

de Albuquerque Santos, Matheus; Calmon Rodrigues, Samuel Lucas; Lindenberg Figueiredo Nascimento, Aécio; Souza Rodrigues, Jamylle; de Oliveira Góes, Marco Aurélio

Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, vol. 8, núm. 4, octubre-diciembre, 2018,
pp. 1-7

Universidade de Santa Cruz do Sul
Santa Cruz do Sul, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570463739007>

Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe

Visceral Leishmaniasis: Clinical-epidemiological characteristics of cases and deaths in the state of Sergipe

Leishmaniasis Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos y muertes en el estado de Sergipe

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11591>

Recebido em: 06/03/2018

Aceito em: 04/09/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Marco Aurélio de Oliveira Góes
maogoes@gmail.com

Avenida Deputado Sílvio Teixeira, 691, apto
503 – Aracaju/SE. CEP: 49025-100

Matheus de Albuquerque Santos,¹ <https://orcid.org/0000-0003-4764-0649>
Samuel Lucas Calmon Rodrigues,¹ <https://orcid.org/0000-0003-1019-6708>
Aécio Lindenberg Figueiredo Nascimento,¹ <https://orcid.org/0000-0002-7119-1890>
Jamylle Souza Rodrigues,¹ <https://orcid.org/0000-0002-0743-398X>
*Marco Aurélio de Oliveira Góes.¹ <https://orcid.org/0000-0003-0953-9320>

¹Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A Leishmaniose Visceral (LV) é uma antropozoonose endêmica em áreas tropicais que vem demonstrando expansão e aumento global da letalidade. Este estudo objetiva caracterizar aspectos clínicos e epidemiológicos da LV, identificando fatores associados ao óbito. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, utilizando-se os dados da base estadual dos casos de LV residentes no estado de Sergipe, notificados entre 2007 e 2016 no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). **Resultados:** Foram notificados 577 casos confirmados de LV, havendo concentração na zona urbana (76,1%), com letalidade geral de 12,3%. Houve predomínio no sexo masculino (69,5%), com maior letalidade. A maior concentração de casos ocorreu na primeira década de vida (38,5%). A letalidade aumentou a cada década a partir dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais. Em ambos os quinquênios (2007 – 2011 e 2012 – 2016), observou-se que o coeficiente de incidência médio (CIM) em menores de 10 anos é semelhante entre os dois sexos e a partir daí apresenta-se sempre maior no sexo masculino. As manifestações relacionadas a maior letalidade foram: hemorragias (30,3%), icterícia (28,1%), infecção (26,4%), edemas (25,1%) e a coinfeção com HIV (26,9%). **Conclusão:** Apesar de ser uma área de transmissão endêmica de LV, tem ocorrido mudanças no padrão epidemiológico com aumento da incidência em faixas da população maior que 40 anos, o que pode refletir no aumento da letalidade. A identificação desse novo cenário e o reconhecimento de sinais de gravidade são muito importantes para seu diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

Descritores: Leishmaniose visceral. Epidemiologia. Mortalidade.

ABSTRACT

Background and Objectives: Visceral Leishmaniasis (VL) is an endemic antropozoonosis in tropical areas that has been showing expansion and global increase in lethality. This work aims to characterize clinical and epidemiological aspects of VL, identifying factors associated with death. **Methods:** This is an observational epidemiological study, using data from the state database of LV cases residing in the state of Sergipe, notified between 2007 and 2016 at the SINAN (Information System for Notifiable Diseases). **Results:** 577 confirmed cases of VL were reported, with concentration in the urban area (76.1%), with a general lethality of 12.3%. There was a predominance of males (69.5%), with higher lethality. The highest concentration of cases occurred in the first decade of life (38.5%). The lethality increased every decade from the age of 40, reaching 39.3% in people 60 years of age or older. In both quinquennia (2007 - 2011 and 2012 - 2016), it was observed

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):428-434. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: SANTOS, Matheus de Albuquerque et al. Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11591>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11591>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

that the mean incidence rate (MIC) in children under 10 years is similar between both sexes and from that point on, it is always higher in males. The manifestations related to higher lethality were: hemorrhages (30.3%), jaundice (28.1%), infection (26.4%), edema (25.1%) and HIV coinfection (26.9%). **Conclusion:** Despite being an endemic transmission area of LV, there have been changes in the epidemiological pattern with an increase in the incidence in the population over 40 years, which may reflect the increase in lethality. The identification of this new scenario and the recognition of signs of gravity are very important for its early diagnosis and timely treatment.

Keywords: *Leishmaniasis, visceral. Epidemiology. Mortality.*

RESUMEN

Justificación y objetivos: La Leishmaniasis Visceral (LV) es una antropozoosis endémica en áreas tropicales que viene demostrando expansión y un aumento global de la letalidad. Este trabajo pretende analizar y caracterizar aspectos clínicos y epidemiológicos de la LV, identificando factores asociados al óbito. **Método:** Se trata de un estudio epidemiológico observacional, utilizando los datos de la base estatal de los casos de LV residentes en el estado de Sergipe, notificados entre 2007 y 2016 en el SINAN (Sistema de Información de Agravios de Notificación). **Resultados:** Se notificaron 577 casos confirmados de LV, habiendo concentración en la zona urbana (76,1%), con letalidad general del 12,3%. Se observó predominio en el sexo masculino (69,5%), con mayor letalidad. La mayor concentración de casos ocurrió en la primera década de vida (38,5%). La mortalidad aumentó cada década a partir de los 40 años, llegando al 39,3% en personas de 60 años o más. En ambos quinquenios (2007 - 2011 y 2012 - 2016), se observó que el coeficiente de incidencia medio (CIM) en menores de 10 años es similar entre los dos sexos ya partir de ahí se presenta siempre mayor en el sexo masculino. Las manifestaciones relacionadas con la mayor letalidad fueron: hemorragias (30,3%), ictericia (28,1%), infección (26,4%), edemas (25,1%) y coinfección con VIH (26,9%). **Conclusión:** Aunque de ser un área de transmisión endémica de LV, se han producido cambios en el patrón epidemiológico con aumento de la incidencia en franjas de la población mayor a 40 años, lo que puede reflejar en el aumento de la letalidad. La identificación de este nuevo escenario y el reconocimiento de señales de gravedad son muy importantes para su diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

Palabras Clave: *Leishmaniasis visceral. Epidemiología. Mortalidad.*

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma antropozoonose endêmica em áreas tropicais, tendo como vetor, no Brasil, flebotomíos do gênero *Lutzomyia*. Trata-se de uma doença infecciosa potencialmente fatal, considerada pela OMS como uma prioridade dentre as doenças tropicais, principalmente devido ao aumento da incidência e das áreas de transmissão. Classificada como uma doença negligenciada, a LV atinge principalmente populações de baixa renda de países em desenvolvimento, sendo endêmica em 75 países.^{1,2}

Seis países (Bangladesh, Brasil, Etiópia; Índia, Nepal e Sudão) concentram 90% dos casos de LV no mundo. Nas Américas, os casos humanos de LV estão presentes em 12 países, cerca de 14% dos casos mundiais são relatados no Brasil. Desta forma, o Brasil, assim como a Argentina e Paraguai são classificados como países com transmissão em expansão.^{1,3}

No Brasil, embora seja uma doença que teve seu início nas áreas rurais, principalmente do Nordeste, a partir da década de 80, tem se expandido e experimentando uma mudança epidemiológica importante, passando em algumas regiões a ter um caráter essencialmente urbano e periurbano. Colaboram com essa mudança, as alterações ambientais e climáticas, ruptura das ações de controle, ocupação desordenada do espaço urbano, adaptação vetorial, aumento da população de idosos e imunodeprimidos, como os infectados pelo HIV.^{3,4}

Além da expansão da LV, tem sido observada tendência ao aumento da letalidade de forma global. Diversos fatores podem estar envolvidos no óbito por LV, desde questões individuais como estado imunológico do paciente, como também aspectos socioculturais e acesso oportuno ao diagnóstico e tratamento. Estudo recente analisando dados do *Global Burden of Disease*

Study 2016 (GBD) indica que enquanto as taxas padronizadas por idade de DALY (*disability-adjusted life-years*) tem apresentado queda para o conjunto das doenças negligenciadas, isso não tem ocorrido quando avaliada dengue, leishmaniose visceral e tricuríase, que aumentaram substancialmente. Além disso, as taxas de DALY padronizadas por idade diminuíram para a maioria dos estados brasileiros, aumentando apenas nos estados do Amapá, Ceará, Rio Grande do Norte e Sergipe.^{2,3,4}

No estado de Sergipe, a LV ocorrido de forma endêmica e tem sido descrito aumento da letalidade. Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é caracterizar aspectos clínicos e epidemiológicos da LV, identificando fatores associados ao óbito no período de 2007 a 2016 no estado de Sergipe.⁴

MÉTODOS

O estudo foi realizado no estado de Sergipe, localizado na costa do Nordeste do Brasil. O estado está subdividido em 7 regionais de saúde e possui 75 municípios, sendo a cidade de Aracaju a sua capital. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sua população estimada em 2017 é de 2.287.116 habitantes e uma área de 21.910.354km², equivalente a 0,26% do território nacional. Seu IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) é de 0,665, ocupando a 18^a posição no país.⁵

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, com base em dados secundários registrados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), no banco de dados da Diretoria de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe.

Foram analisados os casos autóctones confirmados de Leishmaniose Visceral ocorridos no estado de Sergipe,

de 2007 a 2016. Os dados populacionais foram obtidos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), com base nas estimativas populacionais para os anos intercensitários.

Foram analisadas tanto as variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça, regional de saúde de residência, zona de residência) como as clínico-epidemiológicas (tipo de unidade de saúde, tempo entre início de sintomas e diagnóstico, sinais e sintomas, coinfeção com o HIV, métodos diagnósticos, critério de confirmação diagnóstica, drogas utilizadas no tratamento e desfecho clínico).

As informações foram extraídas do banco de dados do SINAN da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, com a utilização do aplicativo TABWIN (DATASUS), sendo exportado para a confecção do banco no programa Microsoft Office Excel, sendo realizada a exploração descritiva dos dados. Para a análise das incidências por faixa etária e sexo, foi calculado o Coeficiente de Incidência Médio para cada quinquênio, 2007 – 2011 e 2012 – 2016, considerando para o cálculo a média dos casos ocorridos no período sob a população para cada faixa etária do ano central de cada quinquênio, ou seja, as populações estimadas do IBGE de 2009 e 2014, respectivamente. A análise estatística foi realizada com a utilização do software livre BioEstat. Resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de $p < 0,05$, considerando o intervalo de confiança de 95%.

O estudo utilizou dados secundários após autorização da Diretoria de Vigilância em Saúde do estado de Sergipe, observando as recomendações da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos.

RESULTADOS

Durante o período estudado (2007-2016), foram notificados 577 casos confirmados de LV em residentes no estado de Sergipe, havendo uma concentração na zona urbana (76,1%). Desses, 71 evoluíram para óbitos, indicando uma letalidade de 12,3%.

Na tabela 1 estão descritas as principais características demográficas relacionadas aos óbitos e casos de Leishmaniose visceral. Houve predomínio dos casos no sexo masculino (69,5%), no qual houve uma maior letalidade (13,0%). A maior concentração de casos ocorreu na primeira década de vida (38,5%), onde a letalidade foi significativamente menor. A letalidade aumentou a cada década, sendo significativamente maior acima dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais. Ocorreram casos em todas as regionais de saúde do estado, afetando 57 (76%) dos 75 municípios. Houve uma concentração de 58,4% dos casos na regional de Aracaju, que tem como sede a capital do estado que responde por 45,6% do total casos.

Tabela 1. Características sociodemográficas de óbitos e casos de Leishmaniose Visceral (LV) em Sergipe, 2007 a 2016.

Variável	N de casos N	Nº óbitos N	Letalidade %	Letalidade %	RR (IC 95%)
Sexo					
Masculino	401	69,5%	52	13,0%	1,2(0,73 – 1,9)
Feminino	176	30,5%	19	10,8%	0,83 (0,51 – 1,37)
Faixa Etária					
0 - 9 anos	222	38,5%	11	5,0%	0,29 (0,16 – 0,55) *
10 a 19 anos	74	12,8%	5	6,8%	0,51 (0,21 – 1,24)
20 - 29 anos	68	11,8%	7	10,3%	0,81(0,39 – 1,69)
30 - 39 anos	74	12,8%	11	14,9%	1,25 (0,69 – 2,26)
40 - 49 anos	62	10,7%	14	22,6%	2,03 (1,2 – 3,42)*
50 - 59 anos	49	8,5%	12	24,5%	2,19 (1,27 – 3,79)*
60 ou mais	28	4,9%	11	39,3%	3,59 (2,14 – 6,04)*
Raça					
Branca	68	11,8%	8	11,8%	0,95 (0,48 – 1,90)
Parda	421	73,0%	52	12,4%	1,01 (0,62 – 1,66)
Preta	43	7,5%	6	14,0%	1,15 (0,53 – 2,49)
Ignorado	45	7,8%	5	11,1%	0,90 (0,38 – 2,11)
Zona de Residência					
Rural	138	23,9%	12	8,7%	0,65 (0,36 – 1,17)
Urbana	439	76,1%	59	13,4%	1,22(0,86 – 2,79)
Regional de Saúde					
Aracaju	337	58,4%	38	11,3%	0,82 (0,53 – 1,27)
Estância	60	10,4%	7	11,7%	0,94(0,45 – 1,96)
Glória	44	7,6%	4	9,1%	0,72(0,28 – 1,89)
Itabaiana	20	3,5%	5	25,0%	2,11 (0,96 – 4,66)
Lagarto	17	2,9%	1	5,9%	0,47(0,07 – 3,19)
Propriá	33	5,7%	7	21,2%	1,80 (0,90 – 3,62)
Socorro	66	11,4%	9	13,6%	1,12 (0,59 – 2,15)
Casos de LV	577	100,0%	71	12,3%	

* p valor < 0,05

O Coeficiente de Incidência Média (CIM) foi de 3 casos por 100 mil habitantes para o primeiro quinquênio (2007 – 2010) e de 2,5 casos por 100 mil habitantes para o segundo período avaliado (2012 – 2106). Na tabela 2 é realizada a análise do coeficiente de incidência médio (CIM) de LV por sexo e faixa etária para os dois quinquênios analisados. Em ambos se observam que o CIM em menores de 10 anos é semelhante entre os dois sexos e, a partir desta idade, revela-se maior no sexo masculino. No primeiro quinquênio (2007 – 2011), verifica-se que o maior CIM ocorre em crianças até 9 anos (6,4 casos/100.000 habitantes), havendo uma diminuição nas demais faixas etárias em ambos os sexos. No segundo quinquênio (2012 – 2016), apesar do maior CIM geral ocorrer em menores de 10 anos (5,0 casos/100.000 hab), constata-se que o sexo masculino após uma inicial queda entre 10 – 19 anos, volta a aumentar progressivamente, apresentando um CIM de 5,3 casos/100.000 hab entre 40 – 49 anos e de 6,0 casos/100.000 hab entre 50 – 59 anos.

O diagnóstico de LV foi realizado na rede hospitalar em 90,6% dos casos notificados e os demais em Unidades Básicas de Saúde. O critério de confirmação foi

laboratorial em 536 (92,9%) dos casos. Entre os exames laboratoriais, a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) foi realizada em 468 pacientes, com uma positividade de 84,2%. Os outros métodos realizados foram o teste rápido rK39 e a pesquisa parasitológica (em aspirado de medula óssea), com positividades de 83,4% e 69,2%, respectivamente (Tabela 3). O diagnóstico em 41 casos (7,1%) foi baseado em critérios clínicos e epidemiológicos.

Na maioria dos casos de LV estudados (66,4%), o tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico foi de até 30 dias. As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (96,0%); esplenomegalia (90,6%); hepatomegalia (81,2%); fraqueza (85,3%) e emagrecimento (80,4%). Algumas manifestações estiveram significativamente relacionadas a maior letalidade, como a presença de hemorragias (30,3%), icterícia (28,1%), infecção (26,4%) e edemas (25,1%). A coinfecção com HIV ocorreu em 4,5% dos casos, aumentando de forma significativa a letalidade (26,9%) em relação aos demais (11,6%) (Tabela 4).

A droga inicialmente utilizada em 56,7% foi o antimoniato pentavalente n-metil glucamina, seguida pela anfotericina B desoxicolato (26,0%) e anfotericina B lipossomal (14,9%).

Tabela 2. Coeficiente de incidência média (por 100 mil habitantes) por sexo e faixa etária e razão entre sexo masculino e feminino (M/F), em 2007 – 2011 e 2012 – 2016.

Faixa Etária	2007 – 2011				2012 – 2016			
	Masculino	Feminino	Geral	M/F	Masculino	Feminino	Geral	M/F
0 - 9 anos	6,4	6,3	6,4	1,0	5,0	4,9	5,0	1,0
10 - 19 anos	4,0	0,9	2,4	4,6	1,8	0,9	1,3	2,1
20 - 29 anos	2,9	1,0	2,0	2,8	2,4	0,6	1,5	4,1
30 - 39 anos	4,3	1,2	2,7	3,7	3,1	0,6	1,9	4,8
40 - 49 anos	3,7	0,3	1,9	11,1	5,3	0,7	2,9	7,5
50 - 59 anos	4,3	0,5	2,3	8,5	6,0	1,0	3,4	6,0
60 ou mais	2,1	0,6	1,3	3,4	3,3	0,4	1,5	8,0
Geral	4,2	1,9	3,0	2,2	3,6	1,4	2,5	2,6

Tabela 3. Distribuição dos resultados dos exames laboratoriais nos casos com diagnóstico laboratorial de Leishmaniose Visceral (LV) em Sergipe, 2007 a 2016.

Resultado	RIFI		rK39		Parasitológico	
	N	%	N	%	N	%
Negativo	74	15,8	60	16,6	52	30,8
Positivo	394	84,2	301	83,4	117	69,2
Total realizado	468	100,0	361	100,0	169	100,0

RIFI = Reação de Imunofluorescência indireta; rK39 = teste rápido qualitativo para detecção de anticorpos antileishmania que utiliza a proteína recombinante K39.

Tabela 4. Características clínicas de óbitos e casos de Leishmaniose Visceral (LV) em Sergipe, 2007 a 2016.

Variáveis	Casos de LV N	Óbitos N	Letalidade N	RR (IC 95%)
				%
Intervalo entre início de sintomas e diagnóstico				
até 60 dias	383	66,4%	49	12,8% 1,13 (0,70 – 1,81)
61 - 90 dias	88	15,3%	6	6,8% 0,51 (0,23 – 1,15)
> 91 dias	106	18,4%	16	15,1% 1,29 (0,77 – 2,16)
Sinais e Sintomas				
Tosse/diarreia	367	63,6%	52	14,2% 1,57 (0,95 – 2,57)

Palidez	460	79,7%	61	13,3%	1,55 (0,82 – 2,93)
Esplenomegalia	523	90,6%	68	13,0%	2,34 (0,76 – 7,19)
Infecção	148	25,6%	39	26,4%	3,53 (2,30 – 5,42)*
Hemorragias	109	18,9%	33	30,3%	3,73 (2,46 – 5,66)*
Hepatomegalia	469	81,3%	55	11,7%	0,79 (0,47 – 1,33)
Icterícia	121	21,0%	34	28,1%	3,46 (2,27 – 5,27)*
Febre	554	96,0%	70	12,6%	2,19 (0,42 – 20,01)
Fraqueza	492	85,3%	62	12,6%	1,19 (0,62 – 2,30)
Emagrecimento	464	80,4%	64	13,8%	2,23 (1,05 – 4,73)*
Edema	175	30,3%	44	25,1%	3,74 (2,40 – 5,84)*
Coinfecção HIV					
Sim	26	4,5%	7	26,9%	2,32 (1,18 – 4,55)*
Não	551	95,5%	64	11,6%	0,43 (0,22 – 0,85)*
Droga utilizada					
Anf. B desoxicolato	150	26,0%	26	17,3%	1,64 (1,05 – 2,57)
Anfotericina lipossomal	86	14,9%	15	17,4%	1,53 (0,91 – 2,58)
Aantimonato pentavalente	327	56,7%	16	4,9%	0,22 (0,13 – 0,38)*
Não utilizado	14	2,4%	14	100,0%	
Casos de LV	577	100,0%	71	12,3%	

* *p* valor < 0,05

DISCUSSÃO

A Leishmaniose visceral é endêmica no estado de Sergipe, onde tem sido registrado casos desde 1936, quando Evandro Chagas descreveu, em Aracaju, o primeiro paciente vivo com diagnóstico da enfermidade no Brasil. Na década estudada (2007 – 2016), o estado apresentou uma média anual de 57,7 casos, superior à média da década anterior, 43,3 casos/ano. Apesar dos dados demonstrarem a concentração da LV na área metropolitana (Regional de Aracaju), ocorreram casos em 75% dos municípios sergipanos, distribuídos por todas as regiões do estado, do litoral ao sertão.^{6,7}

O predomínio do sexo masculino encontrado no estudo tem sido verificado de forma homogênea por diversos autores, fato que tem sendo atribuído tanto a fatores hormonais quanto a maior exposição dos homens em ambientes periurbanos e rurais. Na faixa etária pediátrica essa desproporcionalidade entre os sexos não é observada. O padrão observado de concentração de casos nas faixas pediátrica, como o verificado em Sergipe, apesar de clássico em áreas endêmicas não tem sido mais encontrado em outros estudos, onde adultos jovens têm sido mais acometidos. Características locais de transmissão podem influenciar de forma significativa o acometimento maior de determinado grupo etário.⁸

Ao comparar o período 2007 – 2011 com o período de 2012 – 2016, evidenciam-se algumas diferenças quanto a distribuição da incidência nos diferentes grupos etários, verificando-se que, apesar da manutenção da alta incidência em pessoas até 9 anos, no segundo quinquênio destaca-se outro pico de incidência entre 40 e 59 anos, superando o CIM de LV em crianças. Isso pode indicar a ocorrências de mudanças no padrão de transmissão dessa endemia na localidade estudada.⁸

A LV apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, desde formas assintomáticas (sorologia positiva sem manifestações clínicas) até a forma clássica,

com a presença de hepatoesplenomegalia febril, emagrecimento, pancitopenia e hipergamaglobulinemia, além de importante queda do estado geral. As manifestações clínicas mais frequentes relatadas foram: febre (96%), esplenomegalia (90,6%), fraqueza (85,3%) e hepatomegalia (81,3%), sintomas estes mais verificados na literatura. Fatores ligados ao hospedeiro e tempo de diagnóstico podem levar a variações na frequência da sintomatologia.^{7,9}

A coinfecção Leishmania-HIV tem apresentado grandes variações nas diversas casuísticas publicadas, chegando as maiores taxas em alguns países europeus, como Espanha (85%) e Itália (68,9%). Nesse estudo, a coinfecção Leishmania-HIV esteve presente em 4,5% dos casos. Estudos no Brasil tem apresentado variações nas taxas dessa coinfecção, encontrando taxas mais baixas em Tocantins (2,1%), Codó (maranhão - 3%) e Fortaleza (6,6%). O encontro das duas endemias no território tem sido o fator mais importante na determinação das taxas de coinfecção.¹⁰⁻¹²

A infecção pelo HIV tem sido relacionada, em algumas regiões, com o aparecimento ou aumento de casos de LV, pois além de elevar o risco de adoecimento, tem sido associada a significativo aumento da letalidade, como verificado nesse estudo, onde a letalidade nos casos de coinfecção *Leishmania*-HIV foi de 26,9% (*p* < 0,05). Nesses pacientes a sintomatologia e evolução pode variar dependendo do nível de CD4. A relevância desse fator prognóstico provavelmente advém da indução da replicação de Leishmania pelo HIV, além do fato de ambas induzirem a mudança da resposta Th1 para Th2. Pode-se dizer que, em associação, elas modulam reciprocamente suas patogêneses. Além do HIV, estudos mostram também que há importante associação entre LV e infecções bacterianas, podendo seus sinais e sintomas confundirem o diagnóstico inicial.^{2,7,9,14}

A associação de métodos de diagnóstico pode ser necessária, pois apesar da alta sensibilidade dos méto-

dos sorológicos, alguns casos de LV tem seu diagnóstico baseado em achados clínicos e laboratoriais inespecíficos (pancitopenia, hipoproteinemia, inversão albumina/globulina). O diagnóstico de 9,4% dos casos foi baseado nos achados clínicos. O exame parasitológico foi realizado em apenas 29,3% dos casos, com uma positividade de 69,2%. A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) foi o exame mais empregado (81,1%), com a positividade de 84,2%. Esta tem sido a reação sorológica mais utilizada para o diagnóstico da LV no Brasil, com uma sensibilidade que varia de 55 a 96%, e especificidade de 70 a 98%. São consideradas amostras positivas aquelas com titulação a partir de 1:80. O teste rápido (rK39), que utiliza antígeno de leishmanias, além de ser um teste não invasivo, tem demonstrado boa sensibilidade (93%) e especificidade (97%). Neste estudo, o teste rK39 foi realizado em 62,6% dos casos, com uma positividade de 83,4%.^{15,16}

Os óbitos por LV tem sido uma preocupação em diversas regiões do mundo. No Brasil, estudo recente, aponta que as taxas de mortalidade e letalidade por LV apresentaram um aumento significativo no Brasil no período de 2000 a 2011, com diferentes padrões entre regiões. No estudo, a letalidade encontrada em Sergipe (12,3%) foi superior à média nacional (8,1%) e a encontrada na região nordeste (7,9%). Entre os fatores socio-demográficos analisados, apenas a faixa etária interferiu de forma significativa na evolução para o óbito, havendo aumento gradativo da letalidade a cada década, sendo significativamente maior a partir dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais. O avanço na idade confere maior risco de mortalidade por muitas razões, sendo uma das principais a associação com doenças crônicas e demora no diagnóstico. Apesar das variações da letalidade quando avaliado o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da LV, chegando a 15,1% nos casos diagnosticados com mais de 90 dias, não houve diferença significativa entre os grupos.^{4,13,17,18}

Algumas características clínicas foram fortemente associadas a uma maior letalidade, como a presença de hemorragias (30,3%), icterícia (28,1%), infecção associada (26,4%) e edema (25,1%). Em recente meta-análise, essas manifestações têm sido identificadas como importantes preditores de evolução fatal da LV. A presença de icterícia associa-se a desordens da coagulação sanguínea (trombocitopenia) e sugerem disfunção hepática, podendo levar a importantes episódios hemorrágicos. Desta forma, a detecção de sangramento no momento do diagnóstico ou durante o curso do tratamento é crucial na identificação da gravidade.^{13,14}

Os antimoniato pentavalentes ainda têm sido a droga mais utilizada no mundo para o tratamento da LV, mas diversos protocolos têm considerado a anfotericina lipossomal como droga de escolha, pelo seu maior poder leishmanicida e menor toxicidade. O antimoniato pentavalente foi utilizado em 56,7% dos casos, entre os quais a letalidade foi de 4,6%. A letalidade foi maior nos pacientes que utilizaram as formulações convencionais (desoxicolato) e lipossomal (cerca de 17%). Corroborando com os dados evidenciados, o Brasil adota o antimoniato

pentavalente como primeira linha devido ao custo menor e a anfotericina é reservada para as formas graves, às quais já apresentam maior risco de óbito. O tratamento segue as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil que recomendam o antimônio pentavalente (SbV) como terapia de primeira linha. O desoxicolato de anfotericina B é recomendado como medicamento de segunda linha, enquanto a formulação lipossomal da anfotericina B (L-AmB) está restrita a algumas condições especiais (por exemplo, crianças <1 ano e idosos) e ao tratamento de pacientes que estão contra-indicados ou não respondem aos tratamentos de primeira e segunda linha. Pelo caráter observacional desse estudo não é possível fazer inferência sobre a influência da opção terapêutica e letalidade. Diversos autores defendem que apesar do maior custo, a superioridade da anfotericina lipossomal em eficácia, segurança e tempo no tratamento justifique a sua utilização como tratamento de primeira linha.^{16,18,19}

Uma importante limitação do estudo é a utilização de dados secundários, provenientes das fichas de notificação, que apresentam variação na qualidade de preenchimento e limitação nas possibilidades de variáveis a serem exploradas.

Os resultados deste estudo evidenciam além de alterações no perfil dos pacientes acometidos, que a elevada letalidade da leishmaniose se constitui em um desafio para o estado. O reconhecimento oportuno das manifestações clínicas clássicas (hepatosplenomegalia febril), bem como das que estão relacionados à pior prognóstico, são determinantes para este melhorar estes resultados, juntamente com a ampliação do acesso e da propícia utilização aos métodos imunológicos e parasitológicos. De igual modo, a terapêutica empregada no Brasil, a qual difere de outros países, também exerce influência na evolução desta doença, que não ficou demonstrada neste estudo devido a utilização da anfotericina lipossomal ser dedicada aos casos mais graves. Além da atenção aos casos humanos, para o efetivo controle da LV são fundamentais as intervenções de prevenção devem englobar o combate ao vetor, a redução da infecção nos cães e a propagação do conhecimento acerca da leishmaniose visceral para população, principalmente nos novos cenários de transmissão.

REFERÊNCIAS

- WHO. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance. *Weekly Epidemiol Rec* 2017 [citado 2018 fev 10]; 92(38):557-65. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf;jsessionid=8F596946C86DF4F94BEB609F3E8E3BB6?sequence=1>
- Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990–2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jun 4;12(6):e0006559. doi: 10.1371/journal.pntd.0006559
- PAHO. Epidemiological Report of the Americas: Leishmaniasis. Leishmaniasis Report 2017. [acesso em 2018 jan. 5] Disponível

- em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34112>
- 4. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Jr NA, et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One* 2014;9(4):e93770. doi: 10.1371/journal.pone.0093770
 - 5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística(BR). Censo Demográfico [Internet]. Brasília: IBGE; 2018. [acesso em 2018 jul 06]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama>
 - 6. Chagas E, Cunha AM, Ferreira LC, et al. Leishmaniose Visceral Americana: (Relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1938; 33 (1):89-229. doi: 10.1590/S0074-02761938000100010
 - 7. Góes MAO, Melo CM, Jeraldo VLS. 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. doi: 10.1590/S1415-790X2012000200007
 - 8. Barbosa IR, Costa ICC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Sciencia Medica* 2013;23(1):5-11. <http://doi:10.15448/1980-6108.2013.1.12970>
 - 9. Georgiadou SP, Stefanou A, Spanakos G. Current clinical, laboratory and treatment outcome characteristics of visceral leishmaniasis: results from a 7-year retrospective study in Greece. *Int J Infect Dis* 2015;34:46-50. doi: 10.1016/j.ijid.2015.02.021
 - 10. Távora LGF, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *The Braz J Infect Dis* 2015;19(6):651-656. doi: 10.1016/j.bjid.2015.07.004
 - 11. Abdalmaula GH, Barbadoro P, Marigliano A, et al. Human visceral leishmaniasis: A picture from Italy. *J Infect Public Health* 2013;6(6):465-472. doi: 10.1016/j.jiph.2013.03.004
 - 12. Albuquerque LCP, Mendonça IR, Cardoso PN, et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47(1):38-46. doi: 10.1590/0037-8682-0180-2013
 - 13. Coura-Vital W, Araujo VEM, Reis IA, et al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014;8(12):e3374. doi: 10.1371/journal.pntd.0003374
 - 14. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BWL, Silva ES, et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013;7(4):e2182. doi: 10.1371/journal.pntd.0002182
 - 15. Tlamecani Z. Visceral Leishmaniasis: an update of laboratory diagnosis. *Asian Pac J Trop Dis* 2016;6(7):505-508. doi: 10.1016/S2222-1808(16)61077-0
 - 16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 1. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. [acesso em 2018 jan. 7] Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf
 - 17. Araújo VEM, Moraes MHF, Reis IA, et al. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2012;6(2):e1511. doi: 10.1371/journal.pntd.0001511
 - 18. Leite AI, Araújo LB. Leishmaniose Visceral: Aspectos Epidemiológicos Relacionados Aos Mortos em Mossoró-RN. *Rev Patol Trop* 2013;42(3):301-308. doi: 10.5216/rpt.v42i3.26928
 - 19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. [acesso em 2018 jan. 7]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceal_reducao_letalidade.pdf
 - 20. Morizot G, Jouffroy R, Faye A, et al. Antimony o cure visceral leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B. *PLoS Neglected Trop Dis* 2016;10(1):e0004304. doi: 10.1371/journal.pntd.0004304
 - 21. Mistro S, Rodrigues M, Rosa L, et al. Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. *Tropical Medicine & International Health* 2016; 21(6):692-693. doi: 10.1111/tmi.12697