

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

**ANÁLISE TEMPORAL, ESPACIAL E FATORES ASSOCIADOS À
MORTALIDADE POR LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO BRASIL**

por

Carolina Senra Alves de Souza

Belo Horizonte

2018

DISSERTAÇÃO

MSC – IRR

C. S. A. SOUZA

2018

CAROLINA SENRA ALVES DE SOUZA

**ANÁLISE TEMPORAL, ESPACIAL E FATORES ASSOCIADOS À
MORTALIDADE POR LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva – área de concentração Epidemiologia.

Orientação: Dra. Gláucia Fernandes Cota
Coorientação: Dra. Ana Lúcia Teles Rabello e Dra. Taynãna César Simões

Belo Horizonte
2018

Catálogo-na-fonte

Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ

Biblioteca do IRR

CRB/6 1975

S729a
2018

Souza, Carolina Senra Alves de.

Análise temporal, espacial e fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil/ Carolina Senra Alves de Souza – Belo Horizonte.

XIV, 104 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 83-90

Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. Leishmaniose 2. Leishmaniose Cutânea/mortalidade 3. Leishmaniose/epidemiologia I. Título. II. Cota, Gláucia Fernandes (Orientação). III. Rabello, Ana Lúcia Teles (Coorientação). IV. Simões, Taynãna César (Coorientação).

CDD – 22. ed. – 616.936

Ao meu pai (in memoriam), que estaria extremamente orgulhoso ao final desta etapa, pelo amor incondicional que sempre demonstrou.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, meu exemplo de força e perseverança, pelo apoio incondicional. Obrigada por todos os ensinamentos, por me mostrar o caminho certo e caminhar ao meu lado sempre. Todas as minhas conquistas serão sempre suas também!

Aos meus irmãos, grandes amigos, pelo incentivo, companheirismo e apoio em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis.

Ao Arthur, meu querido afilhado, por fazer transbordar de alegria e amor minha vida.

À minha orientadora, uma segunda mãe durante esta trajetória, por todo conhecimento compartilhado, pela paciência e empenho dedicado à elaboração deste trabalho. Obrigada por sempre me escutar, acalmar e oferecer seu ombro amigo.

À Ana, por todas as oportunidades dadas desde minha chegada em seu grupo de pesquisa, pela confiança, amizade, orientação e sábios conselhos.

À Taynãna, pela enorme paciência e disponibilidade em me auxiliar nos momentos de desespero estatístico.

Aos pesquisadores do Grupo de Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela troca de experiências, disponibilidade, atenção e carinho.

Aos demais membros do PCPP pela amizade e apoio.

Aos meus amores, amigos, irmãos que a vida me deu e que fizeram toda a diferença nesse percurso: Ju, Vv, Dian, Lindoca, Nay, Mari, Du, Eliza, Di, Laritcha e Rosi. Obrigada por caminharem comigo, mesmo nos momentos de extremo mau humor. O apoio e incentivo constantes me deram forças para chegar aqui. Obrigada pelas histórias, risos, choros e puxões de orelha no quarteirão de trás.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e o Instituto René Rachou, que possibilitaram a realização deste trabalho.

A todos que de alguma forma e em algum momento contribuíram para a concretização deste sonho.

*“O que sabemos é uma gota;
o que ignoramos é um oceano.”*

Isaac Newton

RESUMO

A leishmaniose tegumentar (LT) está associada a uma morbidade significativa, mas, em geral, letalidade relacionada à doença não é esperada. No entanto, nos últimos anos número inesperado de óbitos relacionados à doença foram notificados ao sistema de vigilância epidemiológica do Brasil. Considerando a escassez de estudos abordando esta questão, o objetivo desta análise foi avaliar os fatores relacionados a mortalidade por LT e sua variabilidade no tempo e espaço. Com base nos dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação, no período entre 2007 e 2014, foram realizados três estudos: (i) análise da variação temporal e espacial das taxas de mortalidade e letalidade por LT (estudo ecológico); (ii) análise de banco individual de casos notificados de LT em busca de fatores associados ao óbito comparando os desfechos cura, óbito por LT e óbito por outras causas e (iii) estudo de série de casos de pacientes com LT que evoluíram para óbito. As taxas foram padronizadas pela distribuição etária da população brasileira no ano de 2010. No estudo ecológico, para a análise temporal, foram utilizados modelos lineares generalizados e séries temporais. Sob um enfoque bayesiano, a dependência espacial foi verificada através de modelos de regressão ecológica e autocorrelação espacial foi avaliada pelo índice de Moran, global e local. No período analisado, as taxas de mortalidade e letalidade se mantiveram estáveis. Não foi encontrada dependência espacial global entre as taxas, mas um *cluster* local foi identificado para a taxa de letalidade unindo os estados de São Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul. Associação com indicadores de desenvolvimento revelaram que a gravidade da doença parece estar mais relacionada a fatores socioeconômicos e condições de acesso aos serviços de saúde. Entre o total de casos notificados, 125.129 evoluíram para cura e 974 evoluíram para óbito, nos dois grupos predominam homens, brancos ou pardos e com escolaridade até o ensino fundamental. A mediana de idade entre pacientes com evolução clínica para cura foi significativamente menor (30 anos) que a mediana de pacientes que evoluíram para óbito (70 anos). Fatores associados à letalidade foram: idade, sexo feminino, presença de lesão mucosa e deslocamento do município de residência para o diagnóstico e tratamento. Índícios de que a toxicidade ao antimônio pentavalente está associada ao óbito também foram encontrados. Especificamente, pacientes que receberam dose diária de antimônio maior ou igual a 20 mg/Kg tiveram maior chance de óbito. Os resultados sugerem que condições relacionadas à organização social e ao acesso e estrutura dos serviços de saúde, além da toxicidade secundária ao tratamento, agravada por algumas condições clínicas, sejam os principais determinantes do óbito entre pacientes com LT, e não a doença diretamente. O encontro de heterogeneidade espacial alerta para a importância de diferentes estratégias de vigilância para o controle da doença e redução de letalidade.

Palavras-chave: leishmaniose tegumentar, mortalidade, análise espaço-tempo

ABSTRACT

Tegumentary leishmaniasis (TL) is associated with significant morbidity, but in general, death due to the disease is an unexpected event. In recent years a significant number of deaths related to the disease have been reported to the Brazilian epidemiological surveillance system. Considering the scarcity of studies addressing this question, the objective of this analysis was to address the factors related to TL mortality and its variability over time and space. Based on data from the Brazilian Diseases Information System reported between 2007 and 2014, three studies were carried out: (i) analysis of the temporal and spatial variation of TL mortality and lethality rates (an ecological study); (ii) analysis of reported cases of TL (an individual data based analysis) in order to identify factors associated with death and (iii) a case series study of TL deaths. Mortality was standardized by age distribution of the Brazilian population in the middle of the period (2010). In the ecological study, generalized linear models (GLM) and time series were used for temporal analysis. Under a Bayesian approach, spatial dependence was verified through GLM models and spatial autocorrelation was evaluated by the Moran index, global and local. Mortality and lethality rates remained stable during the studied period. No global spatial dependence was found between rates, but a lethality rate *cluster* was identified by linking the states of São Paulo, Paraná and Mato Grosso do Sul. Association with developmental indicators revealed that the severity of the disease seems to be related to socioeconomic factors and conditions of access to health services. From the total number of cases reported, 125.129 evolved to cure and 974 evolved to death, both groups are characterized by the predominance of males, skin color or race reported as white and brown, and education level up to elementary school. The median age among cured patients was significantly lower (30 years) than the median of patients who died (70 years). Factors associated with lethality were: age, female gender, presence of mucosal lesion and displacement of the municipality of residence for diagnosis and treatment. There is also evidence of association between the toxicity to pentavalent antimonial and death. Specifically, patients who received a daily dose of antimony *equal to or more* than 20 mg/kg had a higher chance of death. The results suggest that conditions related to social organization and access to health services, besides the toxicity secondary to treatment, aggravated by some clinical conditions, are the main determinants of death among patients with TL, and not the disease directly. The meeting of spatial heterogeneity alerts to the importance of different surveillance strategies for disease control and reduction of lethality.

Key words: Tegumentary leishmaniasis, mortality, space-time analysis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tendência dos casos autóctones de leishmaniose tegumentar no período entre 1998 e 2014, por regiões da Organização Mundial de Saúde	21
Figura 2 - Taxas anuais padronizadas de incidência de leishmaniose tegumentar, por região brasileira.....	22
Figura 3 - Representação da estrutura de vizinhança entre as unidades federativas do Brasil.	37
Figura 4 - Distribuição anual dos óbitos (a) e das taxas de mortalidade (b) padronizadas (linha sólida) e taxas de letalidade (linha tracejada) por leishmaniose tegumentar, no Brasil, no período de 2007 a 2012	39
Figura 5 - Taxas de mortalidade por 100.000 habitantes (1) e letalidade em porcentagem (2) observadas (a) e preditas (b) para leishmaniose tegumentar, no Brasil, no período de 2007 a 2012	45
Figura 6 - Fluxograma de consolidação do banco de dados individuais	48
Figura 7 - Idade dos pacientes com leishmaniose tegumentar, notificados entre 2007 e 2014, estratificado por evolução clínica	54
Figura 8 – Linha do tempo entre internação e óbito dos pacientes que receberam tratamento específico para LT.....	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Relatos de casos de pacientes com leishmaniose tegumentar que apresentaram desfecho fatal, encontrados na literatura científica	31
Quadro 2 - Potenciais fatores de risco à mortalidade por leishmaniose tegumentar incluídos nas análises temporal e espacial	33
Quadro 3 - Potenciais fatores de risco à mortalidade por leishmaniose tegumentar incluídos na análise dos dados individuais.....	49
Quadro 4 – Dados clínicos e causas registradas do óbito dos pacientes incluídos no estudo de casos	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva dos óbitos por leishmaniose tegumentar, segundo algumas variáveis disponibilizadas no SINAN.....	40
Tabela 2 - Estimativas (Razão de taxas e IC 95%) de taxas de mortalidade e letalidade segundo fatores demográficos e critério diagnóstico	42
Tabela 3 - Variáveis significativas na modelagem ecológica espacial para os desfechos taxa de mortalidade e taxa de letalidade por leishmaniose tegumentar...43	
Tabela 4 - Características demográficas e clínicas dos casos de leishmaniose tegumentar notificados de 2007 a 2014, divididos por tipo de evolução clínica	54
Tabela 5 - Análise univariada dos fatores associados aos desfechos “óbito por LT” e “óbito por outras causas” em comparação ao desfecho “cura”, utilizando regressão multinomial, com OR’s brutas (IC 95%)	56
Tabela 6 - Análise múltipla dos fatores associados aos desfechos “óbito por LT” e “óbito por outras causas” em comparação ao desfecho “cura”, utilizando regressão multinomial, com OR’s ajustadas (IC 95%)	58
Tabela 7 - Análise univariada dos fatores associados aos grupos de óbito (“óbito por LT” ou “óbito por outras causas”), utilizando regressão logística com as OR’s brutas (IC 95%)	59
Tabela 8 - Modelo final da análise múltipla dos fatores associados aos grupos de óbito: “óbito por LT” ou óbito por outras causas”, utilizando regressão logística com as OR’s ajustadas (IC 95%)	60
Tabela 9 - Análise da associação entre indicadores de toxicidade do antimônio pentavalente (Sb^{5+}) com o desfecho “óbito” comparado ao desfecho “cura”, em subgrupos de risco	61
Tabela 10 - Análise da associação entre indicadores de toxicidade do antimônio pentavalente (Sb^{5+}) com o desfecho “óbito por LT” e comparado ao desfecho “óbito por outras causas”, em subgrupos de risco	62

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias do SUS
DALYS	<i>Disability-adjusted Life Year</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
IDRM	Reação Intradérmica de Montenegro
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFI	Imunofluorescência Indireta
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Disseminada
LCM	Leishmaniose Cutâneo-mucosa
LD	Leishmaniose Difusa
LM	Leishmaniose Mucosa
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
Sb⁵⁺	Antimoniais pentavalentes
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SisLeish	Sistema Regional de Informação das Leishmanioses
UF	Unidades Federativas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 Leishmaniose tegumentar	18
3.2 Epidemiologia	20
3.3 Programa de controle	23
3.3.1 Diagnóstico.....	23
3.3.2 Tratamento	26
3.4 Fatores associados à mortalidade por LT	28
4 METODOLOGIA	32
A – Estudo ecológico	31
4.1 Fonte de dados	32
4.2 População do estudo.....	32
4.3 Variáveis explicativas e desfechos de interesse	33
4.4 Análise temporal.....	35
4.5 Análise espacial	35
B – Estudo transversal	46
4.1 Fonte de dados	47
4.2 População do estudo.....	47
4.3 Variáveis explicativas	48
4.4 Análise dos dados	51
4.5 Aspectos éticos	52
C – Estudo de casos	64
4.1 Fonte de dados	65
4.2 População do estudo.....	65
4.3 Variáveis explicativas	65
4.4 Aspectos éticos	66
5 RESULTADOS	39
A – Estudo ecológico	39
5.1 Análise temporal.....	39

5.2 Análise espacial	42
B – Estudo transversal	53
5.1 Análise dos fatores relacionados aos desfechos: “cura”, “óbito por LT” e “óbito por outras causas”	56
5.2 Análise dos fatores relacionados aos desfechos: “óbito por LT” e “óbito por outras causas”	58
5.3 Subgrupos de risco	60
C – Estudo de casos	67
6 DISCUSSÃO	70
7 CONCLUSÕES	79
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS/RECOMENDAÇÕES.....	80
REFERÊNCIAS.....	82
APÊNDICE 1 – Formulário para coleta de dados do estudo de casos	90
ANEXO 1 – Ficha de notificação de Leishmaniose Tegumentar Americana ..	98

1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um grupo de doenças que acometem populações vulneráveis, especialmente aquelas sem saneamento adequado e que vivem em contato direto com vetores e reservatórios de diversos agentes infecciosos e parasitários. O termo “negligenciadas” reflete a falta de interesse das grandes indústrias e do poder público no desenvolvimento de produtos e tecnologias voltados para o diagnóstico, tratamento, prevenção e controle dessas doenças (MARTINS-MELO et al., 2016; HOTEZ et al., 2006; WHO, 2010). Além da leishmaniose tegumentar (LT), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são incluídas nesta categoria os seguintes agravos: leishmaniose visceral (LV), esquistossomose, doença de Chagas, hanseníase, oncocercose, filariose, hidatidose, cisticercose, tracoma, dengue, raiva e os grupos de geohelmintoses e infecções orais por trematódeos (WHO, 2017).

As DTNs estão diretamente relacionadas à pobreza e geram significativo impacto social, manifesto como discriminação, exclusão e perda de oportunidades escolares e capacidade laboral, que pode ser expresso por anos de vida produtiva perdidos por incapacidade (DALYs) (BAILEY et al., 2017; KARIMKHANI et al., 2017). Seu impacto é ainda mais agravado pela dificuldade de acesso a serviços de saúde, situação frequente nas regiões pobres onde prevalecem (HOTEZ et al., 2016; LITT et al., 2012; HOTEZ, 2008). Análise de registros de vigilância revelam também que as DTNs são causa de milhares de mortes nos países endêmicos, número estimado em aproximadamente 77 mil no Brasil, no período entre 2000 e 2011, com destaque para doença de Chagas, esquistossomose e leishmanioses, que são responsáveis respectivamente por 76,7%, 8,2% e 4,5% destes óbitos (MARTINS-MELO et al., 2016). Embora a presença de leishmaniose nesta lista seja esperada, em virtude da mortalidade descrita para a LV, análise mais detalhada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), neste mesmo período, revela que mais de 1.200 mortes ocorreram entre indivíduos notificados para LT.

Diferentemente da forma visceral da leishmaniose, que tem caráter sistêmico com acometimento de órgãos vitais e alta letalidade associada, na LT, a evolução para o óbito é evento inesperado e ainda pouco compreendido, dado a natureza não

invasiva da infecção, caracteristicamente restrita a pele e mucosas. Embora a forma visceral venha sendo considerada a principal responsável pelos óbitos associados às leishmanioses, dados da vigilância epidemiológica revelam uma mortalidade inesperada por LT, nos últimos anos. Se por um lado a evolução fatal parece improvável em função do dano causado diretamente pelo parasito, a relação deste desfecho com o tratamento da doença desponta como hipótese plausível e preocupante. Existem, contudo, poucos estudos associando a causa da morte com os efeitos tóxicos dos tratamentos de LT.

Desta forma, considerando-se a evolução esperada não letal da LT, o número de óbitos registrados nos últimos anos representa um alerta e evidencia a necessidade de investigação aprofundada do problema, que inclua a análise da variabilidade e ajuste das taxas de mortalidade, o estudo de sua distribuição e avaliação dos fatores ou determinantes relacionados à mortalidade. Nenhum estudo foi identificado com este objetivo no país. A análise dos óbitos registrados nos últimos anos, proposta neste estudo, pode auxiliar no planejamento das políticas de assistência aos pacientes com LT, no Brasil. Para a compreensão da mortalidade relacionada a LT e identificação dos potenciais fatores relacionados ao óbito, foram utilizadas três abordagens distintas e complementares. Inicialmente, foi realizado um estudo ecológico para identificação da variabilidade da mortalidade e letalidade pela doença no tempo e no espaço, com o objetivo de verificar a possível dependência (padrão não aleatório) das observações coletadas ao longo do tempo; a dependência entre unidades espaciais de notificação, formando possíveis *clusters*, com taxas de mortalidade comuns para LT; além de alguns fatores contextuais associados a esta mortalidade. Posteriormente, um estudo com dados individuais, com maior nível de detalhamento do paciente com LT, foi realizado para avaliar outros fatores associados ao óbito. Por último, foi realizado um estudo de casos a fim de descrever os fatores associados ao óbito em pacientes com LT, em uma unidade de saúde de Minas Gerais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar e sua evolução no espaço e tempo.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a distribuição temporal e espacial da mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil;
- Descrever as características epidemiológicas, sociodemográficas e clínicas dos pacientes com leishmaniose tegumentar com desfecho fatal;
- Analisar os fatores relacionados ao óbito por leishmaniose tegumentar no Brasil;
- Descrever os casos de óbito em pacientes com leishmaniose tegumentar em uma unidade de saúde hospitalar de Minas Gerais.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Leishmaniose tegumentar

A LT é uma doença causada por parasitos do gênero *Leishmania* e transmitida ao homem por via vetorial, por insetos da subfamília Phlebotominae. No Brasil, a doença é uma zoonose que envolve diversos reservatórios silvestres e peri-domiciliares, o que torna o ciclo da transmissão complexo e de difícil controle. As espécies do parasito presentes no Brasil e responsáveis pela doença são: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania guyanensis* e, com menor ocorrência, *Leishmania lainsoni*, *Leishmania naiffi* e *Leishmania shawi* (BRASIL, 2017; BASANO; CAMARGO, 2004).

A LT é uma doença crônica que acomete a pele e mucosas, com amplo espectro clínico e diferentes graus de morbidade que estão relacionados, entre outros fatores, à espécie de *Leishmania* envolvida na infecção, ao vetor e à resposta imune do hospedeiro. Na maioria dos casos a doença se apresenta como lesão única ou em pequeno número, mas lesões múltiplas e desfigurantes podem ocorrer (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2014). Diferentemente da LT do Velho Mundo, a doença prevalente na América Latina apresenta cura espontânea em apenas 6% dos casos, sendo o longo período de permanência de lesões responsável por parte de sua morbidade (COTA et al., 2016).

Apesar da evidente variedade de manifestações vistas na LT, uma classificação clínica que contemple os aspectos, espécie de *Leishmania* envolvida, características das lesões e prognóstico da doença ainda não se encontra amplamente aceita. De acordo com o Ministério da Saúde (MS), a doença pode ser dividida em dois polos dependendo da resposta imunológica produzida pelo hospedeiro: 1) polo hiperérgico, caracterizado pela resposta imune local exacerbada, quando ocorre grande destruição do tecido, característico da forma clínica mucosa (LM) e 2) polo anérgico, caracterizado por uma resposta imunológica celular baixa ou ausente, com abundância de parasitos no tecido, cuja expressão clínica é chamada de forma difusa (LD) (BRASIL, 2017; AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2014; WHO, 2010). Entre estes dois polos encontram-se as demais formas clínicas da doença:

leishmaniose cutânea (LC) é a forma clínica mais frequente e também a mais branda, caracterizada, na maioria dos casos, por lesão única que evolui para cura com tratamento adequado; leishmaniose cutânea disseminada (LCD) que se apresenta com lesões múltiplas e leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM), caracterizada pela presença simultânea de lesão cutânea e acometimento mucoso (BRASIL, 2017; WHO, 2010). As formas mais extensas e destrutivas de LT felizmente são as mais raras: LD ocorre em cerca de 2% dos casos e a LM em aproximadamente 5% dos casos. Contudo, esse percentual é heterogêneo entre as grandes sub-regiões do país, existindo relatos de incidência de até 35% (BRASIL, 2017).

A LM, também chamada de forma mucosa tardia, ocorre meses ou anos após o aparecimento de uma lesão cutânea. Essa forma clínica é caracterizada por lesões destrutivas na mucosa nasal e faríngea, frequentemente associada ao relato ou presença de cicatriz de uma lesão cutânea prévia. Os fatores determinantes da recorrência da lesão tardia não estão completamente elucidados. Alguns indícios apontam para a importância do não tratamento ou o tratamento tardio da infecção por *Leishmania*, com conseqüente facilitação da disseminação do parasito, como um fator relacionado à eclosão da doença mucosa anos mais tarde (GOTO; LINDOSO 2012; AMATO et al., 2008).

Outros fatores relacionados ao hospedeiro podem também contribuir com o risco de desenvolvimento desta forma clínica, tal como observado em levantamento de casos na cidade de Caratinga, Minas Gerais, no período entre 1966 e 1999. Em 2.820 casos de LT, dos quais 5,1% eram caracterizados como LM, identificou-se os seguintes fatores de risco para a ocorrência da doença tardia: sexo (1,7 vezes maior em homens); idade (duas vezes maior em indivíduos com 22 anos ou mais); estado nutricional (quatro vezes maior em indivíduos com desnutrição grave) e duração da doença (quatro vezes maior com evolução acima de 4 meses) (MACHADO-COELHO et al., 2005). Além destes, a imunossupressão também já foi implicada à reativação de lesões mucosas em pacientes transplantados, usuários crônicos de corticoides e infectados pelo vírus HIV (TUON et al., 2007). Mais recentemente, a presença de uma infecção viral tem sido também estudada como possivelmente relacionada ao comprometimento mucoso (CANTANHÊDE et al., 2015).

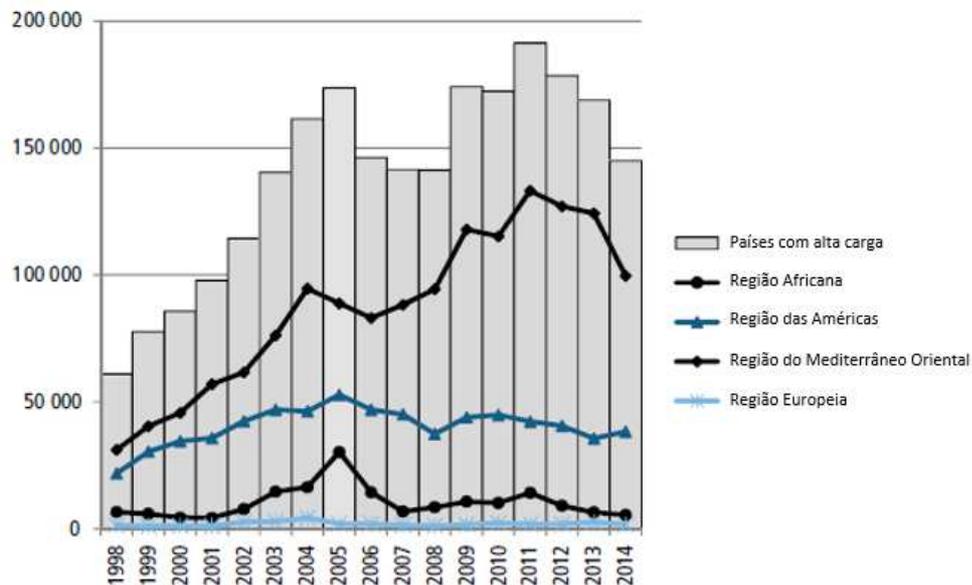
Por mecanismo não completamente esclarecido, a endemicidade da LT no Brasil parece ainda se relacionar inversamente ao risco de doença mucosa, com exceção da região Nordeste. Em análise dos casos de LT notificados no período entre 2002 e 2009, agrupados por região, observou-se que quanto menor a prevalência de LT e mais recente a endemia na região, maior o número de casos de LM (BEDOYA-PACHECO et al., 2011). Uma das possíveis explicações para esta observação é o estabelecimento de algum grau de tolerância para as formas graves da doença com a exposição crônica e repetida ao parasito. Provavelmente com fisiopatologia diversa da LM, a LCM ocorre através da propagação de uma lesão cutânea que devido à proximidade com as vias aerodigestivas, atinge as mucosas. Neste caso não há relato de lesão anterior, sendo observada a ocorrência das duas lesões simultaneamente (BRASIL, 2017).

3.2 Epidemiologia

A LT possui ampla distribuição geográfica, sendo 88 os países considerados endêmicos em todo o mundo. Os dez países com o maior número de casos reportados a OMS (> 5.000 casos) no ano de 2015 foram, nesta ordem: Síria, Afeganistão, Brasil, Iraque, Irã, Paquistão, Colômbia, Argélia, Tunísia e Peru (WHO, 2015). Segundo levantamento realizado pela OMS, entre 2007 e 2011, o número estimado de casos novos nos países endêmicos foi de 0,7 a 1,2 milhão de casos por ano (ALVAR et al., 2012).

No último boletim epidemiológico da OMS, referente ao ano de 2014, doze países foram classificados como tendo alta carga da doença (mais de 2.500 casos notificados no ano), com mais de 153.000 casos registrados e aproximadamente 399 milhões de pessoas expostas ao risco de infecção (WHO, 2016). Ainda neste boletim, uma análise temporal da incidência de casos autóctones de LT nestes 12 países mostrou que, no período entre 1998 e 2005, o número de casos da doença triplicou, passando de 50 mil para mais de 150 mil casos em alguns anos (**Figura 1**).

Figura 1 – Tendência dos casos autóctones de leishmaniose tegumentar no período entre 1998 e 2014, por regiões da Organização Mundial de Saúde



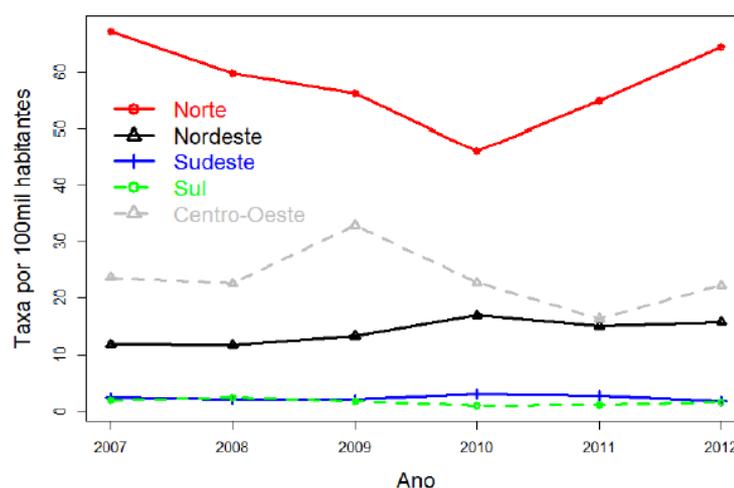
Fonte: Adaptado de WHO, 2016.

Nas Américas, a doença representa um grande desafio de controle devido a diversidade de vetores, reservatórios e de espécies do parasito. Em estudo conduzido pela Organização Pan América de Saúde (OPAS), com o objetivo de verificar a distribuição espacial e temporal dos casos de LT, relatados pelos países endêmicos, verificou-se que no período entre 2001 e 2011 foram reportados mais de 630 mil casos de LT em 14 países das Américas, sendo o Brasil responsável por cerca de 45% destes casos. A incidência média foi de 15,9 casos por 100 mil habitantes. De acordo com os resultados da análise temporal, na primeira metade do período (2001-2005) foi observado aumento de 35% na incidência, com posterior queda de 21% na segunda metade do período (2006-2011). Especificamente no Brasil, houve um declínio no número total de casos de LT notificados. Na análise espacial, utilizando os dados de 2011 e dois indicadores de análise, número de casos reportados e taxa de incidência, o Brasil apresentou maior distribuição do número de casos e menor distribuição na taxa de incidência, por unidade federativa (UF). Contudo, para os dois indicadores, foi observada grande heterogeneidade entre as UF (MAIA-ELKHOURY et al., 2016).

Também nas Américas, já em 2014, o número de países que notificaram casos de LT aumentou de 14 para 16. Foram notificados, através do Sistema Regional de Informações de Leishmanioses (SisLeish), mais de 51 mil casos da doença com taxa de incidência de 19,76 por 100 mil habitantes, sendo Brasil, Colômbia e Peru responsáveis por 75% destes casos. Do total de casos notificados, aproximadamente 96% corresponderam à forma cutânea e 4% à forma mucosa ou cutâneo mucosa. Maior parte dos casos reportados eram do sexo masculino (70,5%) com faixa etária entre 20 e 50 anos (51%). A coinfeção *Leishmania*/HIV foi notificada em 161 casos, sendo um caso registrado na Colômbia e o restante no Brasil. Observou-se aumento na proporção de casos de coinfeção no Brasil passando de 98 casos em 2013 (0,54%) para 160 em 2014 (0,78%) (PAHO, 2016).

Entre 2007 e 2012, foram notificados mais de 139mil casos de LT no Brasil, com média anual de 21.834 casos e taxa de incidência de 11,4 casos/100mil habitantes a cada ano. As taxas de incidência apresentaram oscilação no período, apontando para o aumento de 9% de 2007 para 2012 e são mostradas, por região, na **Figura 2**. Maior parte dos casos foi notificada como “caso novo” (93,8%) e como forma clínica “cutânea” (94,5%) (em fase de elaboração)¹.

Figura 2 - Taxas anuais de incidência, padronizadas por idade, de leishmaniose tegumentar, por região brasileira



Fonte: elaborado pelo autor.

¹ Estudos estratégicos para inovação e desenvolvimento tecnológico em diagnóstico e terapêutica de doenças negligenciadas: Relatório 2 Leishmaniose Tegumentar. Instituto René Rachou, 2017.

Os estados que apresentaram maiores taxas de incidência no período foram Acre, Roraima, Mato Grosso e Rondônia. Entre 2007 e 2012 a taxa de incidência na zona rural foi de 243,8 casos/100mil habitantes, enquanto a taxa de incidência na zona urbana foi de 33,7 casos/100mil habitantes. Ambas as taxas apresentaram variações anuais no período, mas aumento de 23% na taxa de incidência de 2007 para 2012 foi observado na zona rural. Com relação às características demográficas, os grupos que apresentaram maior incidência da doença foram: indivíduos do sexo masculino, indígenas e idade entre 20 e 59 anos de idade (em fase de elaboração)¹.

3.3 Programa de controle

Segundo o Manual de Vigilância vigente do MS, cujo objetivo principal consiste em “Reduzir a morbidade por LT, as deformidades e os óbitos em pacientes com a doença” (BRASIL, 2017, pag.14), as medidas de controle devem ser flexíveis, distintas e adequadas, de acordo com as características epidemiológicas de cada região e devem ser direcionadas para o diagnóstico e tratamento de casos humanos, controle de vetores e educação em saúde, “devendo ser priorizadas, em qualquer situação, o diagnóstico oportuno e tratamento adequado dos casos humanos” (BRASIL, 2017, pag. 128).

3.3.1 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da LT é difícil devido ao amplo espectro da doença, que não possui uma apresentação sempre característica, tendo como diagnóstico diferencial inúmeras outras doenças (LUZ et al., 2009; REITHINGER; DUJARDIN, 2007). Entre 2007 e 2012, cerca de 84% dos casos de LT foram confirmados com algum exame laboratorial, com aumento de 13% entre 2007 e 2012¹. Entretanto, em muitas áreas do país, o diagnóstico é muitas vezes realizado por critérios clínicos-epidemiológicos em decorrência da falta de acesso aos exames laboratoriais e profissionais especializados. A confirmação de casos por critérios clínicos-epidemiológicos é preocupante tendo em vista que o arsenal terapêutico é limitado a uma reduzida lista de medicamentos associados a graves efeitos adversos (HANDLER et al., 2015).

O exame parasitológico, seja a pesquisa direta ou a cultura, constitui-se na principal estratégia para a confirmação do diagnóstico, sendo o espécime para análise obtido por punção, escarificação ou biópsia da lesão (VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015; BASANO; CAMARGO, 2004). Para a pesquisa direta do parasito a partir de fragmento obtido por biópsia, realiza-se a aposição do fragmento da lesão em lâminas (*Imprint*) e o exame se baseia na visualização de formas amastigotas em lâminas coradas com Giemsa. Apesar de a biópsia exigir a presença de um médico para sua execução, evidências na literatura mostram que a sua sensibilidade (70% a 75%) é superior em relação à escarificação (43% a 63%) (ESPIR et al., 2016; DE MELLO et al., 2011; LUZ et al., 2009).

Outro método para identificação do parasito consiste na cultura *in vitro* realizada em meio bifásico, NNN (Novy-MacNeal-Nicolle) e LIT (Liver Infusion Tryptose), a partir de material obtido de biópsia ou aspirado de lesão (BRASIL, 2017). A cultura de *Leishmania* a partir de aspirado de lesão apresenta menor risco de contaminação do que quando executada com fragmento obtido por biópsia da lesão, uma vez que o material pode ser coletado por punção estéril, usando tubos a vácuo. Outra vantagem é a possibilidade de execução por profissional não médico (LUZ et al., 2009). O cultivo apresenta alta especificidade, e ainda permite o isolamento do parasito e a caracterização da espécie de *Leishmania*, mas tem como desvantagens a possibilidade de contaminação do material, exigência de semanas para a liberação final do resultado e necessidade de infraestrutura laboratorial complexa e pessoal capacitado. A sensibilidade dos exames parasitológicos é extremamente variável em função, principalmente, do tempo de evolução da lesão e da forma clínica da doença (VEGA-LÓPEZ, 2003; HERWALDT, 1999), variando de 17 a 83% para o exame direto e 27 a 85% para a cultura (BENSOUSSAN et al., 2006).

Um dos métodos diagnósticos complementares mais utilizados no país para o diagnóstico de LT até 2016 foi a Reação Intradérmica de Montenegro (IDRM). Trata-se de avaliação de resposta imune celular tardia, por meio da aplicação subcutânea do antígeno de *Leishmania*, sendo a leitura da reação realizada entre 48 a 72 horas após a aplicação (MONTENEGRO, 1926), com sensibilidade variando entre 77 e 98% (ESPIR et al., 2016; TOJAL et al., 2006). Atualmente não disponível no Brasil, o antígeno de Montenegro, que era produzido pelo Centro de Produção e Pesquisa de

Imunobiológicos no Paraná, teve sua fabricação interrompida por inadequação da estrutura física da área de produção às novas exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Testes baseados na avaliação da resposta imune do hospedeiro, especificamente a dosagem de anticorpos séricos pelas técnicas de imunofluorescência indireta (IFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), também têm sido descritos como úteis para o diagnóstico da LM e LCD, que normalmente cursam com títulos de anticorpos mensuráveis (BRASIL, 2017; VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015; REITHINGER; DUJARDIN, 2007). O único teste comercialmente disponível no Brasil com registro na ANVISA, o kit “ELISA *Leishmania* Cutânea IgG”, produzido pela empresa australiana Cellabs, não possui nenhum estudo de validação ou informação de desempenho disponível. Os outros testes sorológicos atualmente disponíveis no Brasil possuem avaliação de desempenho apenas para o diagnóstico de LV, sugerindo que não foram desenvolvidos para uso no diagnóstico da LT.

Por sua vez, métodos moleculares, especificamente a reação em cadeia da polimerase (PCR), têm sido descritos como de alto desempenho - sensibilidade entre 97,1% e 100% (GOTO; LINDOSO, 2010), embora sejam reconhecidos como de alto custo e atrelados à presença de profissional qualificado (BENSOUASSAN et al., 2006; RAMIREZ et al., 2000). Nenhum kit molecular encontra-se registrado no Brasil para o diagnóstico da LT, mas diferentes testes produzidos por metodologia “*in house*” vêm sendo usados em centros de referência para a confirmação do diagnóstico de leishmaniose no país, com significativa variação metodológica e de desempenho (VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015; PEREIRA et al.; 2008; GOMES et al.; 2008). Estima-se, com o uso destas técnicas, aumento de sensibilidade no diagnóstico de LC em torno de 20 a 30% e, para LM, entre 55 e 70%, comparado ao diagnóstico parasitológico (REITHINGER et al., 2007).

Dois testes estão comercialmente disponíveis em outros países, o “CL Detect™ Rapid Test” tem como princípio a plataforma de imunocromatografia e é produzido pela Inbios International. Esse kit foi avaliado em dois ensaios clínicos na Tunísia (NCT01865032) e nos Estados Unidos (NCT01769612) e apresentou bom desempenho com sensibilidade de 100% e especificidade entre 84% e 96%. Uma

importante limitação do método é que a amostra utilizada para realização deste teste deve ser obtida através de biópsia, que, além de ser um exame invasivo, requer profissional médico. O “*Leishmania* OligoC-Test”, produzido pela Coris BioConcept é um teste molecular que tem como alvo de amplificação o gene 18S ribossomal, com leitura de resultado em fita cromatográfica. Um único estudo avaliou o desempenho do teste no Peru, com 45 amostras de pacientes com LC confirmada. O desempenho do teste apresentou variação de acordo com a amostra utilizada (sensibilidade de 74% em aspirado de lesão e 92% em raspado de lesão) (ESPINOSA et al., 2009).

3.3.2 Tratamento

O arsenal terapêutico para o tratamento da LT pode ser considerado restrito e com perfil de segurança insatisfatório, sendo todas as alternativas disponíveis utilizadas por via parenteral e por tempo prolongado. A droga considerada de primeira escolha, de acordo com o manual do MS para o tratamento da doença, é o antimoniato de meglumina, sendo as drogas de segunda escolha a anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal, isotionato de pentamidina e, mais recentemente, a pentoxifilina, como adjuvante no tratamento da LM (BRASIL, 2017). O número limitado de medicamentos para o tratamento da doença, os longos esquemas terapêuticos e os muitos eventos adversos dificultam a adesão ao tratamento. Outro fator que prejudica o sucesso do tratamento consiste nas diferentes sensibilidades das drogas disponíveis de acordo com a espécie de *Leishmania* (AMATO et al., 2008).

Seguindo recomendação da OMS, o MS padroniza a dose terapêutica para o tratamento com antimoniato de meglumina em mg/kg/dia, sendo recomendado o tratamento em adultos com a dose de 15 a 20 mg/kg/dia com esquemas de tratamento que podem variar de 20 a 30 dias de acordo com a manifestação clínica. Segundo o manual do MS os pacientes tratados com antimoniato de meglumina devem ser acompanhados com avaliação clínica antes e, semanalmente, durante o tratamento para identificação de alterações que necessitem suspensão de tratamento. Ainda de acordo com o manual do MS, os efeitos adversos graves devem ser notificados (BRASIL, 2017). Os efeitos adversos mais frequentemente

relatados pelo uso dos antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}) são dor muscular, náusea, vômito, diarreia, dor de cabeça, anorexia, astenia, fadiga, febre, exantema, eritema e urticária. Com menor frequência, efeitos mais graves como pancreatite, prolongamento da duração da contração cardíaca (intervalo QT), distúrbios de repolarização ventricular e arritmias já foram relatados como causa de interrupção de tratamento (OLIVEIRA et al., 2011).

O tratamento com anfotericina B desoxicolato é geralmente indicado para pacientes que possuem contraindicação ao uso dos antimoniais. Entretanto, trata-se de um medicamento com elevada toxicidade renal que requer internação para administração. Os efeitos adversos mais frequentes são febre, cefaleia, vômito, anorexia e tremores (BRASIL, 2017). A dose recomendada é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com dose máxima diária de 50 mg. Os eventos adversos ocorrem em menor frequência com o uso da formulação lipossomal de anfotericina B. Apesar de apresentar também como vantagem um esquema de tratamento mais curto o alto custo do medicamento é um fator limitante para seu uso, estando restrito a pequenos grupos com contraindicação às demais opções terapêuticas (OLIVEIRA et al., 2011).

O isetionato de pentamidina no Brasil é mais usado para infecções causadas por *L. guyanensis*. Ensaio clínico randomizado mostrou que a taxa de cura completa dos pacientes tratados com antimoniatto de meglumina foi superior comparado aqueles tratados com pentamidina (REVEIZ et al., 2013). A dose recomendada pelo MS para o tratamento varia de 3 a 4 mg/kg/dia em dias alternados em até 10 doses. Os principais efeitos adversos relatados são dor muscular, anorexia, dor abdominal, náusea, vômito, cefaleia e fadiga (OLIVEIRA et al., 2011).

Em novembro de 2016, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema único de Saúde (CONITEC) disponibilizou um relatório de recomendação para consulta pública, favorável à incorporação da miltefosina para o tratamento da LT. De acordo com o Parecer Técnico Científico, elaborado pela Fundação Oswaldo Cruz, baseado nas evidências disponíveis na literatura, a miltefosina apresentou a mesma taxa de cura em 6 meses quando comparada aquela do antimoniatto de meglumina, com menor taxa de eventos adversos (BRASIL, 2016). A incorporação

deste medicamento pode representar maior acesso ao tratamento da doença uma vez que o tratamento com miltefosina é realizado por via oral e com maior segurança.

Ao longo dos últimos dez anos, apesar do grande número de compostos triados, poucas foram as substâncias que venceram as etapas iniciais de desenvolvimento e seguiram em estudo clínico como alternativas para o tratamento da LT. Diante desta perspectiva e considerando o limitado arsenal terapêutico disponível, a estratégia de tratamento baseada em combinações de medicamentos pré-existentes, mas utilizados em novos esquemas, doses e vias de administração alternativas despontam como uma possibilidade a ser explorada. Além disso, algumas formulações tópicas de anfotericina B e paromomicina vêm sendo avaliadas para o tratamento da leishmaniose cutânea. Os estudos de combinação e/ou reposicionamento medicamentos podem trazer novas opções mais seguras e eficazes para o tratamento de pacientes com LT¹.

3.4 Fatores relacionados à mortalidade por LT

Dados e estudos sobre a mortalidade por LT são escassos na literatura e não são mencionados nos documentos e manuais das principais autoridades de saúde pública como OMS, OPAS e MS. No Brasil, apesar do manual de vigilância do MS propor uma ficha para a investigação de óbitos, apresentada com a seguinte instrução: “Proceder à investigação de todos de pacientes com LT que evoluíram para óbitos, preenchendo a ficha de investigação apropriada, a fim de apontar as causas prováveis do óbito”, nenhum dado sobre as causas destes óbitos está disponível (2017, pag. 129).

As únicas informações sobre a mortalidade por LT constam nos boletins epidemiológicos da OPAS, que têm trazido o número de mortes registradas nas Américas. No ano de 2011, foram notificados 220 óbitos (1,2% do total de casos notificados), sendo o Brasil e o Peru os países com maior número de óbitos, com 113 e 105 óbitos, respectivamente. Apesar de uma redução do total de óbitos registrados em 2012, o Brasil continuou sendo o país com o maior número de óbitos

(99). Entre 2013 e 2014, 40 óbitos foram registrados nos dois anos, estando relacionados a complicações do tratamento (PAHO, 2013, 2014, 2015, 2016).

Estudo avaliando os fatores relacionados aos desfechos desfavoráveis (abandono e óbito) do tratamento em pacientes com LT, entre 2002 e 2006, dos casos notificados no SINAN da região Sudeste, associou os casos de óbitos de pacientes apresentando a forma clínica cutânea às seguintes variáveis: sexo feminino, idade acima de 50 anos, etnia negra, baixa escolaridade e tamanho da população (médio – até 100 mil habitantes e grande – acima de 100 mil habitantes). Para os óbitos registrados entre pacientes com a forma clínica mucosa, apenas a idade acima de 50 anos mostrou-se associada ao desfecho fatal. Ainda neste estudo, foram encontrados registros de uso de superdosagem do Sb⁵⁺ em 24 (25,8%) dos pacientes que evoluíram para óbito (CECHINEL, 2009).

A associação da mortalidade à complexidade dos serviços de saúde foi explorada em apenas um estudo que avaliou os municípios do estado do Paraná. Verificou-se que existe diferença entre os procedimentos de atendimento nos serviços centralizados (ambulatório de referência) e descentralizados (unidades básicas de saúde), sendo que os seguintes fatores diferiram estatisticamente entre os dois tipos de serviço: 1) nos serviços centralizados foi observado um maior percentual de pacientes acompanhados de acordo com o manual de vigilância do MS; 2) maior percentual de pacientes atingiu a cura clínica (95%) no serviço centralizado em relação ao descentralizado (75%), que apresentou maior número de desfechos classificados como abandono e óbito; 3) não houve diferença no acesso aos exames de IFI e IDRM entre os dois tipos de serviço. Contudo, para o exame direto, maior acesso foi observado no serviço centralizado; 4) maior número de consultas médicas e exames clínicos foram realizados no serviço centralizado; 5) o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi menor no serviço centralizado. A introdução de uma segunda rodada de tratamento em 32% dos pacientes atendidos no serviço descentralizado não seguiu os critérios estabelecidos pelo MS (DE LIMA et al., 2007).

Segundo a WHO (2010), dentro de uma concepção restrita que avalia apenas o potencial de dano provocado diretamente pela doença, o evento “óbito por LT”

encontra-se relacionado à forma clínica mucosa e decorre em grande parte dos casos de infecção secundária, especificamente pneumonia. Além desta, outras complicações descritas como relacionadas ao óbito de pacientes com a forma mucosa foram asfixia, devido a inflamação grave da faringe, e obstrução das vias aéreas, devido ao excesso de secreção (BUSTOS et al., 2016). Após revisão de literatura, oito relatos de caso foram encontrados associando os óbitos aos efeitos adversos dos Sb^{5+} e a complicações da forma mucosa. Entretanto, as causas do óbito descritas nos estudos, muito inespecíficas, não auxiliam na compreensão do mecanismo de óbito envolvido em cada um dos casos. As principais informações sobre estes relatos de caso são descritas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Relatos de casos de pacientes com leishmaniose tegumentar que apresentaram desfecho fatal, encontrados na literatura científica

		Informações pessoais				Informações do Tratamento		Informações relacionadas ao óbito	
Referência	País	Idade (anos)	Sexo	Comorbidades	Forma clínica	Medicamento	Esquema de tratamento	Momento do óbito	Causa definida pelo autor do relato
Kopke et al., 1993	Brasil	52	Fem.	Hipertensão	Cutânea localizada	Antimoniato de meglumina	20 mg/Sb ^v /kg/dia 30 dias	7 dias após o final do tratamento	Insuficiência renal e hepática
Rodrigues et al., 1999	Brasil	50	Masc.	Hipertensão	Cutânea Disseminada	Antimoniato de meglumina	1 ampola no 1 ^a dia; 2 ampolas no 2 ^o e 3 ^o dia e 3 ampolas a partir do 4 ^o dia	Após a 20 ^a dose	Insuficiência renal
Costa et al., 2003	Brasil	22	Masc.	-	Cutânea localizada	Estibogluconato de sódio BP88 [®]	10 mg/Sb ⁺⁵ /kg/dia Por 20 dias	Após a 11 ^a dose	Insuficiência cardiorrespiratória
Oliveira et al., 2005	Brasil	45	Masc.	-	Mucosa	Antimoniato de meglumina	20 mg/Sb ^v /kg/dia 30 dias	10 dias após o final do tratamento	Parada cardíaca
Veloza et al., 2006	Brasil	5	Fem.	-	Mucosa	Antimonial pentavalente	20 mg/Sb ⁺⁵ /kg/dia 23 dias, em dias alternados <u>Segundo esquema:</u> Anfotericina B lipossomal dose total de 517 mg	Após as duas rodadas de tratamento	Sepse
Lima, et al., 2007	Brasil	58	Fem.	Hipertensão	Cutânea Localizada	Antimoniato de meglumina	15 mg/Sb ^v /kg/dia	Após a 18 ^a dose	Parada cardiorrespiratória
Hajlaoui et al., 2008	França	76	Fem.	Diabetes	Cutânea Localizada	Antimoniato de meglumina	16mg/Kg/dia	Após 9 ^a dose	Parada cardiorrespiratória

Fonte: elaborado pelo autor.

ESTUDO ECOLÓGICO

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico de base populacional nacional. Foram analisadas as tendências temporais e padrões espaciais da mortalidade por LT no Brasil, a fim de se identificar possíveis fatores associados, tais como características demográficas, socioeconômicas, ambientais e aquelas relacionadas ao acesso e estrutura dos serviços de saúde. As unidades de análise foram o ano de notificação do caso e as UF.

4.1 Fonte de dados

Os dados foram coletados do SINAN (acesso em julho de 2016) através do tabulador de domínio público (TABNET) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Esse sistema é alimentado pelas informações constantes na ficha de notificação de Leishmaniose Tegumentar Americana (**ANEXO1**).

4.2 População do estudo

Os critérios utilizados para a seleção da população foram:

1. Período de notificação entre 2007 e 2012: a escolha do período foi determinada pela introdução de nova versão da ficha de notificação em 2007, a partir de quando os casos de óbito passaram a ser classificados em “óbitos por LT” e “óbitos por outras causas”. O limite superior do período do estudo foi definido pela disponibilidade dos dados na data de coleta para realização desta análise.
2. Tipo de evolução: casos com campo “evolução” notificado como “óbito por LT”;
3. Faixa etária: casos com o campo “idade” informado.

4.3 Variáveis explicativas e desfechos de Interesse

Os dados da ficha de notificação, disponíveis no TABNET, contém dentre outras, informações demográficas (sexo, idade, escolaridade, raça/cor, local e zona de residência e ano de ocorrência do óbito) e clínicas (forma clínica e critério diagnóstico), listadas no **Quadro 2**. Algumas variáveis foram analisadas no contexto da análise temporal e outras no contexto da análise espacial. Além das informações extraídas da ficha de notificação, foram utilizados indicadores produzidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Ministério da Saúde, referentes ao período estudado (2007-2012), para testar possíveis associações com o óbito. Esses indicadores correspondem aos dados do censo demográfico de 2010, dados básicos de saúde (Indicadores e Dados Básicos - IDB 2012) e de rede assistencial (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde - CNES).

Quadro 2 - Potenciais fatores de risco à mortalidade por LT incluídos nas análises temporal e espacial

Variável	Descrição (categorias)
Análise temporal	
Sexo	(Masculino e Feminino);
Raça/cor	(Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena);
Tipo de Entrada	(Caso Novo, Recidiva);
Forma Clínica	(Cutânea e Mucosa);
Critério diagnóstico	(Laboratorial e Clínico-epidemiológica);
Análise espacial	
Variáveis socioeconômicas, demográficas e ambientais:	
Razão de sexos	Número de homens para cada grupo de 100 mulheres
Proporção não brancos	Percentual de pessoas autodeclaradas como não brancas, na população total
Proporção de idosos	Percentual de pessoas com 60 e mais anos de idade, na população total
Taxa de analfabetismo	Percentual de pessoas com 15 anos ou mais de idade que não sabem ler e escrever pelo menos um bilhete simples, no idioma que conhecem, na população total residente da mesma faixa etária
Grau de Urbanização	Proporção da população total que reside em áreas urbanas

Renda Média	Média das rendas domiciliares per capita. Soma dos rendimentos mensais dos moradores do domicílio, em reais, dividida pelo número de seus moradores.
Rede de abastecimento	Percentual da população residente servida por rede geral de abastecimento, com ou sem canalização domiciliar
Esgoto	Percentual da população residente que dispõe de escoadouro de dejetos através de ligação do domicílio à rede coletora ou fossa séptica
Índice de Gini	Grau de concentração da distribuição de renda domiciliar per capita
PIB	Produto Interno Bruto
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
Variáveis de acesso e estrutura dos serviços de saúde:	
Número de médicos	Número de médicos em atividade, por mil habitantes
Número de leitos	Número de leitos hospitalares conveniados ou contratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por mil habitantes residentes
Gasto com saúde	Gasto com ações e serviços público de saúde por habitante
Saúde família	Proporção de cobertura da Estratégia Saúde da Família
Agentes comunitários	Proporção de cobertura de agentes comunitários
Ambulatório básico	Média do número de ambulatórios estaduais de baixa complexidade
Ambulatório média/alta	Média do número de ambulatórios estaduais de média e alta complexidade
Hospitais média/alta	Média do número de hospitais estaduais de média e alta complexidade
Vigilância	Média do número de estabelecimentos de vigilância epidemiológica e/ou sanitária
Variáveis de histórico da doença:	
Incidência padronizada	Taxa de incidência padronizada por idade
Incidência rural/urbana	Razão de taxa de incidência entre residentes da zona rural e urbana
Incidência homens/mulheres	Razão de taxa de incidência entre homens e mulheres
Incidência não brancos/brancos	Razão de taxa de incidência entre indivíduos não brancos e brancos
Casos autóctones	Proporção de casos autóctones

Fonte: elaborado pelo autor.

As variáveis de interesse foram descritas em termos de médias, proporções e medidas de variabilidade. As associações brutas de cada variável explicativa com os desfechos foram avaliadas por testes de hipóteses paramétricos ou não paramétricos (testes para proporções e médias) (TRIOLA, 2014). A mortalidade por LT foi analisada segundo dois desfechos de interesse: o risco de morrer

pela doença (taxa de mortalidade) e a gravidade da doença (taxa de letalidade). O software estatístico R foi utilizado para todas as análises.

4.4 Análise temporal

A taxa de letalidade foi computada como a razão entre o número anual de óbitos, e o número de casos notificados naquele ano, em termos percentuais (%). Por sua vez, a taxa de mortalidade foi computada como a razão entre o número de óbitos por LT/ano em relação à população em risco (população brasileira). As taxas foram padronizadas por método de padronização direto (MEDRONHO et al., 2009), segundo a distribuição etária da população brasileira no ano de 2010.

Medidas sumárias foram obtidas para subgrupos de interesse. Para a análise de associação entre os diversos fatores (sexo, idade, raça, tipo de entrada, forma clínica e critério de confirmação do caso) com óbito, as taxas de mortalidade e de letalidade foram obtidas por modelos univariados com distribuição Binomial Negativa para a variável número de óbitos no ano t ($t=2007, \dots, 2012$), com termo *offset* sendo o logaritmo natural da população no ano t (considerando taxa de mortalidade) e logaritmo natural dos casos no ano t (considerando letalidade) (DOBSON; BARNETT, 2008). Além disso, termos autoregressivos foram considerados, bem como a análise de possível correlação serial nos resíduos dos modelos supracitados.

4.5 Análise espacial

A taxa de mortalidade foi computada, para cada UF, como a razão entre o seu total de óbitos por LT no período, dividido por sua população no meio do período (2010), e multiplicado por 100.000 habitantes. A taxa foi padronizada por método direto, segundo a distribuição etária da população brasileira no ano de 2010. Para cada UF, a taxa de letalidade foi computada como o seu número de óbitos no período, dividido pelo número de casos pela doença no período, e multiplicado por 100.

Os desfechos foram mapeados a fim de avaliar a heterogeneidade entre as UF, e identificar áreas com mortalidade elevada, para fins prioritários de medidas de controle e vigilância. A correlação espacial foi avaliada por meio dos índices de Moran Global e Local (LISA) (ANSELIN, 1995).

Para verificar a associação de variáveis contextuais com o padrão espacial da mortalidade, primeiramente, durante o procedimento de modelagem, foi realizada a seleção das variáveis significativas a partir de modelos lineares generalizados com distribuição Binomial Negativa, a fim de incorporar superdispersão dos dados, resultante de fatores não medidos e dependência das informações (DOBSON; BARNETT, 2008). Posteriormente, considerou-se modelos de regressão ecológica e modelos espaciais sob um enfoque bayesiano, através de modelos hierárquicos. A variável resposta y_i corresponde ao número de óbitos no período, na i -ésima UF, com distribuição de probabilidade de Poisson de média $\mu_i = e_i \rho_i$, sendo e_i o número esperado de óbitos e ρ_i o risco relativo na área i .

O modelo de risco relativo mais amplamente utilizado permite incorporar superdispersão na distribuição de Poisson, via efeitos aleatórios θ_i . Isso pode quantificar parcialmente variáveis não observadas que induzem dependência entre os y_i . A dependência espacial (correlação entre unidades espaciais) dos y_i pode ser explicitada através de um termo de efeito aleatório espacialmente estruturado v_i :

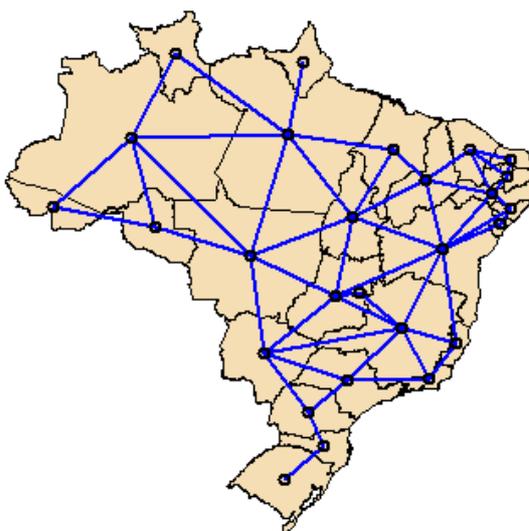
$$\log(\mu_i) = \text{offset} + \alpha + \theta_i + v_i,$$

onde, α corresponde a mortalidade média em todo o país e o logaritmo do risco relativo é dado por $\theta_i + v_i$. O termo *offset* representa o logaritmo natural do número esperado de óbitos em 100 mil habitantes (taxa padronizada de óbito por LT, multiplicada pela população de 2010, dividido por 100.000), para modelar a taxa de mortalidade padronizada, e o número de casos no período, para modelar a taxa de letalidade.

O termo θ_i tem uma priori Normal com hiperprioris não informativas (μ_θ normal e $1/\sigma_\theta^2$ gamma), com variâncias grandes (BERNARDINELLI; CLAYTON; MONTOMOLI, 1995). O termo v_i tem uma priori espacialmente estruturada. Uma escolha típica é usar um modelo autorregressivo gaussiano intrínseco condicional (Modelo CAR) (BESAG; KOOPERBERG, 1995). A inferência sobre os parâmetros e hiperparâmetros foi feita de forma aproximada pelo procedimento determinístico INLA (*Integrated Nested Laplace Approximation*), um procedimento mais rápido e preciso que o método Monte Carlo via Cadeia de *Markov* (MCMC), para a classe de modelos de campos aleatórios gaussianos (RUE; MARTINO e CHOPIN, 2009). O software estatístico R foi utilizado para o ajuste e comparação de modelos, por meio do pacote INLA (TEAM, 2006).

Ainda, para estruturação espacial, foi utilizada a estrutura de vizinhança que considerou a contiguidade (compartilhamento de fronteira) entre as áreas (**Figura 3**), visando suavizar a estimação das taxas de mortalidade e letalidade, admitindo que locais próximos apresentam taxas mais similares do que seria esperado em um padrão aleatório.

Figura 3 - Representação da estrutura de vizinhança entre as unidades federativas do Brasil



Fonte: elaborado pelo autor.

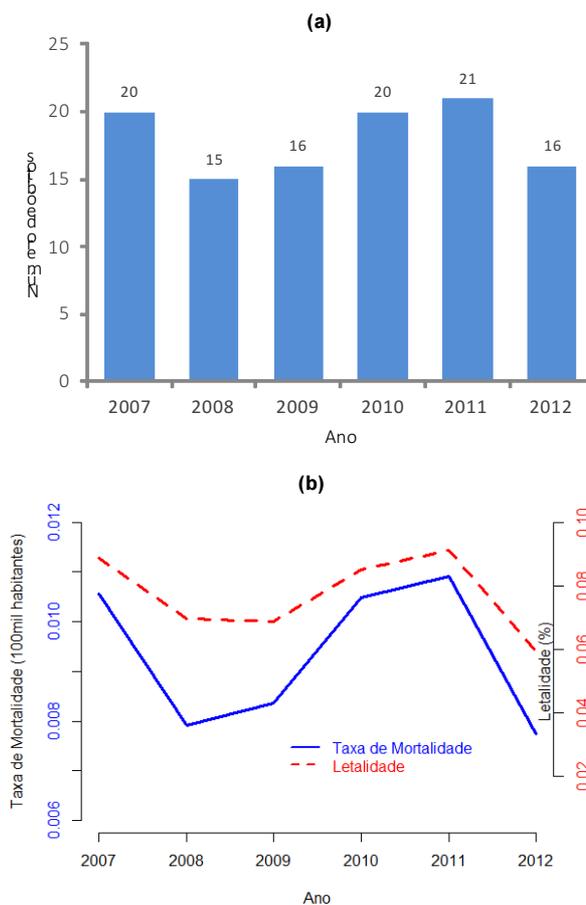
Considerando que não é proposto por este trabalho um modelo preditivo, mas sim explicativo para o óbito relacionado a LT, além do fato de que a maioria das variáveis explicativas são bastante correlacionadas, serão utilizados apenas modelos univariados para a exploração de fatores associados com as taxas de mortalidade e letalidade por LT, observando a significância e direção das associações e focando nas interpretações da estimativa dos efeitos.

5 RESULTADOS

5.1 Análise Temporal

O número total de casos notificados por LT no Brasil, no período de 2007 a 2012, foi de 139.254 (93,8% de casos novos), o que corresponde à taxa de incidência de 73 casos/100mil habitantes no período (média anual de 12,1 casos/100mil habitantes). Os demais casos corresponderam a 4,7% notificados como recidivas e 1,5% com tipo de entrada ignorada. No período, foram computados 108 óbitos tendo como causa direta a LT, sendo a taxa de mortalidade de 0,057/100mil habitantes (0,009/100mil/ano) e a taxa de letalidade de 0,078% (0,078) (**Figura 4**).

Figura 4 - Distribuição anual dos óbitos (a) e das taxas de mortalidade (b) padronizadas (linha sólida) e taxas de letalidade (linha tracejada) por leishmaniose tegumentar, no Brasil, no período de 2007 a 2012



Fonte: elaborado pelo autor.

As principais características dos pacientes que evoluíram para óbito estão sumarizadas na **Tabela 1**. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (63%). A idade média destes pacientes foi de 65,4 anos (mediana = 70 anos), variando de 20 a 100 anos, com distribuição constante no período. Entre os óbitos, 41,7% dos indivíduos foram caracterizados como da cor parda, seguidos pelos brancos (38,9%) e pretos (14,8%).

Tabela 1 - Análise descritiva dos óbitos por leishmaniose tegumentar, segundo algumas variáveis disponibilizadas no SINAN

Variáveis	Óbitos	%	Casos	Taxa mortalidade (100mil)	Taxa Letalidade (%)
Tipo de Entrada					
Caso Novo	94	87,0	130670		0,072 ⁽⁰⁾
Recidiva	11	10,2	6568		0,167 ⁽⁰⁾
Ignorada	3	2,8	2016		
Zona de Residência					
Urbana	66	61,1	58094	0,041 ⁽¹⁾	0,114 ⁽²⁾
Rural	36	33,3	76759	0,121 ⁽¹⁾	0,047 ⁽²⁾
Periurbana	3	2,8	914		
Ignorada	3	2,8	3487		
Caso Autóctone					
Sim	70	64,8	114523		0,061
Não	14	13,0	17171		0,082
Indeterminado	24	22,2	7558		
Branco	0	0,0	2		
Faixa Etária					
Menor de 19 anos	0	0,0	38132		
20 a 39 anos	9	8,3	55585	0,014 ⁽³⁻⁷⁾	0,016 ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾
40 a 59 anos	26	24,1	31766	0,060 ^(3,8,-11)	0,082 ^(14,19-22)
60 a 64 anos	10	9,3	4575	0,154 ^(4,8,12,13)	0,219 ^(15,19,23,24)
65 a 69 anos	13	12,0	3445	0,269 ^(5,9,14)	0,377 ^(16,20,25)
70 a 79 anos	37	34,3	4064	0,587 ^(6,10,12,14)	0,910 ^(17,21,23,25)
80 anos ou mais	13	12,0	1630	0,443 ^(7,10,13)	0,798 ^(18,22,24)

Raça/Cor					
Branca	42	38,9	29867	0,046 ⁽²⁶⁾	0,141 ⁽²⁸⁾
Preta	16	14,8	14736	0,110 ^(26,27)	0,109 ⁽²⁹⁾
Amarela	0	0,0	1694		
Parda	45	41,7	82584	0,055 ⁽²⁷⁾	0,054 ^(28,29)
Indígena	0	0,0	3761		
Ignorada	5	4,6	6612		
Sexo					
Masculino	68	63,0	100575	0,073 ⁽³⁰⁾	0,068 ⁽³¹⁾
Feminino	40	37,0	38663	0,041 ⁽³⁰⁾	0,103 ⁽³¹⁾
Ignorado	0	0,0	16		
Critério de Confirmação					
Laboratorial	86	79,6	115220		0,075
Clínico-Epidemiológica	22	20,4	24033		0,092
Ignorado	0	0,0	1		
Forma Clínica					
Cutânea	62	57,4	130526		0,048 ⁽³²⁾
Mucosa	45	41,7	8487		0,530 ⁽³²⁾
Ignorada	1	0,9	241		

Legenda: Os números sobrescritos entre parênteses, e de mesmo valor, correspondem a um teste de duas proporções entre às categorias da variável, e que tenha sido significativo.

Fonte: elaborado pelo autor.

Os termos autoregressivos não foram significativos e os resíduos dos modelos propostos não apresentaram correlação serial, evidenciando uma evolução estacionária das taxas. No entanto, apesar das taxas de mortalidade e letalidade não terem apresentado variação temporal significativa, dentro do período analisado, foi observada variação destas taxas para alguns fatores e subgrupos populacionais considerados. Verificou-se que o sexo masculino, como esperado em virtude da incidência de LT ser maior entre homens, apresentou a maior taxa de mortalidade, enquanto a taxa de letalidade entre as mulheres foi 1,49 vezes a taxa entre os homens. Em comparação com indivíduos da cor branca, os indivíduos pretos apresentaram maior taxa de mortalidade e os indivíduos pardos menor letalidade. Além disso, casos notificados como recidiva e forma clínica mucosa apresentaram maior taxa de letalidade em relação aos casos novos e forma clínica cutânea, respectivamente (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Estimativas (Razão de taxas e IC 95%) de taxas de mortalidade e letalidade segundo fatores demográficos e tipo de critério diagnóstico

Variável	Taxa de Mortalidade (100mil/hab.)	Taxa de Letalidade (%)
Sexo masculino (base: feminino)	1,81 (1,22 – 2,69)	0,67 (0,45 – 0,99)
Cor da pele parda (base: cor da pele branca)	1,22 (0,80 – 1,86)	0,40 (0,26 – 0,61)
Cor da pele preta (base: cor da pele branca)	2,45 (1,37 – 4,37)	0,79 (0,44 – 1,41)
Caso de recidiva (base: caso novo)	0,12 (0,06 – 0,22)	2,35 (1,26 – 4,40)
Forma clínica mucosa (base: forma clínica cutânea)	0,74 (0,50 – 1,08)	11,35 (7,72 – 16,68)
Diagnóstico por exame laboratorial (base: diagnóstico clínico)	3,86 (2,42 – 6,17)	0,81 (0,50 – 1,29)

Fonte: elaborado pelo autor.

5.2 Análise Espacial

Os resultados de autocorrelação espacial globais (Índice de Moran Global) não mostraram padrão espacial das taxas de mortalidade ($I=-0,064$, $p\text{-valor}=0,60$) e letalidade ($I=-0,122$, $p\text{-valor}=0,124$), indicando que não existe diferença entre o risco de óbito entre as diferentes UF. No entanto, para a taxa de letalidade o Índice de Moran Local foi significativo para algumas UF, apresentando um pequeno *cluster*, de taxas similares, entre São Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul. Os modelos bayesianos confirmam esta observação, uma vez que o termo espacialmente estruturado (ψ) foi significativo apenas para a letalidade (**Tabela 3**).

A **Tabela 3** mostra o resultado da análise univariada para as variáveis explicativas e sua associação com as taxas de mortalidade e letalidade. Algumas variáveis analisadas nos modelos temporais foram também estudadas na análise espacial. Tal como observado na análise temporal, diferença significativa em relação ao sexo foi observada entre as taxas de mortalidade nas várias UF, sendo o risco maior entre os homens e a letalidade maior entre as mulheres. No entanto, diferentemente do observado na análise temporal, a proporção de população não branca apresentou menor letalidade.

Tabela 3 - Variáveis significativas na modelagem ecológica espacial para os desfechos taxa de mortalidade e taxa de letalidade por leishmaniose tegumentar

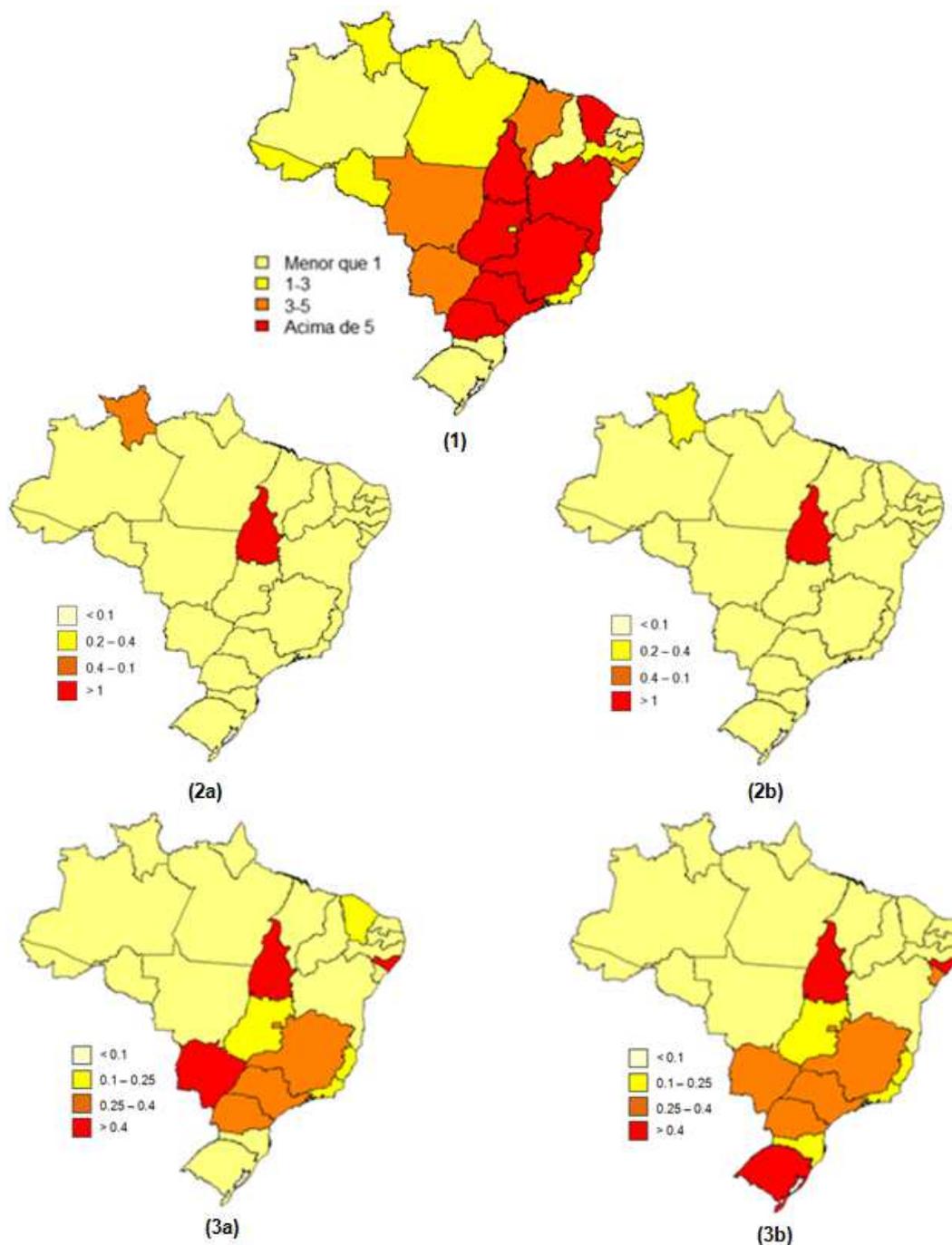
Variáveis	Moda	Desvio-padrão	Intervalo de Credibilidade (95%)
Desfecho: Taxa de Mortalidade padronizada (Espaço), com efeitos aleatórios não estruturados			
Efeitos fixos (modelos univariados):			
Razão de sexos	21,71	6,57	8,75 – 37,79
Número de leitos	-1,59	0,77	-3,10 – -0,06
Incidência padronizada	0,002	0,001	0,0002 – 0,0056
Efeitos aleatórios (modelo sem covariáveis):			
Precisão de θ	0,651 (0,524)	0,258	0,264 – 1,27
Desfecho: Taxa de Letalidade (Espaço), com efeitos aleatórios não estruturados e estruturados			
Efeitos fixos (modelos univariados):			
Razão de sexos	-7,42	0,30	-8,06 – -6,86
Proporção população não branca	-12,03	0,45	-13,01 – -11,26
Proporção de idosos	-79,06	3,06	-85,72 – 73,68
Grau de urbanização	-0,09	0,004	-0,10 – -0,08
Renda média	-0,012	0,001	-0,013 - -0,011
Rede de abastecimento	-0,10	0,01	-0,11 – 0,09
Rede de esgoto	-0,16	0,01	-0,18 – -0,15
Índice de Gini	-12,12	0,45	-13,12 – -11,26
IDH	-10,58	0,45	-11,47 – -9,87
Número de médicos	-5,57	0,29	-6,13 – -5,00
Número de leitos	-3,25	0,12	-3,25 – -3,04
Gasto com saúde	-0,012	0,001	-0,014 – -0,010
Cobertura saúde família	-0,008	0,002	-0,012 – -0,003
Agentes comunitários	-0,03	0,01	-0,04 – -0,01
Ambulatório básico	-0,07	0,003	-0,08 – -0,07
Ambulatório média/alta	-0,003	0,001	-0,005 – -0,001
Hospital média/alta	-0,03	0,008	-0,05 – -0,02
Vigilância	-0,02	0,004	-0,03 – -0,01
Incidência padronizada	-0,004	0,001	-0,007 – -0,002
Incidência rural/urbana	-1,48	0,09	-1,65 – -1,31
Incidência homem/mulher	-2,43	0,24	-2,93 – -1,96
Incidência não brancos/ brancos	-4,06	0,46	-5,02 – -3,20
Efeitos aleatórios (modelo sem covariáveis):			
Precisão de θ	78,57	79,93	3,79 – 291,90
Precisão de ν	0,28	0,12	0,11 – 0,26

Fonte: elaborado pelo autor.

A principal vantagem da utilização do modelo espacial, além da detecção do *cluster* (grupo de UF's com taxas de letalidade similar), foi a identificação de variáveis indicadoras de contexto social e econômico relacionadas com o desfecho de interesse. As UF mais desenvolvidas socioeconomicamente (maior taxa de urbanização, saneamento, abastecimento de água, renda familiar, IDH, índice de Gini e gasto com ações e serviços de saúde) e que possuem maior acesso aos serviços de saúde (maior número de médicos, leitos, ambulatórios e hospitais de média e alta complexidade, serviços de vigilância epidemiológica e sanitária e equipes de saúde família) apresentam menor taxa de letalidade. Variáveis relacionadas ao histórico da LT, como as razões da taxa de incidência por sexo, raça e zona de residência, também foram significativas, indicando que, quanto maior a disparidade da incidência entre os subgrupos, menor é a letalidade.

A taxa de mortalidade observada variou de 0 a 1,16, enquanto a taxa predita variou de 0,009 a 0,05, aproximando as taxas da média nacional, além de suavizar as taxas nas UF, como verificado para Roraima. Altas taxas de mortalidade foram preditas para Tocantins. A letalidade observada variou de 0 a 0,704, enquanto a predita variou de 0,01 a 0,468. Altas taxas de letalidade foram estimadas para Tocantins, Alagoas e Rio Grande do Sul (**Figura 5**). Deve-se salientar que apesar de altas taxas de letalidade terem também sido observadas para o Rio Grande do Sul, possivelmente trata-se de uma superestimação da medida em função do reduzido número de casos notificados no estado.

Figura 5 – Número de óbitos (1), taxas de mortalidade por 100.000 habitantes (2) e letalidade em porcentagem (3) observadas (a) e previstas (b) para leishmaniose tegumentar, no Brasil, no período de 2007 a 2012



Fonte: elaborado pelo autor.

As taxas de mortalidade e letalidade foram bem estimadas pelo modelo, uma vez que as taxas previstas ficaram muito próximas àsquelas observadas. Os estados pertencentes ao *cluster*, identificado na análise de autorrelação

espacial (São Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul), apresentam taxa de letalidade moderada (0.25-0.4).

ESTUDO TRANSVERSAL

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional baseado na análise dos casos notificados ao SINAN entre 2007 e 2014. Foram analisados os fatores demográficos e clínicos em nível individual, disponíveis na ficha de notificação, relacionados a mortalidade por LT no Brasil.

4.1 Fonte de dados

Neste estudo a fonte de dados utilizada foi o banco de dados individuais dos casos de LT notificados ao SINAN, cedido pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS. Este banco de dados possui todas as informações constantes na ficha de notificação (**ANEXO 1**), incluindo as informações pessoais dos pacientes como nome e endereço.

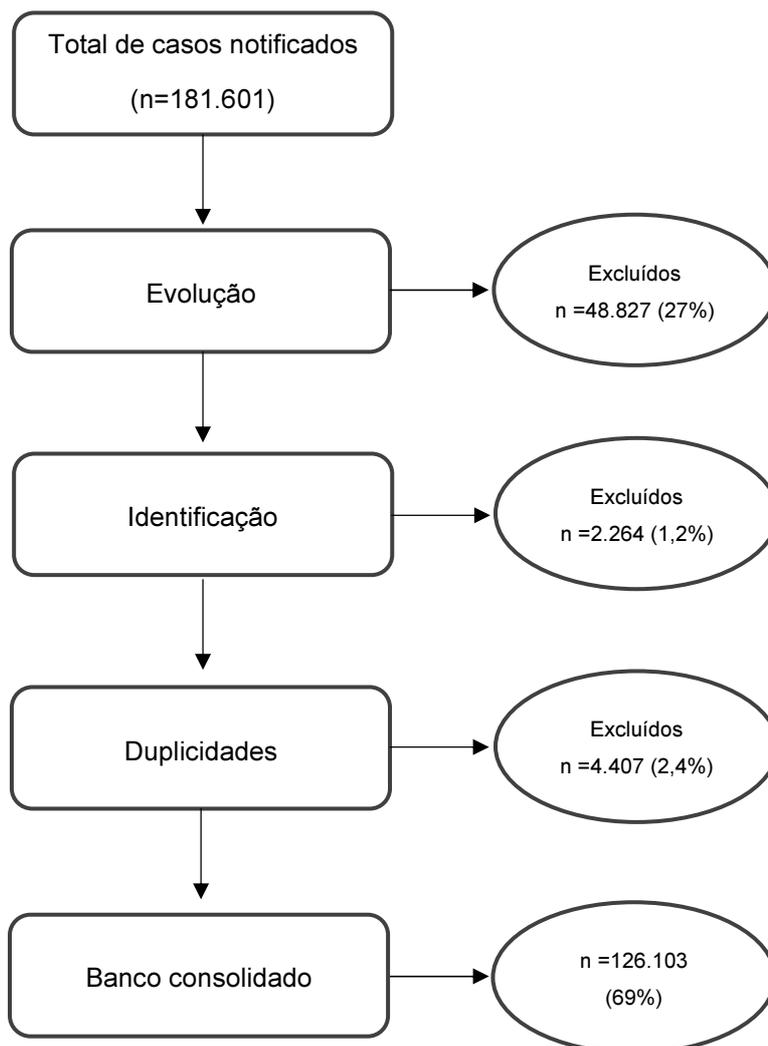
4.2 População do estudo

O banco de dados continha informações de 181.601 notificações no período compreendido entre 2007 e 2014. Para consolidação do banco (**Figura 6**) e seleção das notificações a serem analisadas, os seguintes critérios foram utilizados:

1. Evolução: incluídos os casos com a variável “evolução” definida como “cura”, “óbito por LT” e “óbito por outras causas”. Os casos sem informação de evolução clínica e aqueles classificados como “abandono”, “transferência” e “mudança de diagnóstico” foram excluídos;
2. Identificação: as notificações incompletas que não permitiram a identificação de duplicidades de registro, como por exemplo, sem nome do paciente, foram excluídas.
3. Duplicidades: foram identificadas manualmente a partir da análise das seguintes variáveis “nome”, “nome da mãe”, “endereço” e “data de nascimento”. Foram consideradas duplicatas as notificações que apresentaram três ou mais variáveis iguais. Para as entradas do mesmo indivíduo em datas diferentes foram analisadas as informações

constantes no registro mais recente. Para estes casos, foram criadas duas variáveis para identificar o registro anterior que não foi analisado. Para as duplicidades com a mesma data de entrada ou com diferença menor que 30 dias, foi mantido o registro que apresentava maior número de informações;

Figura 6 - Fluxograma de consolidação do banco de dados individuais



Fonte: elaborado pelo autor.

4.3 Variáveis explicativas

A seleção das variáveis para análise levou em consideração a completitude dos dados, ou seja, o percentual de preenchimento dos campos. De acordo com o roteiro da Gerência Técnica do SINAN, a completitude dos dados para análises

epidemiológicas é classificada como: 1) excelente – grau de preenchimento acima de 90%; 2) regular – grau de preenchimento entre 70% e 89% e 3) ruim – grau de preenchimento abaixo de 70% (BRASIL, 2008). Assim, apenas as variáveis com preenchimento acima de 70% foram analisadas. As seguintes variáveis e seus respectivos percentuais de preenchimento não foram incluídas nas análises: “gestante” (1%); “ocupação” (47%); “presença de cicatriz” (4%); “Coinfecção HIV” (51%) e “classificação epidemiológica” (25%). Por outro lado, algumas variáveis foram geradas a partir de informações constantes no banco de dados (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Potenciais fatores de risco à mortalidade por leishmaniose tegumentar incluídos na análise dos dados individuais

Variável	Descrição (categorias)
Variáveis geradas a partir do banco de dados	
Notificação prévia	Duas ou mais notificações com diferença superior a 30 dias (Não, Sim).
Número de notificações prévias	Número de notificações no período (Nenhuma, Apenas uma, Mais de uma).
Idade*	Diferença entre a data de notificação e data de nascimento (Menor 19anos, 20-39anos, 40-59anos, 60 e mais anos).
Cluster	Indivíduos residentes nos estados de São Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul (Não, Sim).
Deslocamento	Município de residência diferente do município de notificação (Não, Sim).
Tempo entre diagnóstico e início do tratamento	Diferença entre as datas de diagnóstico e início do tratamento. Para os registros em que a data do diagnóstico era igual a data de nascimento, o tempo não foi estipulado (Até uma semana, Mais de uma semana).
Tempo entre início do tratamento e o óbito	Diferença entre as datas de início do tratamento e a data do óbito (Até 30 dias, Até 60 dias, Mais de 60 dias).
Variáveis presentes no banco de dados	
Sexo	(Feminino, Masculino)
Raça	(Branca, Preta, Amarela, Parda, Indígena)
Escolaridade	(Até fundamental, Até ensino médio, Até superior)
Tipo de entrada	(Caso novo, Recidiva, Transferência)
Forma Clínica	(Cutânea, Mucosa)
Lesão cutânea	(Sim, Não)
Lesão mucosa	(Sim, Não)

Critério diagnóstico	(Laboratorial, Clínico/Epidemiológico)
Caso Autóctone	(Sim, Não)
Tratamento inicial prescrito	(Antimonial pentavalente, Anfotericina B, Pentamidina, Outras)
Dose 20mg de Sb ⁵⁺	Categorização da variável “Dose prescrita”. Recebeu dose igual ou superior a 20mg/kg/dia (Não, Sim).
Dose supra terapêutica de Sb ⁵⁺	Categorização da variável “Número de ampolas”. Recebeu número de ampolas superior a 60 para a forma clínica cutânea e superior a 90 para a forma clínica mucosa (Não, Sim)

Legenda: * embora a variável “idade” tenha sido categorizada nas análises descritivas, esta foi usada como contínua nos modelos de regressão. **Fonte:** elaborado pelo autor.

Definiu-se que todas as notificações com o campo “dose prescrita” preenchido tratavam-se de pacientes que receberam tratamento com Sb⁵⁺ já que este campo, de acordo com a ficha de notificação, se refere à dose prescrita de Sb⁵⁺ em mg/Kg/dia. Desta forma, os registros sem informação para a variável “droga inicial” e que tinham informação no campo “dose prescrita” foram contabilizados como pacientes tratados com Sb⁵⁺.

Dois indicadores de toxicidade ao Sb⁵⁺ foram criados, o primeiro “Dose 20mg de Sb⁵⁺” identifica indivíduos que receberam dosagem maior ou a igual a 20 mg/Kg/dia, que corresponde a dose máxima recomendada pelo MS e o segundo, “Dose supra terapêutica de Sb⁵⁺” identifica indivíduos que receberam número de ampolas maior que 60 para a forma clínica cutânea e 90 para a forma clínica mucosa. Esse número, apesar de arbitrário, considerando que o banco não contém informação do número de dias de tratamento, corresponde ao número máximo de ampolas (três ampolas diárias) para os esquemas terapêuticos recomendados de 20 a 30 dias, de acordo com a forma clínica.

A variável “*cluster*” foi criada para que a suposição de independência entre as observações, exigida no modelo linear generalizado não fosse violada. Essa variável identifica os indivíduos residentes nas UF que pertencem ao *cluster*, detectado na análise espacial. Com isso, a análise considera em parte a dependência entre estas áreas, com relação ao desfecho de interesse, sendo

possível utilizar o modelo proposto atendendo à suposição de independência entre as observações.

4.4 Análise dos dados

Foram calculadas medidas de tendência central, frequências e medidas de variabilidade sumárias. Para as variáveis categóricas, foram utilizados os testes qui-quadrado ou Fisher, para verificar a associação com o desfecho “óbito” (TRIOLA, 2014). Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico R. Na análise univariada, na interpretação dos resultados foram valorizadas a presença de associação, avaliada pelo intervalo de confiança da odds, e sua “direção”, sem considerar a magnitude dos efeitos, diante da possibilidade de ocorrência de super-estimativas com esta análise, tratando-se de um estudo seccional e não prospectivo.

Considerando a inexistência de uma orientação clara para o preenchimento do campo “evolução” da ficha de notificação, que se refere à classificação do óbito e inclui as alternativas “óbitos por LT” e “óbitos por outras causas”, optou-se pela análise de dois cenários, a fim de se explorar as prováveis diferenças entre eles. No cenário 1 foram consideradas três categorias de desfecho (“cura”, “óbitos por LT” e “óbitos por outras causas”). No cenário 2, os desfechos de interesse comparados foram “óbitos por LT” e “óbitos por outras causas”. Para o cenário 1, a princípio, foram ajustados modelos lineares generalizados, com distribuição multinomial e função de ligação logito. Posteriormente, foram utilizados modelos lineares generalizados, com distribuição de probabilidade binomial e função de ligação logito, para o cenário 2. Em ambos os modelos, foram estimadas as razões de chances (brutas e ajustadas), bem como os intervalos de confiança de 95%. Na análise univariada, variáveis foram consideradas candidatas ao modelo múltiplo ao nível de 20%. Também foram analisadas interações e presença de multicolinearidade entre as covariáveis, sendo incluídas na análise múltipla apenas aquelas que apresentaram maior associação com o desfecho. A significância individual de cada variável no modelo múltiplo de melhor ajuste foi de 5%, e tais modelos foram comparados por meio de testes de razão de verossimilhança.

Análise complementar descritiva foi realizada a fim de explorar a hipótese de que a maior exposição ao Sb^{5+} estivesse justificando a associação de algumas variáveis com o desfecho óbito, a influência de alguns indicadores de toxicidade (“uso de dose diária de Sb^{5+} >20mg/kg”, “uso de dose supra terapêutica de Sb^{5+} ”, “tratamento com Sb^{5+} ” e “tempo transcorrido entre início de tratamento e óbito”) foi avaliada comparando os desfechos “cura”, “óbito por LT” e “óbito por outras causas”. A análise foi realizada por meio de testes de associação, definindo-se alguns subgrupos considerados de maior risco, a saber: pacientes portadores da coinfeção *Leishmania*/HIV, portadores da forma clínica mucosa, pacientes com idade acima de 50 anos, adultos com baixo peso (< 46Kg) e casos notificados como LT recidivada.

4.5 Aspectos éticos

A concessão e uso do banco de dados individuais do SINAN foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto René Rachou (CAAE: 61111016.6.0000.5091).

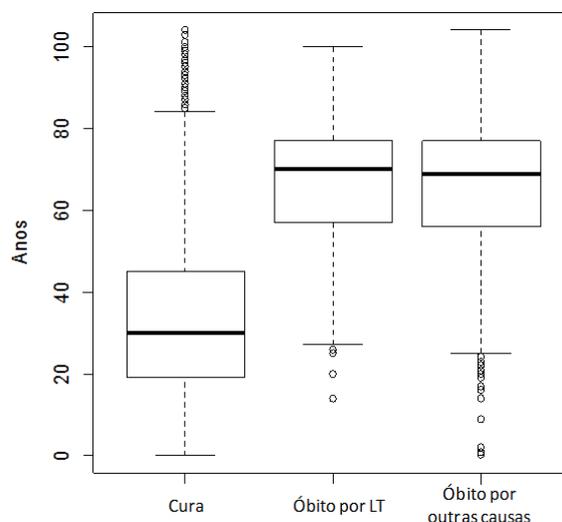
5 RESULTADOS

De acordo com os critérios de seleção adotados, foi analisado o total de 126.103 casos de LT notificados ao SINAN entre 2007 e 2014. A maioria dos casos evoluiu para cura (125.129) e 974 casos apresentaram desfecho fatal, sendo que 149 (15%) foram notificados com a evolução clínica “óbito por LT” e 825 (85%) “óbitos por outras causas”. Entre os grupos com desfecho fatal, a maioria dos casos corresponde a indivíduos do sexo masculino (60%), com escolaridade até o ensino fundamental (66%), da cor parda (47%) seguida por indivíduos brancos (34%) e pretos (12%). A idade variou de um mês até 104 anos, sendo que 81% dos indivíduos tinha acima de 50 anos, e crianças de até um ano representam aproximadamente 0,3% dos casos. O critério diagnóstico laboratorial foi utilizado na confirmação de 78% dos casos.

Em relação às características clínicas, maior parte dos casos foi notificado como caso novo e forma clínica cutânea (74%), a forma clínica mucosa foi notificada em 26% dos casos. A mediana de tempo entre o início do tratamento e o óbito foi de 23 dias e em 27 casos o óbito foi registrado após o fechamento da investigação (180 dias), chegando até 411 dias.

A mediana de idade no grupo classificado com a evolução clínica “cura” é significativamente menor (30 anos) em relação aos grupos “óbito por LT” (70 anos) e “óbito por outras causas” (69 anos) (**Figura 7**).

Figura 7 - Idade dos pacientes com LT, notificados entre 2007 e 2014, estratificados por evolução clínica



Fonte: elaborado pelo autor.

As principais características demográficas e clínicas dos pacientes estão resumidas na **Tabela 4**. Tanto para o grupo com evolução clínica “cura”, quanto para os grupos “óbito por LT” e “óbito por outras causas”, a maioria dos casos corresponde a indivíduos do sexo masculino, brancos e pardos e com escolaridade até o ensino fundamental.

Tabela 4 - Características demográficas e clínicas dos casos de leishmaniose tegumentar notificados de 2007 a 2014, divididos por tipo de evolução clínica

Variáveis	Cura n (%)	Óbito por LT n (%)	Óbito por outras causas n (%)	Total
Número de notificações prévias				
Nenhuma	121036 (96,7)	146 (98,0)	801 (97,1)	121983
Apenas uma	3924 (3,1)	3 (2,0)	23 (2,8)	3950
Mais de uma	169 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	170
Notificação prévia				
Não	121422 (97,1)	146 (98,0)	801 (97,1)	122369
Sim	3707 (2,9)	3 (2,0)	24 (2,9)	3734
Idade				
Menor 19anos	33095 (26,7)	2 (1,3)	15 (1,8)	33112
20-39 anos	50677 (40,8)	11 (7,4)	62 (7,6)	50750
40-59 anos	28855 (23,3)	28 (18,8)	171 (21,0)	29054
60 e mais anos	11412 (9,2)	108 (72,5)	567 (69,6)	12087
Sexo				
Feminino	33995 (27,2)	51 (34,2)	333 (40,4)	34379
Masculino	91123 (72,8)	98 (65,8)	492 (59,6)	91713
Ignorado	11	0	0	11

Raça				
Branca	26553 (22,2)	60 (42,9)	273 (34,6)	26886
Preta	12751 (10,6)	23 (16,4)	96 (12,2)	12870
Amarela	1489 (1,2)	0 (0,0)	15 (1,9)	1504
Parda	75329 (62,8)	57 (40,7)	399 (50,5)	75785
Indígena	3783 (3,2)	0 (0,0)	7 (0,9)	3790
Escolaridade				
Até fundamental	76500 (82,9)	97 (93,3)	553 (94,0)	77150
Até Ensino Médio	13545 (14,7)	6 (5,8)	27 (4,6)	13578
Até Superior	2276 (2,5)	1 (0,9)	8 (1,4)	2285
Cluster				
Não	120193 (96,1)	123 (82,6)	700 (84,8)	121016
Sim	4936 (3,9)	26 (17,4)	125 (15,2)	5087
Lesão cutânea				
Sim	119883 (95,9)	111 (75,0)	687 (83,5)	120681
Não	5136 (4,1)	37 (25,0)	136 (16,5)	5309
Lesão mucosa				
Sim	6900 (5,5)	52 (35,1)	204 (24,8)	7156
Não	118119 (94,5)	96 (64,9)	619 (75,2)	118834
Deslocamento				
Não	112018 (89,5)	111 (74,5)	731 (88,6)	112860
Sim	13111 (10,5)	38 (25,5)	94 (11,4)	13243
Tipo de entrada				
Caso Novo	118902 (95,0)	130 (89,0)	751 (92,7)	118902
Recidiva	5708 (4,6)	16 (11,0)	53 (6,5)	5777
Transferência	505 (0,4)	0 (0,0)	6 (0,7)	511
Forma clínica				
Cutânea	118114 (94,5)	96 (64,9)	619 (75,2)	118829
Mucosa	6902 (5,5)	52 (35,1)	204 (24,8)	7158
Critério diagnóstico				
Laboratorial	105115 (84,0)	119 (79,9)	642 (77,8)	105876
Clínico	20013 (16,0)	30 (20,1)	183 (22,2)	20226
Caso autóctone				
Sim	103548 (82,8)	104 (69,8)	645 (78,2)	104297
Não	15670 (12,5)	14 (9,4)	96 (11,6)	15780
Indeterminado	5910 (4,7)	31 (20,8)	84 (10,2)	6025
Tempo entre diagnóstico e tratamento				
Até uma semana	84626 (70,7)	74 (54,4)	460 (61,6)	85160
Mais uma semana	35101 (29,3)	62 (45,6)	287 (38,4)	35450
Tratamento inicial				
Antimonial Pentavalente (Sb ⁵⁺)	107129 (99,3)	109 (97,3)	641 (99,1)	107879
Anfotericina B	89 (0,1)	3 (3,7)	1 (0,2)	93
Pentamidina	51 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	51
Outras	565 (0,5)	0 (0,0)	5 (0,7)	570
Dose 20mg de Sb⁵⁺				
< 20mg	92401 (88,2)	84 (79,2)	495 (78,3)	92980
≥ 20mg	12335 (11,8)	22 (20,8)	137 (21,7)	12494
Dose supra terapêutica de Sb⁵⁺				
Não	115611 (92,4)	135 (90,6)	757 (91,8)	116503
Sim	9518 (7,6)	14 (9,4)	68 (8,2)	9600

Fonte: elaborado pelo autor.

5.1 Análise dos fatores relacionados aos desfechos: “cura”, “óbito por LT” e “óbito por outras causas”

Na análise univariada, assim como encontrado nos resultados do estudo ecológico, identificou-se que mulheres têm chance maior de morrer por outras causas em relação aos homens. Já em relação aos óbitos por LT, não foi encontrada diferença na chance de morrer entre homens e mulheres. Identificou-se ainda que indivíduos de raça não branca e sem comprometimento em mucosas apresentaram menor chance de morrer tanto na comparação entre os grupos “cura” com “óbitos por LT” quanto na comparação entre os grupos “cura” e “óbito por outras causas”. Por sua vez, alguns fatores se mostraram associados ao óbito, na comparação entre os grupos “cura” e “óbitos por LT”, mas não na comparação do grupo “cura” com o grupo “óbito por outras causas”, são eles: ser notificado para LT em município diferente do município de residência (variável “deslocamento”) ter realizado tratamento com Sb⁵⁺ (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Análise univariada dos fatores associados aos desfechos “óbito por LT” e “óbito por outras causas” em comparação ao desfecho “cura”, utilizando regressão multinomial, com OR's brutas (IC 95%)

Variáveis	Cura (referência)	Óbito por LT	Óbito por outras causas	AIC	p-valor
Notificação prévia					
Não					
Sim		0.68(0.22,2.12)	0.98(0.65,1.48)		0,7664
Idade					
		1,09 (1,08-1,10)	1,09 (1,08-1,10)	9500,68	< 2.2e-16
Sexo					
Feminino					
Masculino		0.72(0.51,1.01)	0.55(0.48,0.63)	12185,75	6,6e-16
Ignorado					
Raça					
Branca					
Parda		0.33(0.23,0.48)	0.52(0.44,0.6)	11605,03	<2,2e-16
Outra		0.56(0.35,0.91)	0.64(0.51,0.79)		
Escolaridade					
Até fundamental					
Até Ensino Médio		0.35(0.15,0.8)	0.28(0.19,0.41)	8682,21	6,8e-16
Até Superior		0.35(0.05,2.49)	0.49(0.24,0.98)		

Cluster					
Não				12055,71	
Sim		5.14(3.36,7.85)	4.35(3.59,5.27)		<2,2e-16
Lesão Cutânea					
Sim					
Não		7.79(5.36,11.31)	4.62(3.84,5.57)	11948,9	<2,2e-16
Lesão mucosa					
Sim					
Não		0.11(0.08,0.15)	0.18(0.15,0.21)	11775,95	<2,2e-16
Deslocamento					
Não					
Sim		2.92(2.02,4.23)	1.1(0.89,1.36)	12228,41	1,1e-6
Tipo de entrada					
Caso Novo					
Recidiva ou transf.		2.33(1.39,3.93)	1.49(1.14,1.95)	12034,56	0,00034
Forma clínica					
Cutânea					
Mucosa		9.27(6.61,13)	5.64(4.81,6.62)	11776,04	<2,2e-16
Critério diagnóstico					
Laboratorial					
Clínico		1.32(0.89,1.98)	1.5(1.27,1.77)	12232,81	9,9e-6
Caso autóctone					
Sim					
Não		0.89(0.51,1.55)	0.98(0.79,1.22)	12170,59	
Indeterminado		5.22(3.49,7.81)	2.28(1.82,2.87)		<2,2e-16
Tempo entre o diagnóstico e início do tratamento					
Até uma semana					
Mais de uma semana		2,02 (1.44,2,83)	1.50(1.30,1.74)	11165,57	2,7e-10
Tratamento inicial					
Antimonial Pentavalente (Sb ⁵⁺)					
Outras		4,18 (1,33-13,2)	1,42 (0,63-3,19)	9677,674	0,0998
Dose 20mg de Sb⁵⁺					
< 20mg					
≥ 20mg		1,96 (1,23-3,14)	2,07 (1,71-2,51)	9354,76	7,8e-13
Dose supra terapêutica de Sb⁵⁺					
Não					
Sim		1,26 (0,73-2,18)	1,09 (0,85-1,40)	12254,78	0,5795

Fonte: elaborado pelo autor.

Para a análise múltipla foram incluídas as variáveis que apresentaram associação com o óbito em comparação ao grupo “cura” com significância igual ou menor a 20%, observando as relações de interação e multicolinearidade. Idade e presença de lesão mucosa mostraram-se associadas ao desfecho “óbito por LT” e “óbito por outras causas” na comparação com o grupo com desfecho “cura”, ainda que o aumento no risco associado à idade seja discreto. Por sua vez, a baixa escolaridade, o uso de doses supra terapêuticas de Sb⁵⁺, ser do sexo feminino e pertencer ao *cluster* foram fatores significativamente associados apenas ao desfecho “óbito por outras causas” na comparação com o grupo “cura”. Já o intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento

superior a uma semana mostrou-se relacionado ao desfecho “óbito por LT” (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise múltipla dos fatores associados aos desfechos “óbito por LT” e “óbito por outras causas” em comparação ao desfecho “cura”, utilizando regressão multinomial, com OR's ajustadas (IC 95%)

Variáveis	Cura (referência)	Óbito por LT	Óbito por outras causas
Escolaridade			
> fundamental			
Até Fundamental		1,80 (0,55-5,82)	1,79 (1,12-2,87)
Dose 20 mg de Sb⁵⁺			
< 20mg			
≥ 20mg		1,16 (0,63-2,12)	1,44 (1,14-1,84)
Idade			
		1,09 (1,07-1,11)	1,10 (1,09-1,11)
Tempo entre diagnóstico e tratamento			
Até uma semana			
Mais que uma semana		1,62 (1,00-2,63)	1,14 (0,93-1,39)
Lesão mucosa			
Não			
Sim		5,18 (3,07-8,73)	2,31 (1,80-2,96)
Cluster			
Não			
Sim		1,53 (0,76-3,08)	1,58 (1,17-2,14)
Sexo			
Masculino			
Feminino		1,00 (0,58-1,70)	1,38 (1,14-1,71)

Fonte: elaborado pelo autor.

5.2 Análise dos fatores associados aos desfechos: “óbitos por LT” e “óbitos por outras causas”

Na análise univariada, da mesma forma que encontrado na comparação dos dois grupos de “óbito” com o grupo “cura”, observou-se que indivíduos pardos e sem presença de lesão mucosa tem chance menor de evoluírem com desfecho “óbito por LT” em relação ao desfecho “óbito por outras causas”. Já indivíduos com a forma clínica mucosa e aqueles casos notificados em município diferente do de residência (variável “deslocamento”) tiveram maior chance de óbito por LT do que por outras causas (Tabela 7).

Tabela 7 - Análise univariada dos fatores associados aos grupos de óbito (“óbito por LT” ou “óbito por outras causas”), utilizando regressão logística com as OR’s brutas (IC 95%)

Variáveis	Óbito por outras causas (referência)	Óbito por LT	p-valor
Notificação prévia			
Não			
Sim		0,69 (0,20-2,31)	0,542
Idade			
		1,00 (0,99-1,01)	0,778
Sexo			
Feminino			
Masculino		1,30 (0,90-1,88)	0,159
Raça			
Branca			
Parda		0,65 (0,44-0,96)	0,0321
Outra		0,89 (0,52-1,50)	0,6552
Escolaridade			
Até fundamental			
Até Ensino Médio		1,27 (0,51-3,15)	0,611
Até Superior		0,71 (0,09-5,76)	0,751
Cluster			
Não			
Sim		1,18 (0,74-1,88)	0,476
Lesão cutânea			
Sim			
Não		1,68 (1,11-2,55)	0,0139
Lesão mucosa			
Sim			
Não		0,61 (0,42-0,88)	0,00898
Deslocamento			
Não			
Sim		2,66 (1,74-4,08)	6,8e-6
Tipo de entrada			
Caso Novo			
Recidiva/transferecia		1,57 (0,87-2,81)	0,131
Forma clínica			
Cutânea			
Mucosa		1,64 (1,13-2,39)	0,00898
Critério diagnóstico			
Laboratorial			
Clínico		0,88 (0,57-1,36)	0,578
Caso autóctone			
Sim			
Não		0,90 (0,50-1,64)	0,7419
Indeterminado		2,29 (1,44-3,63)	0,0004
Tempo entre diagnóstico e início tratamento			
Até uma semana			
Mais de uma semana		1,34 (0,93-1,94)	0,117
Tempo entre início do tratamento e óbito			
Até 30 dias			
Até 60 dias		0,71 (0,41-1,22)	0,216
Mais de 60 dias		0,93 (0,54-1,59)	0,778
Tratamento inicial			
Antimonial Pentavalente (Sb ⁵⁺)			
Outras		2,94 (0,72-11,93)	0,131

Dose 20mg de Sb⁵⁺			
< 20mg			
≥ 20mg		0,95 (0,57-1,57)	0,831
Dose supra terapêutica de Sb⁵⁺			
Não			
Sim		1,15 (0,63-2,11)	0,641

Fonte: elaborado pelo autor.

Também utilizando como critério de seleção das variáveis, para a análise múltipla, a presença de associação na análise univariada definida por significância igual ou menor a 20%, permaneceram no modelo final apenas as variáveis “deslocamento” e “lesão mucosa” (**Tabela 8**). De acordo com as *Odds* calculadas, pacientes cuja notificação para LT se deu em município diferente do município de residência (variável “deslocamento”) tiveram 1,8 vezes a chance de ter o óbito atribuído à LT, e não a outras causas, em relação aos casos sem deslocamento. Da mesma forma, a presença de alguma lesão mucosa também se relacionou com a classificação do óbito como decorrente de LT e não de outras causas (1,7 vezes).

Tabela 8 - Modelo final da análise múltipla dos fatores associados aos grupos de óbito: “óbito por LT” ou óbito por outras causas”, utilizando regressão logística com as OR's ajustadas (IC 95%)

Variáveis	Óbito por outras causas (referência)	Óbito por LT	p-valor
Deslocamento			
Não			
Sim		1,79 (1,01-3,21)	0,0479
Lesão mucosa			
Não			
Sim		1,73 (1,09-2,75)	0,0205

Fonte: elaborado pelo autor.

5.3 Subgrupos de risco

Devido ao baixo percentual de preenchimento do campo referente à presença da coinfeção *Leishmania/HIV*, de acordo com critério definido para estudos epidemiológicos, esta variável não pode ser estudada nos modelos de regressão. A fim de realizar uma investigação exploratória da influência da coinfeção no risco de morte, realizou-se uma análise descritiva simples dos

61.606 casos cuja notificação constava esta informação (51%). Foram identificados 1.154 pacientes portadores da coinfeção e associação positiva foi observada entre o óbito e a presença da coinfeção *Leishmania/HIV* ($p < 0,05$). Da mesma forma, entre os 109.971 casos notificados com informação de peso disponível, identificou-se 2.534 pacientes com “baixo peso” (adultos com peso inferior a 46Kg). Esta condição também se mostrou significativamente associada ao óbito ($p < 0,05$). Identificou-se que o uso de dose diária de Sb^{5+} igual ou superior a 20mg/Kg é significativamente mais frequente nos grupos de “óbito” em comparação com o grupo “cura” entre pacientes adultos com baixo peso, com LT recidivada e portadores da forma mucosa (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Análise da associação entre os indicadores de toxicidade do antimonial pentavalente (Sb^{5+}) com o desfecho “óbito”, comparado ao desfecho “cura”, em subgrupos de risco

Subgrupos de risco	Indicadores de toxicidade ao Sb^{5+}					
	Dose diária ≥ 20 mg		Dose supra terapêutica		Uso de Sb^{5+}	
	n	p	n	p	N	p
Coinfeção <i>Leishmania/HIV</i> (n=1.154/35*)	147	0,424	67	0,260	916	1
> 50 anos (n=23.934/800*)	2.888	6,68⁻⁶	1.856	0,950	19.481	0,474
Baixo peso (n=2.534/72*)	347	0,021	90	0,950	2.369	2,2⁻¹⁶
Recidiva de LT (n=5.777/69*)	630	0,002	957	0,414	4.608	0,076
Forma clínica mucosa (n=7.158/256*)	1.467	0,000	248	0,241	5.538	1

Legenda: *corresponde ao total de óbitos no subgrupo; valor p - Teste Qui-quadrado ou teste de Fisher. **Fonte:** elaborado pelo autor.

O uso de dose diária de Sb^{5+} igual ou superior a 20mg/Kg também mostrou associação com o desfecho “óbito por LT” comparado ao desfecho “óbito por outras causas”, entre adultos com baixo peso (**Tabela 10**). Em nenhum outro

subgrupo de risco foi observada diferença na comparação dos grupos classificados como “óbito por LT” e “óbito por outras causas” em relação aos indicadores de toxicidade.

- Análise da associação entre indicadores de toxicidade do antimônio pentavalente (Sb⁵⁺) com o desfecho “óbito por LT”, comparado ao desfecho “óbito por outras causas”, em subgrupos de risco

Subgrupos de risco	Indicadores de toxicidade ao Sb ⁵⁺							
	Dose diária ≥ 20mg		Dose supra terapêutica		Uso de Sb ⁵⁺		Óbito durante o tratamento (até 30 dias)	
	n	p	n	p	n	p	n	p
Coinfecção <i>Leishmania</i>/HIV (n=1.154/35*)	147	0,454	67	1	916	1	147	0,596
> 50 anos (n=23.934/800*)	2.888	0,595	1.856	0,570	19.481	0,218	2.888	0,516
Baixo peso (n=2.534/72*)	347	0,014	90	1	2.369	1,9⁻⁶	347	1
Recidiva de LT (n=5.777/69*)	630	1	957	0,494	4.608	0,386	630	0,217
Forma clínica mucosa (n=7.158/256*)	1.467	0,739	248	0,563	5.538	0,912	1.467	0,073

Legenda: *corresponde ao total de óbitos no subgrupo; valor p - Teste Qui-quadrado ou teste de Fisher. **Fonte:** elaborado pelo autor.

ESTUDO DE CASOS

4 METODOLOGIA

Revisão retrospectiva dos prontuários dos pacientes que evoluíram para óbito na unidade hospitalar da região metropolitana de Belo Horizonte com maior número de óbitos entre as notificações da doença realizadas ao SINAN, no período de 2007 a 2014.

4.1 Fonte de dados

O levantamento das unidades de saúde, em que pacientes com LT foram notificados com evolução clínica “óbito por LT” ou “óbito por outras causas”, foi realizado no banco de dados individuais do SINAN, cedido pelo Ministério da Saúde, através do número do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

4.2 População do estudo

Dentre os estabelecimentos de saúde da região metropolitana de Belo Horizonte, o Hospital Eduardo de Menezes, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) foi a unidade que notificou o maior número de casos da doença com desfecho fatal entre 2007 e 2014. Neste período, foram notificados cinco casos com a evolução clínica “óbito por outras causas” e um caso com a evolução clínica “óbito por LT”, totalizando seis casos para este estudo.

4.3 Variáveis explicativas

A revisão dos prontuários foi realizada por dois investigadores. A partir de um formulário padronizado (**APÊNDICE 1**), foram coletadas as seguintes variáveis de interesse:

A) Características sociodemográficas

Idade, sexo, escolaridade, município e zona de residência.

B) Características da doença

Forma clínica da doença (cutânea ou mucosa), duração da doença em meses, testes diagnósticos empregados.

C) Características do tratamento

Medicamentos prescritos para o tratamento de LT, dose diária, duração do tratamento, além de medicações concomitantes em uso.

D) Exames laboratoriais, se disponíveis:

Resultados dos seguintes exames realizados antes e após início do tratamento:

- Eletrocardiograma
- Hemograma
- Dosagem de ureia e creatinina, amilase e lipase, íons, transaminases, bilirrubinas, gamaglutamil transferase e fosfatase alcalina.

E) Presença de comorbidades

F) Efeitos adversos relacionados ao tratamento

Foram pesquisados em qualquer documento incluído no prontuário médico (evoluções da equipe multidisciplinar, resultados de exames laboratoriais e relatórios) o registro de sinais, sintomas ou alterações laboratoriais relatados ou documentados em qualquer momento desde o início do tratamento até a data do óbito.

G) Declaração de óbito

Foram coletadas todas as causas de morte descritas na declaração de óbito: causa imediata, causas intermediárias, causa básica e outras condições significativas que contribuíram para a morte.

4.4 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto René Rachou tendo como instituição participante o Hospital Eduardo de Menezes, sendo o mesmo aprovado pelo comitê de ética nas duas instituições (CAAE: 66926217.1.0000.5091).

5 RESULTADOS

Entre os seis pacientes inicialmente identificados com evolução fatal, constatou-se que apenas quatro eram verdadeiros casos de LT. Um paciente não apresentava certidão de óbito anexada ao prontuário. Pesquisa nos registros eletrônicos do hospital confirmou que o mesmo encontra-se vivo e em acompanhamento médico ambulatorial para doença pulmonar crônica. De acordo com evoluções registradas em prontuário, trata-se de paciente com doença granulomatosa e acometimento cutâneo e pulmonar. Havia relato de terapia empírica para leishmaniose e paracoccidiodomicose no passado, sem melhora do quadro, possivelmente decorrente de sarcoidose. Outro paciente, portador de acometimento mucoso, teve confirmação diagnóstica paracoccidiodomicose por exame histológico. Possivelmente o engano na notificação tenha sido decorrente da exigência de ficha de notificação para LT para envio de amostra de soro para realização de imunofluorescência indireta para *Leishmania* em laboratório central de saúde pública (LACEN), durante fase de propedêutica. O **Quadro 4** sumariza as principais características dos quatro pacientes com LT que apresentaram evolução fatal, cujos prontuários foram revisados e, na sequência uma descrição detalhada dos casos é apresentada.

Quadro 4 – Dados clínicos e causas registradas do óbito dos pacientes incluídos no estudo de casos

Paciente (iniciais)	Idade (anos)	Comorbidades	Forma clínica de leishmaniose	Tratamento para LT	Efeito adverso descrito durante tratamento	Causa da morte registrada na certidão de óbito
APF	66	Nenhuma	Cutâneo mucosa	1. Antimoniato de meglumina, via IV, 810 mg/dia, por 5 dias 2. Anfotericina B desoxicolato 50mg/dia, por 30 dias	Disfunção renal, toxicidade pancreática e cardíaca, hipocalcemia e alteração neurológica	<i>Choque cardiogênico¹ e LT⁵.</i>
GD	92	Cardiopatía chagásica	Cutânea disseminada com acometimento mucoso	Não recebeu tratamento específico para LT	Não	<i>Sepse bacteriana¹; pielonefrite²; cardiopatía chagásica e LT⁵.</i>
VSR	54	Infecção pelo vírus HIV, hepatite C, esquistossomose e etilismo.	Cutânea disseminada com acometimento mucoso	1. Anfotericina B desoxicolato 50mg/dia, por 14 dias 2. Anfotericina B lipossomal 150mg/dia, por 11 dias	Disfunção renal, toxicidade cardíaca e hipocalcemia	<i>Encefalopatía hepática¹; hematêmese²; cirrose hepática³ e AIDS⁵.</i>
RLF	29	Infecção pelo vírus HIV; epilepsia.	Cutâneo mucosa	1. Anfotericina B lipossomal 200mg/dia, por 11 dias	Disfunção renal e elevação de enzimas hepáticas	<i>Choque séptico¹; sepsis grave²; pneumonia³ e insuficiência renal aguda e infecção pelo HIV⁵.</i>

Legenda: ¹Causa imediata; ^{2,3}causas intermediárias; ⁴causa básica e ⁵outros estados patológicos significativos que contribuíram para a morte. **Fonte:** elaborado pelo autor.

Caso 1:

APF, masculino, 66 anos, portador de lesão infiltrativa em face com evolução de três meses, associada a disfagia, odinofagia e perda de peso, tendo diagnóstico da forma cutâneo mucosa. Não foi relatada presença de qualquer outra comorbidade ou uso prévio de medicamentos. Internado para administração de antimoniato de meglumina na dose diária de 810 mg (2 ampolas), por via endovenosa. Após cinco dias de tratamento, a medicação foi suspensa após detecção de disfunção renal, caracterizada por elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina. Foi então iniciado tratamento com anfotericina B desoxicolato, dose de 50mg/dia, por via endovenosa, durante 30 dias consecutivos. Neste período, ocorreu suspensão temporária da medicação, em duas ocasiões, sempre devido ao aumento da creatinina. Além da disfunção renal, foram relatados ainda sinais de toxicidade pancreática (elevação dos níveis séricos de amilase e lipase) e cardíaca (sinais de insuficiência cardíaca), hipocalcemia e alteração neurológica (sonolência, crise convulsiva e depressão do sensório). Paciente recebeu terapia anti-bacteriana para tratamento de pneumonia, necessitou suporte ventilatório invasivo e uso de aminas vasoativas. O óbito ocorreu dois dias após final do tratamento com anfotericina B desoxicolato, após instalação súbita de insuficiência respiratória e perda da consciência. A causa da morte imediata registrada na certidão de óbito foi “choque cardiogênico”, sendo o diagnóstico de LT mencionado entre as condições que contribuíram para a morte.

Os registros médicos e os exames realizados não permitem uma definição clara da causa dos sinais e sintomas apresentados. Ainda assim, fica evidente que se tratava de um paciente idoso, mas previamente assintomático, do ponto de vista cardio-respiratório. Há vasta documentação de toxicidade em vários sistemas orgânicos, claramente relacionada às medicações em uso. Embora miocardite não seja evento frequentemente descrito em associação com anfotericina B, trata-se de complicação já relatada. Independente de comprometimento miocárdico, as complicações registradas permitem hipotetizar possíveis mecanismos explicando a sequência de eventos, tais como hipervolemia, congestão pulmonar e hipóxia, o que poderia justificar a

crise convulsiva, seguida por aspiração pulmonar de conteúdo gástrico e consequente pneumonia e sepse. Outra possibilidade seria a ocorrência de um evento tromboembólico, complicação frequente durante internação hospitalar em indivíduos acima de 60 anos. Mesmo sem a confirmação destas hipóteses, em qualquer dos casos, verifica-se forte plausibilidade entre as complicações apresentadas e os medicamentos usados, sugerindo a existência de associação entre o óbito e o tratamento para LT.

Caso 2:

GD, masculino, 92 anos, portador de múltiplas lesões ulceradas na face e membros (superiores e inferiores) com evolução de 4 meses e diagnóstico de forma disseminada da leishmaniose. Tinha diagnóstico prévio de cardiopatia chagásica, encontrando-se em uso regular de captopril e propranolol. Durante a internação, nenhuma terapia específica para leishmaniose foi instituída, apenas o tratamento de pneumonia. Com a piora do quadro respiratório, o paciente foi transferido para unidade de terapia intensiva, onde necessitou de suporte ventilatório invasivo, hemoderivados e aminas vasoativas. O óbito ocorreu sete dias após a internação, sendo registrado na declaração como decorrente a: 1) causa imediata – “sepse bacteriana”; 2) causa intermediária – “pielonefrite”. Havia ainda indicação de “cardiopatia chagásica” e “LT” como condições que contribuíram para a morte. Entre os outros diagnósticos registrados pela equipe de saúde no prontuário estavam “neoplasia intestinal” e “infecção do trato urinário”. Neste caso, nenhuma associação entre o óbito e as medicações para tratamento de leishmaniose pode ser estabelecida. Embora não haja relação direta entre as lesões cutâneas e o evento infeccioso sistêmico que culminou com o óbito, a presença de lesões de pele poderia, em teoria, constituir-se em porta de entrada para agentes bacterianos envolvidos na sepse.

Caso 3:

VSR, masculino, 54 anos, portador da forma clínica cutânea disseminada da leishmaniose com acometimento mucoso simultâneo, caracterizado por lesão

em orofarínge. Apresentava lesões ulceradas na face e papulares nos membros inferiores, com 15 meses de evolução, acompanhadas por adenomegalia, disfagia, odinofagia, coriza e perda de peso. À internação, teve diagnóstico de infecção bacteriana complicando as lesões de pele. As comorbidades relatadas foram: etilismo, infecção pelos vírus HIV e da hepatite C, sem tratamentos específicos, além de esquistossomose em sua forma crônica hepatoesplênica, com histórico de esplenectomia anos antes. O tratamento para leishmaniose foi iniciado com anfotericina B desoxicolato, por via endovenosa, na dose de 50 mg/dia (1ampola), em dias consecutivos, suspenso no décimo quarto dia, em função de instalação de insuficiência renal. A medicação foi então trocada pela anfotericina B em sua formulação lipossomal, por via endovenosa, na dose de 150mg/dia (3 ampolas) durante 11 dias consecutivos. Durante o período de tratamento, foram descritos, além da disfunção renal, toxicidade cardíaca e eletrolítica (hipocalemia). O óbito ocorreu seis dias após final do tratamento, após episódio bem caracterizado de hemorragia digestiva volumosa, provavelmente decorrente da ruptura de varizes de esofagianas pré-existentes e decorrentes de cirrose hepática. As causas do óbito registradas na declaração foram: 1) causa imediata – “encefalopatia hepática”; 2) causas intermediárias “hematêmese” e “cirrose hepática”. A condição “AIDS” foi indicada como fator contribuinte para a morte.

O diagnóstico de LT não foi mencionado na declaração de óbito, tampouco parece diretamente associação ao desfecho fatal, nesta análise retrospectiva. Entretanto, é possível supor alguma influência da insuficiência renal, esta definitivamente associada ao tratamento com anfotericina B, como fator contribuinte para a hemorragia digestiva, considerando que o estado de hipervolemia instalado poderia justificar aumento da pressão arterial, favorecendo sangramento. Por outro lado, a presença da infecção pelo HIV, com imunodeficiência documentada como moderada (contagem de linfócitos Cd4 309 células/mm³ quatro meses antes da internação), ainda que tenha contribuído para a apresentação disseminada da leishmaniose, não parece ter sido determinante para o óbito, decorrente de uma complicação hemorrágica e não uma infecção oportunista.

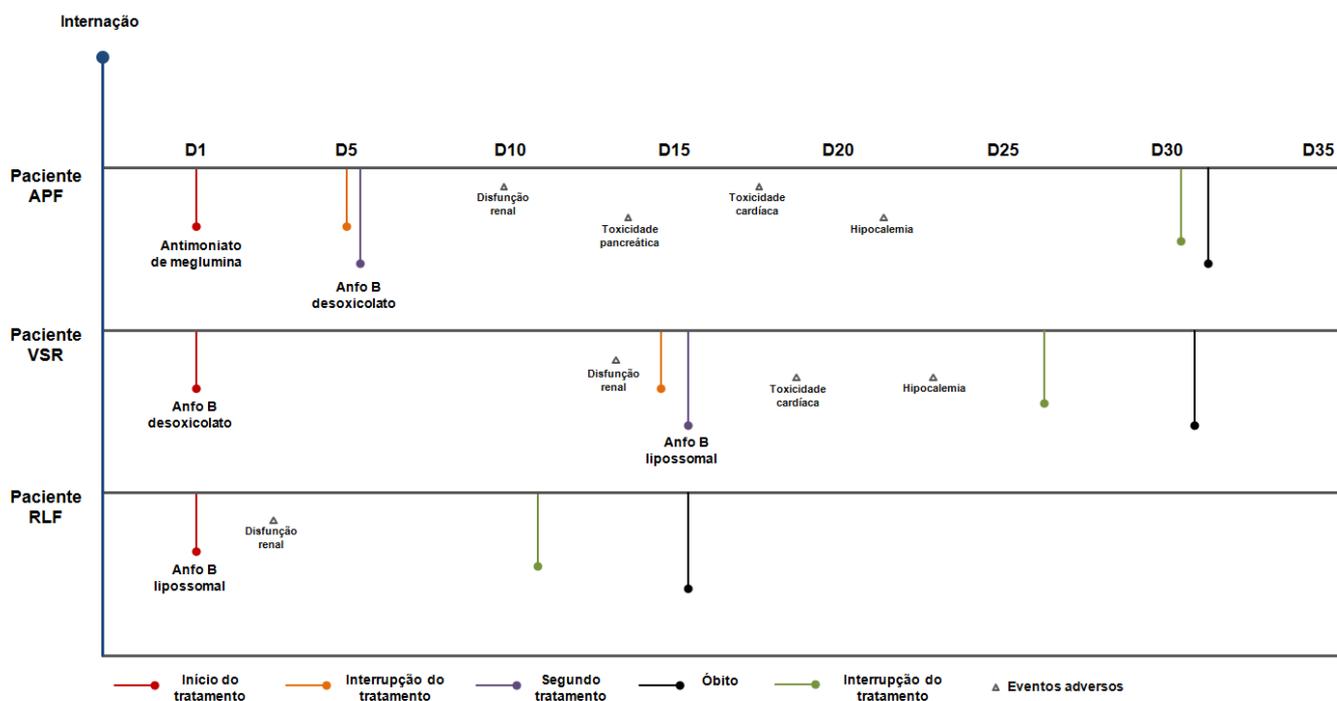
Caso 4:

RLF, masculino, 29 anos, com lesão ulcerada na face e mucosa nasal concomitantes, dois meses de evolução e diagnóstico histológico de leishmaniose cutâneo mucosa. Além dos sintomas nasais, apresentava ainda adenomegalia cervical e perda de peso. À internação tinha sinais de infecção bacteriana na face. Como comorbidades, foram identificadas epilepsia - que justificava o uso crônico de fenitoína e ácido valpróico e infecção pelo HIV, recém diagnosticado, associada a grave imunossupressão (contagem de linfócitos Cd4 118 células/mm³), ainda sem tratamento específico. O tratamento para leishmaniose foi iniciado com anfotericina B lipossomal, por via endovenosa, na dose 200 mg/dia (4 ampolas) e mantido por 11 dias consecutivos (dose total acumulada de 2200 mg). No quarto dia de tratamento, registrou-se piora respiratória e hipóxia, sendo identificada alteração a radiografia de tórax, compatível com pneumonia bacteriana, associada a intensa leucocitose. Simultaneamente, evoluiu com grave disfunção renal, além de elevação de enzimas hepáticas e icterícia. Paciente permaneceu internado em unidade de terapia intensiva, tendo necessitado de ventilação mecânica, hemoderivados, aminas vasoativas e hemodiálise, além de terapia antimicrobiana de amplo espectro. O óbito ocorreu quatro dias após final do tratamento, sendo as causas registradas na declaração: 1) causa imediata – “choque séptico”; 2) causas intermediárias – “sepsis grave” e “pneumonia”. “Insuficiência renal aguda” e “infecção pelo HIV” foram registradas como condições que contribuíram para a morte.

Em análise retrospectiva, trata-se de paciente portador de imunossupressão grave e evolução fulminante com quadro agudo sugestivo de infecção bacteriana. Não se pode implicar LT diretamente ao óbito, mas é possível admitir a participação da infecção secundária de pele como o foco inicial da grave sepsis que se seguiu. Por sua vez, a disfunção renal observada, provavelmente relacionada ao uso da anfotericina B, pode ter contribuído para a instalação da insuficiência respiratória, aumentando o risco de óbito.

Resumidamente, dos três pacientes que receberam tratamento específico para LT, todos apresentaram eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos, sendo que, em dois casos foi necessária a interrupção ou suspensão do tratamento devido à toxicidade. Observa-se ainda, nestes casos, que o óbito ocorreu muito próximo à data final do tratamento (**Figura 8**). A mediana de tempo encontrada entre o início do tratamento e o óbito, utilizando o banco de dados individuais, foi de 23 dias, resultados que também sugerem que estas mortes podem estar relacionadas à toxicidade dos tratamentos disponíveis.

Figura 8 – Linha do tempo entre internação e óbito dos pacientes que receberam tratamento específico para LT



6 DISCUSSÃO

A forma tegumentar da leishmaniose (LT) é mundialmente considerada uma doença de baixa letalidade. O acometimento exclusivo de pele e mucosas, justificado pela fisiopatologia da infecção, e o contraste natural com a forma visceral da leishmaniose, esta, com acometimento sistêmico e letalidade reconhecida e bem descrita, reforça o conceito de “benignidade” da doença.

No Brasil, o manual de vigilância da LT, publicado pelo Ministério da Saúde em 2007, já recomendava a investigação das causas de óbito em pacientes com LT, mas a inexistência de sistemas de registro eficientes ainda dificulta o monitoramento do desfecho “óbito” pelos gestores. Além disso, a mortalidade por LT é um fenômeno muito recentemente descrito e ainda pouco estudado (MAIA-ELKHOURY et al., 2016; PELISSARI et al., 2011).

Se analisarmos, comparativamente, o manual de vigilância da LT vigente no período do estudo (2007) e o atual, publicado em 2017, podemos observar algumas mudanças de recomendações relacionadas à letalidade e ao tratamento (BRASIL, 2017; 2007). A primeira alteração consiste na inclusão da redução do número de óbitos dos pacientes com LT entre os objetivos da vigilância. Outras duas mudanças relacionadas ao tratamento foram a inclusão da alternativa de tratamento local (intralesional) com antimoniato de meglumina e a ampliação de indicações para o uso de medicamentos até então considerados de segunda escolha, tal como a anfotericina B lipossomal. Além disso, relatório favorável à incorporação do tratamento com miltefosina, droga oral e relacionada a menor ocorrência de efeitos adversos, foi elaborado pela CONITEC (BRASIL, 2016). Ainda que estas alterações tenham tido até agora de impacto limitado, é possível supor que as mesmas sejam resultado do reconhecimento da inesperada letalidade associada à LT mostrada pelos dados da vigilância do período transcorrido entre as duas publicações e da identificação da associação entre toxicidade aos medicamentos disponíveis e a ocorrência de óbito.

Por se tratar de evolução não esperada, a mortalidade entre indivíduos com diagnóstico de LT exige investigação epidemiológica criteriosa, avaliando magnitude e fatores associados. Sendo a LT um agravo prevalente e de notificação compulsória no Brasil, o estudo dos registros de notificação da doença, acumulados ao longo dos anos pelo Sistema Único de Saúde, foi definido como a primeira etapa da presente investigação. Ainda que a avaliação retrospectiva, de base populacional, não possa alcançar o detalhamento e a completude de informações necessárias para investigação de causalidade do óbito, a abordagem mapeia a ocorrência do evento, sua distribuição espacial e tendência temporal, podendo ainda sugerir a presença de associação entre fatores, úteis para a formulação das primeiras hipóteses para explicar o fenômeno.

Apesar das taxas de mortalidade e letalidade, relacionadas à LT no Brasil, não terem apresentado alteração temporal significativa, dentro do período analisado, a estabilidade das mesmas sugere que os determinantes do óbito estejam mantidos e possam estar relacionados a condições ou processos naturais ou sistematicamente associados ao contexto da doença e seu tratamento. Nossos dados revelam número preocupante de óbitos entre os pacientes com LT no Brasil. A taxa de letalidade por LT, considerando todos os óbitos no período entre 2007 e 2014, foi de 0,77 (total de óbitos/total de casos X 100). Para auxiliar na compreensão da dimensão da letalidade por LT como problema de saúde pública, cabem as seguintes comparações: 1) menor taxa de letalidade foi registrada, no mesmo período, para dengue (0,09) esta, com reconhecido potencial de evolução para formas mais graves, com alta taxa de incidência e distribuída por todo o território brasileiro e, 2) a taxa de letalidade por LT, no período, se assemelha à taxa de letalidade de malária na região extra Amazônica, no ano de 2012 (0,8%), doença de acometimento sistêmico e classificada como grave (BRASIL, 2015).

Nenhuma dependência espacial, global e local, foi identificada na taxa de mortalidade entre as UF, indicando que não existe diferença no risco de óbito nesta escala espacial. Entretanto, para a taxa de letalidade, foi encontrada dependência local, com a formação de um *cluster* entre os estados de São

Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul, que apresentam taxas de letalidade moderadas. Além disso, a associação inversa entre fatores socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde com a taxa de letalidade sugere que, diferente da taxa de mortalidade, que expressa o risco de morte da população brasileira e por isto uma medida sujeita a outras influências, a letalidade, medida da gravidade da doença, parece manter alguma relação com características organizacionais do sistema de saúde, que em última análise, podem significar acesso a tratamento seguro. Trata-se da primeira evidência indireta de que fatores não intrínsecos à LT possam estar relacionados à ocorrência de óbito.

Diferença no padrão espacial para as taxas de incidência de LT já foi descrita anteriormente, entre as UF, no Brasil (MAIA-ELKHOURY et al., 2016). O mesmo foi observado entre municípios do Acre e Paraná, com observação de áreas de maior e menor risco de transmissão tanto no espaço quanto no espaço-tempo (MELCHIOR; BRILHANTE; CHIARAVALLI-NETO, 2017; MELO; ROSSONI; TEODORO, 2017). Fatores demográficos e socioeconômicos, como zona de residência (rural), proporção de áreas com saneamento e lixo exposto também se mostraram associados a maiores taxas de incidência da doença em um município de Minas Gerais (MACHADO-COELHO et al., 1999).

Em relação à mortalidade e letalidade em LT, nenhum estudo ainda havia sido realizado com objetivo de verificar dependência espacial e temporal destas taxas. Entretanto, para a forma visceral da leishmaniose, padrões espaciais das taxas de mortalidade foram já haviam sido identificados a partir dos dados do Sistema de Informação de Mortalidade, sendo descrita a existência de *clusters*, com altas taxas de letalidade, nos estados de Tocantins, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo (MARTINS-MELO et al., 2014). Curiosamente, estas mesmas UF também foram relacionadas à maior risco de mortalidade para doença de Chagas (MARTINS-MELO et al., 2012). Os padrões espaciais identificados agora para LT e já observados previamente com outras doenças negligenciadas corroboram a existência de condições determinantes do

desfecho relacionadas às UF, sinalizando para os serviços de vigilância a necessidade de medidas de controle diferenciadas.

Os estados de Tocantins, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e São Paulo, relacionados à maior risco de morte e gravidade da doença nos estudos com LV e doença de Chagas, também foram identificados neste estudo como estados que apresentam taxas altas e moderadas de mortalidade e letalidade. Essa constatação nos permite levantar algumas hipóteses, relacionando o óbito à vulnerabilidade socioeconômica local e ao risco de transmissão elevado: a primeira que, por se tratar de doença negligenciada, fatores socioeconômicos e dificuldade de acesso aos serviços de saúde podem contribuir para o desfecho fatal entre estes pacientes, já que alguns destes estados apresentam indicadores, socioeconômicos e relacionados à assistência à saúde, mais baixos. A segunda hipótese, aparentemente a mais provável tendo em vista os indicadores de desenvolvimento social e econômico de São Paulo e Minas Gerais, é a existência nestes estados de rede de serviços mais estruturada o que explicaria não apenas um sistema de notificação mais eficiente das complicações relacionadas à doença e seu tratamento, mas também um afluxo de pacientes oriundo de outros estados.

Alguns fatores demográficos relacionados à maior letalidade foram identificados. Dentre eles, merecem destaque a associação direta do sexo feminino e do aumento da idade com risco de óbito entre os pacientes notificados para LT. Em relação à idade, trata-se de observação similar ao encontrado em outras doenças negligenciadas no Brasil (MARTINS-MELO et al., 2016), o que pode estar relacionado à presença de comorbidades crônicas tais como doenças cardiovasculares, diabetes e hipertensão, mais comuns nesta faixa etária e sabidamente associadas ao maior risco de toxicidade secundária aos medicamentos utilizados no tratamento da LT, assim como observado para LV (ALVARENGA et al., 2010). Se a associação da mortalidade com o sexo masculino parece bem justificada, considerando a maior incidência de LT entre homens, em relação à associação da letalidade ou gravidade da doença com o sexo feminino, nenhuma explicação relacionada à fisiopatologia da doença ou a seu tratamento foi identificada, tampouco um

paralelo com outras doenças infecciosas, indicando que são necessários outros estudos para tentar entender esta associação. Ainda assim, tendo como base o espectro clínico da doença, mesmo que idosos e mulheres apresentassem formas clínicas com maior número de lesões ou maior propensão ao acometimento mucoso, é menos provável que a evolução fatal decorra diretamente da morbidade da doença, mas que esteja relacionada à toxicidade dos medicamentos.

Em teoria, parte da explicação para a ocorrência de óbitos entre indivíduos com LT poderia ser extraída da própria ficha de notificação da doença, que inclui no campo “evolução” as opções “óbito por outras causas” e “óbito por LT”. Entretanto, nenhum tipo de orientação, formal ou informal, para o preenchimento deste campo foi identificada e várias são as interpretações possíveis para esta classificação da evolução ou desfecho da doença. É possível compreender “óbito por LT” exclusivamente como aquele decorrente diretamente da infecção por *Leishmania*, ou seja, das lesões cutâneas ou mucosas da doença ou, alternativamente, considerar esta opção para todos os óbitos que tiveram relação com a doença, incluindo-se as complicações associadas ao diagnóstico, ao tratamento e a qualquer intervenção motivada pela presença da doença, entendimento este que forneceria informação mais proveitosa para o sistema de saúde. Contudo, ao analisarmos a frequência simples da caracterização dos óbitos registrados, percebe-se que a maior parte dos óbitos foi descrita como “óbitos por outras causas” (85%), ainda que durante a vigência da leishmaniose tegumentar e/ou seu tratamento.

Numa tentativa de se avançar na compreensão das diferenças destes dois grupos de pacientes, aqueles classificados como “óbito por outras causas” e os classificados como “óbito por LT”, realizou-se comparação direta entre eles, além de comparação de cada um destes grupos com o grupo de pacientes notificados com tipo de evolução “cura”. Na comparação entre os dois grupos de pacientes com desfechos “óbito”, apenas duas condições se revelaram presentes em proporção significativamente diferente entre eles: a presença de acometimento mucoso (variável “lesão mucosa”) e ter tido diagnóstico de LT em município diferente do município de residência (variável “deslocamento”). A

observação de similaridade em relação a todas as outras características investigadas, que incluem dados demográficos, clínicos e outros relacionados ao tratamento, corrobora a hipótese de que sejam efetivamente pacientes com o mesmo desfecho clínico, aleatoriamente categorizado em uma ou outra opção da ficha de notificação. Outra possibilidade, contudo, seria o poder reduzido desta amostra em identificar diferenças relevantes entre os grupos, o que pode estar relacionado ao pequeno número de pacientes no subgrupo “óbito por LT”.

A associação dos fatores “acometimento mucoso” e “deslocamento” com a classificação “óbito por LT” merece análise. Para o acometimento de mucosas, duas perspectivas podem ser úteis nesta reflexão, a da doença e a do tratamento. Em relação à doença, a manifestação clínica da forma mucosa pode estar relacionada à maior probabilidade de complicação fatal por sua proximidade com o sistema respiratório, o que poderia estar associado não apenas à insuficiência respiratória pelo acometimento e obstrução da via aérea, o que é raramente descrito, mas eventualmente a complicações bacterianas, em especial a pneumonia aspirativa, o que já foi observado (BUSTOS et al., 2016; WHO, 2010). Corroborando com esta hipótese, foi observado no estudo de casos que todos os pacientes tinham uma condição infecciosa bacteriana descrita e, em três deles, o foco presumido da infecção era a lesão de LT. Estes achados reunidos podem sugerir que as lesões de pele e mucosa possam representar porta de entrada para outros agentes infecciosos, e que a infecção bacteriana seja um possível mecanismo de óbito. Outro fator que poderia justificar a associação de acometimento mucoso com óbito é a maior prevalência da forma mucosa entre idosos, já que, em geral, a doença ocorre anos após o aparecimento da lesão cutânea inicial. O acometimento mucoso seria marcador de um subgrupo com idade mais avançada, o que explicaria a maior propensão a complicações clínicas e risco de morte. Esta hipótese permanece válida, já que diferença significativa na idade pode ser observada na comparação dos subgrupos com evolução “óbito” em relação ao subgrupo com evolução “cura”. Além da morbidade representada pela própria idade, para o tratamento da forma mucosa são recomendados esquemas terapêuticos mais longos e com doses mais altas dos medicamentos, em comparação com o

tratamento da forma clínica cutânea, ou seja, trata-se de condição que exige cargas mais altas de tratamento e, por conseguinte, mais propensa a toxicidade.

As condições de acesso aos serviços de saúde também foram avaliadas, indiretamente, através da necessidade de deslocamento dos pacientes de seus municípios de residência para diagnóstico e tratamento da LT, tendo-se identificado associação entre a ocorrência de deslocamento e o desfecho “óbito por LT”. Maior número de deslocamentos ocorreu nos estados da Bahia e Minas Gerais, estados que registraram maior número de óbitos no período, São Paulo e Paraná, estados pertencentes ao *cluster* identificado no estudo ecológico e Tocantins, estado com maiores taxas de letalidade e mortalidade. Observa-se que todos os deslocamentos ocorreram de municípios menores para maiores, considerando o tamanho da população, sendo que em 50% dos casos, o deslocamento ocorreu para as capitais dos estados. Esta observação reforça a relação encontrada no estudo ecológico, onde maior taxa de letalidade foi encontrada nos estados com menor acesso aos serviços de saúde. Apesar da política de descentralização do SUS, ainda se nota tendência ao atendimento centralizado em municípios maiores e com melhor estrutura física e organizacional, o que inclui laboratórios para diagnóstico específico e exames complementares. Outra possível justificativa para o deslocamento de pacientes entre municípios é a pouca experiência dos profissionais da saúde no manejo clínico dos pacientes com LT em municípios de menor incidência da doença, o que é corroborado pelas observações do estudo ecológico, que evidenciou relação inversa entre taxa de incidência e deslocamento.

Em relação ao tratamento, as análises mostraram evidência de possível associação de óbito com toxicidade ao tratamento com derivados de antimônio, expressa na associação do indicador “uso dose diária igual ou superior a 20 mg/kg” (dose máxima recomendada para o tratamento de todas as formas de LT) com o grupo de casos com desfecho “óbito por outras causas” em comparação ao grupo de casos com desfecho “cura”. Também na análise exploratória de alguns subgrupos de pacientes, sejam eles “maiores de 50 anos”, “pacientes com baixo peso”, “portadores de forma clínica mucosa” e “LT

recidivada”, o uso de dose diária igual ou superior a 20 mg/kg mostrou-se significativamente associado ao óbito. Em concordância com estes resultados, no estudo de casos foi observado que todos os pacientes que fizeram tratamento específico para LT, seja com anfotericina B ou antimonial pentavalente, apresentaram efeitos adversos relacionados ao uso destes medicamentos, como insuficiência renal, hepática, pancreática e cardíaca, sendo necessária a interrupção temporária do tratamento. Em ao menos um paciente, a toxicidade relacionada ao tratamento para LT parece à hipótese mais provável para justificar o óbito. Esse resultado evidencia a necessidade do monitoramento clínico e laboratorial dos pacientes antes e durante o tratamento, mesmo em ambiente hospitalar.

A evidência de toxicidade, leve a grave, relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes é bem descrita na literatura. Em estudo de revisão sistemática (OLIVEIRA et al., 2011), a análise de 2.900 pacientes tratados com antimonial pentavalente revelou que apesar da maior parte dos eventos adversos descritos serem leves, há registro de eventos adversos graves resultando em interrupção temporária ou definitiva do tratamento. Foram encontradas descrições de arritmias, insuficiência renal, trombocitopenia e paniculite eosinófila. Em todos os casos reunidos na revisão os pacientes estavam em uso da dose plena de antimonial pentavalente (20 mg/Kg/dia) e apenas três dos 2.900 pacientes tratados tiveram evolução para óbito. Percebe-se claramente que a taxa de ocorrência de óbitos nos estudos disponíveis é inferior à observada nos registros de vigilância epidemiológica. Contudo, é importante mencionar que o universo dos estudos clínicos é consideravelmente diverso da realidade do total de pacientes tratados, tanto pela tendência generalizada de se publicar preferencialmente dados positivos ou de sucesso quanto porque, frequentemente, no contexto da pesquisa científica, são justamente os serviços médicos mais organizados e, portanto, aqueles com as melhores rotinas de acompanhamento, que descrevem a evolução de seus pacientes. Por esta razão, neste caso, provavelmente uma visão mais abrangente do problema seria alcançada somando-se informações de relatos de casos e dados de farmacovigilância, o que provavelmente ampliaria o entendimento do perfil de segurança do tratamento para LT.

Outra evidência que reforça a relação de causalidade entre o uso de derivados de antimônio e a ocorrência de eventos adversos é a demonstração de menor frequência de eventos e menor taxa de letalidade com o uso de esquemas terapêuticos baseados em baixas doses de antimônio (BRAHIM et al., 2017; LYRA et al., 2016). Há poucos estudos descrevendo a eficácia e a segurança do tratamento de LT com outros medicamentos. Em relação às várias formulações de anfotericina B, a pouca evidência acumulada até agora e os dados extrapolados de observações de tratamentos para outras doenças sugerem que as reações durante a administração do tratamento e a toxicidade renal são os eventos adversos de maior importância (OPAS, 2013; WORTMANN et al., 2010; SALDANHA et al., 2009). Em um ensaio clínico, a probabilidade de efeitos adversos no grupo tratado com antimônio pentavalente (20mg/Kg/dia) foi três vezes maior do que a do grupo tratado com anfotericina B lipossomal (MOTTA; SAMPAIO, 2012)

Como em outras condições, a presença de imunossupressão é sempre cogitada como fator determinante de evolução clínica mais grave e falha terapêutica. No caso da LT, outro aspecto a ser investigado seria a maior toxicidade ao tratamento com antimônio em indivíduos coinfectados pelo HIV, tal como já foi observado com a forma visceral da leishmaniose (COTA et al., 2013). A investigação desta associação foi prejudicada pelo alto percentual de não preenchimento do campo referente à presença de infecção pelo HIV na ficha de notificação de LT (49%), o que impediu sua inclusão na análise. Em relação aos casos analisados individualmente por revisão de prontuários, apesar de tratar-se de uma análise exploratória de número pequeno e localizado de casos, chama a atenção que dois dos quatro pacientes descritos eram infectados pelo HIV, os dois pacientes com a forma disseminada de LT e acometimento cutâneo mucoso simultâneo. Apesar desta observação, em nenhum dos dois casos pode-se atestar associação direta entre LT e óbito. A presença da coinfeção parece estar relacionada à apresentação atípica da doença além da maior probabilidade de reativação após o tratamento (MEIRELES et al., 2017).

CONCLUSÕES

As taxas de mortalidade e letalidade por LT se mantiveram estáveis no período compreendido entre 2007 e 2014.

Há indícios de que a letalidade por LT esteja relacionada a indicadores socioeconômicos, à capacidade instalada dos serviços de saúde e à toxicidade ao tratamento com antimonial pentavalente.

Foram encontrados padrões espaciais com taxas similares de letalidade por LT entre algumas UF's (*cluster*).

Pacientes com LT e desfecho fatal, que ocorre em metade dos casos em até 30 dias do início do tratamento, são predominantemente do sexo masculino, brancos e pardos, com escolaridade até o ensino fundamental e idade acima de 50 anos.

Os fatores associados a maior chance de óbito foram idade, sexo, presença de lesão mucosa e o deslocamento dos pacientes de seu município de residência.

Não há evidências de que a infecção por *Leishmania* seja o determinante direto do óbito, cuja causa imediata parece ser infecção bacteriana e disfunção orgânica desencadeada pelo tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/RECOMENDAÇÃO

A mortalidade por LT é um fenômeno muito recentemente descrito e ainda pouco estudado. Este estudo demonstrou que ainda que não seja esperado, desfecho fatal em pacientes com LT vêm sendo observados ao longo dos últimos anos no Brasil. Fatores não relacionados diretamente a doença despontam como causa provável do óbito, como por exemplo, fatores socioeconômicos e relacionados aos serviços de saúde.

A associação do óbito com a toxicidade relacionada ao tratamento evidencia a necessidade de um sistema de farmacovigilância mais eficiente que possa minimizar os riscos do tratamento. Além disso, a capacitação continuada dos profissionais de saúde pode ser uma alternativa para manejo clínico adequado dos pacientes com LT.

De acordo com resultados encontrados nesse estudo, pacientes com acometimento mucoso parecerem ter maior chance de evoluir para óbito, sendo neste caso, um subgrupo de maior risco que necessita de manejo clínico diferenciado, considerando maior propensão a complicações relacionadas a infecções secundárias e maior exposição ao tratamento tóxico. Algoritmo diferenciado para estes pacientes, tanto para diagnóstico quanto para tratamento poderia ser uma alternativa para diminuir a letalidade neste subgrupo.

Outro dado preocupante se refere à centralização do atendimento dos pacientes com LT, como demonstrado, ainda que de forma indireta, pelo deslocamento dos pacientes de seu município de residência para diagnóstico e tratamento. Essa centralização de certa forma pode indicar a falta de experiência com manejo dos pacientes nos municípios onde se concentra a maior parte dos casos suspeitos, o que acarreta atraso do diagnóstico e no início do tratamento adequado.

Ainda que este estudo apresente limitações metodológicas, como tamanho e heterogeneidade das áreas de análise (UF) e reduzido número de óbitos, o

encontro de dependência espacial local para a taxa de letalidade, pode sugerir que ações de vigilância e controle devem levar em consideração a realidade de cada área, ainda que se baseiem em um programa nacional.

Nota-se fragilidade nos dados do sistema de vigilância do país, como falhas de preenchimento, diagnóstico incorreto e evolução notificada de forma incorreta. A inexistência de um sistema de registro eficiente ainda dificulta o monitoramento do desfecho “óbito” pelos gestores. Para melhor compreensão dos fatores relacionados ao óbito em pacientes com LT é necessária à melhoria do sistema de informação, principalmente no que se refere à classificação do desfecho óbito.

REFERÊNCIAS

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.

ALVARENGA, D. G. et al. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 2, p. 194-7, 2010.

AMATO, V. S. et al. Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. **Acta Trop.**, v. 105, n. 1, p. 1-9, 2008.

ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association – LISA. **Geographical Analysis.**, v. 27, n. 2, 1995.

AZEREDO-COUTINHO, R. B; MENDONÇA, S. C. F. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: Fátima Conceição-Silva; Carlos Roberto Alves. (Org.). Leishmanioses do Continente Americano. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, v. único, p. 311-326.

BAILEY, F. et al. A new perspective on cutaneous leishmaniasis-Implications for global prevalence and burden of disease estimates. **PLoS Negl Trop Dis.** 2017 Aug 10;11(8):e0005739.

BASANO, S. A.; CAMARGO, L. M. A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 7, n. 3, 2004.

BEDOYA-PACHECO, S. J. et al. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, n. 6, p. 901-5, 2011.

BENSOUSSAN, E. et al. Comparison of PCR assays for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. **J. Clin. Microbiol.**, v. 44, n.4, p.1435-9, 2006.

BERNARDINELLI, L.; CLAYTON, D.; MONTOMOLI, C. Bayesian Estimates of disease maps: How important are prioris? **Statistics in Medicine**, v. 14, p. 2411-2431, 1995.

BESAG, J.; KOOPERBERG, C. On conditional and intrinsic autoregressions. **Biometrika**, v. 82, p. 733-746, 1995.

BRAHIM, L.R. et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 12, p. 838-843, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: Editora do Ministério da Saúde 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Relatório de Recomendação: Miltefosina para o tratamento de leishmaniose tegumentar. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim epidemiológico: Situação epidemiológica da Malária no Brasil, 2012 e 2013, Volume 46, n 43ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Roteiro para uso do SINAN NET, análise da qualidade da base de dados e cálculo de indicadores epidemiológicos e operacionais: Leishmaniose tegumentar americana e Leishmaniose visceral. Brasília: Editora do Ministério da Saúde 2008.

BUSTOS, M. F. G. et al. Clinical and epidemiological features of leishmaniasis in northwestern-Argentina through a retrospective analysis of recent cases. **Acta Trop.**, v. 154, p.125-32, 2016.

CANTANHÊDE, L. M. et al. Further Evidence of an Association between the Presence of *Leishmania* RNAVirus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary Leishmaniasis Patients. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 9, n. 9, p. e0004079, 2015.

CECHINEL, M. P. Fatores Associados aos Desfechos Desfavoráveis do Tratamento da Leishmaniose Tegumentar: uma análise de situação na região sudeste, 2002 a 2006. Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009.

COTA, G. F. et al. The Cure Rate after Placebo or No Therapy in American Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149697, 2016.

COTA, G. F. et al. Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparison. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, n. 5, p. 2195, 2013.

COSTA, J. M. L. et al. Óbito durante tratamento da leishmaniose tegumentar americana com stibogluconato de sódio bp 88â (shandong xinhua). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, p. 295-298, 2003.

DE LIMA, M. V. N. et al. Atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar americana: avaliação nos serviços de saúde de municípios do noroeste do Estado do Paraná, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n. 12, p. 2938-2948, 2007.

DE MELLO, C. X. et al. Comparison of the sensitivity of imprint and scraping techniques in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil. **Parasitol. Res.**, v. 109, n. 3, p. 927-33, 2011.

DOBSON, A. J.; BARNETT, A. G. An Introduction to Generalized Linear Models. 3^a ed., A Chapman & Hall Book, 2008.

ESPINOSA, D. et al. Leishmania OligoC-Test as a simple, rapid, and standardized tool for molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Peru. **J. Clin. Microbiol.**, v. 47, n. 8, p. 2560-3, 2009.

ESPIR, T. T. et al. Evaluation of different diagnostic methods of American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Amazon. **Exp. Parasitol.**, v. 167, p. 1-6, 2016.

GOMES, A. H. et al. *Leishmania (V.) braziliensis*: detection by PCR in biopsies from patients with cutaneous leishmaniasis. **Exp. Parasitol.**, v. 119, n. 3, p. 319-24, 2008.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Infect. Dis. Clin. North. Am.**, v. 26, n. 2, p. 293-307, 2012.

GOTO, H. e LINDOSO, J. A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.**, v. 8, n. 4, p. 419-33, 2010.

GRIFFITH, D. A. Which Spatial Statistics Techniques Should Be Converted to GIS Functions? In *GeoGeographic Information Systems, Spatial Modding and Policy Evaluation*, Berlin: Springer Verlag, 1993

HAJLAOUI, K. et al. Glucantime reaction with fatal outcome following treatment of cutaneous leishmaniasis. **Ann. Dermatol. Venereol.**, v. 135, n. 4, p. 317-8, 2008.

HANDLER, M. Z. et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 73, n. 6, p. 897-908, 2015.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. **Lancet**. v. 354, n. 9185, p.1191-9, 1999.

HOTEZ, P. J., et al. Eliminating the Neglected Tropical Diseases: Translational Science and New Technologies. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v. 10, n. 3, 2016.

HOTEZ, P. J. Stigma: the stealth weapon of the NTD. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v. 2, n. 4, p. e230, 2008.

HOTEZ, P. et al. The neglected tropical diseases:the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 582, p. 23-33, 2006.

KARIMKHANI, C. et al. Global burden of cutaneous leishmaniasis. **Lancet Infect Dis.** 2017 Mar;17(3):264.

KOPKE, L. F. F. et al. Morte após uso de antimonial pentavalente em leishmaniose tegumentar americana. **An. bras. Dermatol.**, v. 68, n. 5, p. 259-60, 1993.

LIMA, M. V. N.et al. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante tratamento com antimonial pentavalente. **An. Bras. Dermatol.**, v. 82, n. 3, p. 269-71, 2007.

LITT, E.; BAKER, M. C. e MOLYNEUX, D. Neglected tropical diseases and mental health: a perspective on comorbidity. **Trends Parasitol.**, v. 28, n. 5, p. 195-201, 2012.

LUZ, Z. M. P. et al. Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of *Leishmania* spp. from patients with cutaneous leishmaniasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, p. 62-66, 2009.

LYRA MR, et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 58, n. 68, 2016.

MACHADO-COELHO, G. L. et al. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, n. 1, p. 55-61, 2005.

MACHADO-COELHO, G.L. Assunção R, Mayrink W, Caiaffa WT. American cutaneous leishmaniasis in Southeast Brazil: space-time clustering. **Int J Epidemiol.** 1999 Oct;28(5):982-9.

MAIA-ELKHOURY, A. N. et al. Exploring Spatial and Temporal Distribution of Cutaneous Leishmaniasis in the Americas, 2001-2011. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v. 10, n. 11, p. e0005086, 2016.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality from neglected tropical diseases in Brazil, 2000-2011. **Bull. World Health Organ.**, v. 94, n. 2, p.103-10, 2016.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. **PLoS One.**, v. 9, n. 4, p. e93770, 2014.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Mortality of Chagas' disease in Brazil: spatial patterns and definition of high-risk areas. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 17, n. 9, p. 1066-75, 2012.

MEDRONHO, R. A. Epidemiologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 685 p.

MEIRELES, C.B. et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **Acta Trop.**, v. 172, p. 240-254, 2017.

MELCHIOR, L.A.K.; BRILHANTE, A.F. e CHIARAVALLOTI-NETO, F. Spatial and temporal distribution of American cutaneous leishmaniasis in Acre state, Brazil. **Infect Dis Poverty**. 2017 Jun 7;6(1):99. doi: 10.1186/s40249-017-0311-5.

MELO, H.A. e ROSSONI, D.F. Teodoro U. Spatial distribution of cutaneous leishmaniasis in the state of Paraná, Brazil. **PLoS One**. 2017 Sep 22;12(9):e0185401.

MONTENEGRO, J. A cutis-reação na leishmaniose. In: Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo, v. 1, p. 323-330, 1926.

MOTTA, J.O.; SAMPAIO, R.N. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 26, n. 3, p. 331-5, 2012.

OLIVEIRA, L. F. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Trop.**, v. 118, n. 2, p. 87-96, 2011.

OLIVEIRA, M. C. et al. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 38(3):258-260, mai-jun, 2005.

PAHO/WHO. Pan American Health Organization: Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas: Washington: Pan American Health Organization; Leishmaniasis Report N° 4 - July 2016.

_____. Pan American Health Organization: Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas: Washington: Pan American Health Organization; Report Leishmaniasis N° 3 - July, 2015.

_____. Pan American Health Organization: Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas: Washington: Pan American Health Organization; Report Leishmaniasis N° 2 - June, 2014.

_____. Pan American Health Organization: Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas: Washington: Pan American Health Organization; Report Leishmaniasis N° 1 - 2013, April.

PELLISSARI, D. M. et al. Treatment of Visceral Leishmaniasis and American Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 20, n. 1, p. 107-110, 2011.

PEREIRA, E. F et al. Molecular diagnosis of leishmaniosis in the Paraná state of southern Brazil. **Exp. Dermatol.**, v. 17, n. 12, p. 1024-30, 2008.

RAMÍREZ, J.R. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. **J. Clin. Microbiol.**, v. 38, n. 10, p. 3768-73, 2000.

REITHINGER, R. et al. Cutaneous leishmaniasis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 7, n. 9, p. 581-96, 2007.

REITHINGER, R.; DUJARDIN, J.C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. **J. Clin. Microbiol.**, v. 45, n. 1, p. 21-5, 2007.

REVEIZ, L. et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61843, 2013.

RODRIGUES, M. L. et al. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.**, v. 41, n. 1, p. 33-7, 1999.

RUE, H.; MARTINO, S.; CHOPIN, N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. **J.R.Statist.Soc.B.**, vol. 71(Part 2), p. 319-392, 2009.

SALDANHA, A.C.R. et al. Cura clínica na Leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79 (Supl.3), n. 52, 2009.

TEAM, R. C. R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2006.

TOJAL, A. C. et al. Species diversity causing human cutaneous leishmaniasis in Rio Branco, state of Acre, Brazil. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 11, n. 9, p. 1388-98, 2006.

TRIOLA, M. F. Introdução à Estatística: atualização da Tecnologia. 11 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2014. 707 p.

TUON, F. F. et al. Cutaneous leishmaniasis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids - first report. **Int. J. Dermatol.**, v. 46, n. 6, p. 628-30, 2007.

VEGA-LÓPEZ, F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 16, n. 2, p. 97-101, 2003.

VELOZO, D. et al. Leishmaniose mucosa fatal em criança. **An. Bras. Dermatol.**, v. 81, n. 3, p. 255-9, 2006.

VRIES, H. J.; REEDIJK, S. H.; SCHALLIG, H. D. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 16, n. 2, p. 99-109, 2015.

WORTMANN, G. et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 83, n. 5, p. 1028-33, 2010.

WHO. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Vol. 91, 22 (pp. 285–296), 3 June 2016. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2016/wer9122.pdf>

_____. World Health Organization. Leishmaniasis Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis: 2015. Disponível em: http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.htm
|

_____. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. World Health Organization, 2010. ISBN 9240686525.

_____. World Health Organization. Disponível em: http://who.int/neglected_diseases/diseases/en/ Acesso em: 08 nov. 2017.

APÊNDICE 1 - Formulário para coleta de dados do estudo de casos

		Projeto: Leishmaniose tegumentar com desfecho fatal – Estudo de casos		
Caso:				
Número do prontuário:				
Nome do paciente:				
Data da internação:				
1. DADOS DEMOGRAFICOS				
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino			
Data nascimento	___/___/___			
Município de residência				
Estado de residência				
Área de residência	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural			
Ocupação				
Grau de escolaridade	<input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental completo <input type="checkbox"/> Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo <input type="checkbox"/> Ignorado			
2. DADOS LABORATORIAIS				
2.1 Testes Diagnósticos	Data (DD/MM/AA)	Positivo	Negativo	Não realizado
IDRM	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Exame Direto	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cultura	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se realizada cultura, indicar material				
RIFI	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se RIFI positiva, indicar título				
PCR	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se realizada PCR, indicar material				

3. DADOS CLÍNICOS		
3.1 Sintomas	SIM	NÃO
Epistaxe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispneia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crosta nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odinofagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemoptoicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coriza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rouquidão/Disfonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda ponderal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obstrução nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros. Citar: _____ _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2 Sinais	SIM	NÃO
Adenomegalias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfagite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infecção secundária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3 Característica da(s) lesão(es)		
Forma clínica	<input type="checkbox"/> Cutânea localizada <input type="checkbox"/> Cutânea mucosa <input type="checkbox"/> Cutânea difusa <input type="checkbox"/> Mucosa <input type="checkbox"/> Cutânea disseminada <input type="checkbox"/> Sem informação	
Número de lesões: _____	<input type="checkbox"/> Incontáveis	<input type="checkbox"/> Sem informação
Localização da(s) lesão(es)	<input type="checkbox"/> Cabeça <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII <input type="checkbox"/> Tronco <input type="checkbox"/> Sem informação	
Morfologia da(s) lesão(es)	<input type="checkbox"/> Úlcera <input type="checkbox"/> Placa <input type="checkbox"/> Pápula <input type="checkbox"/> Nódulo <input type="checkbox"/> Outra:	
Tempo de evolução da lesão (meses):		

Os itens "Localização da lesão" e Morfologia da lesão" deverão ser preenchidos com o número correspondente.

3.4 Comorbidades	Sim	Não	Se sim, descrever
Otorrinolaringológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dermatológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hepático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Genitourinário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hematológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neurológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Psiquiátrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Neoplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diabete	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Etilismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Pgresso <input type="checkbox"/> concomitante
Uso de drogas injetáveis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Pgresso <input type="checkbox"/> concomitante
Infecções oportunistas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Pgressas Qual(is): _____ _____ _____
			<input type="checkbox"/> Concomitantes Qual(is): _____ _____ _____
3.5- Medicação concomitante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indicar qual(is)* _____ _____ _____

4. TRATAMENTO			
(Refere-se ao tratamento da internação atual)			
Droga:			
Peso (o mais próximo possível da data do início do tratamento): _____ Kg			
Esquema de tratamento: _____ dias		<input type="checkbox"/> Alternados	<input type="checkbox"/> Consecutivos
Data (DD/MM/AA)	Dose recebida	Data (DD/MM/AA)	Dose recebida
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
___/___/___	_____mg	___/___/___	_____mg
Número de dias em que recebeu efetivamente o tratamento		_____	
Dose total acumulada recebida: _____mg			
Houve alguma interrupção do tratamento por evento adverso (EA)?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim, tipo de interrupção		<input type="checkbox"/> Temporária	<input type="checkbox"/> Definitiva
Em caso de interrupção temporária, número de dias de interrupção		_____	
Em caso de interrupção temporária, descrever o EA que a justificou		_____	
Em caso de interrupção definitiva, descrever o EA que a justificou		_____	
Recebeu anteriormente outra terapia específica para LT?		<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim, qual medicação?		_____	
Data início tratamento: ___/___/___		Data final tratamento: ___/___/___	

5. ALTERAÇÕES DESCRITAS			
(Avaliados entre o primeiro dia de tratamento até o óbito)			
Apresentou reação relacionada à infusão?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Apresentou reação no local da injeção?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Apresentou disfunção renal?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Se sim, indicar estágio	<input type="checkbox"/> Estágio 1	<input type="checkbox"/> Estágio 2	<input type="checkbox"/> Estágio 3
Apresentou disfunção hepática?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Apresentou toxicidade pancreática?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Apresentou toxicidade cardíaca?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Se sim, indicar qual:			
Apresentou hipocalcemia grave	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Alteração Músculo-esquelético articular?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Alteração no sistema respiratório?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Alteração no aparelho no sistema gastrointestinal?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Alterações hematológicas?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Alterações neurológicas?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	

Definições:

- **Reação relacionada à infusão:** sintoma caracterizado como reação adversa à infusão do medicamento.
- **Reação no local da injeção:** sinais e sintomas caracterizados como reação adversa ocorrendo no local da infusão do fármaco (inclui Eritema, edema, induração, dor, flebite, ulceração, infecção secundária, necrose).
- **Disfunção renal:** no mínimo aumento da creatinina sérica de 0,3 mg/dl ou aumento de 1,5 a 2 vezes do valor basal
 - Estágio 1: aumento da creatinina sérica de 0,3 mg/dl ou aumento de 1,5 a 2 vezes do valor basal.
 - Estágio 2: aumento da creatinina sérica de 2 a 3 vezes do valor basal
 - Estágio 3: aumento da creatinina superior a 3 vezes do valor basal ou dosagem superior a 4.0 mg/dL.
- **Disfunção hepática:** elevação da TGP ou da TGO > 5 vezes do limite superior de normalidade (LSN), ou elevação da bilirrubina total de > 3 vezes ao LSN.
- **Toxicidade pancreática:** elevação da amilase ou da lipase > 2 vezes do LSN.
- **Toxicidade cardíaca:** diagnóstico médico registrado em prontuário de distúrbio do ritmo ou da função cardíaca que levou a algum tipo de intervenção médica.
- **Hipocalcemia grave:** diminuição do potássio sérico < 3.0 mmol/L.

6. EXAMES DE LABORATÓRIO				
6.1 Exames de Laboratório – Hematologia				
Realizado antes do início do tratamento?			<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Quantos exames foram realizados entre o início do tratamento e o óbito: _____				
Pré-tratamento (Resultados correspondentes à data mais próxima do início do tratamento)			Tratamento-óbito (Pior resultado observado após início do tratamento e o óbito)	
Parâmetro	Data	Valor	Data	Valor
Leucócitos	___/___/___	_____ /mm ³	___/___/___	_____ /mm ³
Neutrófilos	___/___/___	_____ /mm ³	___/___/___	_____ /mm ³
Plaquetas	___/___/___	_____ /mm ³	___/___/___	_____ /mm ³
Hemoglobina	___/___/___	_____ / G/dL	___/___/___	_____ / G/dL
Hematócrito	___/___/___	_____ / %	___/___/___	_____ / %
6.2 Exames de Laboratório - Bioquímica				
Realizado antes do início do tratamento?			<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Parâmetro	Data	Valor	Data	Valor
Potássio *n= _____	___/___/___	_____ mEq/L	___/___/___	_____ mEq/L
Magnésio n= _____	___/___/___	_____ mEq/L	___/___/___	_____ mEq/L
Creatinina n= _____	___/___/___	_____ mg/dL	___/___/___	_____ mg/dL
Ureia n= _____	___/___/___	_____ mg/dL	___/___/___	_____ mg/dL
TGO n= _____	___/___/___	_____ U/L	___/___/___	_____ U/L
TGP n= _____	___/___/___	_____ U/L	___/___/___	_____ U/L
Gama-GT n= _____	___/___/___	_____ U/L	___/___/___	_____ U/L
Bilirrubina n= _____	___/___/___	_____ mg/dL	___/___/___	_____ mg/dL

Proteínas totais n= _____	___/___/___	_____ G/dL	___/___/___	_____ G/dL
Albumina n= _____	___/___/___	_____ G/dL	___/___/___	_____ G/dL
Fosfatase alcalina n= _____	___/___/___	_____ U/L	___/___/___	_____ U/L
Amilase n= _____	___/___/___	_____ U/L	___/___/___	_____ U/L
Lipase n= _____	___/___/___	_____ U/L	___/___/___	_____ U/L
6.3 Eletrocardiograma				
Realizado antes do tratamento?			<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim, descrever:				
Realizado ECG de acompanhamento durante o tratamento?			<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Se sim, descrever:				
Número de ECGs realizados entre o início do tratamento e o óbito: _____				

*n= número de exames realizados entre o início do tratamento e o óbito.

7. COMPLICAÇÕES		
(Avaliadas entre a data da internação e o óbito)		
Recebeu terapia anti- bacteriana?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Teve diagnóstico de infecção bacteriana?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado
Se infecção bacteriana, especificar qual	<input type="checkbox"/> Sem foco definido	<input type="checkbox"/> Pneumonia
	<input type="checkbox"/> Infecção da corrente sanguínea documentada	<input type="checkbox"/> Infecção do trato urinário
	<input type="checkbox"/> Infecção de pele/partes mole	<input type="checkbox"/> Infecção intra-abdominal
	<input type="checkbox"/> Outro, qual?	
Apresentou neutropenia febril (< 500 neutrófilos)?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Recebeu hemoderivados?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Houve internação em CTI?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Usou ventilação mecânica?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Usou aminas vasoativas?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não
Foi submetido a hemodiálise?	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não

8. DECLARAÇÃO DE ÓBITO		
Data do óbito: ___/___/___		
		Tempo entre início da doença e a morte
Causa da morte	a: _____ b: _____ c: _____ d: _____	_____ _____ _____ _____
Outras condições significativas que contribuíram para a morte	_____ _____	_____ _____
Outros diagnósticos registrados pela equipe de saúde		

ANEXO 1 – Ficha de Notificação Leishmaniose Tegumentar Americana

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº				
FICHA DE INVESTIGAÇÃO		LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA						
CASO CONFIRMADO: Leishmaniose cutânea: todo indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico. Leishmaniose mucosa: todo indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.								
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual				
	2	Agravado/doença		3	Data da Notificação			
	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		Código (CID10)	B 55.1				
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)			
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7	Data do Diagnóstico		
	8	Nome do Paciente			9	Data de Nascimento		
	10	(ou) Idade	11	Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1 - Ignorado	12	Gestante	13	Raça/Cor
	14	Escolaridade				15	Número do Cartão SUS	16
Dados de Residência	17	UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19	Distrito	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida, ...)		Código	
	22	Número	23		Complemento (apto., casa, ...)	24	Geo campo 1	
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência		27	CEP
	28	(DDD) Telefone		29	Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Perurbana 9 - Ignorado		30	País (se residente fora do Brasil)
	Dados Complementares do Caso							
	Antec. Epidemiol.	31	Data da Investigação		32			Ocupação
Dados Clínicos		33	Presença de Lesão		34	Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas		35
	1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>	Cutânea <input type="checkbox"/> Mucosa <input type="checkbox"/>		1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
Dados Laboc.	36	Parasitológico Direto		37	IRM		38	Histopatologia
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/>	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado <input type="checkbox"/>		1 - Encontro do Parasita 2 - Compatível 3 - Não Compatível 4 - Não Realizado <input type="checkbox"/>				
Clas. Caso	39	Tipo de Entrada			40			Forma Clínica
	1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	1 - Cutânea 2 - Mucosa 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>						
Tratamento	41	Data do Início do Tratamento		42				Droga Inicial Administrada
			1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada <input type="checkbox"/>					
	43	Peso	44					Dose Prescrita em mg/kg/dia So^{+5}
		Kg	1 - Menor que 10 2 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 3 - Igual a 15 <input type="checkbox"/>					
		4 - Maior que 15 e menor que 20 5 - Maior ou igual a 20						
		45	Nº Total de Ampolas Prescritas		46			Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial
		Ampolas		1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outros 4 - Não Se Aplica <input type="checkbox"/>				

