

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

LAÍS DOS SANTOS PIMENTEL

**LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: INDICAÇÃO TERAPÊUTICA E FATORES
ASSOCIADOS À LETALIDADE EM UMA REGIÃO ENDÊMICA DO NORDESTE
BRASILEIRO**

IMPERATRIZ
2019

LAÍS DOS SANTOS PIMENTEL

**LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: INDICAÇÃO TERAPÊUTICA E FATORES
ASSOCIADOS À LETALIDADE EM UMA REGIÃO ENDÊMICA DO NORDESTE
BRASILEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Aramys Silva dos Reis

IMPERATRIZ
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Pimentel, Laís dos Santos.

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: INDICAÇÃO TERAPÊUTICA E FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE EM UMA REGIÃO ENDÊMICA DO NORDESTE BRASILEIRO / Laís dos Santos Pimentel. - 2018.

31 f.

Orientador(a): Aramys Silva dos Reis.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-MA, 2018.

1. Imperatriz. 2. Leishmaniose Visceral. 3. Maranhão. I. Reis, Aramys Silva dos. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

Candidato: Laís dos Santos Pimentel

Título do TCC: Leishmaniose Visceral Humana: indicação terapêutica e fatores associados à letalidade em uma região endêmica do nordeste brasileiro

Orientador: Aramys Silva dos Reis

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada em 21/junho/2018, considerou

(x) Aprovado

() Reprovado

Examinador (a): Assinatura:
Nome: PEDRO MARTINS LIMA NETO
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Examinador (a): Assinatura:
Nome: GIOVANA NOGUEIRA DE CASTRO
Instituição: VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE IMPERATRIZ

Presidente: Assinatura:
Nome: ARAMYS SILVA DOS REIS
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser fiel, estar ao meu lado e ser minha fortaleza sempre.

Agradeço aos meus pais, minha base, Luzeny e Rider, que sempre se envolvem comigo em todos os projetos e fornecem todo o suporte e amparo em toda a minha caminhada.

Agradeço ao meu orientador, professor Dr. Aramys Reis, por todo o empenho, paciência, direcionamento e esforço desde o início desse trabalho, principalmente nos momentos árdios da trajetória.

Agradeço a todos os coautores da pesquisa, Teófilo Dorneles, Ma. Bianca Ferreira, Dra. Luecya Silva, Dr. Rodrigo Souza, que se dedicaram e trabalharam em conjunto para que o estudo fosse realizado, em especial ao Teófilo Dorneles que, além de ter atuado nesse estudo, é meu namorado e companheiro de vida, apoiando-me em todas as circunstâncias.

Agradeço aos meus familiares, pelo apoio, pelas orações e torcida pelo meu sucesso.

Agradeço aos meus amigos, pela força e incentivo para persistir.

Agradeço à equipe da Vigilância Epidemiológica de Imperatriz, que esteve sempre receptiva às solicitações de dados demandadas pela pesquisa.

Agradeço também à professora Dra. Rossana Vanessa Marques, por todos os ensinamentos científicos repassados, assim como pela insistência na realização de um trabalho primoroso.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

LVH – Leishmaniose Visceral Humana

MA – Maranhão

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OMS – Organização Mundial da Saúde

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma doença infecciosa grave, de destaque epidemiológico no Maranhão, sobretudo no município de Imperatriz. Apesar disso, poucas são as pesquisas sobre o perfil e os fatores associados ao óbito por LVH na região. O objetivo desse estudo foi determinar o perfil clínico-epidemiológico e fatores associados à letalidade por LVH em Imperatriz-MA. **Métodos:** realizou-se um estudo descritivo e retrospectivo dos casos autóctones confirmados de LVH em Imperatriz-MA no período de 2007 a 2016. Os dados foram por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Resultados:** foram confirmados 262 casos autóctones, com uma letalidade de 8,4% durante os 10 anos analisados. O antimoniato de N-metil glucamina foi apontado como tratamento inicial em 93,9% dos casos, sendo que a droga foi indicada como primeira escolha para 69,2% dos menores de um ano, para 100% dos maiores de 50 anos e para 84,7% dos pacientes com coinfeção por HIV, com forte correlação entre óbito e esses parâmetros. **Conclusão:** Imperatriz é uma zona de transmissão intensa de LVH e o perfil encontrado ratifica o processo de urbanização da doença e aponta para a necessidade da implementação adequada conduta terapêutica na LVH.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Maranhão. Imperatriz.

SUMÁRIO

RESUMO	9
INTRODUÇÃO	11
MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	15
REFERÊNCIAS	22
FIGURAS E TABELAS	27

**LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: INDICAÇÃO TERAPÊUTICA E
FATORES ASSOCIADOS À LETALIDADE EM UMA REGIÃO ENDÊMICA DO
NORDESTE BRASILEIRO**

**HUMAN VISCERAL LEISHMANIOSIS: THERAPEUTIC INDICATION AND
FACTORS ASSOCIATED WITH LETHALITY IN A ENDEMIC REGION OF THE
NORTHEAST BRAZIL**

LVH em uma região endêmica do nordeste brasileiro

LVH in an endemic region of northeastern Brazil

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma doença infecciosa grave, de destaque epidemiológico no Maranhão, sobretudo no município de Imperatriz. Apesar disso, poucas são as pesquisas sobre o perfil e os fatores associados ao óbito por LVH na região. O objetivo desse estudo foi determinar o perfil clínico-epidemiológico e fatores associados à letalidade por LVH em Imperatriz-MA. Métodos: realizou-se um estudo descritivo e retrospectivo dos casos autóctones confirmados de LVH em Imperatriz-MA no período de 2007 a 2016. Os dados foram por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Resultados: foram confirmados 262 casos autóctones, com uma letalidade de 8,4% durante os 10 anos analisados. O antimoniato de N-metil glucamina foi apontado como tratamento inicial em 93,9% dos casos, sendo que a droga foi indicada como primeira escolha para 69,2% dos menores de um ano, para 100% dos maiores de 50 anos e para 84,7% dos pacientes com coinfeção por HIV, com forte correlação entre óbito e esses parâmetros. Conclusão: Imperatriz é uma zona de transmissão intensa de LVH e o perfil encontrado ratifica o processo de urbanização da doença e aponta para a necessidade da implementação adequada conduta terapêutica na LVH.

Palavras-chave: Leishmaniose Visceral. Maranhão. Imperatriz.

ABSTRACT

Introduction: Human Visceral Leishmaniasis (HVL) is a serious infectious disease of epidemiological highlight in Maranhão, especially in the municipality of Imperatriz. Nevertheless, there are few researches on the profile and factors associated with HVL death in the region. The aim of this study was to determine the clinical and epidemiological profile and factors associated with HVL lethality in Imperatriz-MA. Methods: A descriptive and retrospective study of confirmed autochthonous cases of HVL in Imperatriz-MA from 2007 to 2016 was performed. The data was obtained through the Notification Disease Information

System (SINAN). Results: 262 autochthonous cases were confirmed, with a lethality of 8.4% during the 10 years analyzed. N-methyl glucamine antimoniate was indicated as the initial treatment in 93.9% of cases, and the drug was indicated as the first choice for 69.2% of those under one year old, for 100% of those over 50 years old and for 84.7% of patients with HIV co-infection, with a strong correlation between death and these parameters. Conclusion: Imperatriz is an area of intense transmission of HVL and the profile found confirms the process of urbanization of the disease and points to the need for proper implementation of therapeutic management in HVL.

Keywords: Visceral leishmaniasis. Maranhão. Imperatriz.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é um importante problema de saúde pública mundial, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, e com 90% dos casos concentrados em Bangladesh, Nepal, Sudão, Índia e Brasil^(1,2). Estima-se que a incidência mundial seja por volta de 400.000 casos/ano^(3,4), com o número de óbitos oscilando entre 20.000 e 40.000/ano⁽⁵⁾.

No Brasil, esta protozoonose é causada a partir da infecção por protozoários da espécie *Leishmania infantum chagasi*, através da picada de fêmeas do inseto *Lutzomyia sp longipalpis*⁽⁶⁾. Clinicamente, a doença pode estar associada a um curso assintomático ou ao quadro mais clássico com presença de febre de curso prolongado, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, perda de peso e icterícia. Em situações mais graves, essa enfermidade pode evoluir para óbito como consequência de complicações infecciosas e hemorrágicas, diagnóstico tardio e conduta terapêutica inadequada⁽⁷⁻⁹⁾. Assim, a importância da LVH reside não apenas na elevada incidência e ampla distribuição geográfica, mas também na possibilidade de assumir formas graves, com altas taxas de mortalidade nos casos não tratados e de coinfeção, especialmente pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)^(10,11).

No Brasil, o estado do Maranhão (MA) destaca-se entre os que apresentam os maiores coeficientes de detecção de LVH. Exclusivamente, em 2016, os casos notificados corresponderam a 20,5% do total registrado no Brasil, superando os níveis isolados de todas as outras unidades federativas⁽¹²⁾. Já em 2017, foram confirmados 831 casos, sendo superado apenas por Minas Gerais com 893 casos⁽¹³⁾. Em adição, entre 2000 e 2008, dentre os estados da região Nordeste, o MA foi responsável pelo maior número de notificações de óbito associado a esta doença, correspondendo a 25,0% do total de óbitos⁽¹⁴⁾, indicando a gravidade da doença na região.

De 2000 a 2009, a Unidade Regional de Saúde de Imperatriz-MA apresentou o segundo coeficiente de detecção mais elevado de LVH do estado, com 30,8 casos por 100 mil habitantes,

sendo o município sede (Imperatriz-MA) responsável pelo maior número casos e considerado como área de transmissão intensa. Destaca-se que essa cidade é considerada polo de saúde da região tocantina, por atender a demanda de 43 municípios, e desponta como a segunda economia do Maranhão^(14,15).

Apesar da gravidade da doença para esta região, são escassas as pesquisas que busquem compreender o perfil atual da LVH, bem como os fatores associados ao óbito. Assim, este estudo objetivou descrever a evolução da incidência e a letalidade por LVH no município de Imperatriz, estado do Maranhão, durante o período de 2007 a 2016, bem como avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção relacionados com a letalidade.

MÉTODOS

O estudo foi realizado na cidade de Imperatriz, localizada no sudoeste do estado do Maranhão. Conforme o censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o município possui 1.368,987 km² com uma população de 247.505 habitantes, onde a maioria (94,8%) vive em área urbana. O clima é tipicamente tropical quente e úmido, com inverno seco; o bioma é constituído de cerrado e floresta amazônica⁽¹⁶⁾.

A pesquisa constituiu-se de um estudo descritivo de série histórica dos casos autóctones confirmados de LVH no município de Imperatriz-MA, no período de uma década, compreendendo os anos de 2007 a 2016. Os dados foram obtidos no setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde do Município, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e com auxílio do software TabWin. Por ser de notificação compulsória, todo caso suspeito deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde por meio da ficha de investigação padronizada pelo SINAN, conforme a Lei 6.259 de 30/10/1997)⁽⁸⁾. A coleta de dados foi realizada no período de outubro a dezembro de 2017.

Os dados foram tabulados com auxílio do Software Microsoft® Excel® 2007 e analisados

através do Software Biostat[®]. O coeficiente de letalidade (CL) foi calculado utilizando a fórmula $CL = (\text{óbitos por LVH} / [\text{número de casos de LVH}]) \times 100$. O coeficiente de incidência (CI) da LVH por 100.000 habitantes foi estimado com base nos registros de casos confirmados da doença e óbitos, anualmente, utilizando a fórmula “ $CI = ([\text{número de casos de LVH}] / \text{população}) \times 100\ 000$ ”. As estimativas de população para cada ano foram fornecidas pelo IBGE. O total populacional em cada ano, no período estudado, correspondeu a: 232.864, 236.311, 236.689, 247.505, 248.806, 250.063, 251.468, 252.320, 253.123, 253.873 habitantes, respectivamente.

Foi realizada a análise estatística descritiva bivariante para indicadores sociais e clínicos tais como sexo, faixa etária, etnia, zona de residência, fármaco de primeira escolha e coinfeção por HIV. Para melhor interpretação dos dados descritivos, a idade foi categorizada utilizando intervalos de 10 ou 15anos, e menores de 1 ano e maiores de 50 anos, de acordo com o perfil etário de susceptibilidade a doença e padronização do método do censo IBGE 2010⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Já para avaliar a conformidade entre indicação terapêutica e a faixa etária, as idades foram categorizadas em menores de 1 ano, maiores de 50 anos (faixas etárias com indicação de anfotericina B lipossomal como fármaco de primeira escolha) e de 1 a 49 (indicação de antimoniato de N-metilglucamina como fármaco de primeira escolha, caso não esteja dentro dos outros critérios clínicos)^(19,20). Os testes Qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher foram utilizados para avaliar associações entre as variáveis, utilizando intervalo de confiança de 95%. O teste exato de Fisher foi usado quando havia menos de cinco observações em pelo menos uma célula da tabela de contingência.

Esse estudo observou as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal do Maranhão (Plataforma Brasil: CAAE nº 70875017.0.0000.5087, parecer nº 2.249.354, em 30 de agosto de 2017).

RESULTADOS

Com base nos dados do SINAN, entre os anos de 2007 e 2016, foram confirmados 262 casos e 22 óbitos autóctones por LVH no município de Imperatriz-MA, com prevalência acumulada de 105 casos por 100.000 habitantes no período analisado e com letalidade de 8,4%. A análise temporal dos casos, indicou que entre 2008 e 2014 houve um declínio da incidência de LHV, de 17,4 para 3,6 casos/100.000 habitantes, com um pico isolado no ano de 2011 (16,1 casos/100.000 habitantes). Interessantemente, a partir de 2015, a incidência voltou a aumentar, atingindo 9,8 casos/100.000 habitantes em 2016. Apesar do acentuado declínio de 2007 para 2008 e seguindo uma tendência oposta à da incidência, a partir de 2008 houve um aumento da letalidade por LVH alcançando o maior índice (14,3%) em 2013. O nível declinou em 2014 e 2015, mas retomou a elevação no ano seguinte (Figura 1).

Quando investigados os aspectos epidemiológicos da LVH no município, evidenciou-se que a maioria dos casos confirmados (58,8%) eram do gênero masculino (Tabela 1). A faixa etária mais acometida correspondeu às crianças com até 9 anos (45,8%). Isoladamente, o percentual de menores de 1 ano e maiores de 50 anos, faixas etárias associadas a um maior agravamento da doença, foi menor quando comparados a outras categorias (9,9% e 6,1%, respectivamente). Quanto à etnia, foi observada uma maior morbidade entre pessoas consideradas pardas (72,5%), seguidas por brancas (16,8%) e negras (9,5%). Apenas três pessoas (1,1%) se autodeclararam amarelas. Além disso, a maioria dos indivíduos com LVH (99,6%) declararam residir na zona urbana.

Na Tabela 2 estão descritos os aspectos clínicos e terapêuticos dos indivíduos com LVH. A droga de primeira escolha mais utilizada para o tratamento foi o antimoniato de N-metil glucamina (93,9%), enquanto o desoxicolato de anfotericina B e a sua forma lipossomal possuíram uso menos expressivo (3,8% e 2,3%, respectivamente). Além disso, foi verificado que 9,9% da população estudada também estava coinfectedada pelo HIV.

Quando avaliada a conformidade entre indicação terapêutica e a faixa etária (Tabela 3), foi verificado que, independentemente da faixa etária estabelecida, o fármaco de escolha mais empregado foi o antimoniato de N-metil glucamina. Somente 11,6% dos pacientes menores de 1 ano usaram anfotericina B lipossomal durante o período analisado, enquanto não foi verificado o uso desse medicamento entre nenhum dos pacientes maiores de 50 anos. Apesar de evidenciada uma alta associação entre faixa etária e o fármaco indicado ($p < 0,0001$), este fato só esteve relacionado à população menor que um ano de idade ($p < 0,0001$). Isoladamente, a faixa etária superior a 50 anos não esteve relacionada à indicação terapêutica de primeira escolha ($p = 0,7540$), quando comparada à faixa de 1 a 49 anos. Em adição, não foi evidenciado a associação entre indicação terapêutica de primeira escolha e infecção por HIV ($p = 0,0820$). Apesar de não ter sido evidenciado correlação entre óbito e indicação terapêutica ($p = 0,6185$) (Tabela 4), verificou-se uma importante associação entre óbito e faixa etária ($p < 0,0001$) – com um maior número de óbitos entre os maiores de 50 anos (40%), bem como da presença de coinfeção por HIV ($p < 0,0001$).

DISCUSSÃO

Mesmo com o avanço de políticas públicas direcionadas ao controle da LVH no Brasil, essa doença ainda representa um desafio para as autoridades e profissionais de saúde, especialmente devido à complexidade do seu controle e manejo clínico^(21–23). Nesse contexto, a alta letalidade da doença e indicação terapêutica inadequada tem sido objeto de grande preocupação⁽²⁴⁾.

Por muitos anos, o estado do Maranhão foi responsável pelo maior número de casos de LVH dentre os estados brasileiros, ainda sendo o maior da região Nordeste⁽¹³⁾. Entre 2000 a 2009, o município de Imperatriz destacou-se como um dos de maior incidência de LVH do Estado⁽¹⁵⁾. Contudo, são escassos os estudos que avaliam os fatores associados aos óbitos por LHV nessa importante região metropolitana do estado.

Neste estudo, mesmo com o declínio do coeficiente de detecção durante o período analisado (2007 a 2016), o município de Imperatriz, no estado do Maranhão, continua com índices consideráveis de casos LHV, ainda sendo classificada como zona de transmissão intensa⁽⁸⁾. Por outro lado, durante o mesmo intervalo de tempo, houve aumento da letalidade associada à faixa etária e à coinfeção com HIV.

A redução do coeficiente de detecção segue tendência nacional, principalmente associada ao aumento das medidas de controle vetorial e do reservatório urbano (cão), bem como desenvolvimento de imunidade nas populações afetadas⁽²²⁾. Por outro lado, a permanência de modificações antrópicas do ambiente para a construção de avenidas e de moradias, cultivo de soja e extração de madeira ao longo dos anos, podem ter contribuído para a persistência do município como zona de transmissão intensa, uma vez que favorece a dispersão do vetor e crescimento populacional desordenado⁽¹⁵⁾. Apesar dos esforços do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral na redução da transmissão e da morbimortalidade, há obstáculos que dificultam a plena execução das ações, como a crônica deficiência de insumos, de recursos humanos e financeiros; resistência social a permitir o acesso às residências pelas equipes; baixa prioridade da LVH frente a outras doenças, particularmente a dengue; o baixo impacto das ações de educação em saúde e problemas de saneamento ambiental^(3,21,25,26). Acrescido a isso, as dificuldades de atuação de um programa que necessita aliar agilidade com alta cobertura devem ser potencializadas nas grandes áreas urbanas⁽²⁶⁾.

Durante o período avaliado, foi evidenciado um predomínio da doença entre indivíduos do sexo masculino corroborando outros estudos^(9,17,27). Tem sido proposto que fatores hormonais e exposição em áreas de maior contato com o vetor, seja por trabalhos agrícolas, projetos de engenharia ou assentamentos rurais em áreas de desmatamento, podem justificar esses achados. Além disso, a hipótese fisiológica sugere que, nas idades em que os hormônios sexuais estão fisiologicamente ativos (infância, puberdade e período reprodutivo), há predileção da

incidência de algumas doenças pelo sexo masculino, entre elas a LVH, devendo-se, principalmente à interação entre fatores hormonais e sistema imune. Ressalta-se, ainda, a atuação não totalmente esclarecida de fatores genéticos nesse processo⁽²⁸⁾. Apesar disso, esse padrão ainda não é consenso, visto que outros estudos têm indicado a inexistência de uma relação entre sexo e morbidade da infecção^(18,29).

Também foi evidenciada uma maior prevalência da infecção entre crianças menores de 9 anos. A baixa maturidade do sistema imunológico nesta faixa etária leva a uma maior suscetibilidade a infecção^(17,22,30), o que poderia justificar esses achados. Além disso, má nutrição, outro fator de risco para a imunossupressão, muito frequente entre crianças do nordeste brasileiro^(9,18), pode contribuir para a maior morbidade nessa faixa etária. Ressalta-se que a predominância nessa faixa etária ainda reitera o alerta de difusão de transmissão da LVH cada vez maior no ambiente intradomiciliar e peridomicilar⁽¹⁷⁾.

Tem sido proposto que um menor nível socioeconômico entre pessoas negras e pardas predispõe à vulnerabilidade social e, assim, a mais suscetibilidade a doenças como a LVH⁽³⁰⁾. Entretanto, o expressivo número de indivíduos que se autodeclararam negros ou pardos, pode ser, simplesmente, um reflexo do perfil étnico da população de Imperatriz-MA⁽¹⁶⁾.

Durante o período estudado, 99,6% dos pacientes relataram residir na zona urbana. De fato, por volta de 1980 foi iniciado um processo de urbanização dos municípios brasileiros, que tem se intensificado ao longo dos anos⁽³¹⁾. Com isso, ocorreram importantes alterações do meio ambiente, principalmente associadas a movimentos migratórios, ocupação urbana desordenada, e deficiência de saneamento básico^(15,32). Soma-se a isso, o fato do principal vetor da doença, o *L. longipalpis*, ter adaptado-se ao peridomicílio, sobretudo na presença dos cães domésticos, principais reservatórios urbanos, aliado aos poucos recursos sanitários nesses ambientes, o que auxilia na atração e manutenção do vetor no ambiente⁽³⁾.

Mesmo com a queda da incidência da LVH na região, houve um expressivo aumento da

letalidade, o qual foi superior à média nacional nos anos de 2006 a 2009, de 5,8%⁽¹⁹⁾ e a de São Luís - MA, em 2004 a 2006 (3,7%)⁽³³⁾. Como evidenciado em outros estudos, isso poderia estar relacionada às estratégias de manejo da doença^(25,33), tais como diagnóstico tardio e acometimento de pacientes com comorbidades^(9,27).

A conduta terapêutica também possui papel central na evolução clínica dos pacientes com LVH. O Ministério da Saúde do Brasil preconiza o antimoniato de N-metil glucamina como fármaco de primeira escolha para o tratamento de LVH, sendo a anfotericina B lipossomal a principal alternativa a esse fármaco⁽²⁰⁾. O desoxicolato de anfotericina B era destinado aos casos sem indicação à forma lipossomal e refratários ao antimonial, porém cada vez mais tem sido pouco usual sua utilização^(11,20,34). Seguindo essa tendência, o fármaco mais utilizado durante o período estudado foi antimoniato de N-metil glucamina. Apesar de ser sabidamente tóxica, essa droga é a mais utilizada nos países endêmicos, principalmente devido seu baixo custo em relação às anfotericinas^(11,34). Contudo, é válido ressaltar que a resistência ao antimoniato de N-metil glucamina está emergindo em alguns locais, como na Índia e Nepal, passando a miltefosina e a anfotericina B lipossomal a serem consideradas alternativas de escolha^(11,24,34). No Brasil, até 2013, a anfotericina B lipossomal era considerada como primeira escolha ao tratamento de pacientes acima dos 50 anos, portadores de insuficiência renal ou transplantados cardíacos, renais e hepáticos. Após esse período, houve uma ampliação das indicações desse medicamento como primeira escolha para tratamento de pacientes com LVH, tais como menores de 1 ano de idade, coinfeção por HIV, gestantes, comorbidades que comprometem a imunidade, insuficiência cardíaca, escore de gravidade clínico > 4 ou clínico-laboratorial > 6⁽²⁰⁾, ou seja, pacientes com maior gravidade e risco de óbito por LVH⁽³⁵⁾. Supreendentemente, esse trabalho evidenciou que somente 11,6% das crianças menores de 1 ano e nenhum paciente maior de 50 anos fizeram uso de anfotericina B lipossomal como droga de primeira escolha. Vale ressaltar que a indicação prioritária a menores de 1 ano somente foi estabelecido em

2013^(19,20) e este estudo abrange de 2007 a 2016. Contudo, mesmo sendo preconizado antes de 2007, a indicação terapêutica aos maiores de 50 anos não estava ocorrendo como preconizado pelo Ministério da Saúde. Nesse caso, 100% dos pacientes estavam em uso de antimoniato de N-metil glucamina, que apresenta maior risco de toxicidade para essa faixa etária. Tem sido estabelecido pelo Ministério da Saúde que, na impossibilidade da utilização da anfotericina B lipossomal nos grupos indicados, a administração de antimoniato de N-metil glucamina pode ser realizada desde que se garanta um acompanhamento rigoroso do paciente⁽²⁰⁾, condição difícil de ser assegurada em todas as instituições hospitalares.

Em consonância com esses resultados, foi verificada uma alta associação de óbitos entre maiores de 50 anos, o que pode estar correlacionado à indicação incorreta da droga, já que nessa faixa etária é indicado como primeira escolha a anfotericina B lipossomal⁽²⁰⁾, o que não foi verificado entre os menores de 1 ano. De fato, já está estabelecido que esta idade, bem como menores de 1 ano, são consideradas fatores associados ao óbito por LVH⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, uma vez que o risco aumenta pela imaturidade do sistema imunológico nas crianças e pelo declínio do sistema imune nos maiores de 45 anos, pela toxicidade dos fármacos empregados e pela associação com comorbidade nos adultos^(17,36). Contudo, mais estudos devem ser realizados para confirmar esta evidência.

Outra condição associada aos agravamentos da LVH, a coinfeção por HIV esteve presente em 9,9% dos pacientes, nível semelhante ao encontrado em outras localidades⁽¹⁷⁾. Dados nacionais do SINAN informam que a associação dessas doenças tem se tornado mais frequente e o Maranhão é um dos estados que mais se destaca, com taxa de 16,5%. Isso reforça que é cada vez mais presente a superposição de áreas de risco para HIV e LVH^(27,36).

Assim como a condição etária descrita anteriormente, é recomendável que pacientes com LVH coinfectados com HIV iniciem seu tratamento com anfotericina B lipossomal, devido a menor toxicidade^(11,20,23). Contudo, nesse estudo, 84,7% dos pacientes com HIV estavam usando

antimoniato de N-metil glucamina, fármaco que possui uma toxicidade muito maior que a anfotericina B lipossomal, que estava sendo usado somente por 3,6% dos infectados. Adicionalmente, também foi verificada uma forte correlação entre os óbitos e essa condição clínica. A associação desses dois diagnósticos requer cada vez mais atenção. Inclusive, o aumento na incidência e mortalidade da LVH na faixa etária adulta pode ser decorrente da infecção por HIV, que acomete principalmente adultos jovens^(37,38). A concomitância das duas doenças favorece os efeitos tóxicos das drogas requeridas para o tratamento da LVH, eleva taxas de mortalidade e associa-se à resistência ao antimoniato de N-metil glucamina⁽²³⁾, o que pode justificar os resultados encontrados.

Por fim, este estudo apresentou uma importante visão clínica e epidemiológica da LVH em Imperatriz-MA, uma zona intensa de transmissão da doença. Uma atenção especial deve ser direcionada à taxa de óbitos considerável em alguns grupos específicos de pacientes (coinfectados com HIV, menores de 1 ano e maiores de 50 anos), o que sugere a necessidade de reavaliação da abordagem terapêutica da LVH na cidade. Os dados do estudo podem auxiliar o planejamento de políticas integradas de saúde pública voltadas para prevenção de LVH, detecção precoce e manejo dos pacientes. Estudos posteriores são necessários para colaborar com o delineamento mais estratégico da doença, sobretudo incluindo variáveis relacionadas ao diagnóstico, tratamento e letalidade.

Conflito de interesse: Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Colaboradores: LS Pimentel e TDCS Silva participaram do trabalho de concepção, elaboração, extração de dados, interpretação e análise e na redação e revisão do artigo. RM Souza, JML Costa, BS Ferreira, LAC Silva e AS Reis participaram da interpretação, análise e na redação e revisão do artigo. A versão atual foi lida e aprovada por todos.

Agradecimentos: Agradecemos à equipe da Vigilância Epidemiológica de Imperatriz pela disponibilização dos dados para a realização do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Conti RV, Lane VFM, Montebello L, Júnior VLP. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. *J Vector Borne Dis.* 2016; 53(2):99–104.
2. Alvarenga DG De, Escalda PMF, Costa ASV da, Monreal MTFDD. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(2):194–7.
3. Marcondes M, Rossi CN. Leishmaniose visceral no Brasil. *Brazilian J Vet Res Anim Sci.* 2013; 50(5):341–52.
4. Zijlstra EE. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic. *Arch Dis Child.* 2016; 101(6):561–7.
5. Rodrigues V, Cordeiro-da-silva A, Laforge M, Silvestre R, Estaquier J. Regulation of immunity during visceral *Leishmania* infection. *Parasit Vectors.* 2016; 9:1–13.
6. Werneck GL. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. *Rev Saúde Pública.* 2014; 48(5):851–5.
7. Oliveira JM De, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(2):188–93.
8. Ministério da Saúde (MS). *Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral.* Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
9. Rodrigues ACM, Melo ACFL, Júnior ADS, Franco SO, Rondon FCM, Bevilaqua CML. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. *Rev Pesqui Veterinária Bras.* 2017; 37(10):1119–24.
10. Pan American Health Organization. Epidemiological report of the Americas. *Report Leishmaniases.* 2015 July [cited 2108 Mar 8];(3):[5 p.]. Available from:

<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-leish-epi-report-americas.pdf?ua=1>

11. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Ther Adv Infect Dis*. 2016; 3(3-4):98–109.
12. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas - 1990 a 2016. *Portal da Saúde*. 2017 [cited 2017 Dec 16];[1 p.]. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/14/LV-Casos.pdf>
13. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Leishmaniose Visceral - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. *Datasus*. 2017 [cited 2018 Mar 21];[1 p.]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>
14. Coutinho ACC, Silva EL da, Caldas A de JM. Análise dos casos e óbitos por leishmaniose visceral no estado do Maranhão, no período de 2000 a 2008. *Rev Pesqui em Saúde*. 2012; 13(1):11–5.
15. Furtado AS, Nunes FBB de F, Santos AM dos, Caldas ADJM. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Rev Ciência Saúde Coletiva*. 2015; 20(12):3935–42.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *IBGE cidades - Imperatriz*. 2010 [cited 2016 Nov 25]. Available from: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=2105302>
17. Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Rev Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015; 24(1):97–104.
18. Cardim MFM, Vieira CP, Chiaravalloti-Neto F. Spatial and spatiotemporal occurrence

- of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015; 48(6):716–23.
19. Ministério da Saúde (MS). *Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade.* Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
 20. Ministério da Saúde (MS). *Guia de Vigilância em Saúde.* Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
 21. Werneck GL. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2010; 26(4):644–5.
 22. Luz JGG, Naves DB, Carvalho AG de, Meira GA, Dias JVL, Fontes CJF. Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: an overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2018; 60:9.
 23. Menon SS, Rossi R, Nshimyumukiza L, Zinszer K. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Trop Med Health.* 2016; 44:1–9.
 24. Ponte-sucre A, Gamarro F, Dujardin J, Barrett MP, López-Vélez R, García-Hernández R, et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 1–24.
 25. Romero GAS. O controle de leishmaniose visceral no Brasil: transformar é preciso. *Cad Saúde Pública.* 2016; 32(6):1–3.
 26. Werneck GL. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? *Cad Saúde Pública.* 2016; 32(6):1–2.
 27. Góes MADO, Melo CM De, Jeraldo VDLS. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. *Rev Bras Epidemiol.* 2012; 15(2):298–307.
 28. Guerra-Silveira F, Abad-Franch F. Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology:

- Patterns and Processes. *PLoS One*. 2013; 8(4).
29. Vieira CP, Oliveira AM, Rodas LAC, Dibo MR, Guirado MM, Neto FC. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(3):350–8.
 30. Bruhn FRP, Morais MHF, Bruhn NCP, Cardoso DL, Ferreira F, Rocha CMBM. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. *Epidemiol Infect*. 2018; 146(5):565–70.
 31. Von Zuben APB, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cad Saúde Pública*. 2016; 32(6):1–11.
 32. Reis LL dos, Balieiro AA da S, Fonseca FR, Gonçalves MJF, Gonçalves F. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017; 50(5):638–45.
 33. Da Silva AR, Tauil PL, Cavalcante MNS, Medeiros MN, Pires BN, Gonçalves EDGDR. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(4):358–64.
 34. Assis TSM, Rosa DCP, Teixeira E de M, Cota G, Azeredo-da-Silva ALF, Werneck GL, et al. The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017; 50(4):478–82.
 35. Druzian AF, Souza AS De, Campos DN De, Croda J, Higa MG, Dorval MEC, et al. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(8):1–11.
 36. Góes MA de O, Jeraldo V de LS. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência. *Rev Bras*

Clínica Médica. 2013; 11(3):227–31.

37. Coutinho JVSC, Santos FS dos, Ribeiro R do SP, Oliveira IBB, Dantas VB, Santos ABFS, et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017; 50(5):670–4.
38. Cavalcante ÍJM, Vale MR. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(4):911–24.

FIGURAS E TABELAS

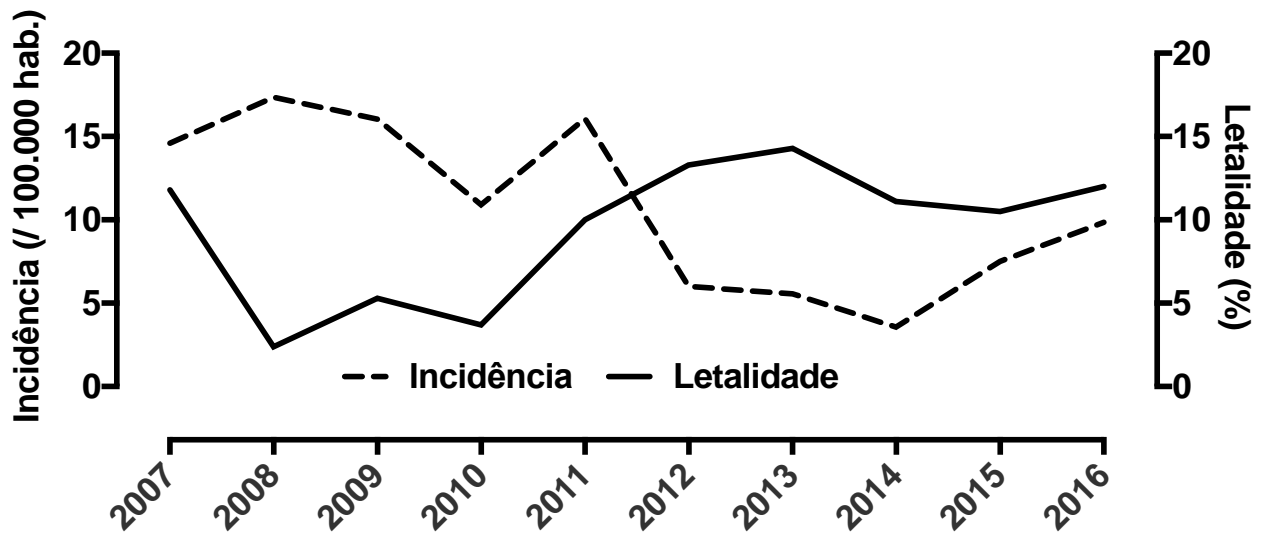


Figura 1. Incidência e taxa de letalidade por Leishmaniose Visceral Humana no município de Imperatriz – MA, entre 2007 e 2016.

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico dos pacientes confirmados com Leishmaniose Visceral Humana, em Imperatriz – MA, de 2007 a 2016.

	n	%
Sexo		
Feminino	108	41,2
Masculino	154	58,8
Faixa Etária		
< 1 ano	26	9,9
1 a 9 anos	94	35,9
10 a 19 anos	24	9,2
20 a 34 anos	50	19,1
35 a 49 anos	52	19,8
> 50 anos	16	6,1
Etnia		
Amarela	3	1,1
Branca	44	16,8
Parda	190	72,5
Preta	25	9,5
Zona de Residência*		
Rural	1	0,4
Urbana	260	99,6

*Um caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro “Zona de Residência”.

Tabela 2 – Perfil clínico dos pacientes confirmados com Leishmaniose Visceral, em Imperatriz – MA, de 2007 a 2016.

	n	%
Fármaco de primeira escolha*		
Antimoniato de N-metil glucamina	245	93,9
Desoxicolato de anfotericina B	10	3,8
Anfotericina B lipossomal	6	2,3
Coinfecção por HIV**		
Sim	26	9,9
Não	235	90,1

*Um caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro “Fármaco de primeira escolha”.

**Um caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro “Coinfecção por HIV”.

Tabela 3 – Distribuição da escolha do fármaco de primeira escolha de acordo com faixa etária e coinfeção por HIV nos casos confirmados com Leishmaniose Visceral Humana, em Imperatriz – MA, de 2007 a 2016.

	Antimoniato de N-metil glucamina		Desoxicolato de anfotericina B		Anfotericina B lipossomal		<i>P</i> valor
	n	%	n	%	n	%	
Faixa Etária							
< 1 ano	18	69,2	5	19,2	3	11,6	< 0,0001
1 a 49 anos	212	96,3	5	2,3	3	1,4	
> 50 anos	15	100,00	-	-	-	-	
Coinfeção por HIV							
Sim	22	84,7	3	11,7	1	3,6	0,0820

Tabela 4 – Distribuição da ocorrência de óbitos por Leishmaniose Visceral Humana de acordo com Droga inicial, Faixa Etária e Coinfecção por HIV, em Imperatriz – MA, de 2007 a 2016

	Óbito				<i>P</i> valor
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Fármaco de primeira escolha					
Antimoniato de N-metil glucamina	234	95,5	11	4,5	0,6185
Desoxicolato de anfotericina B	9	90	1	10	
Anfotericina B lipossomal	6	100	-	-	
Faixa Etária					
< 1 ano	24	92,3	2	7,7	<0,0001
1 a 49 anos	202	93,5	11	6,5	
> 50 anos	9	60,0	6	40,0	
Coinfecção por HIV					
Sim	18	69,2	8	30,8	< 0,0001
Não	217	94,4	13	5,6	