

PERFIL DAS CRIANÇAS COM LEISHMANIOSE VISCERAL QUE EVOLUÍRAM PARA ÓBITO, FALHA TERAPÊUTICA E RECIDIVA EM HOSPITAL DE SÃO LUÍS, MARANHÃO

PROFILE OF CHILDREN WITH VISCERAL LEISHMANIASIS THAT EVOLVED TO DEATH, THERAPEUTIC FAILURE AND RELAPSE IN A HOSPITAL OF SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRASIL

Arlene de Jesus Mendes Caldas¹, Luciana Léda Carvalho Lisbôa², Pollyanna da Fonseca Silva³, Nair Portela Silva Coutinho⁴, Tereza Cristina Silva⁵

Resumo

Introdução: A importância da Leishmaniose Visceral (LV) para saúde pública deve-se, em grande parte, às altas taxas de letalidade. **Objetivo:** Descrever o perfil dos pacientes com LV que evoluíram para óbito, falha terapêutica e recidiva. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, com todos os pacientes com diagnóstico de LV atendidos em um hospital de referência em São Luís (MA), no período de janeiro de 2006 a maio de 2011, que apresentaram o desfecho de óbito, falhas terapêuticas e recidivas. Os dados (sociodemográficos, medicação utilizada, e desfecho) foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes. Utilizou-se a análise descritiva. **Resultados:** Foram atendidos, nesse período, 167 pacientes com diagnóstico de LVA; destes, 4,1% evoluíram para óbito, 3,5% para falha terapêutica, e 2,3% para recidiva. A faixa etária predominante foi entre 6 meses a 6 anos. A maioria dos óbitos ocorreu entre crianças de 1 a 3 anos (71,4%), do sexo feminino (85,7%), pardas (57,1%), e tratadas com Antimoniato de Meglumina (57,1%). As falhas terapêuticas foram em sua maioria entre crianças de 1 a 3 anos (50%), no sexo feminino (83,3%), brancas (50%), e tratadas com Antimoniato de Meglumina (50%). As recidivas ocorreram principalmente em crianças entre 3 a 6 anos (75%), do sexo masculino (75%), 50% entre negras e 50% pardas, e todas tratadas com Antimoniato de Meglumina. **Conclusão:** Observou-se uma elevada frequência de óbitos evidenciando a importância de um tratamento e diagnóstico precoce, bem como desenvolvimento de campanhas de orientação e prevenção.

Palavra-chave: Leishmaniose Visceral. Óbitos. Falha terapêutica. Recidiva.

Abstract

Introduction: The importance of Visceral Leishmaniasis (VL) for public health is mainly due to high rates of mortality of this disease. **Objective:** To describe the profile of patients with VL who died, therapeutic failure and relapse. **Methods:** A descriptive and retrospective study with all patients diagnosed with VL from January 2006 to May 2011 who were assisted in a referral hospital in São Luís, State of Maranhão, Brazil, and who died or had treatment failures as well as relapses. The data concerning patients' socio-demographic variables, medication and clinical outcome were obtained from medical records of patients. We used the descriptive analysis. **Results:** 167 patients were diagnosed with VL during the period of this study. Of all these patients, 4.1% died, 3.5% had therapeutic failure and 2.3% presented relapse. The age group of 6 months to 6 years of age was predominant. Most of deaths occurred among children from 1 to 3 years of age (71.4%), female (85.7%), brown skin (57.1%) and who were treated with meglumine antimoniate (57.1%). Therapeutic failures were found mostly among children from 1 to 3 years of age (50%), female (83.3%), white (50%), and treated with meglumine antimoniate (50%). Relapses occurred mainly in children between 3 to 6 years (75%), male (75%), with black skin (50%) and brown skin (50%) and in all those treated with meglumine antimoniate. **Conclusion:** We observed a high frequency of deaths, and that in turn highlights the importance of early diagnosis and treatment as well as development of guidance and prevention campaigns.

Keyword: Visceral leishmaniasis. Deaths. Therapeutic failure. Relapse.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a Leishmaniose Visceral (LV) como um importante problema de saúde pública. Apesar de endêmica em mais de 60 países, Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil são responsáveis por cerca de 90% dos casos registrados no mundo¹⁻³.

Estima-se uma incidência de 500.000 casos novos e 50.000 mortes a cada ano no mundo, com números claramente em ascensão^{4,2}. No Brasil, a LV assumiu um caráter surpreendente nos últimos anos, invadindo cidades, das menores até as metrópoles, desafiando autoridades de saúde pública e pesquisadores^{3,5}. Até 1990 a doença ocorria praticamente na

região Nordeste, que registrava 90% dos casos. Na atualidade, a LV encontra-se amplamente difundida, com registro de ocorrência em 19 das 27 unidades da Federação³. Epidemias são registradas em vários locais e a doença expande-se para o Norte, Centro-Oeste e em direção ao Sudeste, frustrando as estratégias tradicionais de controle⁵.

A suscetibilidade é universal, atingindo pessoas de todas as idades e sexo. Entretanto, no Brasil a doença atinge principalmente a população infantil, predominantemente nos seis primeiros anos de vida⁶. A importância da LV em nosso país reside na sua alta incidência, na ampla distribuição e no seu potencial de assumir formas graves e letais quando associada aos quadros de desnutrição e infecções concomitantes⁷. A

¹ Doutora em Patologia Humana. Docente do Departamento de Enfermagem - UFMA.

² Acadêmica de Enfermagem - UFMA. Bolsista do PIBIC.

³ Enfermeira. Mestranda de Saúde Coletiva - UFMA.

⁴ Doutora em Ciências da Saúde. Docente do Departamento de Enfermagem - UFMA.

⁵ Bióloga. Doutoranda de Saúde Coletiva - UFMA.

Contato: Arlene de Jesus Mendes Caldas. E-mail: ajmc@elo.com.br

letalidade média nos últimos 4 anos foi de 6,3%⁸. Em virtude das características epidemiológicas, as estratégias de controle dessa endemia ainda são pouco efetivas e estão centradas no diagnóstico e tratamento precoce dos casos⁹.

De modo geral, o diagnóstico da doença é baseado no exame clínico dos sintomas e histórica do paciente, com auxílio dos exames sorológicos (Ensaio Imunoenzimático - ELISA, Imunofluorescência Indireta - IFI) e confirmado pelo exame parasitológico, realizado por punção na medula óssea, baço ou fígado. Ainda pode auxiliar no diagnóstico a análise do hemograma e dosagem de proteínas. Dependendo da forma clínica, pode ocorrer uma diminuição do número total de hemácias, leucopenia com linfocitose relativa e plaquetopenia, bem como inversão da relação albumina/globulina¹⁰. Antes de iniciar o tratamento alguns cuidados devem ser observados, entre eles: avaliação e estabilização das condições clínicas, tratamento das infecções concomitantes.

Há necessidade da utilização de esquemas terapêuticos de grande eficácia para o tratamento da LV. No entanto, temos poucas opções terapêuticas disponíveis, e estas apresentam pelo menos um fator que limita seu uso, dentre estes: resistência do protozoário, toxicidade e/ou alto custo¹⁰.

Os antimoniais pentavalentes continuam sendo a droga de primeira escolha para o tratamento, e a anfotericina B é a droga de segunda linha, em casos de resistência ao antimoniato. Nos Estados Unidos é considerada droga de primeira linha, dada ao seu excelente perfil de tolerância, comparada com os antimoniais. É a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que tenham apresentado toxicidade ou refratariedade relacionadas ao uso dos antimoniais pentavalentes.

A Anfotericina B Lipossomal é recomendada em pacientes com insuficiência renal, bem como para a redução da letalidade da LV na forma grave¹¹. Portanto é de extrema importância tratar os casos confirmados de e acompanhá-los durante toda a evolução clínica. Essa conduta visa reduzir a letalidade, recidiva, gravidade e outras complicações da doença ou toxicidade do medicamento.

O conhecimento dos profissionais de saúde sobre o perfil dos pacientes com LV é de grande relevância, principalmente em se tratando de prognósticos durante o tratamento. Tem-se como objetivo descrever o perfil dos pacientes com LV que evoluíram para óbito, falha terapêutica e recidiva, em um hospital de referência em São Luís, Maranhão.

Métodos

Estudo descritivo retrospectivo realizado por meio da análise de prontuários de pacientes, com Leishmaniose Visceral, atendidos no período de janeiro 2006 a maio de 2011 em um hospital de referência em São Luís, Maranhão.

A população foi constituída por todos os pacientes com diagnóstico de LV, confirmado pela observação de *Leishmania*, em aspirado de medula óssea (Mlelograma).

Os dados foram coletados dos prontuários, utilizando-se como instrumento uma ficha-protocolo

com as seguintes variáveis: demográfica (idade, sexo, cor da pele), socioeconômica (local de moradia, renda familiar, procedência da água, destino do lixo e dos dejetos), confirmação diagnóstica, tipo de tratamento, desfecho do tratamento (óbitos, recidiva e falha terapêutica), Identificação dos responsáveis (sexo e grau de instrução).

Consideraram-se como falha terapêutica os casos em que não ocorreu cura clínica após a segunda série regular de tratamento com antimonial pentavalente; e como recidiva, o recrudescimento da sintomatologia, em até 6 meses após a cura clínica.

O banco de dados foi estruturado no programa Epi-info versão 3.5.2, realizando análise estatística descritiva, considerando frequência absoluta e percentual.

O presente estudo faz parte de um estudo maior intitulado "Marcadores Moleculares de Prognóstico na Leishmaniose Visceral", aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUUFMA sob o número 002390/2009-20.

Resultados

No período de janeiro de 2006 a maio de 2011 foram atendidos 167 pacientes com diagnóstico de Leishmaniose Visceral. Destes, 4,1% evoluíram para óbito, 3,5% para falha terapêutica, e 2,3% para recidiva. (Tabela 1).

Tabela 1 - Casos de Leishmaniose Visceral que evoluíram para óbitos, recidiva e falha terapêutica, no período de 2006 a 2011, São Luís - MA, 2011.

Evolução do caso	n	%
Óbito	07	04,1
Falha terapêutica	06	03,5
Recidiva	04	02,3
Cura	150	89,8
Total	167	100,0

A faixa etária predominante dos casos que evoluíram para óbito, para falha terapêutica, e recidiva foi entre 6 meses a 6 anos. A maioria dos óbitos ocorreu entre crianças de 1 a 3 anos(71,4%), do sexo feminino(85,7%), pardas(57,1%), e tratadas com Antimoniato de Meglumina (57,1%). As falhas terapêuticas foram em

Tabela 2 - Características demográfica dos casos de Leishmaniose Visceral por óbitos, recidiva e falha terapêutica, no período de 2006 a 2011. São Luís - MA, 2011.

Variável	Óbitos		Falhas terapêuticas		Recidivas	
	n	%	n	%	n	%
Faixa etária						
< 1 ano	2	88,6	2	33,3	-	-
1 a 3 anos	5	71,4	3	50,0	1	25,0
3 a 6 anos	-	-	1	16,7	3	75,0
Sexo						
Masculino	1	14,3	1	16,7	3	75,0
Feminino	6	85,7	5	83,3	1	25,0
Raça/cor						
Branca	1	14,3	3	50,0	-	-
Negra	2	28,6	1	16,7	2	50,0
Parda	4	57,1	2	33,3	2	50,0
Total	7	100,0	6	100,0	4	100,0

sua maioria entre crianças de 1 a 3 anos (50%), no sexo feminino (83,3%), brancas (50%), e tratadas com Antimoniato de Meglumina (50%). As recidivas ocorreram principalmente em crianças entre 3 a 6 anos (75%), do sexo masculino (75%), 50% entre negras e 50% pardas, e todas tratadas com Antimoniato de Meglumina (Tabela 2).

Com relação à medicação utilizada, destaca-se o uso de Antimoniato de Meglumina como droga mais utilizada entre os pacientes com LV, sendo 57,1% nos pacientes que evoluíram para óbito, 50% nos que apresentaram falhas terapêuticas e 100% dos quadros de recidivas. O uso de antibióticos foi observado em 71,4% nos casos de óbitos, 66,7% de falhas terapêuticas e 75% nos casos de recidivas (Tabela 3).

Tabela 3 - Medicções utilizadas pelos casos de Leishmaniose Visceral por óbitos, recidiva e falha terapêutica, no período de 2006 a 2011. São Luís - MA, 2011.

Variável	Óbitos		Falhas terapêuticas		Recidivas	
	n	%	n	%	n	%
Medicação utilizada						
Desoxicolato de anfotericina B	2	28,6	2	33,3	-	-
Anfotericina B Lipossomal	1	14,3	1	16,7	-	-
Antimoniato de Meglumina	4	57,1	3	50,0	4	100,0
Uso de antibióticos						
Sim	5	71,4	4	66,7	3	75,0
Não	1	14,3	2	33,3	1	25,0
Sem informação	1	14,3	-	-	-	-
Total	7	100,0	6	100,0	4	100,0

Tabela 4 - Aspectos socioeconômicos dos casos de Leishmaniose Visceral que evoluíram para óbitos, recidiva e falha terapêutica, no período de 2006 a 2011. São Luís - MA.

Variável	n	%
Local de moradia		
Urbano	03	17,6
Rural	13	76,5
Sem informação	01	05,9
Renda familiar (salário mínimo)		
< 1 salário	11	64,7
1 a 2 salários	02	11,8
Sem informação	04	23,5
Procedência da água		
Rede pública	10	58,8
Poço	04	23,5
Sem informação	03	17,6
Destino do lixo		
Coleta pública	01	05,9
Queimado	01	05,9
Sem informação	15	88,2
Destino dos dejetos		
Rede de esgoto	01	05,9
Fossa séptica	03	17,6
Fossa negra	03	17,6
Mato	06	35,3
Sem informação	04	23,5
Total	17	100,0

Quanto às características socioeconômicas, 76,5% eram procedentes da zona rural, 64,7% com renda familiar menor que um salário mínimo, 58,8% a origem da água era da rede pública, 35,3% do destino dos dejetos era a céu aberto (mato) (Tabela 4).

Quanto aos responsáveis pelos casos LV, 76,5% eram do sexo feminino e 47,1% tinham primeiro grau incompleto (Tabela 5).

Tabela 5 - Características dos responsáveis dos casos de Leishmaniose Visceral que evoluíram para óbitos, recidiva e falha terapêutica, no período de 2006 a 2011. São Luís - MA.

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	04	23,5
Feminino	13	76,5
Grau de instrução		
Alfabetizado	03	17,6
1º grau incompleto	08	47,1
1º grau completo	01	05,9
2º grau incompleto	01	05,9
Sem informação	04	23,5
Total	17	100,0

Discussão

Uma importante característica da LV é que, quanto maior a incidência da doença, maior o risco para as crianças mais jovens, fato já documentado no Brasil, onde a preferência da doença pela população infantil vem se mantendo ao longo dos anos¹¹⁻¹⁴, concordando com este estudo que mostrou predominância da faixa etária de 1 a 3 anos de idade, tanto nos pacientes em que ocorreram falhas terapêuticas quanto nos óbitos. As recidivas ocorreram na faixa etária de menores de um ano.

O estudo revelou uma letalidade maior do que a encontrada por Machado¹⁵, onde 3% das crianças evoluíram para óbito, e menor ao registrado por Queiroz *et al.*,¹⁶ de 10,2%, em um estudo realizado em Pernambuco. É provável que a alta incidência da doença e de óbito no grupo de menores de cinco anos de idade seja devida à maior suscetibilidade à infecção e à depressão da imunidade observada nesta faixa etária, uma vez que a imunidade duradoura se desenvolve com a idade¹⁶. Outro fator que pode ter contribuído para essa letalidade é que todas as crianças chegaram ao serviço de referência com doença avançada (evolução em torno de 60 a 90 dias, dados não demonstrados).

A literatura aponta o sexo masculino como mais suscetível ao adoecimento^{11,12,17}. Neste estudo, crianças do sexo masculino e feminino foram igualmente afetadas. Ressalta-se que o problema da maior prevalência da doença entre as pessoas do sexo masculino ainda não está totalmente esclarecido, postulando-se a existência de um fator hormonal ligado ao sexo ou à exposição¹⁸.

O grau de escolaridade dos responsáveis pela criança exerce influencia no estado de saúde infantil. No presente estudo foi mais frequente o 1º grau incompleto, o que pode interferir no baixo padrão de renda familiar inferior a um salário mínimo, que está diretamente relacionado com melhor oportunidade de emprego e, por conseguinte, melhor nível salarial.

O Antimonial Pentavalente foi a droga mais utilizada no tratamento das crianças do presente estudo. E continua a ser a droga mais adequada para a utilização em crianças, pois causa efeitos adversos de pouca gravidade, geralmente reversíveis; é muito eficaz¹⁹. Em estudos como o de Gomes²⁰ e de Brustoloni¹⁹ o Antimonial Pentavalente também foi a droga mais utilizada no tratamento das crianças, mesmo aquelas classificadas como pacientes graves.

No Brasil, o aumento da letalidade por LV acontece principalmente devido ao diagnóstico tardio e, conseqüentemente, a existência de pacientes com maior gravidade, que tem levado o Ministério da Saúde à adoção de novas estratégias no tratamento. Entre elas destaca-se a definição de critérios para a caracterização de pacientes graves, nos quais a Anfotericina B deve ser indicada como droga de primeira linha, e o fornecimento da dispendiosa Anfotericina B lipossomal (AmBisome) em situações específicas de falha ou toxicidade ao desoxicolato de anfotericina B, transplantados renais ou pacientes com insuficiência renal²¹. No presente estudo esta medicação foi utilizada somente em caso de falha terapêutica ou gravidade da doença. Entretanto, nem sempre é possível acesso à Anfotericina B ou lipossomal, pois é necessária uma justificativa ao Ministério da Saúde para ser liberada a medicação,

retardando o tratamento mais adequado ao paciente.

Assim como neste estudo, onde o uso de antibiótico foi elevado, Brustoloni¹⁹, em seu estudo, relatou que 80% das crianças estudadas faziam uso de antibioticoterapia, e explica que o uso frequente desta medicação pode ter sido um dos fatores que contribuíram para a baixa letalidade em sua pesquisa, já que a presença de infecção secundária a LV vem sendo associada à evolução insatisfatória. Pneumonia é a infecção mais comumente descrita, e muitas vezes, no entanto, a diferenciação entre o comprometimento pulmonar próprio da doença e a infecção bacteriana secundária é difícil.

O fato de a LV ser caracterizada por febre prolongada, tosse e predisposição a infecção secundária pode levar a um diagnóstico de pneumonia superestimado, retardando assim o diagnóstico.

Observou-se uma elevada frequência de óbitos com presença de icterícia, dispneia, edema e sangramento, evidenciando a importância de um tratamento e diagnóstico precoce, bem como necessitando de campanhas de orientação e prevenção. A LV vem se apresentando como uma doença de evolução rápida, com alterações clínicas e laboratoriais exuberantes em fase precoce da doença. Os profissionais de saúde devem estar atentos a essa característica.

Referências

- Bern C, Joshi AB, Lal Das M, High Tower, GD, Thakun GO, Bista MD. Factors associated with visceral leishmaniasis in Nepa: bed-net use is strongly perspective. *Am J Trop Med Hyg*, 2000; 63: 184-188.
- Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Com Immun, Microb Infec Dis*, 2004; 27:305-318.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília. Ministério da Saúde, 2003.
- Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASV, Monreal MTFD. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2010; 43 (2): 10-13.
- Costa CHN. Present situation and new perspectives for the treatment of Visceral leishmaniasis in the New World. Consulta de expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas. Informe final [on line]. Brasília. Brasil, 2005.
- Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka G, Carneiro-Sampaio MMS. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Pediatr* 2002; 78(2): 120-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. Departamento de Vigilância Epidemiológica. 7ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- Brasil. Ministerio de Salud. Organización Panamericana de La Salud. *Consulta de expertos OPS/OMS sobre leishmaniasis visceral en las Américas*. Brasília, 2005. Informe Final de la Reunión de Expertos OPS/OMS sobre Leishmaniasis Visceral en las Américas. Rio de Janeiro, PANAFTOSA, © 2006.
- Mishra J, Saxena A, Singh S. Chemotherapy of Leishmaniasis: past, present and future. *Curr Med Chem*, 2007; 14: 1153-69.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde (FUNASA). Controle, diagnóstico e tratamento da leishmaniose visceral (calazar): Normas Técnicas. Brasília: Ministério da Saúde; 1999.
- 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.
- Alves JGB. *Calazar*. In: Figueira F, Ferreira OS, Alves JGB. *Pediatria - Instituto Materno infantil de Pernambuco*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1996. p. 320-27.
- Campos Jr D. Características do calazar na criança. Estudo de 75 casos. *Pediatr*, 1995; 71: 261-5.
- Machado LS. *Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes internados com Leishmaniose Visceral no HRAS*. Brasília, 2010. Disponível em: http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Leishmaniose_visceral_perfil.pdf. Acesso em 13 jun. 2011.
- Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *JPed*, 2004; 80 (2): 20-22.

17. Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Sampaio MMC. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *J Ped*, 2002; 78:120-7.
18. Costa HNC, Pereira HF, Araújo MV. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil 1980-1986. *Rev Saúde Pública*, 1990; 24(5): 361-72.
19. Brustoloni YM. *Leishmaniose visceral em crianças no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil: contribuição ao diagnóstico e ao tratamento* [tese de doutorado]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2006.
20. Gomes LMX, Costa WB, Prado PF, Campos MO, Leite MTS. Características clínicas e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil *Rev Bras Epidemiol*, 2009; 12 (4): 35-37.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Vigilância Epidemiológica. *Leishmaniose visceral grave normas e condutas*. Brasília, DF: junho, 2005.