



## Artigo/Article

# Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade

Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality

Daniel Gomes de Alvarenga<sup>1</sup>, Patrícia Maria Fonseca Escalda<sup>2</sup>, Alexandre Sylvio Vieira da Costa<sup>2</sup> e Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A leishmaniose visceral é um problema de saúde pública, com grau de letalidade alcançando 10%. Para o tratamento medicamentoso, é recomendado o antimoniatado de metilglucamina. Este estudo tem como objetivo avaliar o uso de medicamento em casos de leishmaniose visceral atendidos no Serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário de Campo Grande Estado do Mato Grosso do Sul. **Métodos:** Para coleta de dados, foram pesquisados prontuários de 76 pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral atendidos pelo Serviço de Infectologia do Hospital Universitário de Campo Grande. **Resultados:** Foram analisados prontuários de 76 (28,9%) pacientes (56 homens e 20 mulheres) apresentavam comorbidades. Como droga de 1ª escolha, 88,2% dos pacientes utilizaram o antimoniatado-N-metil glucamina com evolução para óbito de 18,4%. A análise de sobrevivência mostrou diferença estatisticamente significativa em pacientes com e sem comorbidades ( $p < 0,0001$ ) e com comorbidade que fizeram uso de Glucantime<sup>®</sup> ( $p < 0,0009$ ). A letalidade de 18,4% sinaliza ineficiência das medidas de assistência à saúde adotadas. **Conclusões:** Os resultados sugerem que o prognóstico da doença torna-se ruim quando associado à presença de comorbidades e que o tratamento deve ser criterioso, para minimizar a letalidade.

**Palavras-chaves:** Leishmaniose visceral. Uso de medicamento. Estudo retrospectivo. Análise de sobrevivência.

### ABSTRACT

**Introduction:** Visceral leishmaniasis is a public health problem, with lethality reaching 10%. The recommended drug treatment is methylglucamine antimoniate. This study aimed to evaluate drug use for cases of visceral leishmaniasis treated at the Infectology Clinic of the Campo Grande University Hospital Center, State of Mato Grosso do Sul. **Methods:** To collect data, we examined the medical records of 76 patients with a diagnosis of visceral leishmaniasis treated at this Infectology Clinic. **Results:** The medical files of 76 patients (56 men and 20 women; 28.9%) showed comorbidities. The first choice drug for 88.2% of the patients was N-methylglucamine antimoniate, with a fatal outcome for 18.4%. Survival analysis showed a statistically significant difference between patients with and without comorbidities ( $p < 0.0001$ ) and with comorbidities who used Glucantime<sup>®</sup> ( $p < 0.0009$ ). The fatality rate of 18.4% indicates the low efficiency of the healthcare measures used. **Conclusions:** The results suggest that the prognosis becomes poor when associated with the presence of comorbidities, and that the treatment needs to be carefully administered to minimize mortality.

**Key-words:** Visceral leishmaniasis. Drug use. Retrospective study. Survival analysis.

1. Departamento de Patologia, Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, MG.
2. Departamento de Epidemiologia, Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, MG.
3. Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS.

**Endereço para correspondência:** Dr. Daniel Gomes de Alvarenga. R. Arthur Bernardes 1046, Centro, 35010-020 Governador Valadares, MG.  
Tel: 55 33 3271-4142  
e-mail: daniel\_alvarenga@hotmail.com

Recebido para publicação em 17/02/2009  
Aceito em 05/03/2010

### INTRODUÇÃO

Com mortalidade global em 59.000 óbitos por ano<sup>1</sup>, as leishmanioses constituem um grupo de doenças que permanecem como problema de saúde pública em pelo menos 88 países. Atualmente, encontra-se entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo<sup>2</sup>. A leishmaniose visceral é causada por um protozoário heteroxênico, intracelular obrigatório, que infecta as células do sistema fagocítico mononuclear de diversas espécies animais<sup>3</sup>.

No Brasil, a *Leishmania chagasi* é a etiologia mais comum da leishmaniose visceral, sendo transmitida por meio de um vetor (inseto hematófago flebótomo) da espécie *Lutzomia longipalpis*<sup>4</sup>. Clinicamente, a leishmaniose visceral apresenta-se como uma enfermidade generalizada, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia com leucopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade progressivo, levando à caquexia e, até mesmo, ao óbito<sup>5</sup>. A evolução das formas clínicas é diversa, podendo o indivíduo apresentar desde cura espontânea, formas oligossintomáticas e assintomáticas, até manifestações graves<sup>6</sup>, podendo alcançar letalidade entre 10% e 98% em casos tratados inadequadamente e não tratados, respectivamente<sup>2,7,8</sup>. Nos últimos anos, a letalidade da leishmaniose visceral vem aumentando gradativamente, passando de 3,6% em 1994 para 6,7% em 2003, com um incremento de 85%, e para 8,4% em 2004<sup>4</sup>.

Para o tratamento, vem sendo utilizado os antimoniais pentavalentes e, no Brasil, o comercializado é o antimoniatado N-metil glucamina (Glucantime<sup>®</sup>) como droga de 1ª escolha, e a anfotericina B e derivados como drogas de segunda escolha, segundo o Ministério da Saúde<sup>9</sup>. Antes de se iniciar o tratamento, alguns cuidados devem ser observados: avaliação e estabilização das condições clínicas e co-morbidades presentes no diagnóstico da leishmaniose visceral, além da realização do eletrocardiograma (ECG)<sup>9</sup>.

O Glucantime® é contra indicado em pacientes que fazem uso de beta-bloqueadores e drogas antiarrítmicas, com insuficiência renal ou hepática, em mulheres grávidas nos dois primeiros trimestres de gestação<sup>10</sup>. Não há contraindicações absolutas ao uso da anfotericina B; entretanto, complicações renais são as complicações mais importantes<sup>9</sup>.

Este estudo teve como objetivo avaliar o uso de medicamentos em casos tratados de leishmaniose visceral, caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico epidemiológico dessa população, analisar a evolução e tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral e comorbidades e, analisar a sobrevida dos pacientes com e sem co-morbidade e droga de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose visceral.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado em Campo Grande, onde se localiza o Serviço de Infectologia do Núcleo de Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS), que constitui uma referência para o diagnóstico e tratamento de leishmaniose visceral. Atualmente, o Estado de Mato Grosso do Sul vem apresentando altos índices de infecções causadas pelos protozoários do gênero *Leishmania*, tanto na espécie canina quanto em humanos.

A presente pesquisa caracteriza-se por um estudo de caso epidemiológico, retrospectivo. Como fonte de dados foi utilizada os prontuários dos pacientes com diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial de leishmaniose visceral, registrados entre 2002 a 2005. Todos os prontuários foram pesquisados e as prescrições foram revisadas. Como fontes de dados complementares, para as variáveis não contidas nos prontuários, foram pesquisadas as fichas de notificação do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), processadas pelo Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande (SESAU), dos respectivos pacientes, no período estudado. Deve-se ressaltar a baixa qualidade de informações e de preenchimento dos prontuários médicos, problema crônico no Brasil<sup>11</sup>.

Como variáveis, foram analisados aspectos diversos da leishmaniose visceral: sociodemográficos (sexo, faixa etária e local de residência), clínico-laboratoriais (queixas e dados clínicos dos pacientes quando da internação e do exame físico) e epidemiológicos (comorbidades, tempo de início dos sintomas, procura prévia por serviço especializado, tipo de droga, efeitos colaterais do medicamento, concordância da prescrição com as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde, acompanhamento clínico dos pacientes tratados e evolução (óbito ou alta).

A coleta de dados foi realizada entre dezembro de 2005 e fevereiro de 2006 e, para tanto, foi construído um instrumento estruturado com as variáveis do estudo. O processamento e a análise dos dados coletados foram realizados por meio eletrônico, utilizando o *software* EPI2002/OMS, e GraphPad Prism 5.0. Inicialmente, foi realizada uma análise univariada, com descrição da distribuição das variáveis na população estudada. Em seguida, realizou-se análise de sobrevida avaliando sexo, início de sintomas, co-morbidade e o tipo de droga utilizada dos pacientes. A população estudada foi constituída por 76 pacientes adultos (13 a 75 anos) portadores de leishmaniose visceral.

## Ética

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul - processo número 667. A pesquisa observou as recomendações da Resolução 196 de 10/10/1996 - Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos.

## RESULTADOS

Com relação ao perfil sociodemográfico, podemos observar que 74,7% dos pacientes eram do sexo masculino e 25,3% do sexo feminino com 69,7% residindo em Campo Grande e 30,3% em outras localidades. A média de idade foi de  $37,2 \pm 14,8$  anos. A maior parte dos casos ocorreu em pacientes entre 30 a 39 anos de idade 28%. Os homens entre 30 a 49 anos representam 46% dos casos, enquanto as mulheres com até 29 anos representam 50% dos casos com leishmaniose visceral (**Figura 1**).

A maior parte (75%) dos pacientes procurou o serviço de saúde antes da internação, 15,8% não procuraram e 9,2% não foram informados nos prontuários.

Dos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de leishmaniose visceral, 54% relataram o início de sintomas em até 56 dias, em 46% esse início ocorreu após esse tempo. Febre, esplenomegalia, palidez e hepatomegalia foram as queixas iniciais mais comuns. Tiveram seus diagnósticos obtidos por exames laboratoriais 89,5% dos pacientes, sendo o exame parasitológico de aspirado de medula óssea positivo em 73,5% dos casos, seguido do exame parasitológico por cultura, 36,8% e exame sorológico (MIF) 35,3%. Em oito (10,5%) pacientes, em que não foi possível a confirmação parasitológica o critério clínico-epidemiológico foi suficiente para a instituição da terapêutica de prova. O exame hematológico evidenciou pancitopenia com anemia, leucopenia, trombocitopenia, albuminemia e aumento das globulinas.

A presença de co-morbidade foi observada em 28,9% dos pacientes, em 69,7% ausência de comorbidades, e em 1,3% sem informação. Agrupadas em comorbidades simples e associadas, observou-se que as mais frequentemente foram: doença hepática e HIV+/AIDS representando 20% cada uma e, doença renal com 16%. No de grupo de 76 pacientes, entre os que apresentavam co-morbidade, a letalidade foi de 18,4%. Dos pacientes que apresentavam algum tipo de co-morbidade, 81,8% era do sexo masculino e 18,2% do sexo feminino, com idade variando entre 21 e 75 anos, com média de 43,5 anos. O Glucantime® foi a droga de 1ª escolha no tratamento de 63,6% dos casos. O uso da anfotericina B representou 36,4% dos pacientes. Neste grupo (com co-morbidade), a letalidade alcançou 50%.

Selecionando apenas os pacientes portadores de doenças renais, hepáticas ou cardíacas e avaliando o tratamento, o Glucantime® mesmo que contra indicado, foi a droga de escolha no tratamento de oito entre os quatorze acometidos nesse grupo, sendo que seis deles evoluíram para o óbito. Seis pacientes fizeram uso de anfotericina B comum e lipossomal e a letalidade foi de 16,6%. Até 2004, a droga de primeira escolha indicada para o tratamento da leishmaniose visceral segundo o Ministério da Saúde era o Glucantime®, com pequenas variações para a indicação do uso da anfotericina B (**Tabela 1**).

Nas **Figuras 2 e 3**, a análise de sobrevida dos pacientes com leishmaniose visceral mostrou diferença estatisticamente significativa, entre pacientes com e sem co-morbidades ( $p < 0,0001$ ) e pacientes com co-morbidades que fizeram uso Glucantime® ( $p = 0,0009$ ).

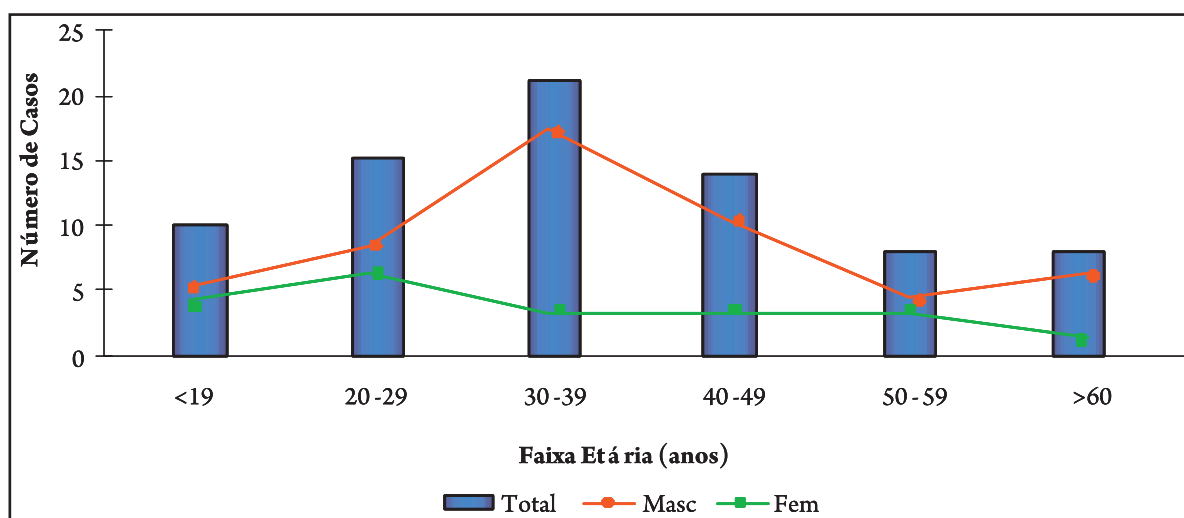


FIGURA 1- Distribuição dos casos de leishmaniose visceral por faixa etária e sexo, Núcleo de Hospital Universitário /Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Campo Grande, 2002-2005.

TABELA 1 - Número de anofelinos por espécie, nos 48 municípios pesquisados em Santa Catarina, 1997-2000 e 2004-2006.

Tipo de droga	1ª escolha		2ª escolha		3ª escolha		4ª escolha	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Glucantime	67	88,2	1	7,2	-	-	-	-
Anf. B comum	6	7,9	8	57,2	2	50,0	-	-
Anf. B lipossomal	3	3,9	4	28,4	2	50,0	1	1,0
Anf. B coloidal	-	-	1	7,2	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100,0</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>	<b>1</b>	<b>100,0</b>

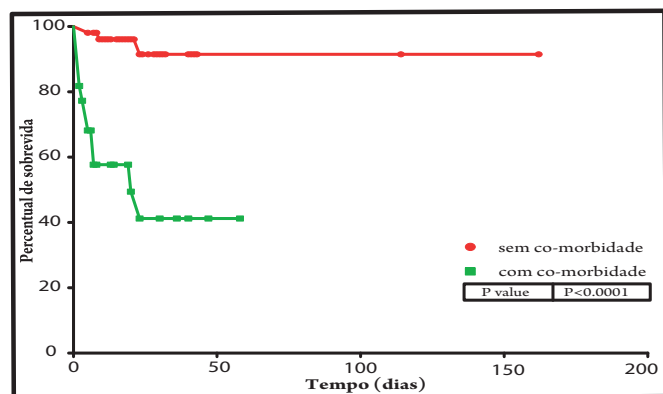


FIGURA 2 - Análise de sobrevida entre pacientes com e sem co-morbidade, Núcleo de Hospital Universitário/Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Campo Grande 2002-2005.

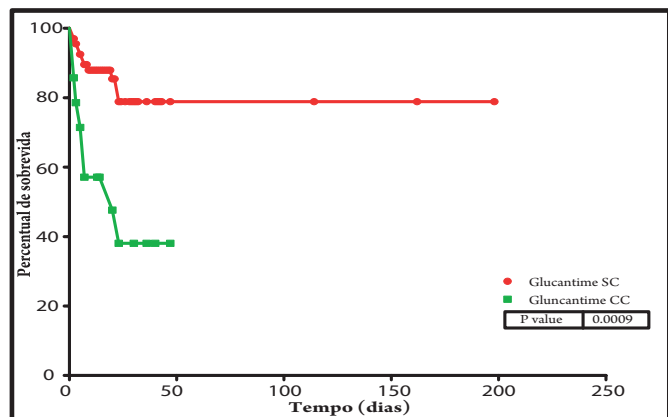


FIGURA 3 - Análise de sobrevida entre pacientes com e sem co-morbidade que fizeram uso de Glucantime® como droga de primeira escolha, Núcleo de Hospital Universitário/ Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Campo Grande, 2002-2005.

## DISCUSSÃO

Os resultados demonstram uma maior frequência da leishmaniose visceral no sexo masculino, confirmando a literatura que aponta este sexo como mais susceptível ao adoecimento<sup>8,12,13</sup>.

Sabendo-se que a economia do Mato Grosso do Sul baseia-se na agropecuária, pode-se correlacionar a ocorrência de casos de leishmaniose visceral com a implantação de projetos agropecuários, abertura de estradas e assentamento de trabalhadores rurais sem-terra, sem preocupação com infraestrutura sanitária<sup>14,15</sup>. Verificou-se que o maior número de casos da doença foi encontrado na população com idade entre 20 e 24 anos e 35 e 39 anos, considerando que os casos estudados foram atendidos pelo Serviço de infectologia do Núcleo de Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, que se trata de uma clínica que atende pacientes adultos.

Em relação ao início de sintomas, 54% dos pacientes disseram ter iniciado até 56 dias e 46% depois de 56 dias. Diversos autores<sup>16</sup> identificaram como um dos sete fatores associados ao mau prognóstico da doença, o tempo entre início dos sintomas e 1ª consulta médica acima de 56 dias. É possível que a procura por serviços médicos especializados e o encaminhamento dos mesmos ocorra frequentemente nesse período, pelo aparecimento de sinais e sintomas sugestivos da doença<sup>17</sup>.

A presença de co-morbidade, independente do sexo, demonstra que do total dos pacientes, 28,9% possuíam algum tipo de co-morbidade com letalidade de 50%. Em estudo realizado<sup>18</sup>, quanto à mortalidade, 50% dos pacientes apresentavam patologia de base, o que pode ter contribuído para o êxito letal dos casos de leishmaniose visceral.

As alterações laboratoriais encontradas, não diferem das observadas em pacientes com leishmaniose visceral de outros trabalhos<sup>13</sup>.

As referências científicas citadas no Manual de Normas e Condutas do Ministério da Saúde<sup>10</sup> mostram que existem comorbidades que contraindicam o uso de Glucantime® (cardiopatas, doença renal ou hepática). Nesses casos, a droga de 1ª escolha deverá ser outra. Deve-se lembrar que desvantagens ao uso do Glucantime® como a resistência ao medicamento, administração intramuscular, e efeitos colaterais transitórios e algumas vezes letais em pacientes portadores

de doenças renais, hepáticas, cardíacas, pancreatite e pneumonia, são relatados há décadas na literatura. Entretanto, o baixo custo é um fator importante para que esta droga seja a primeira escolha em regiões endêmicas mundiais, inclusive no Brasil<sup>19</sup>.

No presente estudo, oito pacientes fizeram o uso de Glucantime<sup>®</sup> (apesar de contraindicados) e tiveram uma letalidade de 85%. Este achado sinaliza a associação letal entre o uso de Glucantime<sup>®</sup> em pacientes cardiopatas, doentes renais e hepatopatas. Os resultados do presente estudo sugerem que o prognóstico da doença torna-se ruim quando a mesma é associada à presença de co-morbidade, e pior ainda quando o Glucantime<sup>®</sup> é administrado. Com a releitura do uso e indicações das drogas, a partir de 2004 pelo Ministério da Saúde, em que pacientes com co-morbidade estão contraindicados para fazer uso de Glucantime<sup>®</sup>, espera-se um decréscimo da letalidade.

Evoluíram para óbito 18,4%, dos 76 pacientes, demonstrando alta letalidade, principalmente, se comparado com outros estudos realizados em hospitais de referência e de maior complexidade como em Belo Horizonte, Palmas e Cuiabá<sup>5</sup>. Estes serviços de saúde poderiam atrair casos de maior gravidade potencial, selecionando uma clientela de maior risco de óbito<sup>1</sup>. Apesar do conhecimento prévio das principais causas imediatas de óbito, estas persistem ao longo dos anos, embora haja evidência de descenso geral da letalidade<sup>20</sup>, o que não se observou neste estudo.

Na análise de sobrevida, verificou-se diferenças estatísticas significativas em pacientes com comorbidades ( $p < 0,0001$ ), e em relação ao tipo de droga de primeira escolha em pacientes com co-morbidade ( $p = 0,0009$ ). Observamos uma tendência de maior sobrevida para o sexo feminino. A diferença de sobrevida entre os sexos é razoável (19,3%). Em relação ao início de sintomas, tendo como ponto de corte 56 dias, a análise de sobrevida não foi significativa, apesar da boa amostragem dos dois grupos, o que difere de outros autores<sup>10</sup> que identificaram como mau prognóstico da doença, o tempo entre início dos sintomas e primeira consulta médica > 56 dias. Comparando-se o tipo de droga de primeira escolha em pacientes com leishmaniose visceral mostrou-se razoável ( $p = 0,0906$ ), demonstrando uma tendência de melhor evolução para pacientes que fizeram uso de anfotericina B comum e lipossomal em relação ao Glucantime<sup>®</sup>, entretanto a amostra de pacientes que fizeram uso de anfotericina B comum e lipossomal era pequena. Este estudo reforça que a co-morbidade mostrou-se como único fator significativo na análise de sobrevida.

Os autores concluem que a alta letalidade nos casos de leishmaniose visceral no Brasil, principalmente na região de Campo Grande (MS), demonstra a escassez de estudos que comprovem a eficácia das drogas utilizadas no tratamento.

Os resultados do presente estudo sugerem que o prognóstico da doença torna-se ruim quando a mesma é associada à presença de comorbidades, e torna-se pior ainda quando o Glucantime<sup>®</sup> é administrado nestes pacientes. Com a releitura do uso e indicações das drogas, a partir de 2004 pelo Ministério da Saúde, em que pacientes com co-morbidade estão contraindicados para fazer uso de Glucantime<sup>®</sup> espera-se um decréscimo da letalidade.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

#### SUPOORTE FINANCEIRO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

#### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002.
2. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comparative Immunol, Microbiol and Infect Dis* 2004; 27:305-318.
3. Torres FD. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Paulista, Estado de Pernambuco, nordeste do Brasil. Mestrado em Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz - Recife; 2006.
4. Ministério da Saúde. Leishmaniose visceral grave: normas e condutas. Série A. Normas e manuais técnicos. 1ª edição. Brasília; 2006.
5. Badaró R, Duarte MIS. Leishmaniose visceral (Calazar). *Tratado de infectologia: Atheneu, São Paulo*; 1996. vol. 2, cap. 97; p. 1234-1259.
6. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1993; 341:1191-1199.
7. Gontijo CMF, Melo MN. Leishmaniose visceral no Brasil, quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol* 2004; 7:338-349.
8. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias. Brasília; 1999.
9. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília; 2003.
10. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral. Brasília; 2004.
11. Silva FG, Tavares-neto J. Avaliação dos prontuários médicos de hospitais de ensino do Brasil. *Rev Bras Educação Médica* 2007; 31:113-126.
12. Correia JB. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Pernambuco, north-east of Brazil and the use of a latex agglutination test in urine for its diagnosis. Dissertation. Liverpool: Liverpool School of Tropical Medicine; 1998.
13. Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Sampaio MMC. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Pediatría* 2002; 78:120-127.
14. Azevedo ACR, Vilela ML, Souza NA, Andrade-Coelho CA, Barbosa AF, Firmino ALS, et al. The sand fly fauna (Diptera, Psychodidae: Phlebotominae) of a focus of cutaneous leishmaniasis in Ilhéus, State of Bahia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996; 91:75-79.
15. Mayrink W, Williams P, Coelho MV, Dias M, Martins AV. Epidemiology of dermal leishmaniasis in the Rio Doce Valley, State of Minas Gerais, Brazil. *Annals of Trop Med and Parasitology* 1979; 73:123-137.
16. Abdelmoula MS. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. *La Tunisie Medicale* 2003; 81:535-530.
17. Pedrosa CMS, Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:300-304.
18. Oliveira ALL, Paniago AMM, Dorval MEC, Oshiro ET, Leal CR. Foco emergente de leishmaniose visceral em Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39:446-450.
19. Maltezou HC. Drug Resistance in Visceral Leishmaniasis. *J Biomedicine and Biotechnology* 2010; In press, DOI: 10.1155/2010/617521.
20. Vieira JBF, Simplicio ACR, Monteiro OS. A letalidade por leishmaniose visceral no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:322.