

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

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

Lais dos Santos Pimentel, Teófilo Dorneles Claro dos Santos Silva,
Guilherme Martins Gomes Fontoura, Rodrigo Medeiros de Souza, Jackson Maurício Lopes Costa,
Bianca da Silva Ferreira, Luécya Alves de Carvalho Silva, Aramys Silva Reis

Como citar este artigo:

PIMENTEL, L. S.; SILVA, T. D. C. S.; FONTOURA, G. M. G.; SOUZA, RODRIGO M.; COSTA, J. M. L.; FERREIRA, B. S.; SILVA, L. A. C.; REIS, A. S.; Leishmaniose visceral humana: indicação terapêutica e fatores associados à letalidade em região endêmica do Nordeste brasileiro. Revista Saúde (Sta. Maria). 2022; 48.

Autor correspondente:

Nome: Lais dos Santos Pimentel
E-mail: mailto:lais.pimentel@hotmail.com
Formação: : Médica. Graduada pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Imperatriz, Maranhão, Brasil.

Filiação: Universidade Federal do Maranhão
Endereço: : Av da Universidade, s/n, Universidade Federal do Maranhão, Curso de Medicina, Bairro Dom Afonso Gregory, Imperatriz/MA, Brasil. CEP: 65915-240.

Data de Submissão:
22/02/2022

Data de aceite:
18/07/2022

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



RESUMO:

Objetivo: Investigar a associação entre conduta terapêutica, faixa etária e letalidade por Leishmaniose Visceral Humana (LVH), em região endêmica. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo dos casos autóctones confirmados de LVH em Imperatriz-MA, no período de 2007 a 2016. **Resultados:** O município estudado apresentou letalidade de 8,4%, para a doença, com aumento ao longo dos anos. A maioria dos pacientes (93,9%) usou antimoniatado de N-metil glucamina como medicamento de primeira escolha e 9,9% apresentavam coinfeção por HIV. Identificamos importante inconformidade terapêutica, considerando os protocolos do Ministério da Saúde do Brasil, especialmente em faixas etárias e condições clínicas associadas a maior letalidade por LVH. **Conclusão:** O alto índice de uso inadequado de fármacos específicos para LVH sugere a necessidade de reavaliação da abordagem terapêutica da LVH no município e apontam indícios dessa relação com o aumento da letalidade em grupos específicos.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose Visceral. Taxa de letalidade. Terapêutica. Medicina Tropical.

ABSTRACT:

Objective: Investigate the association between therapeutic conduct, age group and lethality due to human visceral leishmaniasis (LVH), in an endemic region. **Methods:** A descriptive and retrospective study of confirmed autochthonous cases of LVH was carried out in Imperatriz-MA from 2007 to 2016. **Results:** During the study period, the municipality presented an 8.4% lethality for the disease, with an increase over the years. Most patients (93.9%) used N-methyl glucamine antimoniate as the drug of choice and 9.9% had HIV co-infection. Interestingly, we identified an important therapeutic non-conformity, considering the protocols of the Ministry of Health of Brazil, especially in age groups and clinical conditions associated with a higher lethality due LVH. **Conclusion:** The high rate of inappropriate use of specific drugs for LVH, suggests the need to reassess the therapeutic approach to LVH in the city, and point to signs of its relationship with the increase in lethality in specific groups.

KEYWORDS: Leishmaniasis, Visceral. Lethality rate. Therapeutics. Tropical Medicine.

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 Brasil¹. Estima-se que a incidência mundial seja por volta de 400.000 casos/ano², com o número de óbitos oscilando entre 20.000 e 40.000/ano³.

No Brasil, essa protozoonose é causada a partir da infecção por protozoários da espécie *Leishmania infantum* chagasi, através da picada de fêmeas do inseto *Lutzomyia sp longipalpis*⁴. 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^{5,6}. Assim, a importância da LVH reside não apenas na elevada incidência e ampla distribuição geográfica, como 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)⁷.

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 outras unidades federativas. Em 2017, foram confirmados 831 casos, sendo superado apenas por Minas Gerais, com 893 casos. 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, indicando a gravidade da doença na região⁸.

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 intensa⁸. Destaca-se que essa cidade é considerada polo de saúde da região tocantina, por atender à demanda de 43 municípios, e desponta como a segunda economia do Maranhão⁹. 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.

MÉTODO

Estudo realizado na cidade de Imperatriz, localizada no sudoeste do estado do Maranhão. Conforme o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o município possui 1.368,988 km², com população estimada de 259.337 habitantes, em que a maioria vive em área urbana. O clima é tipicamente tropical quente e úmido, com inverno seco; o

bioma é constituído de cerrado e floresta amazônica¹⁰. A pesquisa constituiu-se de 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 de outubro de 1997, do congresso brasileiro. A coleta de dados foi realizada de outubro a dezembro de 2017.

Os dados foram 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.

Procedeu-se à estatística descritiva bivariante para indicadores sociais e clínicos, 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 pelos intervalos de 10 ou 15 anos, e menores de um ano e maiores de 50 anos, de acordo com o perfil etário de susceptibilidade à doença e padronização do método do censo do IBGE 201011. Para avaliar a conformidade entre indicação terapêutica e faixa etária, as idades foram categorizadas em menores de um ano, maiores de 50 anos (faixas etárias com indicação de anfotericina B lipossomal como fármaco de primeira escolha) e de um a 49 (indicação de antimoniato de N-metilglucamina como fármaco de primeira escolha, caso não esteja dentro dos outros critérios clínicos)¹². Os testes Qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher foram utilizados para avaliar associações entre as variáveis, utilizando-se do 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.

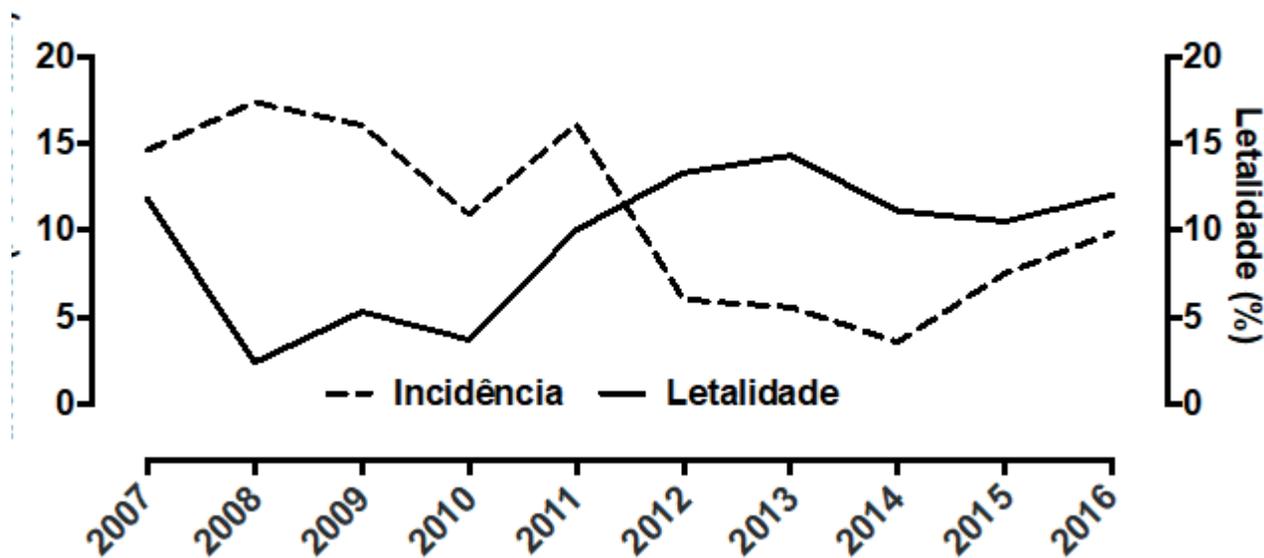
Este estudo seguiu as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Maranhão (Plataforma Brasil: CAAE nº 70875017.0.0000.5087, parecer nº 2.249.354, em 30 de agosto de 2017).

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, Brasil, 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 declínio

da incidência de LVH, de 17,4 para 3,6 casos/100.000 habitantes, com pico isolado no ano de 2011 (16,1 casos/100.000 habitantes). A partir de 2015, a incidência voltou a aumentar, atingindo 9,8 casos/100.000 habitantes, em 2016. Em relação à letalidade, apesar do acentuado declínio de 2007 para 2008 e seguindo tendência oposta a da incidência, a partir de 2008, houve 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).

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



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 nove anos (45,8%). Isoladamente, o percentual de menores de um ano e maiores de 50 anos, faixas etárias associadas ao maior agravamento da doença, foi menor, quando comparados a outras categorias (9,9% e 6,1%, respectivamente). Quanto à etnia, observamos maior morbidade entre pessoas consideradas pardas (72,5%), seguidas por brancas (16,8%) e negras (9,5%). Três pessoas (1,1%) se autodeclararam amarelas. Além disso, a maioria dos indivíduos com LVH (99,6%) declararam residir na zona urbana.

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

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

^aUm caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro "Zona de Residência".

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 forma lipossomal possuíram uso menos expressivo (3,8% e 2,3%, respectivamente). Além disso, verificou-se que 9,9% da população estudada também estava coinfecada pelo HIV.

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

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

^aUm caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro "Fármaco de primeira escolha".

^bUm caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro "Coinfecção por HIV".

Quando avaliada a conformidade entre indicação terapêutica e faixa etária (Tabela 3), verificamos 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 um 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 alta associação entre faixa etária e fármaco indicado ($p < 0,0001$), este fato 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 um a 49 anos. Em adição, não evidenciamos associação entre indicação terapêutica de primeira escolha e infecção por HIV ($p = 0,0820$).

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		P valor
	n	%	n	%	n	%	
Faixa etária							
< 1	18	69,2	5	19,2	3	11,6	< 0,0001
1 - 49	212	96,3	5	2,3	3	1,4	
> 50	15	100,00	-	-	-	-	
Coinfeção por HIV							
Sim	22	84,7	3	11,7	1	3,6	0,0820

Um caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro "Fármaco de primeira escolha".

Apesar de não ter sido evidenciada correlação entre óbito e indicação terapêutica ($p = 0,6185$) (Tabela 4), verificou-se importante associação entre óbito e faixa etária ($p < 0,0001$), com maior número de óbitos entre os maiores de 50 anos (40%), bem como presença de coinfeção por HIV ($p < 0,0001$).

Tabela 4 – Distribuição da ocorrência de óbitos por Leishmaniose Visceral Humana, de acordo com droga inicial, faixa etária e coinfeção por HIV, em Imperatriz – MA, de 2007 a 2016.

	Óbitos				P valor
	Não		Sim		
	n	%	n	%	
Fármaco de primeira escolha^{a,b}					
Antimoniato de N-metil glucamina	221	92,1	19	7,9	0,2996
Desoxicolato de anfotericina B	8	80,0	2	20,0	
Anfotericina B lipossomal	6	100	-	-	
Faixa etária^a (anos)					
< 1	24	92,3	2	7,7	<0,0001
1 - 49	202	93,5	14	6,5	
> 50	9	60,0	6	40,0	
Coinfeção por HIV^{a,c}					
Sim	18	69,2	8	30,8	0,0003
Não	217	94,4	13	5,6	

^aCinco casos não foram contabilizados, por se tratarem de transferência de paciente.

^bUm caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro "Fármaco de primeira escolha".

^cUm caso não foi contabilizado pela falta de informação do parâmetro "Coinfeção por HIV".

DISCUSSÃO

Mesmo com o avanço de políticas públicas direcionadas ao controle da LVH no Brasil, essa doença ainda representa desafio para autoridades e profissionais de saúde, especialmente devido à complexidade do controle e manejo clínico^{13,14}. Nesse contexto, a alta letalidade da doença e indicação terapêutica inadequada tem sido objeto de grande preocupação¹⁵.

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 Nordeste⁸. Entre 2000 e 2009, o município de Imperatriz destacou-se como um dos de maior incidência de LVH do estado⁹. 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 classificado como zona de transmissão intensa⁸. 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 afetadas¹³. Por outro lado, a permanência de modificações antrópicas do ambiente para construção de avenidas e moradias, cultivo de soja e extração de madeira, ao longo dos anos, podem ter contribuído para persistência do município como zona de transmissão intensa, uma vez que favorece a dispersão do vetor e crescimento populacional desordenado⁹. Apesar dos esforços do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral na redução da transmissão e morbimortalidade, há obstáculos que dificultam a plena execução das ações, como a crônica deficiência de insumos, 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^{16,17}. Acrescido a isso, as dificuldades de atuação de um programa que necessita aliar agilidade com alta cobertura devem ser potencializadas nas grandes áreas urbanas¹⁷.

No período avaliado, evidenciamos predomínio da doença entre indivíduos do sexo masculino. Propõe-se 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. Destaca-se, ainda, a atuação não totalmente

esclarecida de fatores genéticos nesse processo. A despeito disso, esse padrão ainda não é consenso, visto que outros estudos têm indicado a inexistência da relação entre sexo e morbidade da infecção^{11,12}.

Também, constatamos maior prevalência da infecção entre crianças menores de nove anos. A baixa maturidade do sistema imunológico nesta faixa etária acarreta maior suscetibilidade à infecção^{13,18,19}, o que poderia justificar esses achados. Além disso, má nutrição, outro fator de risco para imunossupressão, muito frequente entre crianças do Nordeste brasileiro^{6,11}, pode contribuir para maior morbidade nessa faixa etária. Enfatiza-se que a predominância nessa faixa etária ainda reitera o alerta de difusão de transmissão da LVH cada vez maior no ambiente intradomiciliar e peridomicilar¹⁸.

Sugere-se que menor nível socioeconômico entre pessoas negras e pardas predispõe à vulnerabilidade social e, assim, a mais suscetibilidade a doenças como a LVH¹⁹. Entretanto, o expressivo número de indivíduos que se autodeclararam negros ou pardos pode ser, simplesmente, reflexo do perfil étnico da população de Imperatriz-MA.

No período estudado, 99,6% dos pacientes relataram residir na zona urbana. De fato, por volta de 1980, iniciou-se processo de urbanização dos municípios brasileiros, que tem se intensificado ao longo dos anos²⁰. Com isso, ocorreram importantes alterações do meio ambiente, principalmente associadas a movimentos migratórios, ocupação urbana desordenada e deficiência de saneamento básico. Soma-se a isso o fato do principal vetor da doença, o *L. longipalpis*, ter se adaptado 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^{9,21}.

Mesmo com a queda da incidência da LVH na região, houve expressivo aumento da letalidade, o qual foi superior à média nacional nos anos de 2006 a 2009, de 5,8%, e a de São Luís - MA, em 2004 a 2006 (3,7%)⁸. Como evidenciado em outros estudos, isso poderia estar relacionada às estratégias de manejo da doença, como diagnóstico tardio e acometimento de pacientes com comorbidades^{6,16}.

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 fármaco¹². 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^{7,12,22}. Seguindo essa tendência, o fármaco mais utilizado no decorrer do período estudado foi o antimoniato de N-metil glucamina. Apesar de ser sabidamente tóxica, essa droga é a mais utilizada nos países endêmicos, principalmente pelo baixo custo em relação às anfotericinas^{7,22}. Contudo, 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^{7,15,22}.

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 ampliação das indicações desse medicamento como primeira escolha para tratamento de pacientes com LVH, como menores de um ano de idade, coinfeção por HIV, gestantes, comorbidades que comprometem a imunidade, insuficiência cardíaca, escore de gravidade clínico > 4 ou clínico-laboratorial > 6¹², ou seja, pacientes com maior gravidade e risco de óbito por LVH²³. Ademais, demonstramos que somente 11,6% das crianças menores de um ano e nenhum paciente maior de 50 anos fizeram uso de anfotericina B lipossomal como droga de primeira escolha. Ressalta-se que indicação prioritária a menores de um ano somente foi estabelecida em 2013¹² 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 acompanhamento rigoroso do paciente¹², condição difícil de ser assegurada em todas as instituições hospitalares.

Em consonância com esses resultados, verificamos 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 indicada como primeira escolha a anfotericina B lipossomal¹², o que não foi verificado entre os menores de um ano. De fato, já está estabelecido que esta idade, bem como menores de um ano, são consideradas fatores associados ao óbito por LVH^{11,18}, uma vez que o risco aumenta pela imaturidade do sistema imunológico em crianças e pelo declínio do sistema imune nos maiores de 45 anos, pela toxicidade dos fármacos empregados e associação com comorbidade nos adultos¹⁸. 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 localidades¹⁸. 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%⁸. Isso reforça que é, cada vez mais, presente a superposição de áreas de risco para HIV e LVH.

Assim como a condição etária descrita anteriormente, é recomendável que pacientes com LVH coinfectados com HIV iniciem o tratamento com anfotericina B lipossomal, devido a menor toxicidade^{7,12,14}. Contudo, neste estudo, 84,7% dos pacientes com HIV estavam usando antimoniato de N-metil glucamina, fármaco que possui toxicidade muito maior do que a anfotericina B lipossomal, que estava sendo usado somente por 3,6% dos infectados. Adicionalmente, também se verificou potencial 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 jovens²⁴. 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 glucamina¹⁴, o que pode justificar os resultados encontrados.

CONCLUSÃO

O estudo apresenta importante visão clínica e epidemiológica da LVH em Imperatriz-MA, zona de intensa transmissão da doença. Destaca-se a elevada taxa de óbitos na região. Além disso, há forte associação de óbitos grupos específicos de pacientes, como coinfectados com HIV, menores de um ano e maiores de 50 anos.

Constatou-se alto índice de uso inapropriado dos fármacos leishmanicidas, o que sugere a necessidade de reavaliação da abordagem terapêutica da LVH na cidade. Esse uso inapropriado está especialmente evidente nos grupos específicos que tiveram relação com o óbito, contudo, não foi possível afirmar relação causa-efeito entre a inadequação terapêutica e a elevada taxa de óbitos nesses grupos específicos. Para melhor compreender a relação entre esses fatores, são necessários estudos que busquem entender o impacto da não observância dos protocolos terapêuticos do Ministério da Saúde para o tratamento da doença, na evolução do quadro clínico do paciente com LVH. Ademais, 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, buscando reduzir a alta taxa de letalidade da doença na região.

AGRADECIMENTOS: Este trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (Finance Code 001). À equipe da Vigilância Epidemiológica de Imperatriz, pela disponibilização dos dados para realização do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Conti RV, Lane VFM, Montebello L, Pinto Junior VL. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. 2016;53(2):99-104.
2. Zijlstra EE. Visceral leishmaniasis: a forgotten epidemic. Archives of disease in childhood. 2016;101(6):561-7. doi: 10.1136/archdischild-2015-309302.
3. Rodrigues V, Cordeiro-da-Silva A, Laforge M, Silvestre R, Estaquier J. Regulation of immunity during visceral Leishmania infection. Parasites & vectors. 2016;9(1):1-13. doi: 10.1186/s13071-016-1412-x.
4. Werneck GL. Visceral leishmaniasis in Brazil: rationale and concerns related to reservoir control. Revista de saude publica. 2014;48(5):851-855. doi: 10.1590/S0034-8910.2014048005615.
5. Oliveira JMd, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves TP, Fernandes TD, Oshiro ET, et al. Mortalidade por leishma-

niose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43(2):188-193. doi: 10.1590/S0037-86822010000200016.

6. Rodrigues ACM, Melo ACF, Júnior AD, Franco SO, Rondon F, Bevilaqua CM. Epidemiologia da leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2017;37(10):1119-1124. doi: 10.1590/S0100-736X2017001000013.

7. Sundar S, Singh A. Recent developments and future prospects in the treatment of visceral leishmaniasis. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016;3(3-4):98-109. doi: 10.1177/2049936116646063.

8. Ministério da Saúde (BR). Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Leishmaniose Visceral - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil [Internet]. 2017. Datasus; 2017 [citado 2020 nov 01]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>

9. Furtado AS, Nunes FBBdF, Santos AMd, Caldas AdJM. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20(12):3935-3942. doi: 10.1590/1413-812320152012.01672015.

10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da População Residente no Brasil e Unidades da Federação com Data de Referência em 1º de julho de 2020 [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2020 [citado em 2020 nov 13]. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2020/estimativa_dou_2020.pdf

11. Cardim MFM, Vieira CP, Chiaravalloti-Neto F. Spatial and spatiotemporal occurrence of human visceral leishmaniasis in Adamantina, State of São Paulo, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015;48(6):716-723. doi: 10.1590/0037-8682-0213-2015.

12. Ministério da Saúde (BR). Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica - 7. ed. [Internet]. Brasília. Ministério da Saúde; 2017 [citado em 2020 nov 01]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf

13. Luz JGG, Naves DB, Carvalho AGd, Meira GA, Dias JVL, Fontes CJF. Visceral leishmaniasis in a Brazilian endemic area: an overview of occurrence, HIV coinfection and lethality. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;60e12. doi: 10.1590/S1678-9946201860012.

14. Menon SS, Rossi R, Nshimyumukiza L, Zinszer K. Decentralized control of human visceral leishmaniasis in endemic urban areas of Brazil: a literature review. *Tropical medicine and health*. 2016;44(1):1-9. doi: 10.1186/s41182-016-0011-z.

15. Ponte-Sucre A, Gamarro F, Dujardin J-C, Barrett MP, López-Vélez R, García-Hernández R, et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS neglected tropical diseases*.

2017;11(12):e0006052. doi: 10.1371/journal.pntd.0006052.

16. Romero GAS. O controle de leishmaniose visceral no Brasil: transformar é preciso. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(6):eCO010616. doi: 10.1590/0102-311XCO010616.

17. Werneck GL. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo?: *SciELO Public Health*. 2016;32(6):eED010616. doi: 10.1590/0102-311X00ED010616.

18 Ortiz RC, Anversa L. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2015;24(1):97-104. doi: 10.5123/S1679-49742015000100011.

19. Bruhn FRP, Morais M, Bruhn N, Cardoso D, Ferreira F, Rocha C. Human visceral leishmaniasis: factors associated with deaths in Belo Horizonte, Minas Gerais state, Brazil from 2006 to 2013. *Epidemiology & Infection*. 2018;146(5):565-70. doi: 10.1017/S0950268818000109.

20. Zuben APBv, Donalísio MR. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016;32(6):e00087415. doi: 10.1590/0102-311X00087415.

21. Reis LLd, Balieiro AAdS, Fonseca FR, Gonçalves MJF. Changes in the epidemiology of visceral leishmaniasis in Brazil from 2001 to 2014. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017;50(5):638-645. doi: 10.1590/0037-8682-0243-2017.

22. Assis TSMd, Rosa DCP, Teixeira EdM, Cota G, Azeredo-da-Silva ALF, Werneck G, et al. The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017;50(4):478-482. doi: 10.1590/0037-8682-0133-2017.

23. Druzian AF, Souza ASd, Campos DNd, Croda J, Higa Jr MG, Dorval MEC, et al. Risk factors for death from visceral leishmaniasis in an urban area of Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(8):e0003982. doi: 10.1371/journal.pntd.0003982.

24. Coutinho JVSC, Santos FSd, Ribeiro RdSP, Oliveira IBB, Dantas VB, Santos ABFS, et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2017; 50(5):670-674. doi: 10.1590/0037-8682-0193-2017.