text{Escore-z} \leq +1$		
$+1 < \text{Escore-z} \leq +2$		
$+2 < \text{Escore-z} \leq +3$	Obesidade	
Escore-z > +3	Obesidade grave	

Fonte: WHO, 2007.

No quadro 5 está apresentada a classificação do estado nutricional de adultos com idades entre 20 e 60 anos de acordo com o IMC, segundo as recomendações do SISVAN.

Quadro 5 - Classificação do estado nutricional de adultos ≥ 20 anos e < 60 anos de acordo com o IMC, segundo as recomendações do SISVAN.

Valores críticos IMC (kg/m^2)	Classificação
IMC $< 18,5$	Desnutrição
IMC $< 16,00$	Desnutrição grave
$16,0 \leq \text{IMC} < 17,0$	Desnutrição moderada
$17,0 \leq \text{IMC} < 18,5$	Desnutrição leve
$18,50 \leq \text{IMC} < 25,0$	Eutrofia
IMC $\geq 25,0$	Sobrepeso
$25,0 \leq \text{IMC} < 30,0$	Pré- obesidade
IMC $\geq 30,0$	Obesidade
$30,00 \leq \text{IMC} < 35$	Obesidade grau I
$35,00 \leq \text{IMC} < 40,0$	Obesidade grau II
IMC $\geq 40,00$	Obesidade grau III

Fonte: Adaptado WHO, 1995, WHO, 2000 e WHO, 2004.

O Quadro 6 apresenta a classificação do estado nutricional em pessoas maior ou igual a 60 anos de idade de acordo com o IMC, segundo as recomendações do SISVAN, seguindo orientações internacionais.

Quadro 6 - Classificação do estado nutricional de adultos ≥ 60 anos de acordo com o IMC, segundo as recomendações do SISVAN.

Valores críticos IMC (kg/m^2)	Classificação
IMC $\leq 22,0$	Baixo Peso
$22,0 < \text{IMC} < 27,0$	Peso Adequado
IMC $\geq 27,0$	Sobrepeso

Fonte: OMS, 2017

Como foi apresentado acima, a classificação nutricional segue definições específicas para as diferentes faixas de idade. Como a população deste estudo tem compreendido pessoas desde a primeira infância até à terceira idade, foi feita a adaptação da avaliação nutricional de acordo com o IMC, de forma que o diagnóstico nutricional fosse unificado e pudesse ser comparada entre as faixas de idade (Quadro 7).

Quadro 7 - Avaliação do diagnóstico nutricional com interpretação unificada nas diversas faixas de idade de acordo com o IMC.

Faixa de idade	Valores críticos	Interpretação unificada
0-20 anos	Escore-z $\leq +1$ $+1 < \text{Escore-z} \leq +2$ Escore-z $> +2$	Magreza Eutrofia Sobrepeso
20-60 anos	IMC $< 18,5$ IMC $\geq 18,5$ e < 25 IMC ≥ 25	Magreza Eutrofia Sobrepeso
>60 anos	IMC $\leq 22,0$ IMC $> 22,0$ e $< 27,0$ IMC $\geq 27,0$	Magreza Eutrofia Sobrepeso

Fonte: Próprio autor, 2020.

A área de gordura do braço foi calculada de acordo com a proposta de Frisancho (1981). Este cálculo foi baseado na dobra cutânea tricipital e na circunferência braquial e seguiu os seguintes passos:

1. Área do braço em mm^2 (AB) = (Circunferência muscular do braço em milímetros)² / 12,56:

$$AB(\text{mm}^2) = \frac{\pi}{4} \times \left(\frac{C}{\pi}\right)^2$$

2. Circunferência muscular do braço em milímetros (CMB):

$$CMB = CB - (DCT \times \pi)$$

3. Área muscular do braço em mm^2 (AMB) = (Circunferência muscular do braço em milímetros)² / 12,56:

$$AMB(\text{mm}^2) = \frac{(C - \pi \times DCT)^2}{4\pi}$$

4. Área adiposa do braço em mm^2 (AAB):

$$AAB = AB(\text{mm}^2) - AMB(\text{mm}^2)$$

5. Percentual de gordura estimado pela AAB (%GAAB):

$$\frac{AAB \times 100}{AAB + AMB}$$

O percentual de gordura também foi calculado pela equação de Siri (%GSIRI):

$$\%GSIRI = \left\{ \frac{4,95}{[C - M \times \log(DCT)]} - 4,5 \right\} \times 100$$

com D (densidade corporal) = C - M x log₁₀ PT

Os coeficientes “C” e “M” receberam os seguintes valores para:

C: (Homens: 1,1143; Mulheres: 1,1278)

M: (Homens: 0,618; Mulheres: 0,0775).

A equação de Siri é reconhecida pela Sociedad Española para el Estudio de la Obesidade como técnica padrão para avaliar o percentual de gordura (SEEDO, 1996; SIRI, 1961).

Para analisar a média de peso perdido durante a doença proporcional ao peso corporal anterior à doença foi calculada pela expressão:

$$\text{Percentual de peso perdido} = ((\text{Peso anterior} - \text{Peso atual}) / \text{peso anterior}) * 100$$

4.6 ANÁLISE DA PROBABILIDADE DE MORTE

Para analisar a probabilidade morte nos indivíduos com calazar, foi utilizado o software validado Kala-cal, que é utilizado como indicador da gravidade da doença, disponível através do link <https://www.sbmt.org.br/kalacal/> (COSTA *et al.*, 2016). Este software calcula a probabilidade de morte com base em escores associados às manifestações clínicas e às alterações laboratoriais em um dado momento.

4.7 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE RETINOL SÉRICO

As análises de retinol foram realizadas segundo adaptação do método descrito por Arnaud *et al.* (1991), realizadas em sistema HPLC (Shimadzu Inc. Tokyo – Japan) Modelo LC-20AT equipado com injetor automático SIL-20AC, controlador CBM-20A, detector de arranjo de diodos SPD-M20A. A quantificação foi realizada por padronização externa empregando-se curva de calibração de 5 pontos construídos mediante o estabelecimento da

correlação entre razão das áreas dos picos referentes ao retinol. A identificação foi realizada pela comparação do tempo de retenção de cada pico com o pico do padrão (Retinol R7632 Sigma, St Louis, USA). Uma amostra controle na concentração do menor calibrador ($\pm 5\%$ do valor nominal) foi incluída nos experimentos para determinar o limite de quantificação. A eficiência da extração foi de 97,65%. Os seguintes pontos de corte foram considerados para a classificação dos níveis séricos de VitA (ARNAUD *et al.*, 1991). Para as análises dos níveis de VitA considerou-se como níveis baixos o ponto de corte em 0,70 $\mu\text{mol/L}$.

Quadro 8 - Classificação do grau de suficiência de Vitamina A

Níveis de retinol sérico ($\mu\text{mol/L}$)	Classificação
<0,35	Níveis deficientes
0,35 a <0,70	Níveis baixos
0,70 a <1,05	Níveis aceitáveis
>1,05	Níveis normais

Fonte: World Health Organization (WHO), 1996; Institute of Medicine, 2001; EFSA Panel on Dietetic Products, 2015.

4.8 AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO BIOQUÍMICO DE ZINCO

Para as análises das concentrações plasmáticas de zinco, o plasma foi separado do sangue total por centrifugação (CIENITEC® 4K15, São Paulo, Brasil) a 1831xg durante 15 minutos a 4 °C. Em seguida, o plasma foi extraído com pipeta automática e acondicionado em microtubos de polipropileno, sendo posteriormente conservado a -20 °C. Para separação dos eritrócitos, foram utilizados os métodos propostos por Whitehouse *et al.* (1982). A massa eritrocitária foi lavada três vezes com 5 mL de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), sendo cuidadosamente homogeneizada por inversão e centrifugada (CIENITEC® 4K15, São Paulo, Brasil) a 2493xg por 10 minutos a 4 °C e o sobrenadante aspirado e descartado. Após a última centrifugação, a solução salina foi descartada e a massa eritrocitária extraída foi cuidadosamente transferida para microtubos *eppendoffs*, que foram mantidos à temperatura de -20°C para análise posterior. As análises das concentrações plasmáticas e eritrocitárias foram realizadas no Laboratório de Espectrometria de Emissão Atômica - Embrapa (Centro Nacional de Pesquisa de Milho e Sorgo), localizado em Sete Lagoas – Minas Gerais. A análise elementar do mineral foi realizada em espectrômetro de plasma indutivamente acoplado - Espectrometria de Emissão Óptica com uma configuração de vista axial e um

nebulizador V-Groove (720 ICP/OES, Varian Inc., Califórnia, Estados Unidos). O valor de referência adotado foi 75 a 110 $\mu\text{g/dL}$ para Zn plasmático e 40 a 44 $\mu\text{g/gHb}$ para o Zn eritrocitário (GIBSON, 2005, 1990; GUTHRIE, PICCIANO, 1995).

4.9 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICO

4.9.1 Procedimentos gerais

Os dados coletados foram transportados para o programa Microsoft Excell[®] 2020 Mac versão 16.38. As demais análises foram realizadas pelo programa Stata/IC[®] 15.1 for Mac (*College Station, Texas, USA*).

Os dados quantitativos foram apresentados em valores absolutos, proporções, médias, medianas, intervalos de confiança ou intervalos interquartis e a dispersão dos dados foi apresentada como desvios-padrão ou intervalos de valores mínimo e máximo. A relação entre variáveis foi pelo coeficiente de correlação (r). As diferenças entre variáveis dicotômicas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (X^2) ou teste exato de Fisher quando os dados eram esparsos. A análise de correlação de Spearman foi empregada para detectar concordância entre variáveis contínuas com dados esparsos e a análise de correlação de Pearson foi empregada para variáveis com distribuição normal. O teste t de Student foi usado para comparar diferenças entre médias de variáveis contínuas de amostras independentes com distribuição normal. Os testes de Wilcoxon e Kruskal-Wallis foram usados para comparar diferenças entre médias de variáveis com distribuições não-paramétricas.

A análise de variância única (ANOVA) foi usada para testar diferenças nas médias de variáveis dependentes com distribuição normal em relação às variáveis independentes categóricas com duas ou mais categorias. A normalidade de distribuição de variáveis numéricas foi visualizada em gráficos de dispersão e avaliada pelas medidas de Kurtosis e Skewness.

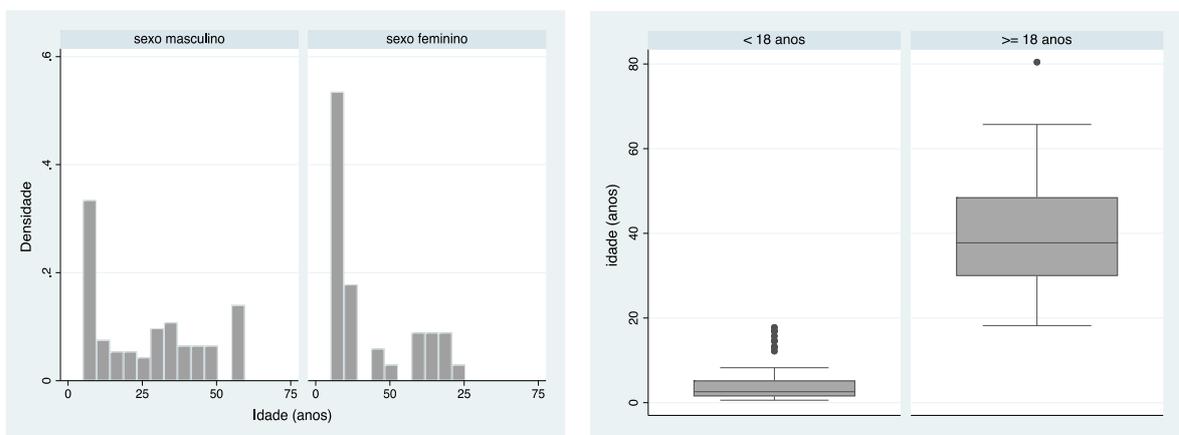
Em todas as análises foram considerados os testes bi-caudais e um nível de significância estatística α de 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA

Foram recrutados 139 indivíduos para o estudo, 102 (73,4%) do sexo masculino e 37 (26,6%) do sexo feminino ($p < 0,001$). A média de idade foi 21,3 anos (IC 95% 18,0 – 24,6) (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição por idade e sexo de 139 participantes com calazar. Teresina, 2020



A: Distribuição de idade por sexo

B: Média de idade em indivíduos com menos de 18 e com mais de 18 anos de idade

Quanto à procedência, 108 (77,7%) dos participantes eram procedentes do Piauí, 29 (20,9%) do Maranhão e 2 (1,4%) da Bahia. A maioria deles, 99 (71,2%) residia em áreas urbanas enquanto 40 (28,8%) em áreas rurais ($p < 0,001$). As características demográficas da população de estudo estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos participantes com calazar que compõem o estudo. (Continua)

Parâmetro	Categoria	Nº de participantes	(%)
Sexo	Feminino	37	26,6
	Masculino	102	73,4
Procedência (UF)	Bahia	2	1,4
	Maranhão	29	20,9

Tabela 1 - Características dos participantes com calazar que compõem o estudo. (Conclusão)

Densidade populacional (mil hab/Km ²)	<20	75	55,1
	20 a < 60	27	19,9
	>60	34	25,0
Local de residência	Urbana	99	71,2
	Rural	40	28,8

Para as análises, a população de estudo foi dividida em faixas de idade como mostra a Tabela 2. Em algumas situações a divisão por faixas de idade foi feita por grupos menores de dois, entre dois e cinco, entre cinco e 18, entre 18 e 50 e acima de 50 anos de idade para garantir maior generalização dos dados, para melhor caracterização da doença nos primeiros anos de vida. Contudo, para a avaliação nutricional os grupos de idade foram divididos em menores de cinco, entre cinco e dez, entre dez e vinte, entre 20 e 60 e acima de 60 anos de idade, conforme as orientações internacionais (WHO, 2006; WHO, 2007; WHO, 1995; WHO, 2000; THE NUTRITION SCREENING INITIATIVE, 1994; ATALAH SAMUR, 1997; INSTITUTE OF MEDICINE, 1990; OMS, 2017).

Tabela 2 - População de estudo estratificada por idade.

Parâmetro	n (%)	Sexo		Infecção	Óbito
	N=139	Masc./Fem.		HIV	
Faixas de idade usadas na análise nutricional (anos)					
<5	49 (35,25)	31 (30,4)	18 (48,7)	0 (0,0)	1 (2,04)
5 < 10	13 (9,35)	7 (6,9)	6 (16,2)	0 (0,0)	0 (0,00)
10 < 20	12 (8,63)	10 (9,8)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,00)
20 < 60	61 (43,88)	50 (49,9)	11 (29,7)	17 (100,0)	4 (6,56)
≥ 60	4 (2,88)	4 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,00)
Faixas de idade usadas nos cálculos da probabilidade de morte (anos)					
<2	26 (18,71)	16 (16,7)	10 (27,0)	0 (0,0)	0 (0,00)
2 < 5	23 (16,55)	15 (14,7)	8 (21,6)	0 (0,0)	1 (4,35)
5 < 18	22 /15,83)	14 (13,7)	8 (21,6)	0 (0,0)	0 (0,00)
18 < 50	55 (39,57)	44 (43,1)	11 (29,7)	17(100,0)	3 (5,45)
≥ 50	13 (9,35)	13 (12,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (23,8)

A sorologia para HIV foi realizada como parte do atendimento dos indivíduos com LV no hospital. A prevalência de coinfectados por *Leishmania chagasi* e HIV foi 12,2% (17 indivíduos; 95% IC 0,08-0,21). Sete indivíduos (5,04%) morreram durante a internação e incidiu mais em pessoas acima de 18 ($p = 0,02$) ou 20 ($p = 0,001$) anos de idade, de acordo com a divisão de faixas etárias. A pesquisa de parasitos em extensão de medula óssea avaliada microscopicamente foi positiva em 83/139 (67,2%) das pessoas. O teste rápido para calazar foi positivo em 51/139 dos indivíduos e a cultura para *Leishmania* foi positiva em 65/139 dos participantes. Dentre os 139 participantes, 97 (69,8%) foram diagnosticados pelo método parasitológico (pesquisa direta ou cultura) e 42 (30,2%) apenas pelo teste sorológico (teste rápido). Nenhum participante do estudo recebeu outro diagnóstico substituto à LV durante a internação.

O tempo de doença em pessoas com calazar foi uma média de 30,5 dias (IC 95% 24,9-36,2). A média de tempo de febre após a internação foi 3,4 dias (95% IC 2,9-3,9). O tratamento para calazar foi realizado com antimonial pentavalente em 68 (48,9%) participantes e com anfotericina lipossomal em 71 (51,1%).

Os sinais e sintomas identificados no momento da admissão hospitalar foram variados, mas incluíram principalmente febre, palidez, apatia, fadiga e calafrio (Tabela 3).

Tabela 3 - Manifestações clínicas de pessoas com calazar. (Continua)

Característica clínica	n/ pessoas com informação	(%)
Febre	133/139	95,7
Palidez	131/139	94,2
Apatia	124/139	89,2
Fadiga	119/138	86,2
Calafrio	113/137	82,5
Alteração na cor da urina	101/138	73,2
Aumento do volume abdominal	100/139	71,4
Esplenomegalia	91/139	65,5
Anorexia	95/137	69,3
Tosse	80/138	58,0
Dor abdominal	74/138	53,6
Hepatomegalia	74/139	53,2
Irritabilidade	73/138	52,9

Tabela 3 - Manifestações clínicas de pessoas com calazar. (Conclusão)

Constipação	68/136	50,0
Vômitos	62/139	49,6
Insônia	52/139	37,4
Sonolência	49/139	35,3
Edema	29/139	20,9
Oligúria	20/136	14,7
Petéquia	13/127	10,2
Epistaxe	12/136	8,8
Equimose	6/135	4,4
Sangramento digestivo	6/139	4,3
Sangramento gengival	5/138	3,6
Hematúria	2	1,4

As alterações laboratoriais mais frequentes foram anemia e leucopenia. Dentre os 139 participantes 133 (95,7%) apresentaram níveis de hemoglobina abaixo dos limites de normalidade e destes, 38 (27,3%) apresentaram hemoglobina abaixo de 7 mg/dL, o que configura anemia grave. A contagem de plaquetas estava abaixo do limite de normalidade em 99 (71,2%) participantes e 66 (47,5%) tinham contagem de plaquetas abaixo de 50.000 plaquetas/mL, o que é considerado plaquetopenia grave. A contagem de neutrófilos estava abaixo de 1000 células/mL em 60 (43,1%) indivíduos e estava abaixo de 500 células/mL em 24 (17,3%) indivíduos, o que configura neutropenia grave. A proteína C reativa estava acima de 10 mg/dL em 133 (95,7%) participantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Apresentação clínica e laboratorial identificadas em indivíduos com calazar. (Continua)

Parâmetro	Média encontrada	95% IC
Baço (cm)	6,6	6,0-7,3
Fígado (cm)	4,0	3,5-4,5
Hemoglobina (g/dL)	8,3	8,0-8,7
Hematócrito (%)	25,8	24,7-26,0
Hemácias (*10 ³ /mm ⁶)	3,46	3,32-3,59
Leucócitos (/mm ³)	3843,2	3413,2-4273,0
Plaquetas (*10 ³ /mm ³)	122,8	109,1-136,6
Ureia (mg/dL)	25,4	22,1-28,7

Tabela 4 - Apresentação clínica e laboratorial identificadas em indivíduos com calazar. (Conclusão)

Proteína C Reativa	88,8	75,8-101,8
Retinol	1,0	0,9-1,1
Zinco plasmático	57,1	56,4-57,8
Zinco eritrocitário	38,1	37,7-38,6

Foi observado que a maioria das pessoas com calazar residia em casas que apresentavam paredes de tijolos rebocados ou não, cobertas de telhas, piso de cerâmica ou cimento, providas de água tratada, contudo a coleta de lixo e a rede de esgotos eram inadequadas em grande parte (Tabela 5). Não foi observada associação estatística das condições de moradia com as características clínicas da doença, assim como com o estado nutricional dos indivíduos ou seu prognóstico.

Tabela 5 - Características da moradia e do saneamento básico nas residências dos participantes do estudo. (Continua)

Parâmetro	n (%)
Material e revestimento das paredes (n=135)	
Tijolos rebocados	67 (49,6)
Tijolos sem reboco	41 (30,4)
Outra	27 (20,0)
Material do teto (n=135)	
Telha	123 (91,1)
Madeira	6 (4,5)
Palha	1 (0,7)
Misto	5 (3,7)
Revestimento do piso (n=136)	
Cerâmica	40 (29,4)
Cimento	76 (55,9)
Madeira	1 (0,7)
Barro	19 (14,0)
Abastecimento de água (n=134)	
Rede geral	97 (72,4)
Poço	23 (17,2)
Rio	4 (3,0)
Cisterna	10 (7,4)

Tabela 5 - Características da moradia e do saneamento básico nas residências dos participantes do estudo (Conclusão).

Rede de esgoto (n=136)	
Rede geral	8 (5,9)
Fossa séptica	90 (66,2)
Fossa rudimentar	18 (13,2)
Vala comum	20 (14,7)
Coleta de lixo (n=134)	
Regular	52 (38,8)
Não regular	82 (61,2)

5.2 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação do estado nutricional em crianças desde o nascimento até os 5 anos de idade foi avaliada pelo índice peso por idade, estatura por idade, peso por estatura e IMC por idade. A Tabela 6 apresenta a avaliação do estado nutricional de crianças do nascimento aos 5 anos de idade e as Figuras 2 e 3 apresentam as curvas da distribuição destes índices antropométricos em relação à curva normal de referência. Pode-se perceber que o índice peso/idade foi o que classificou a maior proporção de crianças como desnutridas. As curvas de distribuição do peso/idade e da estatura/idade estão nitidamente desviadas para a esquerda, contudo as curvas de distribuição do IMC/idade e do peso/estatura estão centralizadas, visto que estes índices dependem do equilíbrio entre o peso e a estatura e ambos estavam baixos para a idade das crianças.

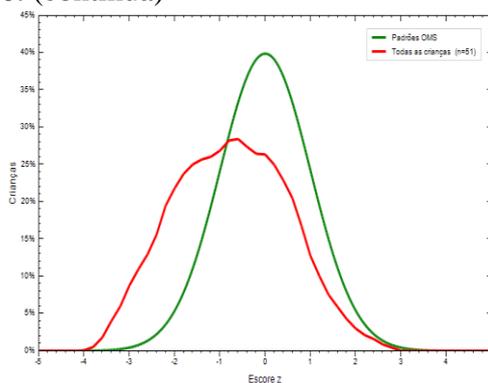
Tabela 6 - Avaliação nutricional por meio do peso e estatura de crianças com calazar do nascimento aos 5 anos de idade. (Continua)

Valores críticos	Interpretação	Participantes	%	95 % IC
(n=49)				
Peso/Idade				
Escore Z < -3	Muito baixo peso	0	0	0-7,2
-3 ≤ Escore Z < -2	Baixo peso	10	20,4	10,2-34,3
-2 ≤ Escore Z ≤ +2	Peso adequado	39	79,6	65,7-89,8
Escore Z > +2	Peso elevado	0	0	0-7,2

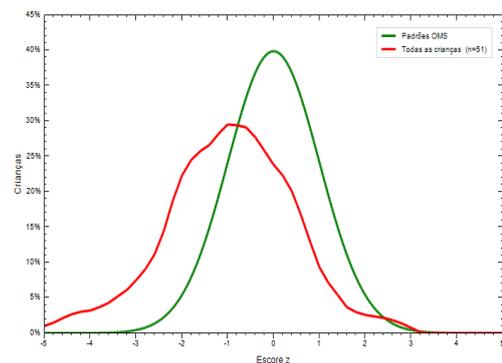
Tabela 6 - Avaliação nutricional por meio do peso e estatura de crianças com calazar do nascimento aos 5 anos de idade. (Conclusão)

Estatura/Idade				
Escore Z < -3	Muito baixa estatura	3	6,1	12,8-16,8
$-3 \leq$ Escore Z < -2	Baixa estatura	6	12,2	4,6-24,8
Escore Z \geq -2	Estatura adequada	40	81,6	68,0-91,2
Peso/Estatura				
Escore Z < -3	Magreza acentuada	3	6,1	12,8-16,8
$-3 \leq$ Escore Z \leq -2	Magreza	6	12,2	4,6-24,8
$-2 <$ Escore Z \leq +1	Eutrofia	38	77,8	63,4-88,2
$+1 <$ Escore Z \leq +2	Risco de sobrepeso	1	2,0	0,0-10,9
$+2 <$ Escore Z \leq +3	Sobrepeso	1	2,0	0,0-10,9
Escore Z > +3	Obesidade	0	0	0-7,2
IMC/Idade				
Escore Z < -3	Magreza acentuada	0	0,0	0-7,2
$-3 \leq$ Escore Z < -2	Magreza	4	8,1	2,2-19,6
$-2 \leq$ Escore Z \leq +1	Eutrofia	40	81,6	68-91
$+1 <$ Escore Z \leq +2	Risco de sobrepeso	3	6,1	12-19
$+2 <$ Escore Z \leq +3	Sobrepeso	2	4,0	0,0-14,0
Escore Z > +3	Obesidade	0	0,0	0-7,2

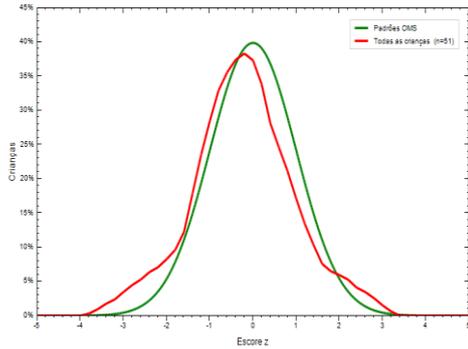
Figura 2 - Gráficos de avaliação nutricional (peso/idade, estatura/idade, IMC/idade e peso/estatura) de 51 crianças com calazar menor ou igual a cinco anos de idade. Teresina, 2020. (continua)



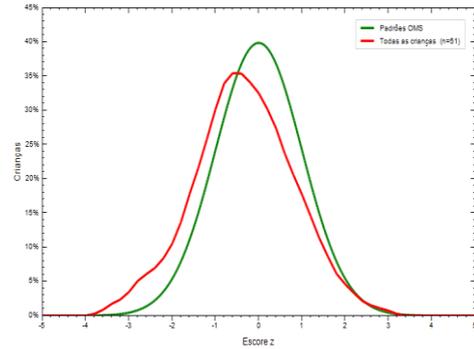
Peso/idade de crianças com cinco anos de idade ou menos



Estatura/idade de crianças com cinco anos de idade ou menos



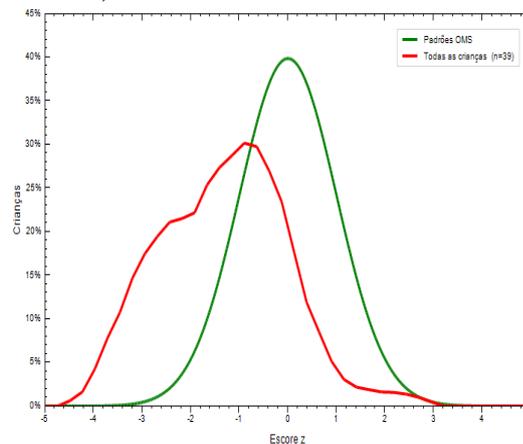
IMC/idade de crianças com cinco anos de idade ou menos



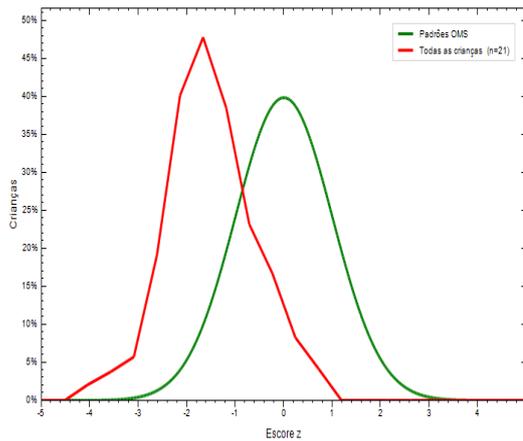
Peso/estatura de crianças com cinco anos de idade ou menos

Da mesma forma, as curvas de distribuição dos índices circunferência braquial /idade, prega cutânea tricípital /idade e prega cutânea subescapular /idade de crianças com cinco anos de idade ou menos também estão desviadas para a esquerda, mostrando que esta população de crianças apresentava a média destes índices abaixo da média populacional normal.

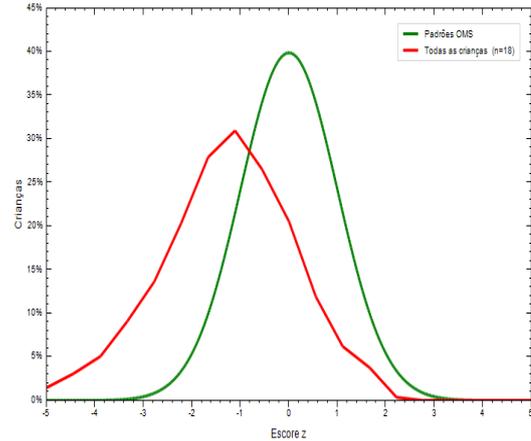
Figura 3- Gráficos de avaliação nutricional de acordo com a circunferência braquial e as pregas cutâneas (Prega tricípital e prega subescapular) de 51 crianças com calazar com cinco anos de idade ou menos. Teresina, 2020.



Circunferência braquial /idade de crianças com cinco anos de idade ou menos



Prega cutânea tricípital /idade de crianças com cinco anos de idade ou menos



Prega cutânea subescapular/idade de crianças com cinco anos de idade ou menos

As crianças entre cinco e dez anos de idade também apresentavam desnutrição evidenciada pelos índices peso/idade e estatura/idade, mas neste grupo, diferentemente das crianças com menos de cinco anos, o índice estatura/idade foi o que classificou a maior parte dos participantes. Neste grupo também, tanto a média de peso/idade quanto a média estatura/idade estavam reduzidas, o IMC não foi capaz de classificar a desnutrição. A Tabela 7 apresenta a avaliação do estado nutricional de crianças dos cinco aos dez anos de idade e a figura 4 apresenta as curvas da distribuição destes índices antropométricos em relação à curva normal de referência em crianças com cinco anos de idade ou mais e em adolescentes.

Tabela 7 - Avaliação nutricional de crianças com calazar de 5 anos a 10 anos de idade. (Continua)

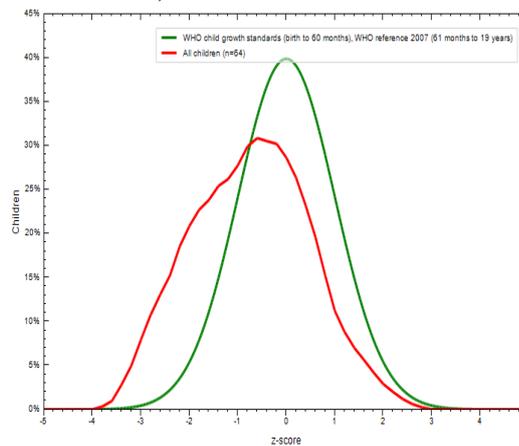
Valores críticos	Interpretação	Participantes (n=13)	%	96%IC
Peso/Idade				
Escore Z < -3	Muito baixo peso	0	0,0	0,0-24,7
-3 ≥ Escore Z ≤ -2	Baixo peso	2	15,3	1,9-45,4
-2 ≤ Escore Z ≤ +2	Peso adequado	11	84,6	54,5-98,1
Escore Z > +2	Peso elevado	0	0,0	0-24,7
Estatura/Idade				
Escore Z < -3	Muito baixa estatura	0	0,0	0-24,7
-3 ≤ Escore Z < -2	Baixa estatura	4	30,7	9,1-61,4
≥ Escore Z -2	Estatura adequada	9	69,2	38,6-90,9

Tabela 7 - Avaliação nutricional de crianças com calazar de 5 anos a 10 anos de idade. (Conclusão)

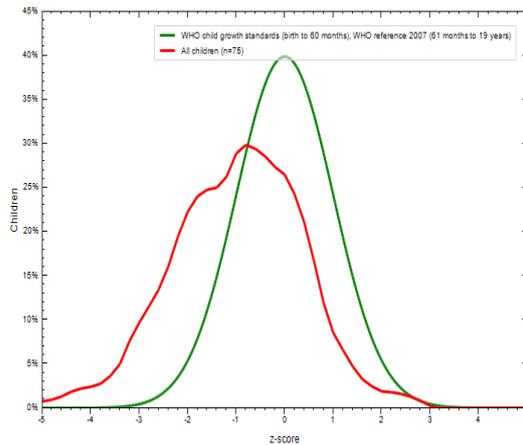
IMC/Idade				
Escore Z < -3	Magreza acentuada	0	0,0	0-24,7
$-3 \leq$ Escore Z < -2	Magreza	0	0,0	0-24,7
$-2 \leq$ Escore Z \leq +1	Eutrofia	12	92,3	64,0-99,8
$+1 <$ Escore Z \leq +2	Sobrepeso	1	8,0	0-36
$+2 <$ Escore Z \leq +3	Obesidade	0	0,0	0-24,7
Escore Z > +3	Obesidade grave	0	0,0	0-25

A figura 4 apresenta as curvas da distribuição destes índices antropométricos de 64 crianças e adolescentes (até 19 anos de idade) em relação à curva normal de referência da OMS. As curvas de distribuição do peso/ idade, estatura/ idade e IMC/ idade estão nitidamente desviadas para a esquerda, contudo observa-se desvio mais nítido nos índices peso para idade e estatura para idade.

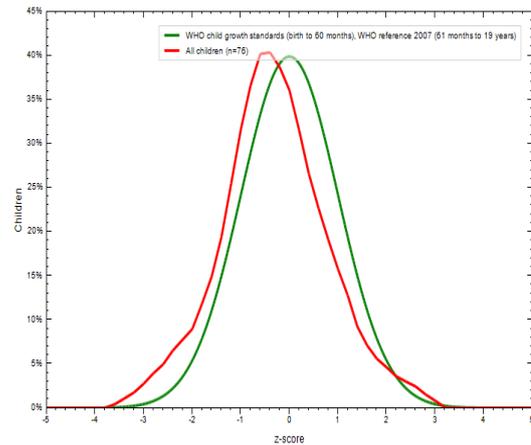
Figura 4 - Gráficos de avaliação nutricional de 64 crianças com calazar com mais de cinco anos de idade e adolescentes. Teresina, 2020.



Peso para idade (crianças e adolescentes)



Altura para idade (crianças e adolescentes)



IMC para a idade (crianças e adolescentes)

A prevalência de desnutrição em crianças com dez anos de idade até 20 anos incompletos foi observada em um quarto dos participantes quando avaliados pelo índice estatura/idade e somente em 8% deles quando avaliados pelo IMC/idade (Tabela 8).

Tabela 8 - Avaliação nutricional de adolescentes com calazar de 10 anos a < 20 anos de idade.

Valores críticos	Interpretação	Participantes (N=12)	%	95% IC
Estatura/Idade				
Escore Z < -3	Muito baixa estatura	0	0,0	0,0-26,5
$-3 \leq$ Escore Z < -2	Baixa estatura	3	25,0	5,5-57,2
\geq Escore Z -2	Estatura adequada	9	75,0	42,8-94,5
IMC/Idade				
Escore Z < -3	Magreza acentuada	0	0,0	0,0-26,5
$-3 \leq$ Escore Z < -2	Magreza	1	8,0	0,2- 38,4
$-2 \leq$ Escore Z \leq +1	Eutrofia	10	83,3	51,6-97,9
$+1 <$ Escore Z \leq +2	Sobrepeso	1	8,0	0,2-38,4
$+2 <$ Escore Z \leq +3	Obesidade	0	0,0	0,0-26,5
Escore Z > +3	Obesidade grave	0	0,0	0,0-26,5

A tabela 9 apresenta a avaliação nutricional de 56 pessoas com calazar com idade entre 20 e menor de 60 anos. Foi visto que, um quarto desta população apresentou desnutrição quando avaliada pelo IMC.

Tabela 9 - Avaliação do estado nutricional de adultos com calazar de 20 a < 60 anos de idade.

Valores críticos	Interpretação	Participantes (n=56)	%	95% IC
IMC (Kg/m²)				
IMC < 18,5	Peso baixo ou desnutrido	14/56	25,0	14,4-38,4
18,5 < IMC < 25,0	Adequado ou eutrófico	26/56	46,4	33,0-60,3
25,0 < IMC < 30,0	Sobrepeso	13/56	23,2	13,0-36,4
IMC ≥ 30,0	Obesidade	3/56	5,3	1,1-14,9

A tabela 10 mostra a avaliação nutricional de sete participantes com calazar com idade maior ou igual a 60 anos de acordo com o IMC. Apesar da pequena amostra, observa-se que 71,4 % (95% IC 29,0-96,3) estavam com o peso baixo.

Tabela 10 - Estado nutricional de pessoas com calazar ≥ 60 anos de idade.

Valores críticos	Interpretação	Participantes (N=7)	%	95% IC
IMC (Kg/m²)				
IMC ≤ 22,0	Peso baixo	5/7	71,4	29,0-96,3
22,0 < IMC < 27,0	Adequado	1/7	14,2	0,3-57,9
IMC ≥ 27,0	Sobrepeso	1/7	14,2	0,3-57,9

O peso médio da população de estudo no momento da internação hospitalar foi 36,35kg (95% IC 36,18-36,56). Do total de participantes, 107 (77,0%) informaram o seu peso corporal antes de adoecerem, 82 pessoas apresentaram perda ponderal. A média de peso antes do adoecimento em 107 participantes que puderam dar esta informação foi de 48,64 kg (95% IC 40,97-53,31) ($p < 0,001$).

A média de peso perdido durante a doença em 105 indivíduos com calazar, para quem esta medida pôde ser calculada, foi 10,3 kg (95% IC 8,0-12,5). Houve, correlação positiva entre o percentual de perda de peso e a idade do indivíduo ($\rho = 0,29$; $p = 0,003$), evidenciando que os adultos perderam mais peso proporcional em relação às crianças, mesmo quando a perda foi corrigida pelo corporal antes da doença.

A perda ponderal referida pelos participantes do início dos primeiros sintomas até o momento do diagnóstico, de acordo com as faixas de idade está apresentada na Tabela 11.

Tabela 11- Percentual de peso perdido dos indivíduos com calazar desde o início dos sintomas até à internação de acordo com a idade.

Grupo de idade (anos)	Percentual de peso perdido (%)	95% IC
<5	5,46	0,77-10,14
5 < 10	8,44	0,48-16,41
10 < 20	6,21	0,98- 11,45
20 < 60	14,74	11,97-17,53
≥ 60	1,83	-6,12-9,77

A avaliação nutricional segundo a CB e as dobras cutâneas foram prejudicadas pelo alto índice de recusa dos participantes, especialmente as crianças.

A CB de 83 (66,9%) dos participantes estava no percentil < 5, classificados como desnutridos (Tabela 12). A média do escore z da circunferência braquial foi -1,34 (95%IC -1,74—0,95). A média do escore z da dobra tricipital foi -1,52 (95%IC -1,90—1,14).

Tabela 12 - Classificação percentilar para a circunferência braquial, dobra cutânea tricipital e subescapular em todos os participantes do estudo.

Valores críticos	CB (%) n=124	DCT (%) n= 104	DCS (%) n= 96
< Percentil 5	83 (66,9)	42 (33,9)	21 (21,9)
5 ≤ Percentil <10	14 (11,3)	57 (46,0)	11(11,4)
10 ≤ Percentil < 85	25 (20,5)	20 (16,1)	64 (66,7)
85 ≤ Percentil < 90	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)
Percentil ≥ 90	1 (0,8)	3 (2,4)	0 (0,0)

CB: Circunferência do Braço; DCT: Dobra cutânea tricipital; DCS: Dobra cutânea subescapular.

A tabela 13 apresenta os resultados obtidos pela medida da circunferência braquial, pelas dobras cutâneas tricipital, subescapular e os resultados dos cálculos da circunferência muscular do braço, da área do braço, da área adiposa do braço e da porcentagem de gordura calculada pela área adiposa do braço e pela fórmula de SIRI. Esta tabela apresenta médias obtidas de indivíduos em diferentes faixas etárias e deve, portanto, ser correlacionada aos percentis de cada para as diversas idades. Os indivíduos infectados pelo HIV apresentaram circunferência braquial menor que os pacientes não infectados ($\rho=0,20$; $p=0,03$) e menor área muscular do braço ($\rho=0,20$; $p=0,03$), mas não houve diferença significativa entre a área adiposa do braço entre as pessoas co-infectadas pelo HIV e as não co-infectadas.

Tabela 13 - Características gerais, medidas antropométricas e composição corporal de 139 indivíduos com calazar.

Variáveis	Total	Homens	Mulheres	Valor <i>p</i>
	Média (95%IC)	Média ± DP	Média ± DP	
IDADE (anos)	21,3 (18,0- 25,0)	24,0 (20,0-28,0)	13,9 (8,5-19,3)	0,007
IMC (Kg/m ²)	18,6 (17,9-19,4)	19,2 (18,4-20,1)	17,1 (15,9-18,4)	0,01
CB (cm)	19,8 (18,8-20,9)	20,6 (19,4-21,8)	17,5 (15,5-19,5)	0,01
DCT (cm)	8,0 (7,0-9,0)	7,4 (6,3-8,5)	10,0 (7,7-12,2)	0,03
DCSE	7,9 (7,1-8,8)	7,9 (7,0-8,6)	8,4 (5,7-11,1)	0,57
CMB (cm)	18,5 (17,5-19,5)	19,5 (18,4-20,6)	15,2 (13,5-16,9)	0,0001
AB (cm ²)	33,9 (30,4-37,4)	36,3 (32,2-40,4)	26,7 (20,0- 33,3)	0,02
AAB (cm ²)	8,0 (6,7 -9,2)	7,4 (6,2 -8,8)	9,5 (6,2-12,7)	0,18
% AAB	21,5 (19,8 -23,2)	18,8 (17,1 -20,5)	29,7 (26,5-32,9)	<0,0001
% SIRI	16,0 (14,6-17,4)	14,9 (13,5-16,4)	19,4 (16,1-22,7)	0,005

CB: Circunferência do Braço; DCT: Dobra cutânea tricipital; DCS: Dobra cutânea subescapular; CMB: Circunferência muscular do braço; AB: Área do braço; AAB: Área adiposa do braço; %AAB: Percentual de área adiposa do braço; %SIRI: Percentual de gordura pela fórmula de Siri

Quanto à análise de correlação da classificação do IMC com as variáveis antropométricas e dados hematológicos, em pessoas com calazar, observou-se correlação positiva entre o estado nutricional com o sexo, peso anterior, peso atual, peso perdido, volume abdominal, teste rápido para *Leishmania* (rK39) e neutrófilos. Além disso, encontrou-se correlação negativa entre o status nutricional com hepatomegalia ($p < 0,05$), leucócitos e linfócitos. Houve correlação negativa do IMC com a probabilidade de morte acima de 30% ($\rho = -0,20$; $p = 0,02$) e acima de 50% ($\rho = -0,26$; $p = 0,002$).

Para a avaliação do diagnóstico nutricional de forma unificada e comparada, encontrou-se que 23 (17,1%) dos participantes eram desnutridos (Tabela 14).

Tabela 14 - Avaliação do diagnóstico nutricional com interpretação unificada nas diversas faixas de idade de acordo com o IMC. (Continua)

Faixa de idade	Valores críticos do IMC	Número de indivíduos (%)	Interpretação Unificada
0-20 anos	Escore-z $\leq +1$	6 (8,1)	Magreza
	$+1 < \text{Escore-z} \leq +2$	61 (82,4)	Eutrofia
	Escore-z $> +2$	7 (9,5)	Sobrepeso

Tabela 14 - Avaliação do diagnóstico nutricional com interpretação unificada nas diversas faixas de idade de acordo com o IMC. (Conclusão)

20-60 anos	IMC < 18,5	14 (25,0)	Magreza
	$18,5 \leq \text{IMC} < 25$	26 (46,4)	Eutrofia
	IMC ≥ 25	16 (28,6)	Sobrepeso
>60 anos	IMC $\leq 22,0$	3 (75,0)	Magreza
	$22,0 < \text{IMC} < 27,0$	1 (25,0)	Eutrofia
	IMC $\geq 27,0$	0 (0,0)	Sobrepeso
Todas as idades	Escore Z ou IMC	23 (17,1)	Desnutrido
	Escore Z ou IMC	88 (65,7)	Eutrófico
	Escore Z ou IMC	23 (17,1)	Sobrepeso/Obeso

Para avaliar a correlação entre o estado nutricional e as variáveis de desfecho do calazar, foram apresentadas por três índices antropométricos: o IMC (de acordo com a classificação unificada para as diversas idades, proposto neste estudo), a porcentagem de gordura corporal avaliada pela área adiposa do braço (%GAAB) e pela fórmula de Siri (%GSIRI). Estes três índices apresentaram correlação entre si de fraca a moderada, mas estatisticamente significativa. A correlação entre os três coeficientes e os escores Z da circunferência braquial, da prega tricipital, a porcentagem de área muscular do braço e a porcentagem e área gordurosa do braço estão apresentadas na tabela 15.

Tabela 15 - Correlação entre IMC, porcentagem de gordura corporal avaliada pela porcentagem da área adiposa do braço e fórmula de Siri com os escores Z da circunferência braquial, dobra cutânea tricipital, área muscular do braço e área adiposa do braço.

Índices antropométricos	Índices antropométricos		
	IMC	%GAAB	%GSIRI
% GAAB	0,42 ($p < 0,0001$)	-	0,41 ($p < 0,0001$)
% GSIRI	0,52 ($p < 0,0001$)	0,41 ($p < 0,0001$)	-
CB	0,70 ($p < 0,0001$)	0,79 ($p < 0,0001$)	0,40 (0,07)
DCT	0,70 ($p < 0,0001$)	0,80 ($p < 0,0001$)	0,98 ($p < 0,0001$)
AMB	-0,67 ($p < 0,0001$)	-0,30 (0,002)	-0,21 (0,04)
AAB	-0,31 (0,05)	-0,72 ($p < 0,0001$)	-0,82 ($p < 0,0001$)

IMC: Índice de massa corpórea, %GAAB: porcentagem de área adiposa do braço; %GSIRI: porcentagem de área adiposa do braço pela fórmula de Siri; CB: Escores Z da circunferência braquial; DCT: escores Z da dobra tricipital; AMB: porcentagem da área muscular do braço; AAB: porcentagem da área adiposa do braço.

A tabela 16 apresenta a correlação destes três índices nutricionais com as principais variáveis de desfecho. Houve correlação estatisticamente significativa de pelo menos um dos índices com a porcentagem de peso perdido durante a doença, a probabilidade de morte, a infecção pelo HIV, a extensão do baço e fígado, o número de leucócitos e linfócitos, a creatinina sérica e os níveis de retinol.

Tabela 16 - Correlação (r) do estado nutricional avaliado pelo IMC para a idade, pela mediana do IMC, área muscular do braço e porcentagem de gordura calculada pela área adiposa do braço (%GAAB) com as variáveis do desfecho da doença.

Parâmetro	IMC para idade	AMB	%GAAB	%GSIRI
	(r, valor p)	(r, valor p)	(r, valor p)	
Sexo	0,23 (0,005)	-0,22 (0,01)	0,51(<0,001)	0,26 (0,008)
% Peso perdido	0,16 (0,09)	-0,22 (0,04)	0,03 (0,73)	-0,12 (0,27)
Óbito	0,09 (0,27)	0,05 (0,58)	0,03 (0,73)	0,10 (0,31)
KalaCal10	-0,32 (0,0001)	0,24 (0,01)	0,37 (0,001)	0,29 (0,004)
Kalacal30	-0,13 (0,13)	0,13 (0,16)	0,23 (0,02)	0,22 (0,03)
KalaCal50	-0,12 (0,13)	0,09 (0,35)	0,18 (0,07)	0,19 (0,05)
HIV/AIDS	0,21 (0,01)	0,20 (0,03)	0,19 (0,06)	0,14 (0,16)
Esplenomegalia	-0,24 (0,06)	-0,30 (0,02)	-0,21 (0,03)	0,08 (0,53)
Hepatomegalia	0,13 (0,36)	-0,11 (0,42)	-0,33 (0,005)	0,10 (0,46)
Leucócitos	- 0,26 (0,002)	-0,30 (0,0008)	0,20 (0,04)	0,03 (0,73)
Neutrófilos	0,20 (0,03)	0,07 (0,50)	-0,07 (0,53)	-0,05 (0,64)
Linfócitos	-0,37 (<0,0001)	-0,41(<0,0001)	-0,31 (0,001)	-0,24 (0,01)
Plaquetas	0,01 (0,90)	0,06 (0,46)	0,04 (0,67)	0,05 (0,58)
Proteína C reativa	0,11 (0,22)	0,21 (0,04)	0,19 (0,06)	0,16 (0,11)
Infecção bacteriana	0,07 (0,94)	-0,3 (0,16)	0,15 (0,12)	0,20 (0,05)
Sangramento	0,10 (0,22)	0,13 (0,09)	0,19 (0,09)	0,05 (0,61)
Creatinina sérica	0,36 (0,0003)	0,67 (<0,0001)	0,30 (0,01)	-0,01 (0,91)
Zinco eritrocitário	-0,01 (0,86)	-0,01 (0,99)	-0,06 (0,54)	-0,07 (0,52)
Zinco plasmático	-0,13 (0,10)	-0,06 (0,48)	0,07 (0,45)	0,04 (0,68)
Vitamina A	0,17 (0,09)	0,17 (0,09)	-0,18 (0,08)	0,06 (0,59)

% peso perdido: percentual de peso perdido durante a doença; KalaCal10: probabilidade de morte acima de 0,10; KalaCal30: probabilidade de morte acima de 0,30; KalaCal50: probabilidade de morte acima de 0,50; IMC: Escore Z do Índice de massa corpórea; AMB: área muscular do braço; %GAAB: porcentagem de área adiposa do braço; %GSIRI: porcentagem de área adiposa do braço pela fórmula de Siri

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE VITA COM AS VARIÁVEIS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E NUTRICIONAIS EM INDIVÍDUOS COM CALAZAR.

Considerando o ponto de corte de 0,75 $\mu\text{mol} / \text{L}$, que inclui indivíduos com níveis deficientes e baixos, 67 indivíduos (48,2%) foram classificados como suficientes e 72 (51,8%) como insuficientes. O nível médio de VitA foi 1,00 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (95% IC 0,89-1,11).

As médias dos níveis de VitA foram mais elevadas em homens com idade superior a 18 anos ($p= 0,02$).

A Tabela 17 apresenta a associação do nível de VitA com variáveis clínicas e laboratoriais relevantes. Na análise multivariada, a associação dos níveis de VitA com o nível elevado de PCR ($p= 0,002$) e hemoglobina abaixo de 9 mg / mL ($p= 0,004$) foi altamente significativa.

Tabela 17 - Comparação do nível médio de vitamina A e associação entre deficiência de vitamina A entre grupos de variáveis clínicas e laboratoriais. (Continua)

	n=138	Níveis de Vitamina A		análises Odds ratio	³ Deficiência de Vitamina A	
		¹ Média (mmol / L)	95% CI		¹ Univariada <i>p</i> -valor	Multivariada análises <i>p</i> -valor
Sexo						
Masculino	102	1,11	0,92-1,31	0,46	0,05	-
Feminino	36	0,72	0,51-0,93			
Idade						
< 18 anos	71	0,88	0,69-1,09	1,60	0,17	0,08
≥ 18 anos	67	0,97	0,90-1,38			
HIV						
coinfeção						
Ausente	121	1,02	0,85-1,20	2,95	0,20	-
Presente	17	0,96	0,62-1,30			
Hemoglobina						
(mg/dL)						
< 9	38	0,66	0,45-0,87	1,35	0,002	0,004
≥ 9	101	1,15	0,95-1,35			

Tabela 17- Comparação do nível médio de vitamina A e associação entre deficiência de vitamina A entre grupos de variáveis clínicas e laboratoriais. (Conclusão)

⁴ PCR (mg/L)						
≥50	103	0,91	0,70-1,12	0,49	0,04	0,002
<50	29	1,20	0,95-1,46			
Albumina						
(g/dL)						
< 2,5	29	0,89	0,20-1,83	2,68	0,11	-
≥ 2,5	25	1,47	0,90-1,58			

¹Student t- test; ² Chi-square test; ³nível de vitamina A < 75 µmol / L; ⁴proteína C-reativa

A média dos níveis de VitA em crianças com cinco anos de idade ou menos foi 0,78 µmol/L e foi 1,15 µmol/L em pessoas com mais de cinco anos de idade (p= 0,98). A Tabela 18 mostra a distribuição dos níveis de vitA acima ou abaixo da mediana de acordo com as faixas de idade (p=0,08).

Tabela 18 - Níveis séricos de vitamina A de acordo com a faixa etária em anos em pessoas com calazar.

Níveis de Vitamina A (µmol/L)	Faixas etárias em anos					Total
	<2	2 <5	5 <18	18 <50	>50	
Menor ou igual à média (n, %)	21 (23,0)	20 (22,0)	12 (13,2)	30 (33,0)	8 (8,8)	91 (100,0)
Maior que a média (n, %)	5 (10,9)	3 (5,5)	9 (19,5)	24 (52,2)	5 (10,9)	46 (100,0)
Total	26	23	21	54	13	137

A tabela 19 apresenta os níveis de suficiência e deficiência de vitA de acordo com o sexo (p=0,05), evidenciando que níveis de vitA iguais ou acima do nível de suficiência (0,75 µmol/L) forma mais frequentes em homens na idade adulta (p=0,05).

Tabela 19 - Estado de suficiência de vitamina A de acordo com o sexo e a idade encontrado nos participantes com calazar. (Continuação)

Níveis de Vitamina A	Sexo Masculino		Sexo Feminino		Total
	< 18 anos	>18 anos	< 18 anos	>18 anos	
<0,75 µmol/L (n,%)	20 (30,7)	23 (35,4)	17 (26,2)	5 (7,7)	65 (100,0)

Tabela 19 - Estado de suficiência de vitamina A de acordo com o sexo e a idade encontrado nos participantes com calazar. (Conclusão)

>0,75 µmol/L	25	34	8	5	72
(n,%)	(34,7)	(47,2)	(11,1)	(7,0)	(100,0)
Total	45	57	25	10	137

Houve associação positiva entre os níveis de VitA e de hemoglobina ($r= 0,36$; $p> 0,001$) e associação negativa entre os níveis de VitA e PCR ($p= -0,27$; $p= 0,002$) e com o sexo masculino (tabela 20). Não houve diferença estatisticamente significativa dos níveis de VitA em pessoas com HIV ou sem HIV ($p= 0,71$), não houve associação com o óbito ($p= 0,13$).

Tabela 20 - Estado de suficiência de vitamina A de acordo com o sexo e a idade encontrado nos participantes com calazar.

Níveis de Vitamina A	Sexo Masculino		Sexo Feminino		Total
	< 18 anos	>18 anos	< 18 anos	>18 anos	
<0,75 µmol/L	20	23	17	5	65
>0,75 µmol/L	25	34	8	5	72
Total	45	57	25	10	137

Não houve associação dos níveis de VitA com as condições de moradia e de saneamento.

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE ZINCO E AS VARIÁVEIS CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS E NUTRICIONAIS DE INDIVÍDUOS COM CALAZAR.

O Zn plasmático foi dosado em 139 pessoas e o Zn eritrocitário foi dosado em 138 participantes. Considerando os limites de normalidade adotados para o zinco eritrocitário (40-44 µg/gHb) e para zinco plasmático (75-110 µg/dL) foi observado que a totalidade dos participantes apresentou níveis baixos nas duas dosagens (tabela 19).

Os níveis do Zn eritrocitário variaram de 30,9 a 44,9 µg/gHb com média 38,1 µg/gHb (95% IC 37,7-38,5) e os níveis do Zn plasmático variaram de 48,4 a 66,8 µg/dL com média 57,1 µg/dL (95%IC 56,4-57,8).

Não houve associação do Zn plasmático ou eritrocitário com a idade, com o sexo e com os índices antropométricos.

Tabela 21 - Média dos níveis de zinco eritrocitário e plasmático de acordo com a idade dos participantes com calazar.

	Faixas etárias (anos)				Total	
	<2	2 <5	5 <18	18 <50		
Zinco eritrocitário (µg/gHb)						
Menor ou igual à média	14	11	11	27	4	67
Maior que a média	12	12	11	27	9	71
Total	26	23	22	54	13	138
Zinco plasmático (µg/dL)						
Menor ou igual à média	13	12	7	34	5	71
Maior que a média	13	11	15	21	8	68
Total	26	23	22	55	13	139

Da mesma forma não houve associação dos níveis de Zn plasmático ou eritrocitário com a infecção pelo HIV ($p=0,06$), com o desfecho letal ($p=0,27$) e com as variáveis clínicas. O Zn eritrocitário esteve estatisticamente associado à ureia sérica ($\rho=-0,24$; $p=0,02$), mas não se associou às demais variáveis clínicas, laboratoriais, demográficas, de moradia e saneamento. Não houve associação do Zn plasmático com os níveis de ureia. Também não houve associação do Zn sérico com as condições de moradia e de saneamento.

6 DISCUSSÃO

O calazar nas Américas é uma doença de evolução subaguda, quase sempre associada a emagrecimento pronunciado. Neste estudo foi realizada a avaliação nutricional, bem como foi investigada a existência da associação entre o estado nutricional com as variáveis antropométricas, dados hematológicos, condições de moradia, probabilidade de morte, níveis séricos de Zn e VitA nas pessoas com calazar.

A população de estudo foi representada pela maior parte dos indivíduos adultos entre 18 e < 50 anos de idade seguido do grupo que constitui as crianças menores de dois anos de idade e com maior frequência entre o sexo masculino, dados estes semelhantes aos observados na literatura (TEKALIGN *et al.*, 2020; LIMA *et al.*, 2019; GUEDES *et al.*, 2018; ZACARIAS *et al.*, 2017; MENGESHA *et al.*, 2014). Uma hipótese para a maior incidência de calazar em homens é a grande exposição da área corporal à picada do inseto nesses indivíduos, o que acaba sendo um dos determinantes para este acometimento, principalmente no Nordeste do Brasil, onde os trabalhadores do sexo masculino não costumam usar camisa para exercer suas atividades diárias ou para o trabalho na lavoura, por causa das altas temperaturas nesta região (COSTA, PEREIRA, ARAÚJO, 1990). Outra hipótese possível está relacionada aos níveis de testosterona em homens adultos, onde os principais hormônios esteroides sexuais exibem efeitos opostos sobre as células do sistema imunológico adaptativo inato, o estradiol exerce efeito intensificador e a testosterona tem efeito supressor. No entanto, níveis de hormônios sexuais mudam com a idade. Na transição da menopausa, a redução de estradiol potencializa os efeitos da imunossenescência colocando as mulheres na pós-menopausa em risco adicionais (GIEFING-KROLL *et al.*, 2015). Já em estudo desenvolvido em uma região no leste da Etiópia, o calazar predominou em mulheres, talvez devido às mulheres serem responsáveis por carregarem o fardo mais pesado nas tarefas domésticas: buscar água, recolher lenha, ordenhar, preparação de alimentos; assim como as crianças com menos de quinze anos de idade eram responsáveis por pastorear gados, já que nessas áreas são infestadas de vetores e isso pode contribuir para o aumento da exposição ao flebótomo (ALEBIE *et al.*, 2019).

Houve maior frequência de calazar nos participantes que residiam nas zonas urbanas (99; 71,2%), quando comparado com àqueles em áreas rurais (40; 28,8%), esse padrão também foi descrito nas pesquisas de Luz *et al.* (2018) e Reis *et al.* (2017) o que justifica que, embora não seja possível afirmar que a transmissão urbana é diferente daquela nas áreas rurais, alguns fatores que podem estar envolvidos no processo de urbanização da LV no Brasil

são as modificações do meio ambiente que causou ação antrópica, movimentos migratórios, ocupação urbana não planejada e saneamento precário (WERNECK, 2008). Além disso, o principal vetor da LV, o flebótomo *Lutzomia longipalpis*, se adaptou ao peridomicílio, principalmente devido à presença de animais domésticos, como cães (BRASIL, 2014).

O tempo de doença nos participantes com calazar foi de 30,5 dias (IC 95% 24,9-36,2) e a média do tempo de febre após a internação nesses indivíduos foi 3,4 dias (95%IC 2,9-3,9). Esta evolução subaguda do calazar urbano no Brasil, visto nas últimas décadas, está provavelmente associada a maior gravidade, contudo a menores índices de desnutrição quando comparados à doença crônica descrita nos meados do século XX (COSTA, PEREIRA, ARAÚJO, 1990).

A prevalência de infecção pelo HIV foi 12,2% dado este similar em outros estudos observados na literatura (HORRILLO *et al.*, 2019; GUEDES *et al.*, 2018; ZACARIAS *et al.*, 2017). O calazar e a AIDS têm efeito sinérgico no padrão de morbidade, uma interação em que a AIDS agrava o prognóstico do calazar ao mesmo tempo em que o calazar piora a evolução da AIDS. Não houve, contudo, diferença entre o estado nutricional de pacientes com ou sem a infecção pelo HIV, possivelmente pela pequena amostra de pessoas HIV positivo, que não permitiu encontrar esta associação estatisticamente.

No Brasil, os medicamentos antimoniais pentavalentes ainda são a primeira escolha para o tratamento da LV em pessoas não infectadas pelo HIV, devido a sua eficácia terapêutica comprovada. A anfotericina B tem sido reservada para pessoas com idade extrema, indivíduos com sinais de gravidade clínica e indivíduos com comorbidades. Apenas recentemente a anfotericina B lipossomal tem sido mais amplamente utilizada para o tratamento e profilaxia da LV em indivíduos co-infectados pelo HIV (LIMA *et al.*, 2019) ou em pessoas graves. Neste estudo 68 (48,9%) dos participantes foram tratados com antimonial pentavalente e 71 (51,1%) receberam anfotericina B lipossomal, o que denota que grande parte deles, por terem necessitado do tratamento alternativo com anfotericina B lipossomal, provavelmente tinham sinais de gravidade, infecção pelo HIV ou contraindicação aos antimoniais pentavalentes.

Os sinais e sintomas identificados nos participantes deste estudo foram diversos, mas os mais frequentes foram febre, palidez, apatia, fadiga e calafrio, que são concordantes com outros estudos por Lima *et al.* (2019), Luz *et al.* (2018) e Varani *et al.* (2017) em que compreendem características da doença, geralmente encontradas no momento da admissão.

O estudo mostrou que a maioria dos participantes apresentou anemia e que aproximadamente um quarto destes configuraram em anemia grave. Leucopenia, neutropenia

e plaquetopenia também estiveram presentes em grande parte dos indivíduos, conforme encontrado por outros autores (SARKARI *et al.*, 2016; COLLIN *et al.*, 2004; COSTA *et al.*, 2016). Zacarias *et al.* (2017) relataram que a carga parasitária foi ligeiramente maior entre as pessoas que apresentavam anemia grave comparadas àquelas que não apresentava anemia grave, além disso a parasitemia teve correlacionada entre os indivíduos com leucopenia grave e a quantidade estimada de DNA de parasitos de *Leishmania* também teve correlacionada entre as pessoas com trombocitopenia grave em relação àqueles que não apresentavam essa manifestação; outro estudo relacionado foi o de Mengesha *et al.* (2014) que observaram que 100% dos participantes com calazar estavam anêmicos. Curiosamente, Luz *et al.* (2018) não tiveram essa conclusão embora, tenham percebido que os indivíduos apresentavam palidez, característica comumente encontrada em pessoas diagnosticadas com calazar. Em estudo realizado na região leste do Sudão foi observado que 100% das crianças, com idades entre 10 e 12 anos de idade, apresentaram anemia grave (AHMED *et al.*, 2016).

Os níveis de proteína C reativa (PCR) estavam acima de 10 mg/dL em 95,7% dos participantes indicando a presença de inflamação ou infecções, resultado semelhante aos estudos observados na literatura (SARKARI *et al.*, 2016; MACIEL *et al.*, 2008). Os níveis de PCR elevados ocorrem não só em infecção, mas na presença de inflamação sistêmica por artrite reumatoide, no infarto do miocárdio, na pancreatite necrotizante, em politrauma, em neoplasias, em vasculites e até possivelmente em alguns casos de síndrome serotoninérgica (AGUIAR *et al.*, 2013). A interleucina 1 β (IL-1 β) e a interleucina 6 (IL-6) são marcadores inflamatórios bem conhecidos e desempenham papel importante durante a indução dos níveis de expressão de PCR em hepatócitos humanos (MOSHAGE *et al.*, 1988). A estimulação da PCR nos hepatócitos é controlada em nível de transição pela IL-6, uma regulação que é aumentada pela IL-1 β (KUSHNER *et al.*, 1995). A elevação precoce dos níveis de PCR durante a progressão da doença e a cinética rápida tornam-se um marcador de proteína inflamatória amplamente utilizado. Foi observado, em um estudo de caso controle, que os níveis de PCR estiveram aumentados nos indivíduos que tinham malária e em pessoas com doença grave comparado àqueles saudáveis, destacando que a PCR é um marcador inflamatório encontrado no sangue e considerado preditor de gravidade na malária (BHARDWAJ *et al.*, 2019).

No que se refere às condições sanitárias dos participantes com calazar, foi observado que, embora a maioria referisse abastecimento de água tratada no domicílio, grande parte deles não tinha acesso à coleta de lixo e à rede de esgotos, fatores associados à pobreza. Essa

informação está em concordância com o estudo de Alebie *et al.* (2019) em que 71,7% dos participantes moravam em casas de barro e paredes de pedra.

Na avaliação do estado nutricional em crianças com calazar do nascimento aos cinco anos de idade foi observado que 20,4% dessas crianças estavam com baixo peso (peso/idade), 12,2% atrofiados (estatura/idade), 12,2% com magreza (peso/estatura) e 8,1% com magreza (IMC/idade). Estes resultados são menos extremos que os achados em outros estudos especialmente no Velho Mundo onde o calazar é uma doença crônica que evolui por muitos meses, levando a maior parte das pessoas não tratadas precocemente a estados de extrema caquexia. É o caso de um estudo desenvolvido no noroeste da Etiópia, em que os autores encontraram nas crianças menores de cinco anos de idade com calazar, a prevalência de perda de peso de moderado a grave foi de 22,2%, 52,6% tinham baixo peso e 63% eram atrofiadas (DIRO *et al.*, 2015). Outro estudo semelhante realizado no Sudão realizado por Feleke (2019) que encontrou baixo peso corporal em 82% dos participantes que tinham calazar. Quando a infecção evolui de forma leve ou assintomática não se observa diferença nos escores-z nutricionais para altura por idade, peso para idade e peso para estatura, mas o índice de massa corporal entre esses grupos foi menor nas crianças com calazar (MACIEL *et al.*, 2008).

Dentre as crianças com calazar com idade de 5 a 10 anos foi observado que 15,3% estavam com baixo peso de acordo com o índice peso/idade e 30,7% estavam com baixa estatura pelo índice estatura/idade. Os nossos resultados são menos extremos que os de Diro *et al.* (2015) na Etiópia em que foi observado que 75,9% das crianças com cinco anos de idade ou mais apresentaram perda de peso de moderado a grave, 80,4% tinham baixo peso e 50,5% eram atrofiados. Esta diferença reside provavelmente na evolução mais rápida do calazar americano, com grande comprometimento imune e sistêmico, alta letalidade quando o tratamento não é instituído precocemente, mas sem o tempo necessário para culminar em estado de desnutrição grave e caquexia. Contudo, assim como na Etiópia, o grupo nutricionalmente mais deficiente apresentou prognóstico mais reservado em comparação aos indivíduos que tiveram os parâmetros nutricionais normais.

Foi observado que 25% dos adolescentes entre 10 a < 20 anos de idade estavam atrofiados e 8% com magreza. Estes achados discordam com Harhay *et al.* (2011) onde a prevalência da desnutrição, por meio do peso para a idade, altura para idade e IMC para idade, é mais grave em crianças e adolescentes das regiões endêmicas da África Oriental, Nepal e Índia, mas é incomum no Brasil.

Entre os adultos com faixa etária de 20 a menos de 60 anos foi observado que 25% desses indivíduos estavam com o peso baixo, enquanto 71,4% que tinham maior ou igual a 60

anos de idade estavam desnutridos. Apesar da pequena amostra de pessoas idosas, este achado revela que adultos podem seguir o curso de uma doença mais debilitante e mais letal que os adolescentes e as crianças. Esta diferença da prevalência de desnutrição em adultos não foi devida à presença de infecção pelo HIV ou ao tempo de adoecimento, conforme esclarecido na análise multivariada. Mais uma vez, embora adultos e idosos tenham apresentado as maiores prevalências de desnutrição, outros estudos revelaram prevalência de desnutrição bem maior, com 85% das pessoas com calazar com baixo peso (WELDEABEZGI *et al.*, 2017) com 74,1% dos indivíduos com calazar desnutridos com $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ (MENGESHA *et al.*, 2014).

O relato de perda de peso neste estudo correlacionou-se positivamente com a idade do indivíduo, evidenciando que os adultos perderam mais peso em relação às crianças, mesmo quando a perda foi corrigida pelo peso corporal antes do adoecimento, ao contrário da literatura, onde a desnutrição na população pediátrica tem sido mais observada (AHMED *et al.*, 2016; DIRO *et al.*, 2015; MENGESHA *et al.*, 2014). Por outro lado, o estudo de Silva *et al.* (2014) observou que os participantes com calazar tiveram perda de peso e carga parasitária maior que àqueles que não perderam peso, e ainda foi relatado que a influência da perda de peso sobre a carga parasitária foi ilustrada pela correlação entre a pontuação do *escore-z* do peso para a idade com a carga de parasitas em crianças menores de dezoito anos de idade.

A avaliação do estado nutricional realizada através da CB, que pode servir como índice de reserva de gordura e de massa muscular, foi observado que 66,9% das pessoas com calazar estava com percentil < 5 , achado este em concordância com a literatura, embora ter sido encontrado em crianças ativas para a doença (MACIEL *et al.*, 2008). Além disso, foi realizada a aferição da DCT, que permite identificar as reservas adiposas do tecido subcutâneo, 46% dos indivíduos com calazar, considerou-se o estado nutricional como risco de desnutrição. Vale ressaltar a importância do profissional se atentar para realização da avaliação nutricional observando vários parâmetros, pois o índice de massa corporal por si só não é tão fidedigno para classificar o estado nutricional, pois este índice não fornece resultados de quantidade de massa gorda e/ou de massa magra. Quando as medidas da CB e das dobras cutâneas foram usadas para inferir indiretamente a reserva de massa muscular e gordurosa, houve correlação entre os índices IMC, %SIRI e %GAAB e as medidas de reserva de massa muscular e gordurosa, mas o IMC associou-se mais à massa magra, enquanto a porcentagem área gordurosa do braço associou-se mais à área adiposa do braço. É possível supor que o padrão de desnutrição em pessoas com calazar esteja associado a grande perda de massa muscular, de forma que os índices de avaliação de reserva de gordura podem não

detectar com a mesma eficiência. É bem sabido que o calazar incide mais em homens que em mulheres na idade adulta e aqui também foi possível demonstrar que a desnutrição associada ao calazar é mais frequente e mais grave em homens.

Conforme apontado em publicações anteriores (1), os cálculos das áreas de gordura e músculo do braço são apenas aproximações. Em primeiro lugar, as fórmulas utilizadas assumem que o braço é cilíndrico na forma, uma suposição sujeita a alguma imprecisão. Em segundo lugar, as estimativas da área do músculo não levam em consideração o diâmetro do úmero e, portanto, qualquer validação no diâmetro do úmero não é contabilizada. No entanto, um estudo radiográfico da composição do braço de crianças brancas encontrou a mesma proporção de músculo para osso em ambos os sexos e antes e depois da adolescência, sugerindo que osso e músculo aumentam proporcionalmente. Além disso, a estimativa da área de gordura não se ajusta à compressibilidade variável das dobras cutâneas (FRISANCHO, 1981; MALINA, JOHNSTON, 1967).

Ao se avaliar o estado nutricional de forma unificada para todas as idades, observou-se uma correlação negativa do IMC com probabilidade morte acima de 30% e acima de 50%. Isto evidencia a importância do estado nutricional no prognóstico das pessoas com calazar. Este estudo também mostrou que a desnutrição não é somente um achado clínico em pessoas com calazar, mas contribuiu significativamente para a gravidade, revelada pelos cálculos da probabilidade de morte (KalaCal[®]) e pela correlação com fatores de risco para a morte como hepatomegalia, leucopenia e função renal (aqui revelada pela creatinina sérica).

Quanto à análise de correlação da classificação do IMC com as variáveis antropométricas e dados hematológicos, em pessoas com calazar, observou-se correlação positiva entre o estado nutricional com o sexo, peso anterior ao adoecimento, peso aferido à admissão hospitalar, peso perdido durante a doença, volume abdominal, a positividade do teste rápido rK39 e a contagem de neutrófilos. Foi encontrada correlação negativa com a contagem de leucócitos e linfócitos, possivelmente relacionadas ao tempo de duração da doença.

A associação dos níveis séricos de VitA com idade, sexo, coinfeção pelo HIV e gravidade da doença foi confundida com o IMC, destacando o grande valor da nutrição nessa doença grave. Esses achados seguem estudos publicados que descobriram que a maioria dos pacientes com calazar tinha baixos níveis séricos de VitA (MACIEL *et al.*, 2008; LUZ, SUCCI, TORRES, 2001; MACIEL *et al.*, 2014). Neste estudo, houve uma correlação moderada a forte entre os níveis de VitA e a idade em anos. Esse resultado está de acordo com uma análise de crianças saudáveis de 6 a 13 anos na China (YANG *et al.*, 2016). O leite

materno continua sendo uma fonte essencial de VitA em crianças amamentadas de 7 a 12 meses, mas o Programa Nacional de Suplementação de VitA do Ministério da Saúde do Brasil recomenda que crianças de 6 a 59 meses de idade recebam megadose preventiva de VitA, que pode ter interferiu no resultado (BRASIL, 2013).

Os níveis de VitA foram significativamente maiores nos homens do que nas mulheres na idade adulta. No entanto, ao comparar o nível de suficiência de VitA em cada estrato, a diferença só existia entre homens e mulheres com idade entre 18 e 50 anos, com 50% das mulheres nessa idade apresentando níveis baixos de retinol. O peso foi associado aos níveis de VitA em mulheres em idade reprodutiva. Os dados neste estudo são semelhantes a um ensaio clínico em que 40% das mulheres no pós-parto tinham baixo status de VitA e mais de um décimo tinha evidência de deficiência de VitA (MAZUMDER *et al.*, 2014). Níveis baixos de VitA foram associados a uma probabilidade de morte maior que 0,10, mas não houve associação quando o ponto de corte de mortalidade foi 0,3. Embora seja impossível inferir causalidade neste estudo, a associação entre níveis elevados de PCR com baixos níveis de hemoglobina e PCR com níveis de VitA sugere que a inflamação secundária à resposta de fase aguda, presente em indivíduos com leishmaniose visceral (COSTA *et al.*, 2013), pode explicar em parte, anemia e deficiência de vitamina A.

Não se pode fazer nenhuma inferência de causalidade em estudos transversais como este, mas é possível que os baixos níveis de Zn sérico e eritrocitário estejam de alguma forma associados à linfopenia e à resposta inflamatória em pacientes com calazar (COMINETTI, COZZOLINO, 2009; SHANKAR, PRASAD, 1998). O Zn plasmático é o biomarcador mais aceito e utilizado do estado nutricional relativo ao zinco, mas pode sofrer influência de fatores fisiológicos, entre eles os estados infecciosos. O Zn nas células sanguíneas, sejam leucócitos ou eritrócitos, pode refletir o teor de Zn tecidual mais precisamente, mas não reflete mudanças recentes nos níveis de Zn orgânico de um indivíduo, e é um parâmetro de estado nutricional relativo ao Zn de prazo mais longo. Os participantes deste estudo apresentaram baixos níveis de Zn plasmático e eritrocitário, o que pode denotar o catabolismo deste mineral em uma doença prolongada.

Neste estudo evidenciou-se que todos os indivíduos com calazar apresentavam níveis séricos de Zn abaixo do limite de normalidade. Embora não seja possível afirmar se esta deficiência foi consequência do longo processo consumptivo ou foi um fator de risco para a progressão da doença, pode-se supor que a suplementação de Zn possa ser benéfica para a recuperação dessas pessoas.

Conforme estudo realizado por Lal *et al.* (2013), foi observada diferença significativa do nível de Zn (pessoas com LV aguda, LV crônica e controles saudáveis) e houve diferença significativa quando os grupos foram comparados entre si. O nível de Zn foi encontrado diminuído significativamente em indivíduos com calazar agudo e crônico em comparação com controles saudáveis. Houve uma indicação significativa de uma tendência decrescente dos níveis de Zn à medida que a doença se torna crônica. Em estudo realizado por Mishra, Carpenter e Singh (2009), os níveis séricos de Zn foram significativamente menores nas pessoas com LV comparado com os controles não endêmicos. Os níveis séricos de Zn nos controles endêmicos de calazar também foram significativamente menores que nos controles não endêmicos, mas esses valores não foram estatisticamente significantes nas pessoas com LV. Em outro estudo realizado por Weyenbergh *et al.* (2004), uma diminuição significativa no Zn plasmático foi observada para os indivíduos com leishmaniose cutânea localizada e mucosa em comparação com os controles da mesma área endêmica, e em indivíduos com calazar em comparação com controles urbanos. Uma diminuição significativa do Zn plasmático foi observada em todos os três grupos dos participantes em comparação com os controles, mas apenas os portadores do calazar e LM a deficiência de Zn foi evidente. Um estudo realizado por Carbone *et al.* (2018) em crianças com calazar mostrou que as crianças que receberam suplementação de Zn durante o tratamento de anfotericina B ou glucantime tiveram melhora clínica mais rápida em relação ao grupo que não recebeu Zn suplementar, mas uma revisão sistemática recente não encontrou estudos que avaliassem os efeitos de suplementos nutricionais orais em pessoas com LV que estavam sendo tratadas com drogas anti-leishmania (CUSTODIO *et al.*, 2018). Diante disso, parece prudente pensar que a suplementação deste mineral possa ser benéfica portanto, um ensaio clínico está sendo desenvolvido por este grupo de pesquisa e os resultados são aguardados. Há evidências que mostraram que um sistema imunológico saudável requer um equilíbrio de células T efetoras, como células T auxiliares (Th) 1, Th2, Th17 e células T reguladoras (células Treg) (OHKURA, KITAGAWA, SAKAGUCHI, 2013). Da mesma forma, ativação de células T, diferenciação de células T e polarização de células T, ou seja, uma diferenciação celular específica de células maduras em fenótipos de células T específicos, são todos processos dependentes de Zn (HAASE, RINK, 2009; KIM *et al.*, 2014; HAASE, RINK, 2014). Além disso, foi comprovado que a suplementação de Zn diminui o risco de doenças infecciosas *in vivo* como sarampo, diarreia, pneumonia e a mortalidade (BHATNAGAR *et al.*, 2012; YAKOUB *et al.*, 2011).

7 CONCLUSÃO

O calazar nas Américas é uma doença de evolução subaguda, relacionada quase sempre ao emagrecimento pronunciado. Este estudo mostrou que uma parcela importante dos participantes apresentava desnutrição, embora em prevalência menor que no Velho Mundo. A desnutrição correlacionou-se à gravidade da doença, mas não foi possível detectar com a morte, se esta relação realmente existe. Os níveis de VitA e de Zn estavam substancialmente mais baixos nestes indivíduos que na população geral e os baixos níveis de VitA associaram-se à desnutrição e à gravidade da doença, visto que a VitA é considerada uma vitamina anti-infecciosa e que sua deficiência pode aumentar o risco de infecções graves. Neste estudo transversal, não é possível fazer inferência causal e esta combinação pode ter acontecido em decorrência do longo processo de desnutrição ligado à doença ou talvez devido à atividade inflamatória exacerbada em pessoas com calazar. Embora o Zn não estivesse relacionado à apresentação clínica ou à gravidade da doença e não tenha havido manifestações clínicas específicas da sua deficiência, evidencia-se que esse mineral estava reduzido na totalidade de pessoas com calazar e que esta deficiência possa contribuir para o maior comprometimento clínico desses indivíduos.

Especula-se, por fim, que a suplementação alimentar e, especificamente, a reposição de VitA e Zn, via oral, possam ser benéficas como terapia coadjuvante em pessoas com calazar, além disso dar prioridade à educação alimentar, como estratégia para a prevenção e controle dos problemas nutricionais e alimentares, bem como diminuir os efeitos da deficiência destes nutrientes, em especial às carências de VitA e Zn, como também, aumentar o consumo de alimentos fontes desses micronutrientes.

REFERÊNCIAS

ABDALLA, K. O. **Nutrition and Nutritional Biochemistry**, Lecture notes, Faculty of Medicine e Health Sciences, University of Gadarif, Sudan, 2017.

ALEBIE, G. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis in Shebelle Zone of Somali Region, eastern Ethiopia. **Parasites & Vectors**, v.12, n. 209, 2019.

AGUIAR, F. J. B. *et al.* C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. **Rev Assoc Med Bras**, v. 59, n. 1, p. 85-92, 2013.

AHMED, M. A. A. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis among children in Gadarif hospital, eastern Sudan. **BMC Public Health**, p. 16-1234, 2016.

AHMED, M. A. A. *et al.* Protein Energy Malnutrition in children at Gadarif Eastern Sudan. **J Nutr Food Sci**, v. 9, n. 3, 2019.

ALCOBA, G. *et al.* Do children with uncomplicated severe acute malnutrition need antibiotics? A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, 2013.

ALENCAR, J.E.; ARAGÃO, T. Leishmaniose visceral no Ceará. Sintomas observados em 174 casos. **Congresso Brasileiro de Higiene**, Belém -Pará, 09-15 de janeiro; 1955.

ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **Plos One**, v. 7, n. 5, 2012.

AMADI, B. *et al.* Intestinal and systemic infection, HIV, and mortality in Zambian children with persistent diarrhea and malnutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 32, p. 550–554, 2001.

ANSTEAD, G. M. *et al.* Malnutrition alters the innate immune response and increases early visceralization following *Leishmania donovani* infection. **Infect Immun**, v. 69, p. 4709–4718, 2001.

- ARNAUD, J. *et al.* Simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and β -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **J Chromatogr**, v. 572, p. 103-116, 1991.
- AZEVEDO, T. S.; LORENZ, C.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Risk mapping of visceral leishmaniasis in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.52, 2019.
- BADARO, R. *et al.* A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. **J Infect Dis**, v. 154, p. 639–649, 1986.
- BAKDASH, G. *et al.* Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T cells. **Mucosal Immunol**, v. 8, p. 265–278, 2015.
- BANGERT, M.; FLORES-CHAVEZ, M. D.; LLANES-ACEVEDO, I. P. Validation of rK39 immunochromatographic test and direct agglutination test for the diagnosis of Mediterranean visceral leishmaniasis in Spain. **PLoS Negl Trop Dis**, 2018.
- BAÑULS, A. L. *et al.* Clinical pleiomorphism in human leishmaniasis, with special mention of asymptomatic infection. **Clin Microbiol Infect**, v.17 n.10, p.1451–1461, 2011.
- BECK, F.W. *et al.* Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. **Am J Physiol**, v.272, p.E1002-7, 1997.
- BECKER, P.; CARNEY, L. N.; CORKINS, M. R. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). **Nutr Clin Practn**, v.30, p.147–161, 2015.
- BEER, S. S.; JUAREZ, M. D.; VEGA, M. W. Pediatric malnutrition: Putting the new definition and standards into practice. **Nutr Clin Pract**, v. 30, p. 609–624, 2015.
- BENSON, M. J. *et al.* All-trans retinoic acid mediates enhanced T reg cell growth, differentiation, and gut homing in the face of high levels of co-stimulation. **J Exp Med**, v. 204, p.1765–1774, 2007.

BERKLEY, J. A. *et al.* Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. **N Engl J Med**, v. 352, p. 39–47, 2005.

BERN, C. *et al.* The epidemiology of visceral leishmaniasis and asymptomatic leishmanial infection in a highly endemic Bangladeshi village. **Am J Trop Med Hyg**, v. 76, p. 909–914, 2007.

BHARDWAJ, N. *et al.* C- reactive protein as a prognostic marker of *Plasmodium falciparum* malaria severity. **J Vector Borne Dis**, v.56, n.2, p. 122-126, 2019.

BHATNAGAR, S. *et al.* Zinc as adjunct treatment in infants aged between 7 and 120 days with probable serious bacterial infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 379, p. 2072-8, 2012.

BLACK, R. E. *et al.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 382, p. 427–451, 2013.

BLACKWELL, J. M. *et al.* Genetics and visceral leishmaniasis: of mice and man. **Parasite Immunol**, v. 31, n. 5, p. 254–266, 2009.

BOELAERT, M.; VERDONCK, K.; MENTEN, J. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. **Cochrane Database Syst Rev**, 2014.

BRASIL. Ministério Da Saúde (MS). Departamento de vigilância em Saúde e Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da calazar. Brasília: MS; 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Manual de condutas gerais do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2006.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.htm. Acesso em: 2018.

BRUDZYNSKA, K. A. *et al.* Internation of zinc ions with DNA-dependent RNA polymerases A, B and C isolated from calf thymus. **Molecular Biology Reports**, vol. 8, no. 2, pp. 77–83, 1982.

BURNS, J. M.; SHREFFLER, W. G.; BENSON, D. R. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. **Proc Natl Acad Sci**, v. 90, p. 775–779, 1993.

BUSSIÈRE, F. I. *et al.* High magnesium concentration in vitro decreases human leukocyte activation. **Magnes. Res.**, v. 15, p. 43–48, 2002.

CANTORNA, M.T. *et al.* Vitamin A down regulation of IFN-gamma synthesis in cloned mouse Th1 lymphocytes depends on the CD28 costimulatory pathway. **J Immunol**, v. 156, p. 2674–2679, 1996.

CARBONE, D. C. B. *et al.* Potential role of zinc in the visceromegaly regression and recovery of hematological parameters during treatment of visceral leishmaniasis in children from an endemic area. **Rev Inst Med Trop S. Paulo**, v. 60, 2018.

CARILLO, E. *et al.* Protein malnutrition impairs the immune response and influences the severity of infection in a hamster model of chronic visceral leishmaniasis. **Plos One**, v.9, n.2, p.1–10, 2014.

CELIF, B. J. *et al.* Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. **J Infect Dis**, v. 156, p. 1030–1033, 1987.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Resources for Health Professionals**, October 15, 2018. Disponível em:

https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/health_professionals/index.html#cl. Acesso em: 20/01/2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). **Anthropometry Procedures Manual**. CDC, pp. 95, 2017.

CHANG, K. P. Cell biology of leishmania. In: Willer DJ (ed.). **Modern Parasite Biology Cellular, Immunological and Molecular Aspects**, p. 79–90, 1990.

CHATTHA, K. S. *et al.* Vitamin A deficiency impairs adaptive B and T cell responses to a prototype monovalent attenuated human rotavirus vaccine and virulent human rotavirus challenge in a gnotobiotic piglet model. **PLoS One**, v. 8, e82966, 2013.

CHISTI, M. J. *et al.* Pneumonia in severely malnourished children in developing countries - mortality risk, a etiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. **Trop Med Int Health**, v. 14, p. 1173–1189, 2009.

COLLIN, S. *et al.* Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. **Clin Infect Dis**, v. 38, p. 612–619, 2004.

COMINETTI, C.; COZZOLINO, S. M. F. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes-Zinco**. ILSI - Brasil, 2009.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Piauí, Brasil, 1980-1986. **Rev. Saúde. Públ.**, v. 24, n. 5, p. 361-372, 1990.

COSTA, D. L. *et al.* Serum cytokines associated with severity and complications of kala-azar. **Pathogens and Global Health**, v. 107, n. 2, p. 78-87, 2013.

COSTA, D. L. *et al.* Predicting death from kala-azar: construction, development, and validation of a score set and accompanying software. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.49, n.6, p.728-740, 2016.

COWARD, D. G.; WHITEHEAD R. G. Experimental protein-energy malnutrition in baby baboons. Attempts to reproduce the pathological features of kwashiorkor as seen in Uganda. **Br. J. Nutr**, v. 28, n. 2, p. 223-237, 1972.

CUERVO-ESCOBAR, S. *et al.* T-cell populations and cytokine expression are impaired in thymus and spleen of protein malnourished BALB/c mice infected with *Leishmania infantum*. **Plos One**, v. 9, n.12, 2014.

CUNNINGHAM, J., HASKER, E., DAS, P. A global comparative evaluation of commercial immunochromatographic rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. **Clin Infect Dis**, v.55, p. 1312–1319, 2012.

CUNNINGHAM-RUNDLES, C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. **J Clin Immunol.**, v. 28 suplemento 1: S42-5, 2008.

CUSTODIO, E. *et al.* Nutritional supplements for patients being treated for active visceral leishmaniasis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, n.3: CD012261, 2018.

DAVIES, C. R.; MAZLOUMI GAVGANI, A. S. Age, acquired immunity and the risk of visceral leishmaniasis: a prospective study in Iran. **Parasitology**, v.119 (Pt 3), p. 247–257, 1999.

DEBONO, J. E. Kala-azar in infancy. **Proc R Soc Med**, v. 40, p. 155–159, 1946.

DE RUITER, C. M.; VAN DER VEER, C.; LEEFLANG, M. M. Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review and metaanalysis of diagnostic test accuracy. **J Clin Microbiol**, v. 52, p. 3147–55, 2014.

DIRO, E. *et al.* Clinical aspects of pediatric visceral leishmaniasis in North-west Ethiopia. **Tropical Medicine and International Health**, v. 20, n.1, p. 8-16, 2015.

DUTZ, W. *et al.* **Marasmus and Pneumocystis carinii pneumonia in institutionalised infants**, 1974.

EFSA. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. **EFSA Journal**, v.13, n. 4028, 2015.

EJAZI, S. A.; ALI, N. Developments in diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis during the last decade and future prospects. **Expert Ver. Anti Infect. Ther**, v.11, n.1, p.79-98, 2013.

EL HAG, I. A.; HASHIM, F. A.; EL TOUM, I. A. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). **J Clin Pathol**, v. 47, p. 547–51, 1994.

ELSHAFIE, A. I.; MULLAZEHI, M.; RÖNNELID, J. General false positive ELISA reactions in visceral leishmaniasis. Implications for the use of enzyme immunoassay analyses in tropical Africa. **J Immunol Methods**, v.431, p 66-71, 2016.

EVANS, T. G. *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis in northeast Brazil. **The Journal of infectious diseases**, v. 166, n. 5, p.1124-32, 1992.

FADDAN, N. H. A, *et al.* Myocardial dysfunction in malnourished children. **Ann Pediatr Cardiol**, v. 3, p. 113–118, 2010.

FELEKE, B. E. Nutritional status of visceral leishmaniasis patients: A comparative cross-sectional study. **Clinical Nutrition ESPEN** 33, p. 139-142, 2019.

FOOD / UNITED NATIONS (UN) (2018). Food. Disponível em:
<https://www.un.org/en/sections/issues-depth/food/> Acesso em: 20/01/2020.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. University of Michigan, 1990.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34. pp. 2540-2545, 1981.

FRISANCHO, A. R. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 27. pp. 1052-1058, 1974.

GARG, R.; SINGH, N.; DUBE, A. Intake of nutrient supplements affects multiplication of *Leishmania donovani* in hamsters. **Parasitology**, v. 129, p. 685–691, 2004.

GIBSON, R. S. Assessment of chromium, copper and zinc status. In: GIBSON, R.S. **Principles of Nutritional Assessment**. New York: Oxford University Press: cap.24, p.711-30, 2005.

GIBSON, R. S. Avaliação do status do elemento traço. In: Gibson RS, editora. **Princípios de avaliação nutricional**. 2ª ed. Nova York: Oxford University Press; 1990.

GIEFING-KROLL, C. *et al.* How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. **Aging cell**, v. 14, n. 3, p.309-21, 2015.

GLASZIOU, P. P.; MACKERRAS, D. E. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. **BMJ**, v.306, p. 366–370, 1993.

GREEN, H. N.; MELLANBY, E. Vitamin A as an anti-infective agent. **Br. Med. J.**,v. 2, p. 691–696, 1928.

GUEDES, D. L. *et al.* Visceral leishmaniasis in hospitalized HIV- infected patients in Pernambuco, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 99, n. 6, p. 1541-1546, 2018.

GUTHRIE, H. A.; PICCIANO, M. Micronutrient mineral. In: **Nutrição humana**. St Louis: Mosby, 1995.

GUTIERREZ-MAZARIEGOS, J. *et al.* Vitamin A: A multifunctional tool for development. **Semin. Cell. Dev. Biol**, v. 22, p. 603–610, 2011.

GUVAKOVA, M. A. Insulin-like growth factors control cell migration in health and disease. **Int J Biochem**, v.39, p. 890-909, 2007.

HAASE, H.; RINK, L. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. **Annu Rev Nutr**, v.29, p.133–52, 2009.

HAASE, H.; RINK, L. Multiple impacts of zinc on immune function. **Metallomics: integrated biometal Science**, v.6, p.1175-80, 2014.

HARHAY, M.O. *et al.* Who is a typical patient with visceral leishmaniasis? Characterizing the demographic and nutritional profile of patients in Brazil, East Africa and South Asia. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n.4, p. 543-550, 2011.

HIDE, M.; SINGH, R.; KUMAR, B. A microculture technique for isolating live *Leishmania* parasites from peripheral blood of visceral leishmaniasis patients. **Acta Trop**, v. 102, p. 197–200, 2007.

HIGUCHI, R. *et al.* Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. **Biotechnology**, v. 10, n. 4, p. 413-7, 1992.

HOJYO, E.; FUKADA, T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, p. 21, 2016.

HORRILLO, L. *et al.* Clinical aspects of visceral leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned?. **Parasites & Vectors**, v.12, n. 359, 2019.

HUGHES, S.; KELLY, P. Interactions of malnutrition and immune impairment, with specific reference to immunity against parasites. **Parasite immunology**, v. 28, n. 11, p. 577-88, 2006.

IBS, K. H.; RINK, L. Zinc-altered immune function. **J Nutr**, v.133, p.1452S-6S, 2003.

IGEA, J. M. The history of the idea of allergy. **Allergy**. v. 68, p. 966-73, 2013.

IKEOGU M, O.; WOLF, B.; MATHE, S. Pulmonary manifestations in HIV seropositivity and malnutrition in Zimbabwe. **Arch Dis Child**, v.76, p. 124–128, 1997.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC, USA: National Academy Press; p. 733, 2001.

IWATA, M. *et al.* Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. **Immunity**, v. 21, 527–538, 2004.

JAMIESON, S. E., *et al.* Genome-wide scan for visceral leishmaniasis susceptibility genes in Brazil. **Genes Immun**, v. 8, p.84–90, 2007.

JEE, J. *et al.* Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. **Am J Vet Res**, v.74, p.1353–1362, 2013.

JEFFERY, L. E. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. **J. Immunol.**, v.183, p. 5458–5467, 2009.

JERONIMO, S. M., *et al.* Genetic predisposition to self-curing infection with the protozoan *Leishmania chagasi*: a genomewide scan. **J Infect Dis**, v. 196, p. 1261–1269, 2007.

JONES, K. D.; BERKLEY, J. A. Severe acute malnutrition and infection. **Pediatr Int Child Health** 34 Suppl 1, S1–S29, 2014.

JUNIOR, M. S. C. L. *et al.* Sensitivity of PCR and real-time PCR for the diagnosis of human visceral leishmaniasis using peripheral blood. **Asian Pac J Trop Dis**, v.3, n. 1, p. 10–5, 2013.

KANUNGO, J. Retinoic Acid Signaling in P19 Stem Cell Differentiation. **Anticancer Agents Med. Chem.** v., 17, p., 1184–1198, 2017.

KHATUN, F. *et al.* Changing species distribution and antimicrobial susceptibility pattern of *Shigella* over a 29-year period (1980–2008). **Epidemiol Infect**, v. 139, p. 446–452, 2011.

KIM, P. W. *et al.* A zinc clasp structure tethers Lck to T cell coreceptors CD4 and CD8. **Science.**, 301:1725-8, 2003.

KITABAYASHI, C. *et al.* Zinc suppresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. **Int Immunol**, v.22, p. 375–386, 2010.

KLEBANOFF, C. A. *et al.* Retinoic acid controls the homeostasis of pre-cDC-derived splenic and intestinal dendritic cells. **J Exp Med**, v. 210, p. 1961–1976, 2013.

KOSTER, K. L.; LAWS, H.J.; TROEGER, A. Visceral leishmaniasis as a possible reason for pancytopenia. **Front Pediatr**, v.3, n.59, 2015.

KUSHNER, I. *et al.* Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of reactive protein and serum amyloid A by IL6 and IL1 β . **Ann N Y Acad Sci**, v. 762, n.1,102-7, 1995.

LAINSON, R. *et al.* In: **The Leishmaniasis in Biology and Medicine**. Editors. London: Academic, pp. 1–120, 1987.

LAL, C. S. *et al.* Comparative analysis of serum zinc, copper, magnesium, calcium and iron level in acute and chronic patients of visceral leishmaniasis. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 27, p. 98-102, 2013.

LANPOP. Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações. Disponível em: <http://www.fsp.usp.br/lanpop/>. Acessado em 02/08/2020.

LAVASA, S. *et al.* Early humoral immune response in vitamin A deficiency—an experimental study. **Indian J Exp Biol**, v. 26, p. 431–435, 1988.

LEMIRE, J. M. Immunomodulatory actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 53, p. 599–602, 1995.

LIMA, I. P. *et al.* Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. **Rev da Soc Brasil de Med Tropical**, v. 46, p. 156–160, 2013.

LIMA, U. R. S. *et al.* Visceral leishmaniasis in Northeast Brazil: What is the impact of HIV on this protozoa infection? **Plos One**, v.14, n.12, 2019.

LONG, K. Z. *et al.* Vitamin A supplementation modifies the association between mucosal innate and adaptive immune responses and resolution of enteric pathogen infections. **Am. J. Clin. Nutr.**, v., 93, p. 578–585, 2011.

LOSADA-BARRAGÁN, M. *et al.* Protein malnutrition promotes dysregulation involved in T cell migration in the thymus of mice infected with *Leishmania infantum*. **Sci Rep**, 2017.

LUZ, J. G. G. *et al.* Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: an overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, 12, 2018.

LUZ, K.G.; SUCCI, R.C.M.; TORRES, E. Vitamin A serum level in children with visceral leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.34, n.4, p. 381-384, 2001.

MACHADO DE ASSIS, T. S. *et al.* Cost-effectiveness analysis of diagnostic tests for human visceral leishmaniasis in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.110, n.8, p.464-471, 2016.

MACHADO DE ASSIS, T.S.; RABELLO, A., WERNECK, G. L. Latent class analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. **Trop Med Int Health**, v. 17, p. 202–7, 2012.

MACIEL, B. L.L. *et al.* Association of nutritional status with the response to infection with *Leishmania chagasi*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 79, p. 591–598, 2008.

MACIEL, B. L. L. *et al.* Dual immune modulatory effect of vitamin A in human visceral leishmaniasis, **Plos One**, v.9, n. 12, 2014.

MADALOSSO, G. *et al.* American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of Sao Paulo, Brazil. **Journal of Tropical Medicine**, p.1–7, 2012.

MAGGADOTTIR, S. M.; SULLIVAN, K. E. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. **Curr Opin Rheumatol**, v.26, p.570-8, 2014.

MAGGINI, S. *et al.* Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. **CAB Rev**, v.3, p. 1–21, 2008.

MAGGINI, S.; PIERRE, A.; CALDER, P. C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. **Nutrients**, v.10, p.1531, 2018.

MAIA, Z. *et al.* Comparative study of rK39 *Leishmania* antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review with meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 1, p.1484, 2012.

MALAFAIA, G. Protein-energy malnutrition as a risk factor for visceral leishmaniasis: a review. **Parasite Immunology**, v.31, n.10, p. 587-96, 2009.

MALINA, R. M.; JOHNSTON, F.E. Relations between bone, muscle and fat widths in the upper arms and calves of boys and girls studied cross-sectionally at ages 6- 16 years. **Hum Biol**, v. 39, p.211-23, 1967.

MANICASSAMY, S.; PULENDRAN, B. Retinoic acid-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. **Semin. Immunol**, v. 21, p. 22–27, 2009.

MARET, W. Zinc and human disease. **Met Ions Life Sci**, v.13, p.389-414, 2013.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. Tegumentary and visceral leishmaniases in Brazil- emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. **Cad. Saúde Públ.** V.10, suppl.2, Rio de Janeiro, julho de 1994.

MAURYA, R.; MEHROTRA, S.; PRAJAPATI, V. K. Evaluation of blood agar microtiter plates for culturing leishmania parasites to titrate parasite burden in spleen and peripheral blood of patients with visceral leishmaniasis. **J Clin Microbiol**, v. 48, p. 1932–1934, 2010.

MAYNARD, C. L. *et al.* Contrasting roles for all-trans retinoic acid in TGF-beta-mediated induction of Foxp3 and Il10 genes in developing regulatory T cells. **J Exp Med**, v. 206, p. 343–357, 2009.

MAYWALD, M.; RINK, L. Zinc homeostasis and immunosenescence. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, v.29, p.24-30, 2015.

MAYWALD, M.; WANG, F.; RINK, L. Zinc supplementation plays a crucial role in T helper 9 differentiation in allogeneic immune reaction sand non-activated Tcells. **J.TraceElem. Med. Biol.**, v.50, p. 482–488, 2018.

MAZUMDER, S. *et al.* Efficacy of early neonatal supplementation with vitamin A to reduce mortality in infancy in Haryana, India (Neovita): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9975, p. 1333-1342, 2014.

MCCULLY, M. L. *et al.* Epidermi sinstructs skinhoming receptor expression in human T cells. **Blood**, v.120, p. 4591–4598, 2012.

MCGILL, J. L. *et al.* Vitamin A deficiency impairs the immune response to intranasal vaccination and RSV infection in neonatal calves. **Scientific Reports**, n. 9, p. 15-157, 2019.

MEDEIROS, P. H. Q. S. *et al.* Modulation of intestinal immune and barrier functions by vitamin A: Implications for current understanding of malnutrition and enteric infections in children. **Nutrients**, v. 10, n.9, 2018.

MEHTA, N. M.; CORKINS M. R.; LYMAN, B. Defining pediatric malnutrition: A paradigm shift toward etiology-related definitions. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 37, p. 460–481. 2013.

MENGESHA, B. *et al.* Prevalence of malnutrition and associated risk factors among adult visceral leishmaniasis patients in Northwest Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Research Notes** 7, n. 75, 2014.

MICRONUTRIENT INFORMATION CENTER. Immunity in Depth. Linus Pauling Institute. 2016. Available online: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity> (accessed on 10 May 2019).

MISHRA, J.; CARPENTER, S.; SINGH, S. Low serum zinc levels in an endemic area of visceral leishmaniasis in Bihar, India. **Indian J Med Res**, v.131, p. 793-798, June 2009.

MITTER, S. S. *et al.* Apolipoprotein E4 influences growth and cognitive responses to micronutrient supplementation in shantytown children from northeast Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67, p. 11–18, 2012.

MOHAMMADIHA, A. Canine visceral leishmaniasis: a comparative study of real-time PCR, conventional PCR, and direct agglutination on sera for the detection of *Leishmania infantum* infection. **Vet Parasitol**, v.192, p. 83–90, 2013.

MOHAMMADIHA, A. *et al.* Comparison of real-time PCR and conventional PCR with two DNA targets for detection of *Leishmania (Leishmania) infantum* infection in human and dog blood samples. **Exp Parasitol**, v.133, p. 89–94, 2013.

MONDAL, D. *et al.* Attribution of malnutrition to cause-specific diarrheal illness: evidence from a prospective study of preschool children in Mirpur, Dhaka, Bangladesh. **Am J Trop Med Hyg**, v. 80, p. 824–826, 2009.

MORTARINO, M. *et al.* Quantitative PCR in the diagnosis of Leishmania. **Parassitologia**, v. 46, n. 1-2, p. 163-7, 2004.

MOSHAGE, H. *et al.* The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its inter-relationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 155, n.1, p. 112-7, 1988.

MULLER, I.; HAIL.U; CHOI, B. Age-related alteration of arginase activity impacts on severity of leishmaniasis. **Plos Negl Trop Dis**, v. 2, 2008.

MULLER, O.; KRAWINKEL, M. Malnutrition and health in developing countries. **CMAJ**. v. 173, n.3, p. 279–286, 2005.

NARAYAN, J.; JOHN, D.; RAMADAS, N. Malnutrition in India: status and government initiatives. **J Public Health Policy**, v.40, n.1, p. 126-141, 2018.

NOLTING, J. *et al.* Retinoic acid can enhance conversion of naive into regulatory T cells independently of secreted cytokines. **J Exp Med**, v. 206, p. 2131–2139, 2009.

NOZZI, M.; DELTORTO, M.; CHIARELLI, F. Leishmaniasis and autoimmune diseases in pediatric age. **Cell Immunol**, p. 292, p. 9–13, 2014.

OHKURA, N.; KITAGAWA, Y.; SAKAGUCHI, S. Development and maintenance of regulatory T cells. **Immunity**, v.38, p.414-23, 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas**, nº 8- dezembro, 2019. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/51738/leishreport8_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em: 16/01/2020.

OVERBECK, S.; RINK, L.; HAASE, H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. **Archivum immunologia et therapia e experimentalis**, v. 56, p.15-30, 2008.

PAGANELLI, A. *et al.* Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signaling. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 23, p. 1586–1595, 2010.

PASATIEMPO, A. M. *et al.* Antibody production in vitamin A-depleted rats is impaired after immunization with bacterial polysaccharide or protein antigens. **FASEB J**, v. 4, p. 2518–2527, 1990.

PATEL, H. J.; PATEL, B. M. TNF-alpha and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. **Life Sciences**, 2016.

PATTABHI, S. *et al.* Design, development and evaluation of rK28-based point-of-care tests for improving rapid diagnosis of visceral leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**. n. 4, v. 9: e822, 2010.

PEDROSA, C. M. S. Clinical Manifestations of Visceral Leishmaniasis (American Visceral Leishmaniasis), The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis, In: David Claborn, Intech Open, 2017.

PEDROSA, C. M. S. *et al.* Validity of the polymerase chain reaction in the diagnosis of clinically suspected cases of American visceral leishmaniasis. **Braz J Infect Dis**, v.161, p.1–5, 2013.

PELLETIER, D. L., *et al.* The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. **Bull World Health Organ**; v. 73, p. 443–48, 1995.

PRASAD, A. S. “Discovery of human zinc deficiency: 50 years later”. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, vol. 26, n. 2-3, pp. 66–69, 2012.

PURTILO, D. T. *et al.* Humoral immunity in parasitized malnourished children, 1975.

REIS, L. L. *et al.* Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 50, n. 5, p. 638-645, 2017.

REVILLARD, J. P.; COZON, G. Secondary deficiencies of humoral immunity. **Rev Prat**, v. 41, p. 795-798, 1991.

RESSNEROVA, A. *et al.* Zinc and Copper Homeostasis in Head and Neck Cancer: Review and Meta-Analysis. **Current medicinal chemistry**, v.23, p.1304-30, 2016.

ROBINSON, J. F. *et al.* A comparison of gene expression responses in rat whole embryo culture and in vivo: Time-dependent retinoic acid-induced teratogenic response. **Toxicol. Sci.**, v., 126, p. 242–254, 2012.

ROEDIGER, W. E. The starved colon—diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. **Dis Colon Rectum**, v. 33, p. 858–862, 1990.

ROMBOUT, J. H. *et al.* Effect of vitamin A deficiency and Newcastle disease virus infection on IgA and IgM secretion in chickens. **Br J Nutr**, v. 68, p. 753–763, 1992.

ROSENKRANZ, E. *et al.* Induction of regulatory T cells in Th1-/Th17-driven experimental autoimmune encephalomyelitis by zinc administration. **J. Nutr. Biochem.**, v. 29, p. 116–123, 2016a.

ROSENKRANZ, E. *et al.* Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. **Mol. Nutr. Food Res.**, v. 60, p. 661–671. 2016b.

SAEED, F. *et al.* Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds—A review. **Food Agric. Immunol.**, v. 27, p. 205–229, 2016.

SANKARANARAYANAN, S. *et al.* Neonatal-age treatment with vitamin A delays postweaning vitamin A deficiency and increases the antibody response to T-cell dependent antigens in young adult rats fed a vitamin A-deficient diet. **J Nutr**, v.137, p.1229–1235, 2007.

SARKARI, B. *et al.* Visceral leishmaniasis in Southwestern Iran: A retrospective clinico-hematological analysis of 380 consecutive hospitalized cases (1999-2014). **Plos One**, 2016.

SASSI, F.; TAMONE, C.; D'AMELIO, P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. **Nutrients**, v.10, p. 1656, 2018.

SCHAIBLE, U. E.; KAUFMANN, S.H.E. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. **Plos Med.**, v. 4, n. 5: e115, 2007

SEAMAN, J.; MERCER A, J.; SONDORP, E. The epidemic of visceral leishmaniasis in western Upper Nile, southern Sudan: course and impact from 1984 to1994. **International Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 4, p. 862-71, 1996.

SEEDO - SOCIEDAD ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD. Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. **Med Clin (Barc)**, n.107, p. 782-7, 1996.

SHANKAR, A. H; PRASAD, A. S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. **The American Journal of Clinical Nutrition**, vol. 68, no. 2, pp. 447S–463S, 1998.

SIDDIG, M. *et al.* Visceral leishmaniasis in the Sudan: comparative parasitological methods of diagnosis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 82, p. 66-8, 1988.

SIGMUNSDOTTIR, H. *et al.* DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to ‘program’ T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. **Nat. Immunol.**, v. 8, p. 285-293, 2007.

SIJTSMA, S. R. *et al.* Vitamin A deficiency impairs cytotoxic T lymphocyte activity in Newcastle disease virus-infected chickens. **Vet Immunol Immunopathol**, v. 26, 191–201, 1990.

SILVA, J.M. *et al.* Bone marrow parasite burden among patients with new world kala-azar is associated with disease severity. **Am J Trop Med Hyg**, v. 90, n. 4, p. 621-626, 2014.

SIRI, W.E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: Brozek J, Henschel A, editores. **Techniques for measuring body composition**. Washington DC: National Academy of Sciences, Natural Resource Council; p. 223-44, 1961.

SOLER-CATALUÑA, J.J. *et al.* Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. **Chest**, v. 128, p. 2108–2115, 2005.

SOMMER, A. Preventing blindness and saving lives: The centenary of vitamin A. **JAMA Ophthalmol**, v. 132, p. 115–117, 2014.

SRIVASTAVA, P.; DAYAMA, A.; MEHROTRA, S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 105, p. 1–6, 2011.

STEPHENSON, C. B. *et al.* Vitamin A deficiency impairs some aspects of the host response to influenza A virus infection in BALB/c mice. **J Nutr**, v. 123, p. 823–833, 1993.

STEPHENSON, C. B.; JIANG, X.; FREYTAG, T. Vitamin A deficiency increases the in vivo development of IL-10-positive Th2 cells and decreases development of Th1 cells in mice. **J Nutr**, v. 134, p. 2660–2666, 2004.

SZABLEWSKI, L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. **Int Immunopharmacol**, v.22, p.182-91, 2014.

TAYLOR, C. E., HIGGS E. S. Micronutrients and infectious diseases: thoughts on integration of mechanistic approaches into micronutrient research. **J Infect Dis**, v. 82 (Suppl 1), p.1–4, 2000.

TEKALIGN, S. *et al.* Clinical features and treatment outcomes of visceral leishmaniasis patients admitted to three centers in Oromia, Ethiopia. **J Infect Dev Ctries**, v.14, n. 6.1, p. 42S-47S, 2020.

THURNHAM, D. I. *et al.* Effects of subclinical infection on plasma retinol concentrations and assessment of prevalence of vitamin A deficiency: meta-analysis. **Lancet**, v. 362, p. 2052–2058, 2003.

TOMKINS, A.; WATSON, F. **Malnutrition and Infection - A Review** - Nutrition Policy Discussion Paper No. 5. United Nations - Administrative Committee on Coordination - Subcommittee on Nutrition, 1989.

TULCHINSKY, T. H. Micronutrient deficiency conditions: Global health issues. **Public Health Rev**, v. 32, p.243–55, 2010.

UBESIE, A. C. *et al.* Under-five malnutrition admitted at the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugi: a 10 year retrospective review. **Nutr J**, v.1, n.43, 2012.

VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Visceral leishmaniasis. **Infect Dis Clin North Am**, v. 26, p. 309–322, 2012.

VARANI, S. *et al.* Serological and molecular tools to diagnose visceral leishmaniasis: 2-years' experience of a single center in Northern Italy. **PLoS ONE**, v.12, n. 8, 2017.

VLASOVA, A. N. *et al.* Prenatally acquired vitamin A deficiency alters innate immune responses to human rotavirus in a gnotobiotic pig model. **J Immunol**, v. 190, p. 4742–4753, 2013.

WANG, J. Y. *et al.* The prevalence of canine *Leishmania infantum* infection in western China detected by PCR and serological tests. **Paras Vectors**, v. 4, p. 69–76, 2011.

WATERLOW, J. C. **Protein Energy malnutrition**, 2^a ed. London: Hodder&Stouton, 1992.

WELDEABEZGI, A. H. *et al.* Nutritional status of adult kala-azar patients and associated factors in North West, Ethiopia. **J Nutr Food Sci**, v. 7, n. 4, 2017.

WESSELLS. K. R.; BROWN, K. H. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. **Plos One.**, v. 7, n. 11: e50568, 2012.

WERNECK, G. L. *et al.* Multilevel modeling of the incidence of visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Epidemiol Infect**, v.135, p. 195-201, 2007.

WERNECK, G. L. *et al.* The urban spread of visceral leishmaniasis: clues from spatial analysis. **Epidemiology**, v. 13, p. 364-7, 2002.

WERNECK, G.L. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. **Introduction Cad Saude Publica**, v. 24, n. 12, p. 2937-40, 2008.

WEYENBERGH, J. V. *et al.* Zinc/copper imbalance reflects immune dysfunction in human leishmaniasis: an ex vivo and in vitro study. **BMC Infectious Diseases**, v. 4, n.50, 2004.

WHITEHOUSE, R. C. *et al.* Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clinical Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 475-480, 1982.

WHO. World Health Organization, UNICEF. Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Geneva, **World Health Organization**, 1997.

_____. World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrients series WHO/NUT/96.10, Geneva, 1996.

_____. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Who child growth standards**: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006.

_____. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Committee on Physical Status**: the use and interpretation of anthropometry physical status. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. (WHO Technical Report Series, n. 854)

_____. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on obesity. (WHO Technical Report Series n. 894). Geneva, Switzerland: WHO, 2000.

_____. World Health Organization. What is malnutrition? Disponível em: <http://www.who.int/feature/res/qa/malnutrition/en/>. Acesso em: 12/10/2019.

____.World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Leishmaniasis: Situation and trends. Disponível em:
https://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/ Acesso em: 28/03/2020.

____.World Health Organization. Leishmaniasis: Key facts. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 28/03/2020.

____.World Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas, nº 7 - 2019, March. Disponível em:
https://www.who.int/leishmaniasis/resources/who_paho_era7/en/ Acesso em: 20/01/2020.

____.World Health Organization. Malnutrition: Health topics. Disponível em:
<https://www.who.int/topics/malnutrition/en/>. Acesso em: 14/10/2019.

____.World Health Organization. Malnutrition: Key facts. Disponível em:
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>. Acesso em: 14/10/2019.

WILLIAMS, C. D. A nutritional disease of childhood associated with a maize diet. **Arch. Dis. Child**, v.8, n. 48, p. 423-433, 1933.

WILLIAMS, C. D. Kwashiorkor: a nutritional disease of children associated with a maize diet. **Lancet**, v. 2, n.5855, p.1151-1152, 1935.

WINTERGERST, E.; MAGGINI, S.; HORNIG, D. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. **Ann. Nutr. Metab.**, v. 50,p. 85–94, 2006.

WISHART, K. Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations: Review of the current evidence. **Vitamin. Miner**, v. 6, p. 1–16, 2017.

WU, D. *et al.* Nutritional modulation of immune function: Analysis of evidence, mechanisms, and clinical relevance. **Front. Immunol**, v. 9, p. 3160, 2019.

XIAO, S. *et al.* Retinoic acid increases Foxp3⁺ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. **J Immunol**, v. 181, p. 2277–2284, 2008.

YANG, C. *et al.* Comparison on the status of vitamin A in 6- to 13-year -old children between 2002—2012 in China. **Nutrition Journal**, v.15, n. 50, 2016.

YANG, S.; ROTHMAN, R. E. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations and future applications in acute-care settings. **Lancet Infect Dis**, v.4, n.6, p.337-48, 2004.

YAKOUB, M.Y. *et al.* Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. **BMC Public Health**, v.11, n. S23, 2011.

ZACARIAS, D. A. *et al.* Causes and consequences of higher Leishmania infantum burden in patients with kala-azar: a study of 625 patients. **Trop Med Int Health**, 5 Apr 2017.

ZIJLSTRA, E. E. *et al.* Kalazar: a comparative study of parasitological and methods and the direct agglutination test in diagnosis. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 86, p. 505-7, 1992.

ZIJLSTRA, E. E. *et al.* Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, p. 561-567, 2016.

ANEXOS

Anexo A – Procedimento Operacional (POP) para as Medidas Antropométricas- Laboratório de Avaliação Nutricional de Populações (LANPOP)

METODOLOGIA PADRONIZADA PARA AFERIÇÃO DE

PESO [MASSA CORPORAL]

LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE POPULAÇÕES USP

DEFINIÇÃO E USO

O peso é a medida de composição corporal total do corpo. Ela é importante para a triagem de crescimentos anormais, obesidade e desnutrição. É um dos importantes componentes do IMC, biomarcador para diagnóstico de obesidade e desnutrição.

1. ANTES DA AFERIÇÃO

1. Apresente-se educadamente ao indivíduo.
2. Informe-o sobre a aferição a ser realizada.
3. Solicite que o indivíduo retire os sapatos.
4. Que retire roupas pesadas como casacos, jaquetas, blusas grossas, etc...
5. Remova acessórios como óculos, cinto, colares, etc...
6. Retire objetos dos bolsos, como celular, carteira, dinheiro, moedas, carteira, lenço, papéis, etc...


~1kg


~50g


~150g


~1kg


~1kg

4. EQUIPAMENTO

TIPO

Balança eletrônica calibrada e de alta precisão.

MONTAGEM

1. Posicionar a balança em superfície regular e firme.
2. Evite colocar o equipamento sobre tapetes, carpetes, ou quaisquer superfícies irregulares.
3. A balança é ligada automaticamente ao subir nela. Espere aparecer o "zero" e peça para o entrevistado subir.

CALIBRAÇÃO

1. Verificar as pilhas e observar as condições do equipamento.
2. Utilize um peso padronizado de 5 kg para certificar-se da calibração, ou utilize 5 garrafas tipo pet.

MANUTENÇÃO

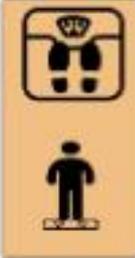
1. Acondicionar a balança de maneira adequada na mochila.
2. Realizar a calibração regularmente.
3. Verificar pilhas.
4. Limpar as balanças com pano úmido, porém não é recomendada a utilização de álcool.

REPARO

1. Para equipamentos que apresentem grande variabilidade entre as pesagens do mesmo indivíduo, é recomendado trocar a balança de lugar, verificar pilhas, e tentar calibrar o equipamento.
2. Para equipamentos que apresentem grande variabilidade durante calibração recomenda-se anotar os valores observados na calibração.

2. DURANTE A AFERIÇÃO

1. Solicite que o entrevistado suba na balança, com os dois pés apoiados no centro da plataforma e com o peso distribuído em ambos os pés.
2. A entrevistado não deve estar olhando para o visor da balança, e sim para a linha do horizonte.



3. PERGUNTAS FREQUENTES

- O que fazer com balanças descalibradas?

Case haja possibilidade, envie a balança para o fabricante para recalibração. Caso não seja viável, não utilize mais o equipamento para aferições.
- Acamados e amputados?

Outros parâmetros devem ser utilizados para a avaliação da composição corporal, como circunferência braquial ou da panturrilha.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cameron N. The measurements of human growth. Croom Helm, London, 1994
- Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor, 1990.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics, Illinois, 1988
- Lanpop. Manual de técnicas antropométricas. <http://www.fsp.usp.br/lanpop>



METODOLOGIA PADRONIZADA PARA AFERIÇÃO DE

ALTURA

LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE POPULAÇÕES USP

DEFINIÇÃO E USO

Enquanto o comprimento se refere à extensão máxima do tamanho corporal entre pés e cabeça, na posição horizontal, e a Estatura à extensão máxima do tamanho corporal entre pés e cabeça, na posição vertical, a Altura refere-se às medidas de comprimento e estatura indistintamente. A altura é componente importante do IMC.

1. ANTES DA AFERIÇÃO

1. Apresente-se educadamente ao indivíduo.
2. Informe-o sobre a aferição a ser realizada.
3. Solicite que o mesmo retire os sapatos.
4. Solicite que ele retire roupas pesadas, remova enfeites e prendedores de cabelo, e desfaça qualquer tipo de penteado.



2. DURANTE A AFERIÇÃO

1. O indivíduo deve ficar em pé com as pernas e pés paralelos, peso distribuído em ambos os pés, braços relaxados ao lado do corpo e palmas das mãos voltadas para o corpo.
2. As costas do indivíduo devem estar voltadas para a parede.
3. Encostar idealmente calcanhares, panturrilhas, nádegas, ombros e a parte posterior da cabeça na parede. Encoste no mínimo 3 pontos: ombros, nádegas e panturrilhas ou ombros, nádegas e calcanhares.
4. Posicionar a cabeça do indivíduo no plano de Frankfurt (alinhar horizontalmente a borda inferior da abertura do orbital com a margem superior do conduto auditivo externo).
5. Deslizar o cursor delicadamente, fixando-o contra a cabeça do examinado, com pressão suficiente para comprimir o cabelo, caso necessário.



3. QUANDO NÃO AFERIR?

- Menores de 2 anos de idade;
- Indivíduos com pelo menos uma das pernas amputadas;
- Não houver possibilidade de posicionar o indivíduo adequadamente (menos de 3 pontos anatômicos encostados);
- Indivíduos adultos acamados;

4. EQUIPAMENTO

TIPO

Estadiômetro Portátil ou Estadiômetro com Base

MONTAGEM

1. Posicione o estadiômetro no chão.
2. Fixe a régua para cima, no sentido vertical, até alcançar o número 0 visto no marcador do estadiômetro. Os olhos devem estar na mesma altura do visor, em uma linha reta.
3. Fixe a parte superior do estadiômetro na parede com fita adesiva. Certifique-se que a régua está reta.
4. Suba a parte móvel.
5. Verifique se o equipamento está posicionado corretamente. Deixe a parte móvel do equipamento até o chão. A distância entre a parte fixa e o chão deverá ser de 2 ou 2,2 metros.

CALIBRAÇÃO

1. Para calibrar a fixação comete do estadiômetro, posicionar o gabarito na posição vertical, encostado na parede e abaixo do estadiômetro. Verificar se o rodapé forma um ângulo de 90° com o chão.
2. Saia a parte deslizando até tocar no gabarito. Neste ponto, a linha vermelha indicadora do estadiômetro deve estar marcando exatamente 30 cm.
3. Caso não haja correspondência da medida do estadiômetro com o gabarito, repita todo o procedimento.

MANUTENÇÃO

Guardar o equipamento de forma adequada.

REPARO

Equipamentos com régua danificada devem ser trocados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cameron R. The measurements of human growth. Crown Helm, London, 1984
- Fritschie AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Harbor, 1990.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics, Illinois, 1988
- Lantop. Manual de técnicas antropométricas. <http://www.fjp.usp.br/lantop/>



- * Soltar a pressão exercida sobre as hastes do calibrador.
- * Manter a pressão sobre a dobra.
- * Realizar a leitura.
- * Registrar a medida.
- * Repetir o processo para obtenção de uma segunda medida.

Atenção!

- ♦ **Técnica**
- * Não realizar o pinçamento na superfície lateral do braço.
- * O sentido da dobra deve ser vertical.
- * Calibrador deve entrar perpendicularmente em relação à dobra.
- * Soltar a pressão exercida sobre as hastes do calibrador, enquanto exerce pressão sobre a dobra.
- * Leitura e registro de medida.

Bibliografia Consultada

- ♦ **Referência adotada:**
- 1. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books, 1988.
- ♦ **Imagens:**
- 1. Cogill B. Guide de mesure des indicateurs anthropométriques. Projet de Assistance Technique pour l'Alimentation et la Nutrition, Académie pour le Développement de l'Éducation, Washington, D.C., 2003. Original: United Nations, department of Technical Cooperation for Development and Statistical Office. How to Weigh and Measure Children: Assessing the Nutritional Status of Young in Household Surveys. New York, 1986.
- 2. Lanpop. Manual de técnicas antropométricas. <http://www.fsp.usp.br/lanpop>.

Elaborado por: Iolanda Karla Santana dos Santos
Professor responsável: Wolney Lisboa Conde
Imagens reproduzidas com autorização.

LANPOP

Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Nutrição
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira César

Tel: 30617878
Fax: 30617705
Correio eletrônico: lanpop@fsp.usp.br
Endereço eletrônico: www.fsp.usp.br/lanpop

Instruções Programadas em Técnicas de Medidas Antropométricas

Módulo I

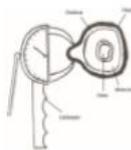
"Introdução: Aquisição de conhecimento em técnicas de medidas antropométricas"

Medidas Antropométricas Dobra Cutânea Tricipital

www.fsp.usp.br/lanpop

Dobra Cutânea Tricipital

- ♦ **Definição:** Medida da espessura de duas camadas de pele e a gordura subcutânea adjacente.



Referência 2.

- ♦ **Equipamento:**
- * Calibrador.
- * Escala em mm.

- ♦ **Indivíduo:**
- * Braço direito livre de roupas.
- * Indivíduo ereto.
- * Pés afastados.
- * Peso distribuído em ambos os pés.

Ponto Médio

- ♦ **Definição:** Distância da projeção lateral do acrômio e a margem inferior do olécrano dividida por dois.

- ♦ **Técnica:**

- * O braço deve formar um ângulo de 90° com o antebraço, a mão voltada para cima.
- * Localizar e marcar o acrômio.
- * Localizar e marcar o olécrano.



Referência 1.

- * Medir a distância entre o acrômio e o olécrano.
- * Calcular e marcar o ponto médio.



Referência 1.

Dobra Cutânea Tricipital

- ♦ **Técnica:**

- * Braço estendido com a palma da mão voltada para o corpo.
- * **Pinçamento:**
- Face posterior do braço.
- 1 cm acima do ponto médio.
- Utilizar o polegar e o indicador da mão esquerda.
- Os dedos devem formar uma abertura de 6 a 8 cm.
- Pinçar uma dobra de espessura dupla.
- * **Dobra:**
- Sentido vertical.



Referência 2.

- * **Colocar o calibrador:**
- Segurar com a mão direita.
- Perpendicular à dobra.
- Sobre o ponto médio.

- Manter a dobra pressionada enquanto a medida é realizada.
- Aguardar entre 2 e 4 segundos, até que o ponteiro se estabilize.
- Realizar a leitura.
- Registrar a medida.
- Repetir o processo para obtenção de uma segunda medida.

Atenção!

- ♦ Técnica
 - No pinçamento da dobra, o antropometrista não deve pinçar tecido muscular ou deixar de pinçar tecido adiposo adjacente.
 - O sentido da dobra deve ser diagonal.
 - Calibrador deve entrar perpendicular à dobra.
 - Soltar a pressão exercida sobre as hastes do calibrador, enquanto exerce pressão sobre a dobra.
 - Leitura e registro de medida.

Bibliografia Consultada

- ♦ Referência adotada:
 1. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, Anthropometric Standardization Reference Manual. Human Kinetics Books, 1988.
- ♦ Imagens:
 1. Lanpop. Manual de técnicas antropométricas. <http://www.fsp.usp.br/lanpop>.
 2. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry Procedures Manual. 2000.

Elaborado por: Iolanda Karla Santana dos Santos
 Professor responsável: Wolney Lisboa Conde
 Imagens reproduzidas com autorização.

LANPOP

Faculdade de Saúde Pública
 Departamento de Nutrição
 Av. Dr. Arnaldo, 715
 Cerqueira César

Tel: 30617878
 Fax: 30617705
 Correio eletrônico: lanpop@fsp.usp.br
 Endereço eletrônico: www.fsp.usp.br/lanpop

Instruções Programadas em Técnicas de Medidas Antropométricas

Módulo I

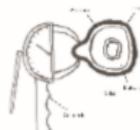
"Introdução: Aquisição de conhecimento em técnicas de medidas antropométricas"

Medida Antropométrica Dobra Cutânea Subescapular

www.fsp.usp.br/lanpop

Dobra Cutânea Subescapular

- ♦ Definição: Medida da espessura de duas camadas de pele e a gordura subcutânea adjacente.



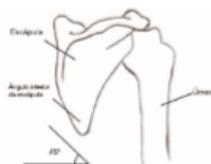
Referência 1.

- ♦ Equipamento:
 - + Calibrador.
 - + Escala em mm.

- ♦ Indivíduo:
 - + Indivíduo ereto.
 - + Pés afastados.
 - + Peso distribuído em ambos os pés.
 - + Lado direito das costas livre de roupas.
 - + Braços ao lado do corpo.
 - + Ombros relaxados.

♦ Técnica:

- + Localizar o ângulo inferior da escápula



Referência 1.

+ Pinçamento:

- Apalpar a escápula do indivíduo.



Referência 1.

- Utilizar o polegar e o indicador da mão esquerda.
- Os dedos devem formar uma abertura de 6 a 8 cm.
- Pinçar uma dobra de espessura dupla.
- Dobra:
 - Sentido diagonal.
 - Segurar firmemente a dobra entre o polegar e o indicador.



Referência 2.

- Colocar o calibrador:
 - Cerca de 1 cm do pinçamento.
 - Perpendicular à dobra.
 - Soltar a pressão exercida sobre as hastes do calibrador.

Anexo B – Tabela Percentilar para Circunferência do Braço

Table IV.10.
 Means, standard deviations, and percentiles of upper arm circumference (cm) by age for males and females of 1 to 74 years

Age (yrs)	N	Mean	SD	Percentiles								
				5	10	15	25	50	75	85	90	95
Males												
1.0-1.9	681	16.1	1.2	14.2	14.7	14.9	15.2	16.0	16.9	17.4	17.7	18.2
2.0-2.9	672	16.4	1.4	14.3	14.8	15.1	15.5	16.3	17.1	17.6	17.9	18.6
3.0-3.9	715	16.9	1.4	15.0	15.3	15.5	16.0	16.8	17.6	18.1	18.4	19.0
4.0-4.9	708	17.2	1.4	15.1	15.5	15.8	16.2	17.1	18.0	18.5	18.7	19.3
5.0-5.9	676	17.7	1.8	15.5	16.0	16.1	16.6	17.6	18.5	19.1	19.5	20.5
6.0-6.9	298	18.3	2.1	15.8	16.1	16.5	17.0	18.0	19.1	19.8	20.7	22.8
7.0-7.9	312	19.0	2.1	16.1	16.8	17.0	17.6	18.7	20.0	21.0	21.8	22.9
8.0-8.9	296	19.6	2.3	16.5	17.2	17.5	18.1	19.2	20.5	21.6	22.6	24.0
9.0-9.9	322	20.7	2.7	17.5	18.0	18.4	19.0	20.1	21.8	23.2	24.5	26.0
10.0-10.9	333	21.8	3.0	18.1	18.6	19.1	19.7	21.1	23.1	24.8	26.0	27.9
11.0-11.9	324	22.8	3.4	18.5	19.3	19.8	20.6	22.1	24.5	26.1	27.6	29.4
12.0-12.9	349	23.8	3.5	19.3	20.1	20.7	21.5	23.1	25.4	27.1	28.5	30.3
13.0-13.9	350	24.8	3.3	20.0	20.8	21.6	22.5	24.5	26.6	28.2	29.0	30.8
14.0-14.9	358	26.2	3.5	21.6	22.5	23.2	23.8	25.7	28.1	29.1	30.0	32.3
15.0-15.9	359	27.3	3.2	22.5	23.4	24.0	25.1	27.2	29.0	30.3	31.2	32.7
16.0-16.9	350	28.7	3.2	24.1	25.0	25.7	26.7	28.3	30.6	32.1	32.7	34.7
17.0-17.9	339	29.0	3.4	24.3	25.1	25.9	26.8	28.6	30.8	32.2	33.3	34.7
18.0-24.9	1757	31.0	3.5	26.0	27.1	27.7	28.7	30.7	33.0	34.4	35.4	37.2
25.0-29.9	1255	32.1	3.5	27.0	28.0	28.7	29.8	31.8	34.2	35.5	36.6	38.3
30.0-34.9	945	32.7	3.4	27.7	28.7	29.3	30.5	32.5	34.9	35.9	36.7	38.2
35.0-39.9	838	32.9	3.3	27.4	28.6	29.5	30.7	32.9	35.1	36.2	36.9	38.2
40.0-44.9	830	32.9	3.2	27.8	28.9	29.7	31.0	32.8	34.9	36.1	36.9	38.1
45.0-49.9	871	32.7	3.4	27.2	28.6	29.4	30.6	32.6	34.9	36.1	36.9	38.2
50.0-54.9	882	32.4	3.4	27.1	28.3	29.1	30.2	32.3	34.5	35.8	36.8	38.3
55.0-59.9	809	32.3	3.3	26.8	28.1	29.2	30.4	32.3	34.3	35.5	36.6	37.8
60.0-64.9	1263	31.9	3.4	26.6	27.8	28.6	29.7	32.0	34.0	35.1	36.0	37.5
65.0-69.9	1773	31.1	3.4	25.4	26.7	27.7	29.0	31.1	33.2	34.5	35.3	36.6
70.0-74.9	1251	30.6	3.4	25.1	26.2	27.1	28.5	30.7	32.6	33.7	34.8	36.0
Females												
1.0-1.9	622	15.7	1.3	13.6	14.1	14.4	14.8	15.7	16.4	17.0	17.2	17.8
2.0-2.9	615	16.2	1.3	14.2	14.6	15.0	15.4	16.1	17.0	17.4	18.0	18.6
3.0-3.9	651	16.6	1.4	14.4	15.0	15.2	15.7	16.6	17.4	18.0	18.4	19.0
4.0-4.9	680	17.1	1.5	14.8	15.3	15.7	16.1	17.0	18.0	18.5	19.0	19.6
5.0-5.9	673	17.7	1.8	15.2	15.7	16.1	16.5	17.5	18.5	19.4	20.0	21.0
6.0-6.9	296	18.2	2.0	15.7	16.2	16.5	17.0	17.8	19.0	19.9	20.5	22.0
7.0-7.9	330	19.0	2.2	16.4	16.7	17.0	17.5	18.6	20.1	20.9	21.6	23.3
8.0-8.9	275	20.0	2.6	16.7	17.2	17.6	18.2	19.6	21.2	22.2	23.2	25.1
9.0-9.9	321	21.1	2.8	17.6	18.1	18.6	19.1	20.6	22.2	23.8	25.0	26.7
10.0-10.9	330	21.8	3.1	17.8	18.4	18.9	19.5	21.2	23.4	25.0	26.1	27.3
11.0-11.9	302	23.2	3.6	18.8	19.6	20.0	20.6	22.3	25.1	26.5	27.9	30.0
12.0-12.9	334	24.0	3.4	19.2	20.0	20.5	21.5	23.7	25.8	27.6	28.3	30.2
13.0-13.9	361	25.0	3.7	20.1	21.0	21.5	22.5	24.3	26.7	28.3	30.1	32.7
14.0-14.9	370	25.9	3.6	21.2	21.8	22.5	23.5	25.1	27.4	29.5	30.9	32.9
15.0-15.9	309	25.9	3.5	21.6	22.2	22.9	23.5	25.2	27.7	28.8	30.0	32.2
16.0-16.9	343	26.8	3.5	22.3	23.2	23.5	24.4	26.1	28.5	29.9	31.6	33.5
17.0-17.9	293	27.3	4.1	22.0	23.1	23.6	24.5	26.6	29.0	30.7	32.8	35.4
18.0-24.9	2591	27.5	4.0	22.4	23.3	24.0	24.8	26.8	29.2	31.2	32.4	35.2
25.0-29.9	1934	28.5	4.3	23.1	24.0	24.5	25.5	27.6	30.6	32.5	34.3	37.1
30.0-34.9	1630	29.6	4.7	23.8	24.7	25.4	26.4	28.6	32.0	34.1	36.0	38.5
35.0-39.9	1480	30.2	4.8	24.1	25.2	25.8	26.8	29.4	32.8	35.0	36.8	39.0
40.0-44.9	1398	30.6	4.8	24.3	25.4	26.2	27.2	29.7	33.2	35.5	37.2	38.8
45.0-49.9	958	30.9	5.0	24.2	25.5	26.3	27.4	30.1	33.5	35.6	37.2	40.0
50.0-54.9	1010	31.2	4.5	24.8	26.0	26.8	28.0	30.6	33.8	35.9	37.5	39.3
55.0-59.9	887	31.6	5.1	24.8	26.1	27.0	28.2	30.9	34.3	36.7	38.0	40.0
60.0-64.9	1394	31.4	4.6	25.0	26.1	27.1	28.4	30.8	34.0	35.7	37.3	39.6
65.0-69.9	1950	30.9	4.4	24.3	25.7	26.7	28.0	30.5	33.4	35.2	36.5	38.5
70.0-74.9	1465	30.5	4.3	23.8	25.3	26.3	27.6	30.3	33.1	34.7	35.8	37.5

Valor encontrado	Classificação
$\leq P5$	Desnutrido
P5-P10	Risco de desnutrição
P10 - P85	Eutrofia
P85 - P90	Sobrepeso
$\geq P90$	Obeso

Anexo C – Tabela Percentilar para Dobra Cutânea Tricipital

Table IV.16.
Means, standard deviations, and percentiles of triceps skinfold thickness (mm) by age for males and females of 1 to 74 years

Age (yrs)	N	Mean	SD	Percentiles									
				5	10	15	25	50	75	85	90	95	
Males													
1.0-1.9	661	10.4	2.9	6.5	7.0	7.5	8.0	10.0	12.0	13.0	14.0	15.5	
2.0-2.9	677	10.0	2.9	6.0	6.5	7.0	8.0	10.0	12.0	13.0	14.0	15.0	
3.0-3.9	717	9.9	2.7	6.0	7.0	7.0	8.0	9.5	11.5	12.5	13.5	15.0	
4.0-4.9	708	9.2	2.7	5.5	6.5	7.0	7.5	9.0	11.0	12.0	12.5	14.0	
5.0-5.9	677	8.9	3.1	5.0	6.0	6.0	7.0	8.0	10.0	11.5	13.0	14.5	
6.0-6.9	298	8.9	3.8	5.0	5.5	6.0	6.5	8.0	10.0	12.0	13.0	16.0	
7.0-7.9	312	9.0	4.0	4.5	5.0	6.0	6.0	8.0	10.5	12.5	14.0	18.0	
8.0-8.9	298	9.6	4.4	5.0	5.5	6.0	7.0	8.5	11.0	13.0	16.0	19.0	
9.0-9.9	322	10.2	5.1	6.0	6.5	6.0	6.5	9.0	12.5	16.5	17.0	20.0	
10.0-10.9	324	11.5	5.7	5.0	6.0	6.0	7.5	10.0	14.0	17.0	20.0	24.0	
11.0-11.9	324	12.5	7.0	5.0	6.0	6.5	7.5	10.0	16.0	19.5	23.0	27.0	
12.0-12.9	348	12.2	6.8	4.5	6.0	6.0	7.5	10.5	14.5	18.0	22.5	27.5	
13.0-13.9	350	11.0	6.7	4.5	5.0	5.5	7.0	9.0	13.0	17.0	20.5	25.0	
14.0-14.9	358	10.4	6.5	4.0	5.0	5.0	6.0	8.5	12.5	15.0	18.0	23.5	
15.0-15.9	356	9.8	6.5	5.0	5.0	5.0	6.0	7.5	11.0	15.0	18.0	23.5	
16.0-16.9	350	10.1	5.9	4.0	5.0	5.1	6.0	8.0	12.0	14.0	17.0	23.0	
17.0-17.9	237	9.1	5.3	4.0	5.0	5.0	6.0	7.0	11.0	13.5	16.0	19.5	
18.0-24.9	1752	11.3	6.4	4.0	5.0	5.5	6.5	10.0	14.5	17.5	20.0	23.5	
25.0-29.9	1251	12.2	6.7	4.0	5.0	6.0	7.0	11.0	15.5	19.0	21.5	26.0	
30.0-34.9	941	13.1	6.7	4.5	6.0	6.5	8.0	12.0	16.5	20.0	22.0	25.0	
35.0-39.9	832	13.9	6.2	4.5	6.0	7.0	8.5	12.0	16.0	18.5	20.5	24.5	
40.0-44.9	828	13.0	6.6	5.0	6.0	6.9	8.0	12.0	16.0	18.0	21.5	26.0	
45.0-49.9	867	12.9	6.4	5.0	6.0	7.0	8.0	12.0	16.0	18.0	21.0	25.0	
50.0-64.9	879	12.6	6.1	5.0	6.0	7.0	8.0	11.5	15.0	18.5	20.6	25.0	
55.0-69.9	807	12.4	6.0	5.0	6.0	6.5	8.0	11.5	15.0	18.0	20.5	25.0	
60.0-64.9	1259	12.5	6.0	5.0	6.0	7.0	8.0	11.5	16.5	18.5	20.5	24.0	
65.0-69.9	1774	12.1	5.9	4.5	5.0	6.5	8.0	11.0	15.0	18.0	20.0	23.5	
70.0-74.9	1251	12.0	5.8	4.5	6.0	6.5	8.0	11.0	15.0	17.0	19.0	23.0	
Females													
1.0-1.9	622	10.4	3.1	6.0	7.0	7.0	8.0	10.0	12.0	13.0	14.0	16.0	
2.0-2.9	614	10.5	2.9	6.0	7.0	7.5	8.5	10.0	12.0	13.5	14.5	16.0	
3.0-3.9	652	10.4	2.9	6.0	7.0	7.5	8.5	10.0	12.0	13.0	14.0	16.0	
4.0-4.9	681	10.3	3.0	6.0	7.0	7.5	8.0	10.0	12.0	13.0	14.0	15.5	
5.0-5.9	673	10.4	3.5	5.5	7.0	7.0	8.0	10.0	12.0	13.5	15.0	17.0	
6.0-6.9	296	10.4	3.7	6.0	6.5	7.0	8.0	10.0	12.0	13.0	15.0	17.0	
7.0-7.9	330	11.1	4.2	6.0	7.0	7.0	8.0	10.5	12.5	15.0	16.0	19.0	
8.0-8.9	276	12.1	5.4	6.0	7.0	7.5	8.5	11.0	14.5	17.0	18.0	22.5	
9.0-9.9	352	13.4	5.9	6.5	7.0	8.0	9.0	12.0	16.0	19.0	21.0	25.0	
10.0-10.9	359	13.8	6.1	7.0	8.0	8.0	9.0	12.5	17.5	20.0	22.5	27.0	
11.0-11.9	302	15.0	6.8	7.0	8.0	8.5	10.0	13.0	18.0	21.5	24.0	29.0	
12.0-12.9	323	15.1	6.5	7.0	8.0	9.0	11.0	14.0	18.5	21.5	24.0	27.5	
13.0-13.9	360	16.4	7.4	7.0	8.0	9.0	11.0	15.0	20.0	24.0	25.0	30.0	
14.0-14.9	370	17.1	7.3	8.0	9.0	10.0	11.5	16.0	21.0	23.5	26.5	32.0	
15.0-15.9	309	17.3	7.4	8.0	9.5	10.5	12.0	16.5	20.5	23.0	26.0	32.5	
16.0-16.9	343	19.2	7.0	10.5	11.5	12.0	14.0	18.0	23.0	26.0	29.0	32.5	
17.0-17.9	291	19.1	8.0	9.0	10.0	12.0	13.0	18.0	24.0	26.5	29.0	34.5	
18.0-24.9	2588	20.0	8.2	9.0	11.0	12.0	14.0	18.5	24.5	28.5	31.0	36.0	
25.0-29.9	1921	21.7	8.8	10.0	12.0	13.0	15.0	20.0	26.5	31.0	34.0	38.0	
30.0-34.9	1619	23.7	9.2	10.5	13.0	15.0	17.0	22.5	29.5	33.0	35.5	41.5	
35.0-39.9	1453	24.7	9.3	11.0	13.0	15.5	18.0	23.5	30.0	35.0	37.0	41.0	
40.0-44.9	1397	25.1	9.0	12.0	14.0	16.0	19.0	24.5	30.5	35.0	37.0	41.0	
45.0-49.9	962	26.1	9.5	12.0	14.5	16.5	19.5	25.5	32.0	35.5	38.0	42.5	
50.0-54.9	1006	26.5	9.0	12.0	15.0	17.5	20.5	26.5	32.0	36.0	38.5	43.0	
55.0-59.9	880	26.6	9.4	12.0	15.0	17.0	20.5	26.0	32.0	36.0	39.0	42.5	
60.0-64.9	1389	26.6	8.6	12.5	16.0	17.5	20.5	26.0	32.0	35.5	38.0	42.5	
65.0-69.9	1946	25.1	8.5	12.0	14.5	16.0	19.0	25.0	30.0	33.5	36.0	40.0	
70.0-74.9	1463	24.0	8.5	11.0	13.5	15.5	18.0	24.0	29.5	32.0	35.0	38.5	

Valor encontrado	Classificação
≤ P5	Desnutrido
P5-P10	Risco de desnutrição
P10 – P85	Eutrofia
P85 – P90	Sobrepeso
≥P90	Obeso

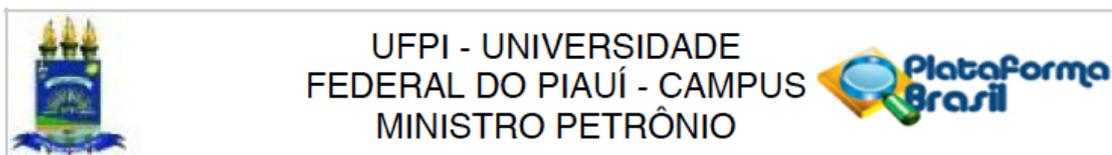
Anexo D – Tabela Percentilar para Dobra Cutânea Subescapular

Table IV.17.
Means, standard deviations, and percentiles of subscapular skinfold thickness (mm) by age for males and females of 1 to 74 years

Age (yrs)	N	Mean	SD	Percentiles								
				5	10	15	25	50	75	85	90	95
Males												
1.0-1.9	681	6.3	1.9	4.0	4.0	4.5	5.0	6.0	7.0	8.0	8.5	10.0
2.0-2.9	677	5.8	2.0	3.5	4.0	4.0	4.5	5.5	7.0	7.5	8.5	10.0
3.0-3.9	716	5.5	1.8	3.5	4.0	4.0	4.5	5.0	6.0	7.0	7.0	9.0
4.0-4.9	708	5.3	1.8	3.0	3.5	4.0	4.0	5.0	6.0	6.5	7.0	8.0
5.0-5.9	677	5.2	2.4	3.0	3.5	4.0	4.0	5.0	5.5	6.5	7.0	8.0
6.0-6.9	298	5.5	3.3	3.0	3.5	3.5	4.0	4.5	5.5	6.5	6.0	13.0
7.0-7.9	312	5.7	3.3	3.0	3.5	4.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	12.0
8.0-8.9	296	6.0	3.8	3.0	3.5	4.0	4.0	5.0	6.0	7.5	9.0	12.5
9.0-9.9	322	6.8	4.8	3.0	3.5	4.0	4.0	5.0	7.0	9.5	12.0	14.5
10.0-10.9	334	7.6	5.5	3.5	4.0	4.0	4.5	6.0	8.0	11.0	14.0	19.5
11.0-11.9	324	9.0	7.6	4.0	4.0	4.0	5.0	6.0	9.0	15.0	18.5	26.0
12.0-12.9	349	8.9	7.1	4.0	4.0	4.5	5.0	6.0	9.5	15.0	18.0	24.0
13.0-13.9	350	8.8	7.0	4.0	4.0	5.0	5.0	6.5	9.0	13.0	17.0	25.0
14.0-14.9	358	9.0	6.5	4.0	5.0	5.0	5.5	7.0	9.0	12.0	15.5	22.5
15.0-15.9	357	9.4	6.8	5.0	5.0	5.5	6.0	7.0	10.0	13.0	16.0	22.0
16.0-16.9	349	10.1	6.2	5.0	6.0	6.0	7.0	8.0	11.0	14.0	16.0	22.0
17.0-17.9	359	10.1	6.0	5.0	6.0	6.0	7.0	8.0	11.0	14.0	17.0	21.5
18.0-18.9	1750	13.4	7.6	6.0	7.0	7.0	8.0	11.0	16.0	20.0	24.0	30.0
25.0-29.9	1247	15.5	8.2	7.0	7.0	8.0	9.0	13.0	20.0	24.5	26.5	31.0
30.0-34.9	936	17.3	8.5	7.0	8.0	9.0	11.0	15.5	22.0	25.5	29.0	33.0
35.0-39.9	835	17.6	8.3	7.0	8.0	9.5	11.0	16.0	22.5	25.5	28.0	33.0
40.0-44.9	818	17.4	8.2	7.0	8.0	9.0	11.5	16.0	22.0	25.5	29.5	33.0
45.0-49.9	860	18.2	8.6	7.0	8.0	9.5	11.5	17.0	23.5	27.0	30.0	34.5
50.0-54.9	872	17.7	8.4	7.0	8.0	9.0	11.5	16.0	22.5	26.5	29.5	34.0
55.0-59.9	862	17.8	8.1	6.5	8.0	9.5	11.5	16.5	23.0	26.0	28.5	32.0
60.0-64.9	1251	18.1	9.4	7.0	8.0	10.0	12.0	17.0	23.0	26.0	29.0	34.0
65.0-69.9	1770	16.8	8.2	6.0	7.5	8.5	10.5	15.0	21.5	25.0	28.0	32.5
70.0-74.9	1247	16.3	7.2	6.5	7.0	8.0	10.3	15.0	21.0	25.0	27.5	31.0
Females												
1.0-1.9	622	6.5	2.0	4.0	4.0	4.5	5.0	6.0	7.5	8.5	9.0	10.0
2.0-2.9	615	6.4	2.3	4.0	4.0	4.5	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.5
3.0-3.9	652	6.1	2.2	3.5	4.0	4.0	5.0	5.5	7.0	7.5	8.5	10.0
4.0-4.9	651	6.0	2.3	3.5	4.0	4.0	4.5	5.5	7.0	8.0	9.0	10.5
5.0-5.9	672	6.2	3.0	3.5	4.0	4.0	4.5	5.0	7.0	8.0	9.0	12.0
6.0-6.9	296	6.3	3.4	3.5	4.0	4.0	4.5	5.5	7.0	8.0	10.0	11.5
7.0-7.9	330	6.7	3.5	3.5	4.0	4.0	4.5	6.0	7.5	9.5	11.0	13.0
8.0-8.9	276	7.8	5.8	3.5	4.0	4.0	5.0	6.0	8.0	11.5	14.5	21.0
9.0-9.9	322	9.0	6.5	4.0	4.5	5.0	5.0	6.5	9.5	13.0	16.0	24.0
10.0-10.9	329	9.7	6.5	4.0	4.5	5.0	5.5	7.0	11.5	16.0	19.5	24.0
11.0-11.9	300	10.7	7.6	4.5	5.0	5.0	6.0	8.0	12.0	16.0	20.0	26.5
12.0-12.9	323	11.5	7.7	5.0	5.5	6.0	6.5	9.0	13.0	17.0	22.0	30.0
13.0-13.9	360	12.3	7.8	5.0	6.0	6.0	7.0	10.0	15.5	19.0	23.0	26.5
14.0-14.9	370	13.0	7.7	6.0	6.0	7.0	7.5	10.0	16.0	20.5	25.0	30.0
15.0-15.9	308	13.0	7.5	6.0	7.0	7.5	8.0	10.0	15.0	20.0	23.0	28.0
16.0-16.9	343	14.7	8.7	7.0	7.5	8.0	9.0	11.5	16.5	24.0	26.0	34.0
17.0-17.9	291	15.4	8.9	6.0	7.0	7.5	9.0	12.5	19.0	24.5	28.0	34.0
18.0-18.9	2587	16.1	9.4	6.5	7.0	8.0	9.5	13.0	20.0	25.5	29.0	36.0
25.0-29.9	1913	17.5	10.4	6.5	7.0	8.0	10.0	14.0	23.0	29.0	33.0	38.5
30.0-34.9	1615	19.7	11.7	6.5	7.5	8.5	10.5	16.0	26.5	32.5	37.0	43.0
35.0-39.9	1446	20.6	11.6	7.0	8.0	9.0	11.0	18.0	28.5	34.0	38.5	43.0
40.0-44.9	1382	20.9	11.4	6.5	8.0	9.0	11.5	19.0	28.5	34.0	37.0	42.0
45.0-49.9	956	21.8	11.4	7.0	8.5	10.0	12.5	20.0	29.5	34.0	37.5	43.5
50.0-54.9	955	23.0	11.4	7.0	9.0	11.0	14.0	21.9	30.0	35.0	39.0	43.5
55.0-59.9	870	23.2	11.7	7.0	9.0	11.0	13.5	22.0	31.0	35.0	38.0	45.0
60.0-64.9	1376	22.8	11.3	7.5	9.0	11.0	14.0	21.5	30.5	35.0	38.0	43.0
65.0-69.9	1933	21.4	10.6	7.0	8.0	10.0	13.0	20.0	28.0	33.0	36.0	41.0
70.0-74.9	1460	20.5	10.1	6.5	8.5	10.0	12.0	19.5	27.0	32.0	35.0	38.5

APÊNDICES

Apêndice A- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM A CARGA PARASITÁRIA EM PACIENTES COM CALAZAR

Pesquisador: MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 80360617.2.0000.5214

Instituição Proponente: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.445.702

Apresentação do Projeto:

A coleta de dados ocorrerá por meio de aplicação de questionário com dados sociodemográfico, dados antropométricos e aspiração da medula óssea. Serão incluídas no estudo crianças até 18 anos de idade de ambos os sexos, sintomáticos, não tratados, admitidas no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela com hipótese diagnóstica de leishmaniose visceral.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Correlacionar o estado nutricional e a carga parasitária em pacientes com leishmaniose visceral.

Objetivos Secundários:

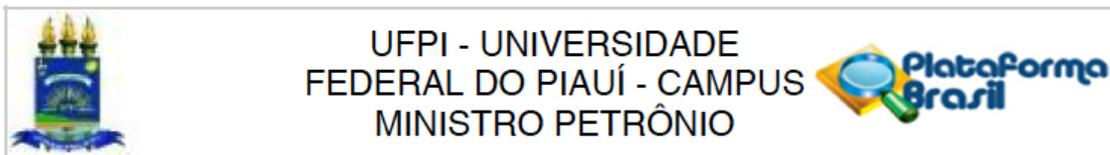
1. Avaliar o estado nutricional das pessoas com LV
2. Quantificar os níveis de Vitamina A e Vitamina D em pessoas com LV
3. Quantificar a carga parasitária pela Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) em crianças com leishmaniose visceral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O sangue utilizado no estudo será o mesmo colhido no mesmo momento dos exames solicitados

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 2.445.702

pelo médico. Os pesquisadores manterão sigilo sobre os questionamentos feitos.

Benefícios:

Não haverá benefício direto para o participante da pesquisa no entanto ajudará os médicos a entenderem melhor o calazar.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos anexados e conferidos pelo secretário do CEP durante a validação documental.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

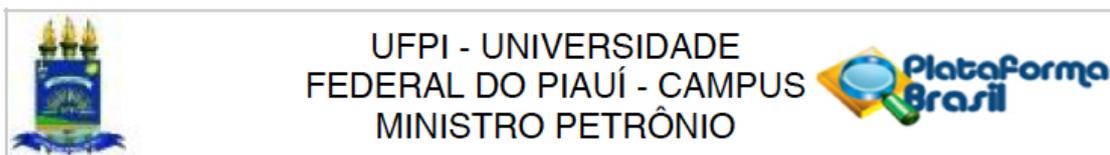
Projeto de pesquisa com parecer APROVADO e apto para início da coleta de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1029764.pdf	23/11/2017 19:34:36		Aceito
Outros	CurriculoLattesDorcasLamounierCosta.pdf	20/11/2017 14:06:02	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADO.pdf	20/11/2017 14:03:18	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeassentimentoentre12e17anos.pdf	20/11/2017 13:58:47	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREEE SCLARECIDOPARAPARTICIPANTESC OMMENOSDE18ANOSDEIDADEretificado.pdf	20/11/2017 13:57:50	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termodeassentimentode6a11anos.pdf	20/11/2017 13:57:26	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 2.445.702

Orçamento	ORcAMENTO.pdf	20/11/2017 13:51:11	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/11/2017 13:47:58	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Outros	CuRRICULOLATTES.PDF	16/11/2017 15:13:27	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Outros	COLETADEDADOS.pdf	16/11/2017 15:04:10	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Folha de Rosto	docmisia.pdf	14/11/2017 14:32:59	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Outros	MISIA3.pdf	08/11/2017 16:01:29	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MISIA1.pdf	08/11/2017 15:54:35	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Outros	doc1.pdf	08/11/2017 15:35:22	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito
Outros	doc3.pdf	08/11/2017 15:33:46	MISIA JOYNER DE SOUSA DIAS MONTEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 18 de Dezembro de 2017

Assinado por:

Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br

Apêndice B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participantes com menos de 18 anos e Incapazes de decidir

Título da pesquisa: Associação do estado nutricional com a carga parasitária em pacientes com calazar.

Pesquisadores responsáveis: Dr^a Dorcas Lamounier Costa (dorcas.lc@gmail.com) e Mestranda Mísia Joyner de Sousa Dias Monteiro (misiajoyner@hotmail.com)

Telefone e Fax: (86) 99504- 2590 / (86) 3221 2424.

Informações aos pais ou ao responsável legal de participantes com menos de 18 anos de idade

Estamos convidando o seu (sua) filho (a) ou o menor sob sua responsabilidade para participar como voluntário de um projeto de pesquisa desenvolvido por pesquisadores desta instituição. A pesquisa tem como objetivo avaliar se crianças com calazar podem apresentar desnutrição e se esta desnutrição pode depender do número de micróbios do calazar.

O calazar é uma doença causada por um micróbio chamado *Leishmania* que infecta o ser humano por meio da picada de um inseto chamado flebótomo (também conhecido como mosquito palha). A pessoa doente geralmente apresenta febre, palidez, emagrecimento, cansaço e barriga grande. O diagnóstico é feito pelo exame do material da medula óssea, que é a parte interior dos ossos do corpo, comumente chamado de tutano. O diagnóstico pode também ser feito por exame de sangue.

Descrição do estudo

Serão convidados para participar desta pesquisa crianças com calazar confirmado, atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella. Cada participante será examinado pelo médico e pelo nutricionista no início do tratamento. Uma amostra de sangue será colhida para dosagem de vitaminas. Uma amostra da medula óssea será armazenada para ao final do estudo, realizar o exame que mede a quantidade de micróbios. As coletas de sangue e da medula óssea já fazem parte dos exames que o médico vai solicitar de forma que não haverá procedimento além do recomendado para o tratamento. Além disso, será realizada a avaliação antropométrica bem como: aferir peso, altura, circunferência do braço, circunferência da cintura e dobras cutâneas tricipital e subescapular. A pessoa que participar da pesquisa será acompanhada pelo médico conforme as melhores recomendações nacionais. Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa de sua participação.

Riscos possíveis

O participante do estudo será avaliado pelo médico clínico e pelo nutricionista que farão perguntas sobre as condições de vida e de saúde. Os exames que serão necessários serão colhidos no mesmo momento dos exames solicitados pelo médico e uma pequena quantidade a mais será reservada para a pesquisa.

Benefícios

O participante da pesquisa não terá nenhum benefício direto por participar desta pesquisa. O tratamento do calazar é garantido pelo Ministério da Saúde a todas as pessoas. Os pesquisadores se esforçarão para colaborar durante o período de hospitalização para assegurar que o tratamento seja bem conduzido.

Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras

Ao término desta pesquisa, as amostras de sangue e medula dos ossos que sobraem será guardado no laboratório de Leishmanioses para que possam ser utilizadas em novas pesquisas de interesse para o conhecimento do calazar.

Observações complementares

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato:

Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga. Centro de Convivência L09 e 10- CEP: 64.049-550. Teresina-PI. Tel.: (86) 3237.2332. E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

Dados de identificação do participante

Nome: _____ Nº no estudo: _____

Sexo: M () F () Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade _____ Estado: _____

CEP _____ Telefone: () _____

Responsável legal _____ Sexo: M () F ()

Grau de parentesco _____

Termo de consentimento livre e esclarecido para participantes com menos de 18 anos

Eu, _____, antes de dar o consentimento e assinar este documento, afirmo que fui suficientemente informado (a) de todo o estudo e dos tratamentos que serão utilizados, dos inconvenientes e do incomodo que pode acontecer. Eu conversei diretamente com profissional de saúde envolvido no estudo que respondeu todas as minhas perguntas satisfatoriamente em relação ao estudo e voluntariamente autorizo o meu filho (a) ou o menor sob minha responsabilidade _____ a participar da pesquisa. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas do meu (minha) filho (a) ou do menor sob minha responsabilidade para obterem a informação necessária para o estudo. Autorizo ainda o armazenamento de sague e medula óssea obtida durante este estudo para a realização de pesquisas futuras.

Nome do responsável

Assinatura ou impressão digital do responsável

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Declaração da testemunha:

Eu presenciei a explicação acima descrita, posso confirmar a oportunidade concedida ao voluntário de fazer perguntas e a assinatura do mesmo.

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Declaração do investigador:

Eu expliquei o objetivo deste estudo ao responsável. No melhor do meu conhecimento, ele entendeu o objetivo, procedimentos, riscos e benefícios deste estudo. Declaro também que o paciente recebeu uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do investigador

Assinatura do investigador

____/____/____ às _____ horas

Data

Hora

Apêndice C- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Participantes entre 6 e 11 anos de idade

Título da pesquisa: Associação do estado nutricional com a carga parasitária em pacientes com calazar.

Pesquisadores responsáveis: Dr^a Dorcas Lamounier Costa (dorcas.lc@gmail.com) e Mestranda Mísia Joyner de Sousa Dias Monteiro (misiajoyner@hotmail.com)

Telefone e Fax: (86) 99504- 2590 / (86) 3221 2424.

Informações aos participantes

Nós queremos saber se você quer participar de uma pesquisa que vai ser feita neste hospital. A pesquisa é para saber se crianças com calazar podem ficar magrinhas e se o número de micróbios do calazar faz as crianças emagrecerem.

O calazar, é uma doença causada por um micróbio pequenininho que se chama *Leishmania* e que passa pela picada de um inseto chamado flebótomo. A pessoa doente pode ficar com febre, pálido, magro, cansado e com a barriga grande. O médico fica sabendo que a pessoa tem calazar examinando um pouquinho do sangue e uma gotinha do tutano do osso.

Descrição do estudo

Nós vamos convidar para esta pesquisa crianças que já sabem que está com calazar no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella que é este hospital. Cada criança vai ser examinada pelo médico e pelo nutricionista antes de tomar remédio. O médico vai examinar você e o nutricionista vai pesar você, medir a sua altura, medir seu braço e ver a quantidade de gordura do seu corpo. Quando o médico for colher seu sangue para exame, nós vamos separar um pouquinho para saber se o seu sangue tem a quantidade certa de vitaminas. Um pouquinho do seu tutano e do seu sangue vai ficar na geladeira para depois ver o tanto de micróbios que ele tem. De qualquer forma, o seu médico vai pedir exame de sangue e do seu tutano para poder tratar você e por isso você não vai sofrer mais pelo fato de participar desta pesquisa. Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa de sua participação.

Riscos possíveis

O médico clínico e o nutricionista vão fazer perguntas sobre sua vida e sua saúde e vão examinar seu corpo, mas não vão contar para ninguém. Os exames que eles vão precisar serão colhidos junto com os exames que o seu médico pedir para evitar que você sofra mais dor.

Uma pequena quantidade do seu sangue e do seu tutano, que não vão fazer falta para o seu corpo, vai ser usada para a pesquisa.

Benefícios

Você não ganha por participar desta pesquisa, mas vai ajudar os médicos a entenderem melhor o calazar. Isto pode ser bom para outras pessoas que tiverem a mesma doença no futuro.

Mesmo que você não queira participar da pesquisa, o seu tratamento vai ser feito direitinho porque é garantido pelo governo para todas as pessoas. Os pesquisadores se esforçarão para que o seu tratamento seja bom durante o tempo em que você ficar no hospital.

Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras

Quando esta pesquisa acabar, os pesquisadores vão guardar o pouquinho do seu sangue ou do seu tutano que sobra na geladeira do laboratório porque pode ser que isto seja importante para outras pesquisas no futuro.

Observações complementares

Se você achar que esta pesquisa não é boa, você ou a pessoa que cuida de você podem ligar a universidade:

Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga. Centro de Convivência L09 e 10- CEP: 64.049-550. Teresina-PI. Tel.: (86) 3237.2332. E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE

Nome: _____ Nº no estudo: _____

Sexo: M () F () Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade _____ Estado: _____

CEP _____ Telefone: () _____

Responsável legal _____ Sexo: M () F ()

Grau de parentesco _____

Termo de assentimento livre e esclarecido para participantes entre 6 e 11 anos de idade

Eu, _____, entendi o que os pesquisadores me falaram sobre esta pesquisa. Eles me falaram para que vai servir este trabalho e me disseram tudo o que vai ser feito. Eu conversei com o pesquisador e ele

respondeu às minhas perguntas. Eu deixo que os pesquisadores usem o meu prontuário do hospital para o estudo. Eu também deixo que eles guardem o sangue e o tutano que sobrar desta pesquisa para fazer outras pesquisas.

Nome do voluntário

Assinatura ou impressão digital do voluntário

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Declaração da testemunha:

Eu presenciei a explicação acima descrita, posso confirmar a oportunidade concedida ao voluntário de fazer perguntas e a assinatura do mesmo.

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Declaração do investigador:

Eu expliquei o objetivo deste estudo ao voluntário. No melhor do meu conhecimento, ele entendeu o objetivo, procedimentos, riscos e benefícios deste estudo. Declaro também que o voluntário recebeu uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do investigador

Assinatura do investigador

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Apêndice D- Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para Participantes entre 12 e 17 anos de idade

Título da pesquisa: Associação do estado nutricional com a carga parasitária em pacientes com calazar.

Pesquisadores responsáveis: Dr^a Dorcas Lamounier Costa (dorcas.lc@gmail.com) e Mestranda Mísia Joyner de Sousa Dias Monteiro (misiajoyner@hotmail.com)

Telefone e Fax: (86) 99504- 2590 / (86) 3221 2424.

Informações aos participantes

Estamos convidando você para participar como voluntário de um projeto de pesquisa desenvolvido por pesquisadores desta instituição. A pesquisa tem como objetivo avaliar se crianças com calazar podem apresentar desnutrição e se esta desnutrição podem depender do número de micróbios do calazar.

O calazar, é uma doença causada por um micróbio chamado *Leishmania* que infecta o ser humano por meio da picada de um inseto chamado flebótomo (também conhecido como mosquito palha). A pessoa doente geralmente apresenta febre, palidez, emagrecimento, cansaço e barriga grande. O diagnóstico é feito pelo exame do material da medula óssea, que é a parte interior dos ossos do corpo, comumente chamado de tutano. O diagnóstico pode também ser feito por exame de sangue.

Descrição do estudo

Serão convidados para participar desta pesquisa crianças com calazar confirmado, atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella. Cada participante será examinado pelo médico e pelo nutricionista no início do tratamento. O médico vai examinar você e o nutricionista vai ver o seu peso, a sua altura e medir a quantidade de músculo e gordura do seu corpo. Uma amostra de sangue será colhida para dosagem de vitaminas. Uma amostra da medula óssea será armazenada para ao final do estudo, realizar o exame que mede a quantidade de micróbios. A coleta de sangue e da medula óssea já faz parte dos exames que o médico vai solicitar de forma que não haverá mais sofrimento além do necessário para o tratamento. Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa de sua participação.

Riscos possíveis

Você será avaliado pelo médico clínico e pelo nutricionista que farão perguntas sobre as condições de vida e de saúde e examinarão você. Os exames que forem necessários serão

colhidos no mesmo momento dos exames solicitados pelo médico para não lhe causar mais incômodo e uma pequena quantidade a mais será reservada para a pesquisa.

Benefícios

Você não terá nenhum benefício direto por participar desta pesquisa, mas vai ajudar aos médicos a entenderem melhor o calazar. Isto pode ser bom para outras pessoas que tiverem a mesma doença no futuro.

Os pesquisadores se esforçarão para assegurar que o seu tratamento seja bem conduzido durante o período de hospitalização. Mesmo que você não queira participar da pesquisa, o seu tratamento continua garantido pelo Ministério da Saúde.

Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras

Quando esta pesquisa acabar, os pesquisadores vão guardar o pouquinho do seu sangue ou do seu tutano que sobram na geladeira do laboratório porque pode ser que isto seja importante para outras pesquisas no futuro.

Observações complementares

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato:

Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga. Centro de Convivência L09 e 10- CEP: 64.049-550. Teresina-PI. Tel.: (86) 3237.2332. E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

Dados de identificação do participante

Nome: _____ N° no estudo: _____

Sexo: M () F () Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade _____ Estado: _____

CEP _____ Telefone: () _____

Responsável legal _____ Sexo: M () F ()
)

Grau de parentesco _____

Termo de assentimento livre e esclarecido para participantes entre 12 e 17 anos de idade

Eu, _____, antes de dar o consentimento e assinar este documento, afirmo que fui suficientemente informado (a) de todo o estudo e dos tratamentos que serão utilizados, dos inconvenientes e do incômodo

Apêndice E- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa: Associação do estado nutricional com a carga parasitária em pacientes com calazar.

Pesquisadores responsáveis: Dr^a Dorcas Lamounier Costa (dorcas.lc@gmail.com) e Mestranda Mísia Joyner de Sousa Dias Monteiro (misiajoyner@hotmail.com)

Telefone e Fax: (86) 99504- 2590 / (86) 3221 2424.

Informações ao voluntário ou ao seu representante legal

Estamos convidando você para participar como voluntário de um projeto de pesquisa desenvolvido por pesquisadores desta instituição de saúde. A pesquisa tem como objetivo geral: Correlacionar o estado nutricional e a carga parasitária em pacientes com leishmaniose visceral internados no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela - IDTNP.

Como objetivos específicos: Avaliar o estado nutricional das pessoas com LV; Avaliar os níveis de Vitamina A e Vitamina D em pessoas com LV; Quantificar a carga parasitária pela técnica de Reação de Cadeia de Polimerase (qPCR).

A leishmaniose visceral, também conhecida como calazar, é uma doença causada por um parasito chamado leishmania que infecta o ser humano por meio da picada de um inseto chamado flebótomo (também conhecido como mosquito palha). O doente apresenta febre, palidez, emagrecimento, cansaço e crescimento do abdômen. O diagnóstico é feito pelo exame do material da medula óssea, que é a parte interior de um dos ossos do corpo, geralmente da bacia ou do tórax. O diagnóstico pode também ser feito por exame de sangue. A doença tem cura, mas pode ser grave e pode matar se não for tratada.

Descrição do estudo

Serão convidados para participar desta pesquisa homens, mulheres, crianças com calazar confirmado, atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella. Cada participante será examinado pelo médico e pelo nutricionista no início do tratamento. Uma amostra de sangue será colhida para dosagem de vitaminas. Uma amostra da medula óssea será armazenada para ao final do estudo, realizar o exame que mede a quantidade de micróbios. As coletas de sangue e da medula óssea já fazem parte dos exames que o médico vai solicitar de forma que não haverá procedimento além do recomendado para o tratamento. Além disso, será realizada a avaliação antropométrica que incluirá a aferição do peso, altura, circunferência do braço, circunferência da cintura e dobras cutâneas tricípital e subescapular. A pessoa que participar da pesquisa será acompanhada pelo médico conforme as melhores

recomendações nacionais. Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa de sua participação.

Riscos possíveis

O participante do estudo será avaliado pelo médico clínico e pelo nutricionista que farão perguntas sobre as condições de vida e de saúde. Os exames que serão necessários serão colhidos no mesmo momento dos exames solicitados pelo médico.

Benefícios

O participante da pesquisa não terá nenhum benefício direto por participar desta pesquisa. O tratamento do calazar é garantido pelo Ministério da Saúde a todas as pessoas. Os pesquisadores se esforçarão para colaborar durante o período de hospitalização para assegurar que o tratamento seja bem conduzido.

Armazenamento de amostras biológicas para uso em pesquisas futuras

Ao término desta pesquisa, as amostras de sangue e medula dos ossos que sobraem será guardado no laboratório de Leishmanioses para que possam ser utilizadas em novas pesquisas de interesse para o conhecimento do calazar.

Observações complementares

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato:

Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga. Centro de Convivência L09 e 10- CEP: 64.049-550. Teresina-PI. Tel.: (86) 3237.2332. E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br

Dados de identificação do participante

Nome: _____ N° _____ no
estudo: _____
Sexo: M () F () Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade _____ Estado: ____
CEP _____ Telefone: () _____
Responsável legal _____ Sexo: M () F ()
Grau de parentesco _____

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, antes de dar o consentimento assinando este documento, afirmo que fui suficientemente informado (a) de todo o estudo, os inconvenientes, os perigos e os eventos adversos que podem acontecer. Eu conversei diretamente com profissional de saúde envolvido no estudo que respondeu todas as minhas perguntas satisfatoriamente em relação ao estudo e voluntariamente aceito a participação. Eu autorizo os pesquisadores a utilizarem as anotações médicas do prontuário para esta pesquisa. Autorizo ainda o armazenamento de amostras biológicas obtidas durante este estudo para a realização de pesquisas futuras.

Nome do voluntário

Assinatura ou impressão digital do voluntário

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Declaração da testemunha:

Eu presenciei a explicação acima descrita, posso confirmar a oportunidade concedida ao voluntário de fazer perguntas e a assinatura do termo.

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Declaração do investigador:

Eu expliquei o objetivo deste estudo ao responsável. No melhor do meu conhecimento, ele entendeu o objetivo, procedimentos, riscos e benefícios deste estudo. Declaro também que o paciente recebeu uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do investigador

Assinatura do investigador

____/____/____ às _____ horas
Data Hora

Apêndice F – Questionários

Identificação do domicílio e do residente

- 1.1 Número do Paciente no Estudo 1.2 Data de nascimento: ___/___/___
- 1.3 Idade:..... 1.4 N° do prontuário no IDTNP: _____ 1.5 Bloco:.....
- 1.6 Enferm:..... 1.7 Leito:..... 1.8 Data da admissão: ___/___/___
- N° SUS..... 1.9 Data da alta: ___/___/___
- 1.10 Endereço.....
- 1.11 Bairro..... 1.12 Cidade de onde reside.....
- 1.13 () 1. Área urbana () 2. Área rural
- 1.14 Nome do responsável.....
- 1.15 Nome da vila/ favela/ conj. habitacional.....
- 1.16 Sexo: F 1. () M 2. ()
- 1.17 Escolaridade dos pais: () 1. Ens fundam completo () 2. Ens fundam incompleto () 3. Ens médio incompleto () 4. Ens médio completo () 5. Ens superior completo () 6. Ens superior incompleto () 7. Não estuda/nunca estudou
- 1.18 Escolaridade do paciente: () 1. Ens fundam completo () 2. Ens fundam incompleto () 3. Ens médio incompleto () 4. Ens médio completo () 5. Ens superior completo () 6. Ens superior incompleto () 7. Não estuda/nunca estudou
- 1.19 Bairro onde exerce suas atividades profissionais:.....
- 1.20 Já morou fora de Teresina? 1 () SIM 2 () NÃO 3 () NR
- 1.21 Há quanto tempo mora no domicílio?
- 1.22 Profissão.....

Relação de Cães Existentes no Domicílio

Nº	NOME	IDADE	RAÇA	SEXO	TEMPO DE MORADIA	TESTE DE CALAZAR
1						
2						
3						
4						

Características da habitação:

- 3.1 Tipo da habitação: 1. () casa 2. () apartamento
- 3.2 Tipo de cercado: 1. () muro de alvenaria 2. () cerca 3. () não tem cercado
- 3.3 Paredes: 1. () tijolo rebocado 2. () tijolo sem reboco 3. () outro
- 3.4 Teto: 1. () telha/ laje 2. () madeira/ palha 3. () misto 4. () forro
- 3.5 Piso: 1. () cerâmica 2. () cimento 3. () madeira 4. () terra/ barro 5. () outro
- 3.6 Água: 1. () rede geral 2. () poço 3. () rio 4. () outro
- 3.7 Esgoto: 1. () rede geral 2. () fossa séptica 3. () fossa rudimentar 4. () vala
- 3.8 Plantas em casa: 1. () sim 2. () não
- 3.9 Destino do lixo: 1. () coleta pelo serviço de limpeza 2. () céu aberto

Anamnese Clínica

História clínica

Tempo de doença: _____

Perda de peso..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se sim, quantificar: _____ kg

Febre..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se sim duração da febre: _____

Calafrios..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Palidez..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Apatia..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Agitação / irritabilidade..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Fadiga / astenia..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Vômitos..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Sonolência..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Insônia 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Inapetência..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Aumento do volume abdominal..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Diarréia..... 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Constipação intestinal.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Dor abdominal.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Tosse.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Alteração da cor da urina.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Oligúria.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Queda de cabelo.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Edema.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Petéquias.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Equimoses.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Epistaxe.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Sangramento gengival.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Sangramento em locais de punção.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Sangramento digestivo.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado
Hematúria macroscópica.....	1. Sim	2. Não	9. Ignorado

Exame físico

	Medição 1	Medição 2	Média
5. Peso Atual (kg)			
6. Peso usual ou habitual (kg)			
7. Estatura (cm)			
8. PA (mmHg)			
9. FC (bpm)			
10. FR (irpm)			
11. Circunferência braquial (cm)			
2. Dobra cutânea tricipital (cm)			
3. Dobra cutânea subescapular (cm)			
20. IMC (kg/m ²)			
21. Temperatura axilar máxima durante a internação (°C)			
22. Temperatura durante o exame (°C)			

Exame físico (pacientes acamados)		
Peso Homens (kg)= (1,16 x AJ) + (0,37 x DCSE) + (0,98 x CP) + (1,73 x CB) – 81,69 Peso Mulheres (kg)= (0,87 x AJ) + (0,40 x DCE) + (1,27 x CP) + (0,98 x CB) – 62,35 Altura Homens (cm) = 64,19 – (0,04 x idade) + (2,02 x AJ) Altura Mulheres (cm)= 84,88 – (0,24 x idade) + (1,83 x AJ) Fonte: Chumlea <i>et al.</i> , 1987.		
23. Peso Estimado (kg)		
24. Circunferência da panturrilha (cm)		
25. Altura do joelho (cm)		

Estado geral () 1. Bom 2. Regular 3. Comprometido

Consciente () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Cor das mucosas () 1. Normocoradas 2. Palidez leve/moderada 3. Palidez acentuada

Icterícia () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Perfusão periférica () 1. Boa 2. Cianose de extremidades 3. Cianose generalizada

Lesões de pele / Especificar () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se sim, especificar (tipo, localização, tamanho, forma, contornos, ulceração, elevação, secreção) _____

Alopecia () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Linfonodomegalia () 1. Ausente 2. Em 1-2 cadeias 3. Em mais de 3 cadeias

Hidratação () 1. Hidratado 2. Desidratado I 3. Desidratado II 4. Desidratado III 9. Ignorado

Edema () 1. Ausente 2. Edema de MMII 3. Edema generalizado

Dispneia () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se sim, retrações intercostais ou subdiafragmáticas () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Ausculta pulmonar () Normal () Estertores crepitantes () Estertores bolhosos
() Sibilos () Roncos

Outras: _____

Ausculta cardíaca () Normal () Sopros () Arritmia () Ritmo de galope
() Frêmito () Atrito pericárdico () Abafamento de bulhas

Outras: _____

Esplenomegalia () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se sim, baço a _____ cm do RCE, na linha hemiclavicular, em direção à ponta

Hepatomegalia () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado

Se sim, fígado a _____ cm do RCD e _____ cm do apêndice xifóide

Diagnóstico anterior de LV: () 1. Sim 2. Não 9. Ignorado Se sim, data: ___/___/___

Terapia utilizada

Terapia específica

() Antimonial de N metil glucamina. () Anfotericina B lipossomal

Terapia de suporte:

() Antibióticos. () Concentrado de hemácias () Concentrado de plaquetas

() Plasma () Vitamina K

Co-morbidades

() HIV / aids

() Uso de drogas imunossupressoras

() Câncer. Especificar: _____

() Transplante. Especificar: _____

() Doença renal crônica

() Doença hepática crônica

Outra(s): _____

Evolução clínica

() Infecção urinária () Insuficiência renal () Pneumonia () Convulsões

() Infecção cutânea ou do tecido celular subcutâneo () Sepses () Hemorragia

Outra(s): _____

Número de dias de febre após o início da terapia específica: _____ dias

Tamanho do baço à saída do hospital: _____ cm do RCE

Tamanho do fígado à saída do hospital: _____ cm do RCD

() Alta hospitalar com melhora

() Alta hospitalar sem melhora

() Transferência para UTI

() Transferência para outro serviço

() Óbito

Em caso de óbito, data do óbito: ___/___/___ Causa mortis: _____

Comentários: _____

Avaliação laboratorial

Exames Bioquímicos	Valores normais	Dia ___/___/___
Hemácias	Homens: 4,3 a 5,7 x 10 ⁶ Mulheres e crianças: 3,9 a 5,3 x 10 ⁶	
Hemoglobina	Homens: 13,50 a 18,00g/dL Mulheres e crianças: 12,00 a 16,40/dL	
Hematócrito	Homens: 40 a 54 % Mulheres e crianças: 36 a 47 %	
VGM	Normal: 76,0 – 96,0 μ^3	
HGM	Normal: 27,0 – 32,0 μ^3	
CHGM	Normal: 32,0 – 36,0 %	
Leucócitos	Criança: 4.000 a 10.000/mm ³ Adultos: 4.000 a 9.000/mm ³	
Pro, meta e mielócitos	0\%	
Bastonetes	1-5\%	
Segmentados	Criança: 30 a 55\% Adultos: 50 a 70\%	
Neutrófilos	40-80% 1800-8000/mm ³	
Eosinófilos	Criança: 1 a 5\% Adultos: 1 a 4	
Basófilos	0-1\%	
Linfócitos	Criança: 30 a 45\% Adultos: 20 a 45\%	
Monócitos	0\%-2 %	
Plaquetas	Criança: 150.000 a 430.000/mm ³ Adultos: 150.000 a 400.000/mm ³	
AST (TGO)	Homens: <37U/I. Mulheres: <31U/I	
ALT (TGP)	Homens: < 40U/I Mulheres: <31U/I	
Creatinina	0,4 – 1,3 mg/dL	

Ureia	15 a 45 mg/dL	
Amilase	Até 220 u/L	
Proteínas totais	6,0 a 8,0 g/dL	
Albumina	3,5 a 5,5 g/dL	
Globulinas	2,0 a 3,2 g/dL	
Bilirrubina direta	Até 0,4 mg/dL	
Bilirrubina indireta	Até 0,8 mg/dL	
VHS	<10	