



*Revista Saúde & Ciência
UFCG (CCBS/UFCG)
Ano I, v.I, n. 1,
janeiro - julho de 2010.*

COMPROMETIMENTO HEPÁTICO EM CRIANÇAS PORTADORAS DE CALAZAR ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO DA UFCG

FRANCISCO SALOMÃO DE MEDEIROS¹, MÔNICA LOUREIRO CELINO RODRIGUES²,
ADRIANE DUARTE TAVARES PALHANO³, DANIELLE JAMYLLA BARBOSA RIBEIRO⁴,
MARIA JÚLIA CORREIA LIMA NEPOMUCENO ARAÚJO⁴, MAÍSA CARNEIRO
WANDERLEY⁴, TIAGO NEPOMUCENO ARAÚJO ELIAS DE MIRANDA^{4,1}.

Resumo

O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de alterações hepáticas em crianças com calazar tratadas em um Hospital Universitário entre 2000 e 2006, através de um estudo de corte transversal, retrospectivo. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, procedência, condições de moradia, queixa principal, tempo de duração da doença antes da hospitalização, sinais/sintomas referidos ou encontrados na admissão; dimensões do fígado/baço na admissão, hemograma, protidograma, aminotransferases, bilirrubinas, albumina e gamaglobulina séricas, gamaglutamiltanspeptidase, tempo de protrombina realizados na admissão antes de iniciar o tratamento. No total de 91 pacientes, a idade variou entre 8 e 183 meses; 67/91 tinham idade inferior a 6 anos, 51/91 eram do sexo feminino, 73/91 da zona rural e 71/91 residiam em casa de alvenaria. As manifestações clínicas mais frequentes foram palidez cutânea (90/91), febre (86/91), esplenomegalia (86/91) e hepatomegalia (76/91). Os principais achados laboratoriais foram: leucopenia (79/91), plaquetopenia (69/91), anemia (88/91), hipoalbuminemia (64/91) e hipergamaglobulinemia (87/91). As médias dos valores das variáveis laboratoriais relacionadas ao envolvimento hepático foram: AST (92,9 U/L), ALT (49 U/L), bilirrubina total e indireta (1,5 mg/dL e 1 mg/dL), tempo de protrombina (16,7 seg) e gamaglutamiltanspeptidase (128,2 U/L). Conclui-se que, apesar de não se ter verificado alterações hepáticas significativas, o risco de envolvimento hepático, inclusive grave, e de reações hepatotóxicas consequentes ao uso do antimoníato pentavalente justificam a avaliação das provas de função hepática no início da investigação dessa enfermidade.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral; Calazar; Criança; Comprometimento hepático.

HEPATIC INVOLVEMENT ON CHILDREN SUFFERING FROM KALA-AZAR AND TREATED AT UNIVERSITY HOSPITAL ALCIDES CARNEIRO OF UFCG

Abstract

The objective of this work was to evaluate the prevalence of hepatic alterations on children suffering with Kala-azar, being treated at University Hospital

¹Professor de Pediatria da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). (Endereço: R Getúlio Cavalcante, 1085, CEP 58415 290, Jardim Paulistano, Campina Grande, PB. E-mail salomed74@yahoo.com.br);

²Professor de Pediatria da Universidade Federal de Campina Grande;

³Residente de Pediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro da UFCG;

⁴Internos do Curso Médico de Graduação do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UFCG.

between 2000 and 2006. A retrospective study of transverse cut was carried out collecting data from 91 files. The variables analyzed followed the criteria: age, sex, origin, living conditions, main complaints, disease duration period before hospitalization, concerning or found at admission signals/symptoms; size of liver/spleen at admission, haemogram, total and fractions proteins, aminotransfer (ALT and AST), total and fractions bilirubins, albumin and seric gammaglobulins, Gamma-glutamyl transpeptidase, prothrombin time, all of them done before treatment started, during admission. There were 91 patients aged varied from 8 to 183 months; 67/91 were under 6 years old, 51/91 were female, 88/91 were came from Paraíba, 3/91 from Pernambuco, 73/91 lived in rural areas, 17/91 lived in Campina Grande/PB and 71/91 lived in masonry houses. The most common complaints were fever (86/91), increase of abdominal volume (15/91) and skin paleness (14/91) with an average length of 36 days. The main signals and symptoms were skin paleness (90/91), fever (86/91), splenomegaly (86/91) and hepatomegaly (76/91). The laboratory findings represented leukopenia (79/91), plateletpenia (69/91), anemia (88/91), hypoalbuminemia (64/91) and hypergammaglobulinemia (87/91). The average of laboratory variable values related to hepatic involvement were AST (92.9 U/L), ALT (49 U/L), total and indirect bilirubin (1,5 mg/dL and 1 mg/dL), prothrombin time (16,7 sec) and gamma-glutamyl transpeptidase (128.2 U/L). It's conclude that although significant hepatic alterations have not been found in this study, the investigation of hepatic commitment is mandatory because of the risk of serious hepatic commitment and hepatotoxic reactions as a consequence of the use of pentavalent antimoniate, which justifies the evaluation of hepatic function tests at the beginning of the investigation of liver affection.

Keywords: Visceral leishmaniasis; Kala-azar; Children; Hepatic involvement

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) ou calazar é uma enfermidade parasitária causada por espécies do subgênero *Leishmania Leishmania*, cuja transmissão se dá por insetos flebotomíneos. Essa afecção afeta primariamente as células do sistema mononuclear fagocitário e provoca importantes alterações da imunidade celular e humoral (Caldas et al., 2002; Pastorino et al., 2002).

A LV acomete especialmente crianças e adultos jovens de ambos os sexos; ocorre, endêmica e esporadicamente, numa incidência de 500 mil casos ao ano, em sessenta países das regiões tropicais e subtropicais dos continentes asiático, africano, europeu e americano (Bouree e Belec, 1993; Caldas et al., 2002).

A forma clássica da LV se caracteriza por febre prolongada, palidez cutaneomucosa, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hypoalbuminemia e hipergammaglobulinemia (Bouree et Belec, 1993; Badaró e Duarte, 1996). As manifestações clínicas do envolvimento hepático da LV são habitualmente secundárias e consistem em hepatomegalia e aumento leve ou moderado das enzimas hepáticas (Badaró e Duarte, 1996; Büyükasik et al., 1998). Contudo, alguns pacientes evoluem com lesão hepatocelular grave, colestase, hipertensão porta, hepatomegalia persistente e fibrose hepática, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento (Di Martino et al., 1992; Singh et al., 1995). Admite-se

que a extensão e a frequência do envolvimento hepático têm sido inadequadamente avaliadas (Hervás et al., 1991; Di Martino et al., 1992; El-Hag et al., 1994; Medeiros, 2004).

As alterações clínicas, biológicas e histológicas do envolvimento hepático variam com o tipo nosológico da LV, relacionam-se com sua duração e gravidade e não com o número de parasitas (Hervás et al., 1991; Bouree e Belec, 1993).

Apesar de o envolvimento hepático da LV ser considerado habitualmente secundário e leve, há evidência de que alterações hepáticas, inclusive graves, podem ocorrer no início dessa enfermidade, dificultando sobremaneira seu diagnóstico e tratamento (Hervás et al., 1991; Di Martino et al., 1992; El-Hag et al., 1994). O tratamento da LV é marcado por situações de difícil controle devido a infecções intercorrentes, hemorragias e disfunção hepática no curso dessa enfermidade (Campos Júnior, 1995; Berman, 1997).

Vale destacar que as atuais Normas e Condutas na Leishmaniose Visceral Grave do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2006) recomendam que, para todo paciente com suspeita de LV grave, deve-se proceder à realização dos seguintes exames relacionados ao comprometimento hepático: dosagem da aminotransferase do aspartato (AST), aminotransferase da alanina (ALT), bilirrubinas e atividade da protrombina.

O presente trabalho objetiva avaliar a prevalência de alterações hepáticas (clínicas e bioquímicas) em

crianças com LV tratadas no Hospital Universitário Alcides Carneiro da UFCG entre 2000 e 2006.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Consistiu em um estudo de corte transversal, retrospectivo, de uma amostra de 114 casos de LV em pacientes pediátricos atendidos entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006. Os prontuários médicos foram obtidos por meio do livro de registros de pacientes portadores de LV admitidos no Serviço de Pediatria do HUAC.

Foram incluídos no estudo, pacientes com idade inferior a 18 anos com diagnóstico de LV confirmado pelo achado de parasita em medula óssea (mielograma) ou nos pacientes suspeitos sem confirmação etiológica, originários de áreas de ocorrência dessa afecção, responsivos à prova terapêutica com antimonio de N-metil glucamina. Excluíram-se pacientes com história de uso de drogas hepatotóxicas ou com diagnóstico de hepatite viral, nas últimas duas semanas e seis meses, respectivamente, da admissão; portadores de hepatite autoimune, da doença de Wilson, de hemoglobinopatias e de intercorrência infecciosa sistêmica.

Da amostra de 114 casos selecionados, foram excluídos 23 casos: 22 por não haver-se resgatado os prontuários médicos; e um (1) caso por tratar-se de readmissão para tratamento de recidiva da doença.

Foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, procedência, condições de moradia, queixa principal, tempo de duração da doença antes da hospitalização e manifestações clínicas referidos ou encontrados na admissão; dimensões do fígado/baço na admissão; hemograma completo, aminotransferases (ALT e AST), bilirrubinas total/frações, albumina/gamaglobulina séricas, gamaglutamiltranspeptidase e tempo de protrombina realizados antes do início do tratamento.

A coleta dos dados e/ou achados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais foi obtida por meio de uma análise sistemática dos Prontuários Médicos de acordo com o protocolo das variáveis consideradas no estudo. Tal coleta foi realizada por estudantes do sexto ano do Curso Médico de Graduação da UFCG, previamente treinados, sob a supervisão da residente autora do estudo.

Considerou-se febre, a informação de temperatura axilar e" 37,5° C ou baseada na palpação cutânea concebida pela mãe; hepatomegalia e esplenomegalia para o fígado e baço palpáveis abaixo de rebordo costal

ou diagnosticados por exame de imagem. Foram considerados os dados clínicos e os achados laboratoriais verificados antes do início do tratamento da doença.

A análise estatística dos dados e achados das variáveis incluídas no estudo foi realizada no software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 9.0.

O projeto deste estudo obteve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro da UFCG pelo processo de número 20081001-002.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados retrospectivamente 91 prontuários de pacientes atendidos em 2000 (56), 2001 (40), 2002 (5), 2003 (10), 2004 (2), 2005 (0) e 2006 (1).

Dos 91 pacientes, 88 (96,7%) procederam de municípios da Paraíba (19,3% de Campina Grande) e 3 (3,3%) de Pernambuco. No que se refere ao tipo de residência, 71 (78%) dos pacientes residiam em casa de alvenaria, 9/91 (9,9%) em casa de taipa e 11 (12,1%) em tipo de habitação não descrito. A descrição das variáveis incluídas encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Descrição das variáveis contínuas (n = 91)

VARIÁVEIS	n (%)	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	DP
Idade (em mês)	91/100	8	183	66,1	45	48,9
Duração da doença* (em dias)	91/100	2	180	36	20	39,2
Esplenomegalia (cm)	83/91,2	1	15,5	7,2	7	3,1
Hepatomegalia (cm)	75/82,4	1	12	4,2	4	2
Hemoglobina (g/dL)	91/100	2,4	12,4	7,2	7,2	1,9
Leucometria (mm ³)	91/100	600	9800	3.474	3000	1744,4
Plaquetas (mm ³)	91/100	11000	330000	99726,2	91000	59884,1
ALT(U/L)	26/28,6	12	327	92,9	73,5	80,4
AST (U/L)	26/28,6	8	158	49	36	45,5
Bilirrubina total (mg/dL)	19/20,9	0,1	7,7	1,5	0,6	2,0
Bilirrubina direta (mg/dL)	19/20,9	0,05	4,5	1,0	0,3	1,4
Proteínas séricas totais (g/dL)	85/93,4	4,3	10	6,6	6,5	1,0
Albumina sérica (g/dL)	85/93,4	0,8	5	3,0	3	0,6
Globulina sérica (g/dL)	85/93,4	1,2	6	3,5	3,4	1,0
Tempo de protrombina (seg)	7/7,7	12,4	20,5	16,7	17,2	2,6
aglutamiltranspeptidase (U/L)	7/7,7	6	514	128,2	38	187,4

DP = desvio-padrão *Tempo decorrido entre o início da doença ao dia da hospitalização.

Tabela 2 - Descrição das variáveis nominais (n = 91)

Variáveis	n	%	Variáveis	n	%
Sexo feminino	51	56	Sexo masculino	40	44
Procedência rural/urbana	73/18	80,2/19,8	Febre	86	94,5
Palidez cutânea	90	98,9	Perda de peso	34	37,3
Aumento do volume abdominal	61	67,0	Edema	19	20,8
Esplenomegalia*	86	94,5	Linfadenomegalia	8	8,7
Hepatomegalia**	76	83,5	Icterícia	4	4,4
Anorexia	62	68,1	Ascite	0	0

*/**Palpáveis e/ou detectados por ultrassonografia

O mielograma foi realizado em 40/91 (44%) dos pacientes com encontro de leishmanias em 26/40 (65%); 8/40 (20%) negativos e 6/40 (15%) sem descrição do resultado. A prova de imunofluorescência para leishmania foi realizada em 72/91 (79,2%) pacientes: reagente em 57/72 (79,2%), não reagente em 8/72 (11,1%) e sem descrição do resultado em 7/72 (9,7%) deles.

O estudo se baseou na análise de dados clínico-epidemiológicos e de achados laboratoriais de prontuários médicos. Na sua execução foram concebidas especialmente as seguintes limitações: dificuldade na busca dos prontuários, falhas semiológicas e vieses de aferição.

Dos 92 pacientes, 88 (96,7%) eram de municípios da Paraíba (19,3% de Campina Grande) e 3,3% de municípios de Pernambuco, estes, pela proximidade à Cidade de Campina Grande. No período considerado no estudo (2000 a 2006), verificou-se maior ocorrência de casos de LV (56/91) em 2000, corroborando os dados estatísticos do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2003) sobre a distribuição da doença entre 1985 e 2002, os quais mostram maior número de casos em 2000.

A urbanização da doença não se evidenciou neste estudo, visto que 73 (80,2%) dos pacientes procederam da zona rural e 73 (78%) dos pacientes residiam em casa de alvenaria, divergindo da concepção de que a doença ocorre predominantemente em pessoas residentes em casa de taipa (Badaró et al., 1986). Talvez, o desflorestamento e as secas periódicas em nossa região contribuíram para esse fato.

O sexo feminino respondeu por 51/91 (56%) dos pacientes, fato discordante de relatos da literatura, que descrevem predomínio no sexo masculino (Pastorino et al., 2002). A maioria dos pacientes (82,4%) tinha idade inferior a dez anos (60% na idade pré-escolar), corroborando o conhecimento de que se trata de uma afecção especialmente da infância. Para Campos Júnior (1995), a LV em criança, sobretudo na idade pré-escolar, constitui característica principal da forma neotropical da doença e se relaciona com distúrbio da resposta imune, próprio das más condições nutricionais dessas crianças, predispondo-as à LV.

A duração da doença oscilou entre 2 e 180 dias até a confirmação diagnóstica (média = 36 dias). Essa extensa amplitude pode estar associada à falha na percepção da doença pelos familiares ou pelo acometimento da forma oligoassintomática, em que ocorre um equilíbrio entre a infecção e o organismo. Febre (47%), aumento do volume abdominal (16%) e palidez cutânea (14%) combinados ou isoladamente representaram as queixas principais mais frequentes.

Essas manifestações clínicas referidas e verificadas na admissão dos pacientes, além dos seguintes achados hematológicos: leucopenia (86,8%), plaquetopenia (75,8%) e anemia (96,4%); bioquímicos: hipoalbuminemia em (70,6%) e hipergamaglobulinemia em 96,5%) caracterizam a forma clássica da doença, conforme descrito na literatura (Badaró e Duarte, 1996; Rey et al., 2005). Segundo Büyüksak et al. (1998), a anemia é devida à hemólise, invasão da medula óssea por células do sistema mononuclear fagocitário e hemorragia, enquanto a pancitopenia decorre da destruição periférica ao invés da falência da medula óssea.

O mielograma foi realizado em 40/91 (48,4%) dos pacientes e resgatado o resultado de 34/40 (85%) exames, dos quais, 26/34 (76,5%) evidenciaram leishmanias com uma sensibilidade de 74,5%, corroborando o dados da literatura (Alves et al., 1993). Além do viés de aferição na anotação desse exame, considerou-se falha na investigação diagnóstica o fato de haver-se realizado o mielograma em 40/91 (44%) pacientes, visto tratar-se de atendimento prestado em hospital de referência para essa afecção. A sorologia específica (imunofluorescência indireta) foi realizada em 72/91 (79,1%) pacientes, mas foram encontrados resultados de 65/72 (90,3%) deles, dos quais 57 (87,7%) foram reagentes e 8/65 (12,3%) não reagentes, conferindo boa sensibilidade.

As variáveis relacionadas ao envolvimento hepático foram investigadas em menos de um terço (1/3) dos pacientes, exceto a hepatomegalia que foi avaliada em 76/91 pacientes (ver Tabela 3 abaixo). Convém destacar que as atuais Normas e Condutas na LV grave do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2006) recomendam que, para todo paciente com suspeita de LV, proceder à coleta de sangue para sorologia específica e punção de medula óssea para o diagnóstico parasitológico mais os seguintes exames: hemograma com contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação, testes de coagulação sanguínea, creatinina, aminotransferases, atividade de protrombina, bilirrubinas, protidograma, sumário de urina, hemocultura, urinocultura e radiografia do tórax. Vale destacar que a existência, nas regiões endêmicas para LV, de outras afecções que cursam com envolvimento hepático, constitui variável confundidora para seu diagnóstico (Badaró et al, 1986).

Na Tabela 3 abaixo, encontram-se os dados e achados das variáveis relacionados ao envolvimento hepático.

Tabela 3 - Descrição das variáveis relacionadas ao envolvimento hepático (n = 91)

VARIÁVEIS	N (%)	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	DP
Ascite	-	-	-	-	-	-
Icterícia	4/4,4	-	-	-	-	-
Hepatomegalia**	76/83,5	-	-	-	-	-
Esplenomegalia (cm)	83/91,2	1	15,5	7,2	7	3,1
Hepatomegalia (cm)	75/82,4	1	12	4,2	4	2
Albumina sérica (g/dL)	85/93,4	0,8	5	3	3	0,6
Aminotranferase do aspartato (U/L)	26/28,6	12	327	92,9	73,5	80,4
Aminotranferase da alanina (U/l)	26/28,6	8	158	49	36	45,5
Bilirrubina total (mg/dL)	19/20,9	0,1	7,7	1,5	0,6	2,0
Bilirrubina direta (mg/dL)	19/20,9	0,05	4,5	1,0	0,3	1,4
Tempo de protrombina (seg)	7/7,7	12,4	20,5	16,7	17,2	2,6
Gama-glutamiltanspeptidase (U/L)	7/7,7	6	514	128,2	38	187,4

*Não verificado; **Palpável e/ou detectado por ultrassonografia.

No estudo em questão, observou-se que os dados e parâmetros clínico-laboratoriais relacionados às variáveis do envolvimento hepático apresentavam alterações leves ou moderadas em concordância com o entendimento vigente de que as manifestações clínico-laboratoriais são habitualmente secundárias, leves ou moderadas, e a mais importante delas, como verificado neste estudo, é a hepatomegalia.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar de neste estudo, não se haver verificado alterações hepáticas significativas, a investigação do comprometimento hepático no início da doença é mandatório, não apenas pelas razões apontadas, mas também, pelo risco de reações hepatóxicas, consequentes ao uso do antimonioato pentavalente.

REFERÊNCIAS

- Alves J.G.B.; Borba F.B.; Correia J.B.; Araújo M. Calazar em crianças hospitalizadas na Cidade do Recife. **Revista do IMIP**, v. 7, n. 1, p. 22-24, 1993.
- Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose visceral (calazar). In: Veronesi R.; Foccacia R. (ed). **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. Cap. 97, p. 1234-1254.
- Badaró R.; Jones T.C.; Carvalho E.M.; Sampaio D.; Reed S.G.; Barral A.; Teixeira R.; Johnson Jr W.D. New perspectives on subclinical form of visceral leishmaniasis. **The Journal of infectious Diseases**, v. 154, n. 6, p. 1003-1011, 1986.
- Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in last 10 years. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 684-703, 1997.

Bouree P.; Belec L. Leishmaniasis: report of 33 cases and a review of the literature. **Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases**, v. 16, n. 4, p. 251-265, 1993.

BRASIL, Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave. **Normas e Condutas**. Brasília, DF. 2006, 59 p.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília, DF. 2003, 120 p.

Büyükasik Y.; Ileri N.S.; Haznedaroglu IC, Demiroglu H, Sündar S. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. **Postgraduate Medical Journal**, v. 74, p. 237-239, 1998.

Caldas A.J.M.; Costa J.M.L.; Silva A.A.M.; Vinhas V, Barral A. Risk factors associated with asymptomatic infection by *Leishmania chagasi* in north-east Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 1: 21-28, 2002.

Campos Júnior, D. Características clínico-epidemiológicas do Calazar na criança (estudo de 75 casos). **Jornal de Pediatria**, v.71, n. 5, 261-265, 1995.

Di Martino L.; Vajro P.; Nocerino A.; Scotti S.; Napolitano G.; Vegnente A. Fulminant hepatitis in an Italian infant with visceral leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical and Hygiene**, v. 86, p. 34, 1992.

EL-Hag I.A.; Hashim F.A.; EL-Toum I.A.; Homeida M.; EL-Kalifa M.; EL-Hassan A.M. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). **Journal of Clinical Pathology**, v. 47, p. 547-55, 1994.

Hervás J.A.; Albertí P.; Ferragut J.; Canet R. Acute hepatitis as a presenting manifestation of Kala-azar. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 10, n. 5, p. 409-410, 1991.

Medeiros, F.S. Alterações Hepáticas da Leishmaniose visceral em crianças: Análise Secundária de Dados. Salvador, 2004. 88p. **Dissertação de Mestrado**. Em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

Pastorino A.C.; Jacob C.M.A.; Oselka G.W.; Carneiro Sampaio M.M.S. Leishmaniose Visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, p.120-126, 2002.

Rey L.C.; Martins C.V.; Ribeiro H.B.; Lima A.A.M. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 1, p. 73-78, 2005.

Singh U.K.; Sinha R.K.; Sharma V.K. Fulminant hepatitis in Kala-azar. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 5, p. 571-574, 1995.