

AGRAVAMENTO DA LEUCOPENIA E MORTE SÚBITA DURANTE O TRATAMENTO DE CALAZAR

Leucopenia aggravation and sudden death during the Calazar treatment

AYUB, Munir Akar *

MORETTI, Adriana Estevan **

MOZETIC, Valeria **

KOIFFMAN, Ester ***

SILVEIRA, Karin Fátima ***

MARTINS, Maria Silvia Vaz ***

AYUB, M.A. ET AL. Agravamento da Leucopenia e morte súbita durante o tratamento do Calazar. Arq. med. ABC, 15(2):19-21, 1992

Resumo: O Calazar é uma doença endêmica no Brasil, principalmente nos estados do nordeste. Eventualmente podem aparecer casos em estados como São Paulo, apresentando-se como formas clínicas não usuais.

Neste trabalho analisou-se retrospectivamente quatro casos confirmados que foram internados no Hospital Municipal de Santo André. Analisaram-se aspectos da apresentação clínica e terapêutica. Avaliaram-se os efeitos colaterais do N-Metil Glucamina (Glucantime®), como piora da leucopenia e até a possibilidade de morte súbita.

Unitermos: Calazar, Leucopenia, Antimonial pentavalente

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral é uma protozoonose encontrada nas regiões tropicais subtropicais do mundo. Na Índia é conhecida como Kala-Azar (Febre Negra) ou Febre Dum-Dum. No Brasil, o primeiro caso foi descrito em 1913, em Boa Esperança (MT) (2).

O agente etiológico do Calazar é um protozoário da família *TRYPANOSOMATIDAE*, a *LEISHMANIA DONOVANI*. Seu ciclo reprodutivo é conhecido e facilmente encontrado na bibliografia básica (1,7).

É uma moléstia de incidência basicamente rural. Do total de casos encontrados na América, 98% ocorreram no Brasil, e destes, 84% no estado do Ceará (1,2).

Tem período de incubação variável, na maioria dos casos na faixa de 3 a 6 meses. No início apresenta sintomas inespecíficos, o que dificulta o diagnóstico (1).

No período de estado encontramos os sintomas e sinais sugestivos da doença, destacando-se: febre irregular, emagrecimento, hepatomegalia, grande esplenomegalia, astenia, alopecia, mialgias, sangramentos, etc. (7).

Dentre as complicações mais comuns estão as pneumonias e broncopneumonias, otites, disenterias, amigdalites, etc. (4). As hemorragias podem ser profusas. O óbito não é infrequente.

O diagnóstico é feito pelo encontro do parasita em tecidos ricos em histiócitos, como medula óssea, fígado e baço. A cultura em meios especiais como NNN, Rugai,

Bonacei ou Packehanian são recomendados para o isolamento do parasita.

Dentre as provas diagnósticas observamos: queda da taxa de albumina sérica, elevação de gamaglobulina, anemia, intensa leucopenia com neutropenia e eosinopenia, às vezes plaquetopenia.

São utilizados também para o diagnóstico as provas imunológicas. A reação de fixação de complemento monitora a cura, o teste do látex, a imunofluorescência indireta com títulos maiores de 1/32 e a prova de Hemaglutinação em títulos maiores que 1/16, são indicativos da doença (1,7).

Além do tratamento específico é importante a correção das manifestações clínicas como anemia, sangramento, desnutrição, etc., uma vez que colaboraram para o desenvolvimento de complicações ou são fatores coadjuvantes ao óbito.

Os medicamentos utilizados na Calazar são: o Antimoniato de N-Metil glucamina (Glucantime®), a Pentamidina, a Anfotericina B e o Alupurinol. Ainda são controversos a eficácia, a dose a ser utilizada e o tempo necessário para boa evolução da cura ou tratamento (5).

Com boa resposta à terapêutica, há regressão dos sintomas e sinais clínicos, além da normalização das alterações hematológicas (1).

Recentemente trabalhos associam a *Leishmaniose Visceral* com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, mas até este momento, a Organização Mundial de Saúde não relacionou o Calazar como doença oportunística (3).

A profilaxia é muito difícil e complexa, devendo atuar nos reservatórios naturais (canídeos), vetores e meio ambiente.

* Professor da Disciplina de Moléstias Infecciosas da FUABC

** Residentes do 1º ano Clínica Médica da FUABC

*** Acadêmicas do 6º ano da FUABC

2. CASUÍSTICA

Foram examinados retrospectivamente os prontuários de quatro pacientes internados no Hospital Municipal de Santo André, com diagnóstico definitivo de Leishmaniose Visceral (Calazar), por punção medular.

Todos os pacientes eram adultos (21,29,42 e 53 anos) e provenientes de zonas endêmicas (Bahia - 2, Minas Gerais - 1 e Piauí - 1), onde, provavelmente, contrairam a infecção. Por ocasião da internação, apresentavam como queixa principal sintomas e sinais de infecção bacteriana secundária (abscesso perinefrético e dentário, pneumonia e diarreia infecciosa). A hipótese diagnóstica de Leishmaniose Visceral foi levantada na evolução do tratamento dessas infecções e pelo encontro de sinais físicos (hepato e esplenomegalia) e laboratoriais (anemia e leucopenia) que corroboravam essa hipótese. O emagrecimento importante foi queixa unânime de todos os doentes.

Além do quadro hematológico de anemia e leucopenia que todos os pacientes apresentavam, três deles possuíam plaquetopenia.

O diagnóstico específico foi feito através de punção esternal com o encontro dos parasitas no material medular. O método mielograma foi classificado como Hiper-celular (2), Hipocelular (1) e normocelular (1).

O teste para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida foi negativo em três deles e não foi realizado em um paciente.

Todos foram tratados com N-Metil Glucamina (Glucantime[®]) na dose de 60 mg/kg/dia por 15 dias. Dois pacientes completaram o tratamento e receberam alta regressão do fígado, baço, dos sintomas clínicos e com normalização do quadro hematológico. Dois pacientes evoluíram para óbito inexplicavelmente, durante a primeira semana de tratamento.

3. DISCUSSÃO:

Trabalhos anteriores mostram que em áreas onde o Calazar não é endêmico, a principal causa para a procura

do serviço médico são as complicações infecciosas secundárias, freqüentes nestes indivíduos (4).

Nosso estudo confirma esses dados, já que o Estado de São Paulo não possui casos autóctones.

Recentes publicações tentam explicar a morte súbita que alguns desses indivíduos apresentam por ocasião do tratamento com Glucantime[®] como uma forma de toxicidade, hipersensibilidade ou desenvolvimento de septicemia desencadeado pelo medicamento (5,6).

Rees et al relatam três mortes súbitas no início do tratamento e Hiçsonmez et al demonstra a diminuição no número de leucócitos na primeira semana de tratamento (principalmente no terceiro dia) com o desenvolvimento de sepsis em duas crianças (numa série de 58 pacientes) por leucopenia severa.

Todos os nossos pacientes apresentaram uma queda no número de leucócitos em relação ao hemograma de entrada nos primeiros sete dias do tratamento. Em três deles houve também uma diminuição do número de plaquetas. Em um paciente o exame inicial mostrava 4.100 leucócitos e 132.000 plaquetas. Na primeira semana de Glucantime[®] atingiu 600 leucócitos e 16.000 plaquetas, e na segunda semana 5.900 leucócitos com 100.000 plaquetas, quando recebeu alta. Outro doente apresentava antes do tratamento 4.600 leucócitos e 125.000 plaquetas, nos sete dias seguintes evoluiu para 1.700 leucócitos e 24.000 plaquetas e óbito por causa não determinada. Um outro paciente que também evoluiu para óbito apresentou no hemograma de entrada 4.200 leucócitos e 138.000 plaquetas e após uma semana de tratamento apresentava 1.200 leucócitos e 80.000 plaquetas. O quarto paciente apresentava o hemograma de entrada com 4.500 leucócitos e 130.000 plaquetas, na primeira semana de tratamento o número de leucócitos era de 2.200 e o de plaquetas era de 110.000, quando teve alta na segunda semana de tratamento, o hemograma apresentava 4.800 leucócitos e 130.000 plaquetas.

O N-Metil Glucamina (Glucantime[®]) é usado há aproximadamente 50 anos e a bibliografia desconhece o esquema ideal, bem como o seu mecanismo de ação (6,7). Recentemente novas drogas vem sendo estudadas e

EVOLUÇÃO DOS PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL MUNICIPAL DE SANTO ANDRÉ, COM DIAGNÓSTICO DE CALAZAR, UTILIZANDO GLUCANTIME[®].

| | <i>Antes da Terapêutica Leucócitos e Plaquetas</i> | <i>1ª Semana de Tratamento Leucócitos e Plaquetas</i> | <i>2ª Semana de Tratamento Leucócitos e Plaquetas</i> | <i>Evolução</i> |
|----|--|---|---|-----------------|
| 1. | 4.100 132.000 | 600 16.000 | 5.900 100.000 | ALTA |
| 2. | 4.600 125.000 | 1.700 24.000 | ---- ---- | ÓBITO |
| 3. | 4.200 138.000 | 1.200 80.000 | ---- ---- | ÓBITO |
| 4. | 4.500 130.000 | 2.200 110.000 | 4.800 130.000 | ALTA |

indicadas como por exemplo a Pentamidina, a Anfotericina B e o Alupurinol.

4. CONCLUSÃO

Em suma, suspeitamos que essas mortes súbitas seriam ocasionadas por um fenômeno de hipersensibilidade ou mais provavelmente pelo desenvolvimento de septicemia num paciente já imunodeprimido que vê a contagem de seus leucócitos diminuir ainda mais na primeira semana de tratamento.

Trabalhos mais amplos e estudo de novas drogas são necessários. Por enquanto, sugerimos que esses pacientes recebam atenção especial, e que sejam tratados como leucopênicos severos, principalmente no início do tratamento com Glucantime®.

AYUB, M.A. et al Leucopenia aggravation and sudden death during the Calazar treatment. *Arq.med.ABC*, 15(2):19-21, 1992

Summary: Calazar is an endemic disease in Brasil, mainly in the Northeast states. Eventually, it can appear some cases in states as São Paulo and manifest non-usual clinical forms.

In this work, it has been analysed retrospectively four confirmed cases which were admitted to Hospital Municipal de Santo André. It has been analysed clinical and therapeutical aspects.

It has been evaluated the drug N-METIL GLUCAMINA (Glucantime®), side effects as the leucopenia aggravation and the possibility of a sudden death.

Keywords: Calazar, Leucopenia, Antimonial Pentavalente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALENCAR, J.E.; NEVES, J. Leishmaniose Visceral (Calazar. In: VERONESI, R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 7ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 19 2. p. 724-738.
2. BADARO, R. Progressos nas pesquisas de Leishmaniose Visceral na área endêmica de Jacobina - Bahia 1534-1898. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 21:159-164, 1988.
3. FERNANDEZ-GUERRERO, M.L.; AGUADO, J.M.; BUZON, L.; BARROS, C.; MONTALBÁN, C.; MARTIN, T.; SOUZA, E. Visceral Leishmaniasis in Immunocompromised Hosts. *Am. J. Med.*, 83:102, 1987.
4. GARCÉS, J.M.; SANTIAGO, T.; RUBIÉS-PRAT, J.; GIMENO, J.L.; DROBNIC, L. Bacterial Infection as a Presenting Manifestation of Visceral Leishmaniasis. *Rev. Infec. Dis.*, 12:518-519, 1990.
5. GRADONI, L.; GRAMICCIA, M.; PETTOGLLO, M.; DI MARTINO, L.; NOCERINO, A. A new Leishmania infantum enzymatic variant, agent of an urban visceral case unresponsive to drugs. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81:927-928, 1987.
6. HIÇSONMEZ, G.; JAMA, H.; OZSOYLU, S. Severe leucopenia during treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 82:417, 1988.
7. NEVA, F.A. Leishmaniose. In: WYNGAARDEN, J.B.; SMITH JR., L.H. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. 18ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara, 1988, v.2. p. 1632-1637.

Recebido em 10/08/92

Aprovado em 09/10/92