

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

LUCAS EDEL DONATO

**INFLUÊNCIA DE FATORES SOCIOECONÔMICOS,  
DEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE SOBRE A LETALIDADE DA  
LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL**

BRASÍLIA

2014

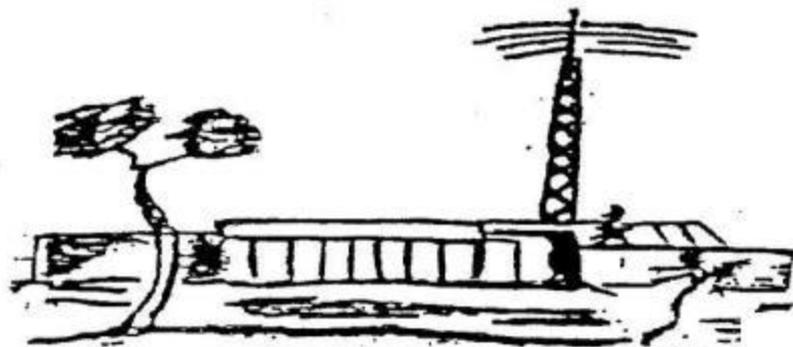
**INFLUÊNCIA DE FATORES SOCIOECONÔMICOS,  
DEMOGRÁFICOS E DE SAÚDE SOBRE A LETALIDADE DA  
LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL**

LUCAS EDEL DONATO

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para a obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Professor Gustavo Adolfo Sierra Romero

Co-orientadora: Professora Elisabeth Carmen Duarte



Brasília

2014

Lucas Edel Donato

**INFLUÊNCIA DE FATORES SOCIOECONÔMICOS, DEMOGRÁFICOS E DE  
SAÚDE SOBRE A LETALIDADE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO  
BRASIL**

**DATA DA DEFESA** 08 de agosto de 2014

**BANCA EXAMINADORA**

Dr. Guilherme Loureiro Werneck - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dra. Maria Helena Franco Morais - Secretaria Municipal de Saúde de Belo  
Horizonte

Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero - Universidade de Brasília

Dr. Mauro Niskier Sanchez (Suplente) - Universidade de Brasília

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmãs e família pelo apoio e torcida.  
A Renata Albuquerque pelo amor, companheirismo e incentivo.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por sempre estar ao meu lado e nunca me abandonar em toda esta trajetória. Sei que sem Ele a vida perde a razão e o sentido, muito obrigado por tudo.

Ao Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, professor e coordenador do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, pela excelente orientação, competência e incentivo à pesquisa. A gratidão e os conhecimentos por mim adquiridos tornam-se indescritíveis em um simples texto, agradeço pela confiança e conselhos dados para a conclusão deste trabalho.

À Dra. Elisabeth Duarte, por toda orientação e dedicação prestada nas análises dos bancos de dados.

Ao Dr. Guilherme Werneck por aceitar participar da banca examinadora, foi uma grande honra ter um epidemiologista tão consagrado presente. Agradeço pelas contribuições e pelos seus ensinamentos.

À Dra. Maria Helena Morais por aceitar participar da banca e pelas suas contribuições para o aprimoramento do trabalho.

Ao Dr. Mauro Sanchez pelas valiosas contribuições para aprimorar a versão final da dissertação.

A todos docentes deste Núcleo que participaram diretamente e indiretamente neste trabalho como os professores Pedro Tauil, Maria Regina Fernandes, Ana Nogales, David Duarte, Cleudson Castro, João Barberino e todos os outros muito obrigados.

Aos grandes amigos que sempre me apoiaram e fizeram deste caminho tudo mais simples e divertido é claro, Ricardo Gadelha de Abreu e Juliana Chedid.

A minha noiva Renata Albuquerque, por toda compreensão, amor, incentivo e paciência nas horas mais difíceis de mais uma conquista. Mesmo com a distância, meu carinho e admiração só aumentam por você.

A minha família Pai, mãe, Irmãs, Vó, Juliana, Pietra por todo amor e incentivo que foram vitais para o alcance de todos os meus objetivos.

Ao Gilton Luiz Almada por ter me orientado e conduzido a esta área de epidemiologia e saúde pública.

E a Gilsa Rodrigues por ter dado a primeira chance de trabalho nesta área.

Aos meus amigos do GT-Leishmanioses, Edilson e Marcinha sem vocês este trabalho seria diferente, obrigado pela atenção e ensinamentos. Rafaella minha grande amiga obrigada pelas risadas e força durante esta caminhada.

A Unidade de Vigilância Transmissão Vetorial da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, em especial Renato Vieira pelo entendimento e liberação do trabalho em momentos oportunos.

**Muito obrigado!**

## LISTA DE FIGURAS, TABELAS, SIGLAS E ABREVIações

### Figuras

Figura 1. Mapa Grid da densidade de casos de leishmaniose visceral por km<sup>2</sup>, no Brasil em 2012.

Figura 2. Número absoluto de casos de leishmaniose visceral notificados no Brasil no período de 1990 a 1999.

Figura 3. Número absoluto de casos de leishmaniose visceral notificados por região no período de 2001 a 2012.

Figura 4. Número absoluto de casos novos e incidência/100 mil hab. de leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Figura 5. Letalidade por leishmaniose visceral no Brasil no período de 2003 a 2012.

Figura 6. Números de casos e letalidade (%) por leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2001 a 2010.

Figura 7a. Distribuição de casos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2008.

Figura 7b. Distribuição de casos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil de 2009 a 2010.

Figura 7c. Distribuição de casos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil de 2011 a 2012.

Figura 8. Distribuição de óbitos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil de 2007 a 2012.

Figura 9. Número absoluto de casos e letalidade (%) de leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2012.

Figura 10. Tendência da letalidade durante o período de 2007 a 2012.

## **Tabelas**

Tabela 1. Proporção de óbitos de leishmaniose visceral segundo a faixa etária, Brasil, 2007-2012.

Tabela 2. Distribuição de óbitos por leishmaniose visceral capturados no relacionamento de bases de dados do Sinan e SIM no Brasil, 2007 a 2012.

Tabela 3. Proporção de óbitos de leishmaniose visceral segundo a faixa etária, Brasil, 2007-2012.

Tabela 4. Letalidade da leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo.

Tabela 5. Análise bruta e ajustada dos fatores relacionados à letalidade da leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2012.

## **Siglas e abreviações**

CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde

CO: centro-oeste

DAB: Departamento de Atenção Básica

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

*L. (L.) chagasi: Leishmania (Leishmania) chagasi*

*L. (L.) donovani: Leishmania (Leishmania) donovani*

*L. (L.) infantum: Leishmania (Leishmania) infantum*

LV: leishmaniose visceral

*Lu. cruzi: Lutzomyia cruzi*

*Lu. longipalpis: Lutzomyia longipalpis*

MS: Ministério da Saúde

N: norte

NE: nordeste

PNUD: Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

PVHA: pessoas vivendo com HIV/aids

RIFI: reação de imunofluorescência indireta

rK39: antígeno recombinante K39

SAAS: Secretaria de Atenção a Saúde

SE: sudeste

SIM: Sistema de Informação de Mortalidade

Sinan: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUL: sul

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

UF: Unidades Federativas

## ÍNDICE

<b><u>RESUMO</u></b> .....	11
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	13
<b><u>1 INTRODUÇÃO</u></b> .....	15
1.1 Leishmaniose visceral .....	15
1.2 Características epidemiológica.....	18
1.3 Fatores associados a letalidade por LV .....	23
<b><u>2 JUSTIFICATIVA</u></b> .....	26
<b><u>3 OBJETIVOS</u></b> .....	28
<u>3.1 Objetivo geral</u> .....	28
<u>3.2 Objetivos específicos</u> .....	28
<b><u>4 MATERIAL E MÉTODOS</u></b> .....	29
4.1 Tipo de estudo.....	29
4.2 Abrangência do estudo .....	29
4.3 População de estudo.....	29
4.4 Definição de caso de leishmaniose visceral .....	29
4.5 Relacionamentos de bases de dados para estimar a letalidade .....	30
4.6 Distribuição espacial dos casos e da letalidade por leishmaniose visceral	30
4.6.1 Critérios de inclusão e exclusão .....	31
4.7 Variáveis socioeconômicas, demográficas e de saúde .....	31
4.8 Análise estatística .....	32
4.9 Aspectos éticos .....	33
<b><u>5 RESULTADOS</u></b> .....	34
5.1 Distribuição espacial .....	37

5.2 Análise do comportamento da letalidade e das variáveis associadas com o risco de óbito .....	40
<b><u>6 DISCUSSÃO</u></b> .....	43
<b><u>7 CONCLUSÕES</u></b> .....	49
<b><u>8 REFERÊNCIAS</u></b> .....	50
Apêndice 1 .....	58
Apêndice 2 .....	60

## RESUMO

A transmissão da leishmaniose visceral (LV) tem sido descrita em várias regiões do Brasil. Progressivamente, tem sido observada a urbanização da doença, associada ao processo migratório para as cidades de médio e grande porte, sendo evidente a concentração dos casos nesses centros urbanos. A letalidade pela LV nos últimos anos vem aumentando gradativamente, e principalmente em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA). Alguns fatores tem sido associados ao maior risco de infecção por *Leishmania infantum*, tais como: grupos de menor e maior idade, presença de cães infectados, nível socioeconômico baixo e cobertura vegetal alta, mas os estudos de fatores associados à letalidade pela doença são escassos. O objetivo do estudo é de identificar fatores socioeconômicos, demográficos e de saúde dos municípios associados à letalidade por LV no Brasil. O estudo compreendeu os registros de casos de LV no período de 2007 a 2012, nas Unidades Federadas das cinco regiões geográficas do país e do Distrito Federal notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) acrescida dos óbitos por LV registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Foram notificados 22.531 casos e 1.559 óbitos por LV no período de 2007 a 2012. Duzentos e vinte e três óbitos (14%) foram identificados por meio do relacionamento dos bancos de dados do Sinan e do SIM. O sexo masculino foi o mais acometido, correspondendo a 62% dos casos (14.084/22.531) e a maior frequência foi observada em crianças de 1 a 4 anos, correspondendo a 28,1% dos casos. A distribuição dos óbitos por faixa etária revelou que 21% dos óbitos se apresentaram em adultos de 35 a 49 anos. No período estudado, a letalidade anual por LV oscilou de 7,3 a 8,2%. A letalidade por LV foi maior em crianças menores de 1 ano e adultos maiores de 35 anos, com incremento diretamente proporcional à idade alcançando 36,1% em maiores de 80 anos. Ainda, a letalidade observada em adultos maiores de 80 anos foi maior nos indivíduos do sexo masculino (40,4%) do que a observada no sexo feminino (29,4%). Na distribuição espacial de casos de LV foi observada a expansão da doença para algumas regiões até então sem registros de casos tais como municípios de fronteira no estado do Rio Grande do Sul e o surgimento de casos em mais municípios nos estados Mato Grosso e Roraima. A distribuição

espacial dos óbitos por LV permitiu observar a concentração na região Nordeste. A letalidade por LV esteve associada significativamente, tanto na análise bivariada quanto na análise multivariada com as seguintes características do município: população >20 mil e < 100 mil habitantes ( $p < 0,001$ ), proporção de população vulnerável ( $p < 0,001$ ), incidência de LV por  $10^5$  hab ( $p < 0,001$ ) e incidência de aids por  $10^5$  hab ( $p < 0,001$ ).

Palavras-chave: Leishmaniose visceral. Letalidade

## ABSTRACT

The transmission of visceral leishmaniasis (VL) has been described in several regions of Brazil. Progressively, it has been observed urbanization of the disease, associated with the migration process to the cities of medium and large size, with evident concentration of cases in these urban centers. Mortality by LV in recent years is increasing, especially in people-living-with-HIV/AIDS. Some factors have been associated with higher risk of infection by *Leishmania infantum* such as: lower age, presence of infected dogs, low socioeconomic status and high vegetation coverage, however studies on factors associated with mortality are scarce. The objective of the present study was to identify socioeconomic, demographic and health factors of municipalities associated with mortality by LV in Brazil. The study included the LV case records from 2007 to 2012 from the five geographical regions of the country and the Federal District reported in the Notifiable Diseases Information System (Sinan) plus deaths due to LV recorded in Mortality Information System (SIM). 22,531 cases and 1,559 deaths due to LV were reported from 2007 to 2012. 223 deaths (14%) were identified through the linkage of the Sinan and SIM data. Men were the most affected, representing 62% of cases (14,084/22,531) and higher frequency was observed in children 1 to 4 years old corresponding 28.1% of cases. The distribution of deaths by age group revealed that 21% of deaths occurred in adults 35 to 49 years old. During the study period the VL lethality rate ranged from 7.3 to 8.2%. Lethality rate was higher in children younger than 1 year and adults older than 35 years, increasing accordingly to age, reaching 36.1% in adults over 80 years. Furthermore, in individuals older than 80 years lethality rate was higher in males (40.4%) compared to females (29.4%). The spatial distribution of VL cases revealed the expansion of the disease to some regions hitherto without LV case records as some border municipalities of the

state of Rio Grande do Sul and the emergence of cases in more municipalities of the states of Mato Grosso and Roraima. Also it was possible to identified some concentration of deaths in the Northeast region. The lethality due to VL was significantly associated in the bivariate and multivariate analysis with the following characteristics of the municipalities: population >20 thousand and <100 thousand inhabitants ( $p<0.001$ ), proportion of vulnerable population ( $p<0.001$ ), incidence of VL per  $10^6$  inhabitants ( $p<0.001$ ) and incidence of AIDS per  $10^6$  ( $p<0.001$ ).

Keywords: Visceral leishmaniasis. Lethality

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose causada por protozoários do gênero *Leishmania*, considerados parasitos intracelulares do sistema fagocítico mononuclear. O parasito apresenta-se em uma forma flagelada, promastigota, de localização extracelular nos insetos vetores e uma forma aflagelada, amastigota, de localização intracelular nos hospedeiros vertebrados (Brasil, 2006 e Nunes et al. 2010). No Novo Mundo e na bacia do Mediterrâneo, a *L. (L.) infantum* (sin. *L. (L.) chagasi*) é a espécie predominantemente associada à LV. Na África e no sub-continente Indiano essa manifestação está associada com a infecção pela espécie *L. (L.) donovani* (Brasil, 2006, Kuhls et al. 2011 e Lukes et al. 2007).

No continente americano, o reservatório da LV em área urbana é o cão doméstico (*Canis familiaris*). Devido à sua estreita relação com os seres humanos, o cão doméstico tem sido implicado como o principal reservatório, mas canídeos em geral, podem cumprir os atributos necessários para serem reservatórios eficientes de *L. (L.) infantum* (Brasil, 2006 e Dantas-Torres e Brandão-Filho, 2006). Ainda, existem outros mamíferos reservatórios tais como marsupiais (*Didelphis albiventris*) e roedores (Curi, et al. 2006).

O vetor de *L.(L.) infantum* com maior dispersão geográfica nas Américas pertence à espécie *Lutzomyia longipalpis*, conhecido popularmente como mosquito palha, birigui, tatuquira, etc. No Brasil, além de *Lu. longipalpis*, a espécie *Lu. cruzi* participa da transmissão da doença e está presente nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul (Brasil, 2006 e Garcez et al. 2010). Apesar de terem sido descritas outras vias de transmissão, diferentes da vetorial, no Brasil, a transmissão ocorre majoritariamente por meio da picada dos insetos vetores (Alexandrino-de-Oliveira et al., 2010, Mescouto-Borges et al., 2013, Molina et al., 2003 e Rabello et al., 2003). No homem, o período de incubação é de dois a seis meses em média, mas pode chegar a vários anos. A infecção pode permanecer oculta por longos períodos até que ocorram estados

de imunossupressão ou imunodepressão, resultando na multiplicação e disseminação do parasito (Alvar et al., 2008 e Erre et al., 2010). Nos cães o período de incubação varia de três meses a vários anos com média de três a sete meses (Quinnell et al., 1997).

A doença caracteriza-se por um grande espectro clínico nos seres humanos, variando de sinais leves ou moderados até manifestações graves com evolução para óbito (Brasil, 2006). A LV manifesta-se geralmente como uma enfermidade sistêmica, crônica, caracterizada por febre irregular e de longa duração, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, pancitopenia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, emagrecimento, edema e estado de debilidade.

No contexto de imunossupressão ou imunodepressão os sinais e sintomas são semelhantes (Catorze, 2005; Sousa-Gomes, 2011; Cota et al., 2014), embora tenham sido relatadas na literatura manifestações encontradas com frequência menor nos indivíduos previamente imunocompetentes, tais como o acometimento cutâneo, no trato gastrintestinal e inclusive derrame pleural (Farooq et al., 2013; Muñoz-Rodríguez et al., 1997; Nigro et al., 2003).

A suspeita diagnóstica da LV deve ser baseada em dados epidemiológicos e nos achados clínicos e laboratoriais, e o diagnóstico definitivo idealmente deveria ser confirmado por meio do achado do parasito em tecido infectado (Pastorino, 2002). No entanto, o aspirado de medula óssea, necessário para a visualização das formas amastigotas, é um método invasivo que não se encontra disponível em todos os cenários de atenção. Sendo assim, os testes sorológicos ocupam um espaço importante no diagnóstico da doença e o desenvolvimento recente de testes rápidos com acurácia razoável constitui um grande avanço na abordagem eficiente do agravo (Boelaert et al., 2014; Cunningham et al., 2012 e Machado de Assis et al., 2012).

O diagnóstico precoce é um desafio onde a doença ainda é frequentemente tratada apenas com base na suspeita clínica. No Brasil, atualmente o diagnóstico laboratorial baseia-se, principalmente, em testes sorológicos e parasitológicos (Machado de Assis et al., 2012). Os exames

sorológicos atualmente disponíveis na rede pública de saúde para o diagnóstico da LV são teste rápido (Kalazardetect<sup>®</sup>) e a reação de imunofluorescência indireta (RIFI). O teste rápido utiliza o antígeno recombinante K39 (rK39 ) representando um avanço importante no diagnóstico da LV, apresentado valores de sensibilidade de 90% e 100% de especificidade (Peruhype-Magalhães et al. 2012).

A prova sorológica RIFI é uma técnica utilizada desde 1964 e possui sensibilidade variando de 82 a 95% (Machado de Assis et al., 2008), no entanto, apresenta reações cruzadas com antígenos de outros organismos, como *Trypanosoma*, *Mycobacterium*, *Plasmodium* e *Schistosoma* que compromete a sua especificidade (Pastorino et al. 2002).

Os exames parasitológicos que incluem a visualização direta de formas amastigotas ou isolamento em cultura dos parasitos são considerados métodos de referência no diagnóstico da LV. Porém, estes métodos exigem para a sua execução procedimentos invasivos, tais como, punção da medula óssea, punção esplênica, aspirados de linfonodos ou biópsia hepática; e demandam laboratoristas experientes. Ainda, nos cenários onde existem as condições necessárias para realizar esses procedimentos com segurança, os exames parasitológicos não apresentam sensibilidade ideal (Machado de Assis et al., 2008). A sensibilidade da pesquisa direta em esfregaços em lâmina varia de 95 a 98% para o aspirado de baço, 76 a 91% para o de fígado, 52 a 89% para o de medula óssea e 52 a 69% para o de linfonodos. O cultivo dos parasitos eleva a sensibilidade da pesquisa (> 80%), mas, prolonga o tempo até a confirmação do diagnóstico (Machado de Assis et al., 2008). Em algumas situações quando não há possibilidade de diagnóstico laboratorial, o início do tratamento é baseado nos achados clínico-epidemiológicos (Queiroz et al. 2004).

No Brasil, os medicamentos utilizados para o tratamento da LV são o antimoniato de meglumina e a anfotericina B. A terapêutica atualmente utilizada leva em consideração a experiência clínica acumulada nos serviços nos últimos 60 anos e as evidências obtidas em outros continentes sobre a eficácia desses medicamentos. Por tal motivo o Ministério da Saúde (MS) financiou um ensaio

multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança das drogas utilizadas para tratamento da LV no país que se encontra em fase de conclusão (*ClinicalTrials.gov Identifier NCT01310738*) e cujos resultados preliminares tem orientado as recomendações atuais emanadas do MS. Para utilização dessas drogas recomenda-se antes de se iniciar o tratamento, alguns cuidados tais como: avaliação e estabilização das condições clínicas e comorbidades presentes no diagnóstico da LV, além da realização do eletrocardiograma (Alvarenga, 2010 e Brasil, 2011) e mesmo com o tratamento instituído, 5-10% de pacientes podem vir a óbito devido à resistência à quimioterapia, à toxicidade das drogas ou devido às complicações da doença (Braga, 2013 e Costa et. al. 2010).

## **1.2 Características epidemiológicas**

A avaliação da carga de doença atribuída à LV constitui um desafio (Bern et al., 2008). No entanto, apesar das limitações nesse sentido, estima-se que mais de 90% dos casos de LV ocorrem de forma concentrada em seis países: Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil e que ocorram entre 200.000 a 400.000 casos anualmente no mundo, embora, sejam efetivamente notificados aproximadamente 58 mil casos de LV por ano (Alvar et al., 2012).

No continente americano a maioria dos casos de LV ocorre na América Latina, onde foram descritos em 12 países e 90% dos casos ocorrem no Brasil (Barbosa e Costa, 2013). O primeiro relato, de um caso de leishmaniose visceral no Brasil foi em 1913, e somente em 1934 foram notificados mais casos da doença. Em 1936, no município de Aracajú, o prof. Evandro Chagas diagnosticou o primeiro caso, em vida, da doença no Brasil (Tavares e Tavares, 1999). Até o início da década de 1950, apenas 379 casos de LV foram notificados no Brasil, distribuídos em 13 estados, e acreditava-se que a transmissão da LV era exclusivamente rural ou silvestre (Maia-Elkhoury et al. 2008).

Desde então, a transmissão da doença tem sido descrita em várias regiões do país. Progressivamente, tem sido observada a urbanização da doença, associada ao processo migratório para as cidades de médio e grande porte, sendo evidente a concentração dos casos nesses centros urbanos (Figura 1). Esse processo encontra-se estreitamente ligado ao próprio modelo de desenvolvimento econômico, alterando as características da estrutura epidemiológica das doenças endêmicas, tanto nas áreas de evasão, quanto nas de recepção de migrantes, conduzindo a modificações dos perfis epidemiológicos das classes sociais ou frações destas classes, com reflexos imediatos sobre os riscos individuais da doença (Brasil, 2006, Cesse et al. 2001 e Guerin et al., 2002).

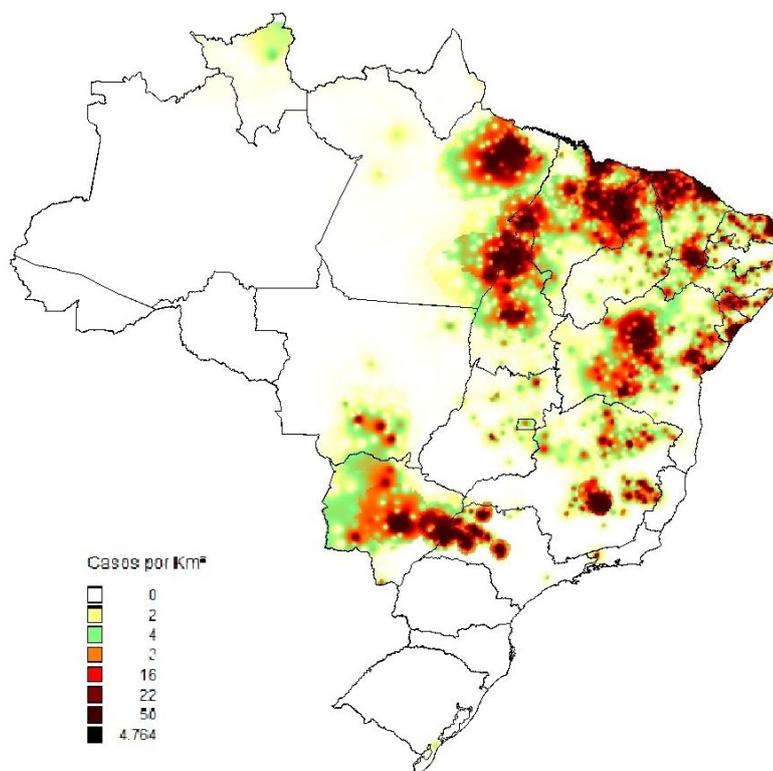
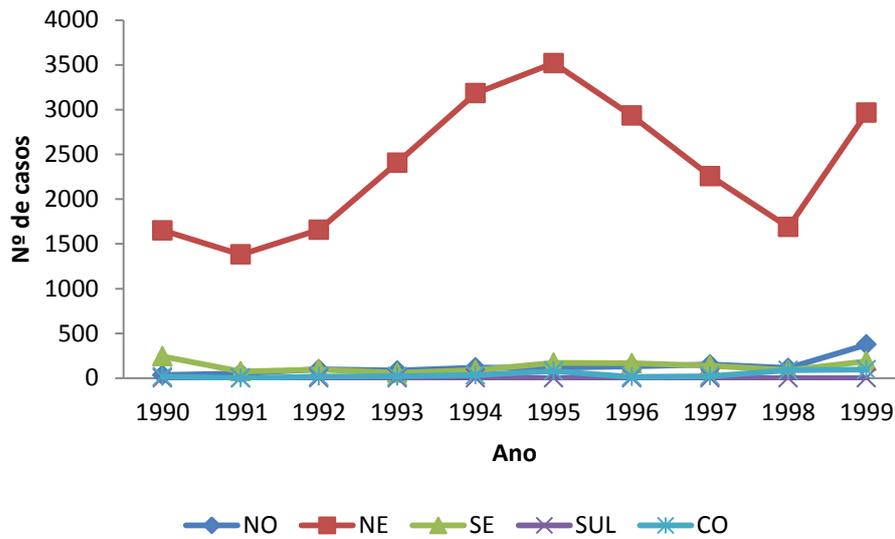


Figura 1. Mapa *Grid* da densidade de casos de leishmaniose visceral por km<sup>2</sup>, no Brasil em 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Na década de 90, aproximadamente 90% das notificações de LV concentravam-se na região nordeste (Figura 2) e a doença estava presente em 19 Unidades Federativas (UF) de quatro regiões brasileiras (Brasil, 2006 e

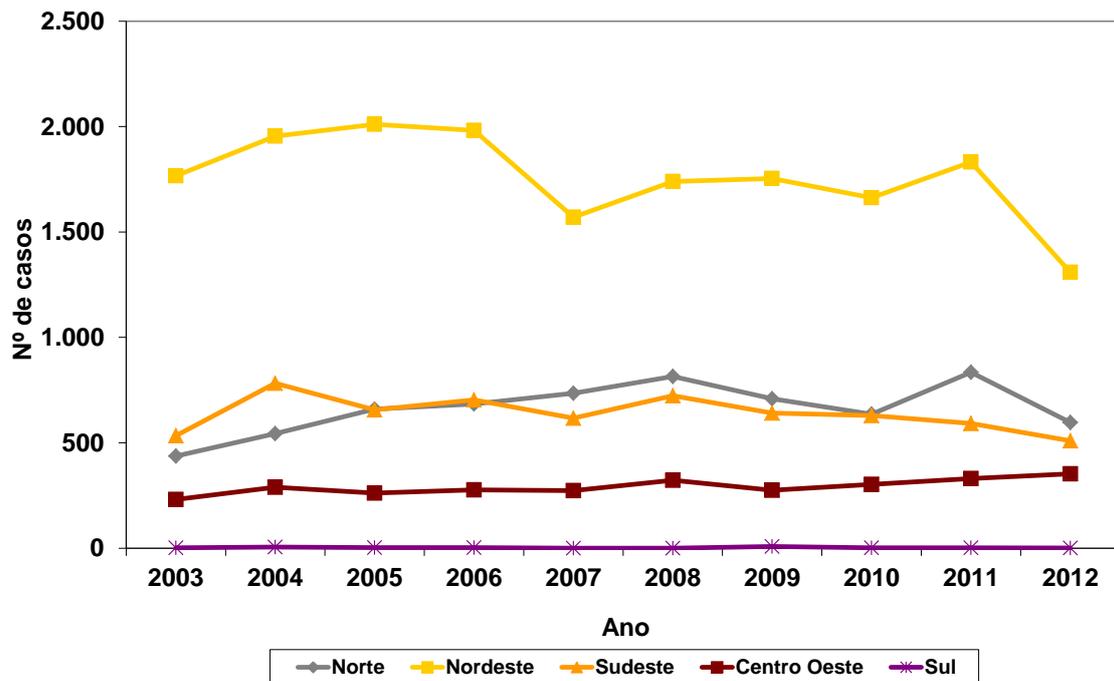
Pastorino et al., 2002).



1

Figura 2. Número absoluto de casos de leishmaniose visceral notificados no Brasil no período de 1990 a 1999. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Atualmente, a região nordeste concentra 43% das notificações de LV e a doença está presente em 22 UF das cinco regiões do país figura 3 (Brasil, 2014).



<sup>1</sup> NO: Norte; NE: Nordeste; SE: Sudeste; SUL: Sul e CO: Centro Oeste

Figura 3. Número absoluto de casos de leishmaniose visceral notificados por região no período de 2001 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Até meados da década de 70, 80% das notificações de LV no Brasil ocorriam em crianças com menos de 10 anos de idade (Barbosa e Costa, 2013). A explicação para maior suscetibilidade nesta faixa etária tem sido explicada pelo estado imaturo imunológico celular agravado e pela desnutrição (Góes et al., 2012).

A LV acomete pessoas de todas as idades, mas na maior parte das áreas endêmicas ela aponta para uma mudança no espectro da doença acometendo indivíduos adultos (Cenderello et al., 2013). Alguns estudos tem demonstrado que há uma tendência de modificação nos focos urbanos quanto à distribuição dos casos por grupo etário, ocorrendo também altas taxas no grupo de adultos jovens (Gontijo e Melo, 2004; Brasil, 2011; Brasil, 2011 e Costa et al. 2010).

Durante o período de 2007 a 2012 foram registrados 22.531 casos de LV no Sinan utilizando como critério de confirmação, a classificação final como “caso confirmado” (SINAN/SVS/MS, 2014). A média anual de notificações de casos humanos encontrado neste período foi de 3.755, o coeficiente de incidência anual variou 1,5 a 2,0 casos por 100 mil habitantes, apresentando a maior incidência do período em 2011 (2,0) e menor em 2012 (1,5) conforme demonstrado na figura 4.

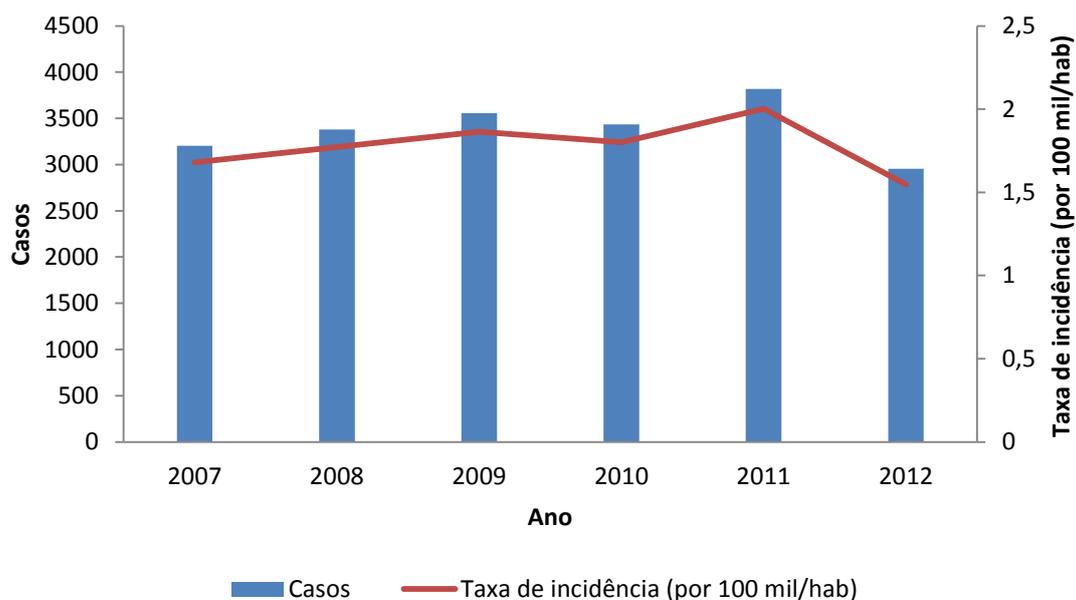


Figura 4. Número absoluto de casos novos e incidência/100 mil hab. de leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

O sexo masculino foi o mais acometido, correspondendo 62% (14.084/22.531) e 37,4% (8.445/22.531) do sexo feminino. O perfil de faixa etária observado com maior frequência foi em crianças de 1 a 4 anos correspondendo 28,1% seguido de adultos 20 a 34 anos 16,2%. Os casos de recidivas foram mais frequentes na faixa etária de 35 a 49 anos 5,9% (SINAN/SVS/MS, 2014).

Tabela 1. Proporção de casos e recidivas de leishmaniose visceral segundo a faixa etária, Brasil, 2007-2012.

Faixa Etária	Casos de LV	Casos de LV (%)	Recidiva de LV	Recidiva (%)
<1 Ano	2057	9,1	37	4,6
1-4	6339	28,1	192	24,1
5-9	2392	10,6	53	6,6
10-14	1180	5,2	30	3,7
15-19	1165	5,2	28	3,5
20-34	3659	16,2	158	19,8
35-49	3045	13,5	181	22,7
50-64	1751	7,8	85	10,6
65-79	752	3,3	28	3,5
80 e+	177	0,8	3	0,3
Não classificados	14	0,1	1	0,1

Total	22531	100	796	100
-------	-------	-----	-----	-----

---

Fonte: SINAN/SVS/MS.

A literatura descreve que a distribuição quanto ao sexo atualmente denota um discreto predomínio masculino, acredita-se que este gênero é mais susceptível ao adoecimento e destacam ainda uma possível existência de um fator hormonal ligado ao sexo ou a fatores que aumentam à exposição à picada do vetor (Cesse et al., 2001 e Pastorino et al., 2002).

Belo e cols., (2013) realizaram uma revisão sistemática e metanálise dos trabalhos publicados sobre LV na América Latina, buscando fatores associados ao risco de infecção ou doença. Entre os achados os autores destacam o risco elevado de infecção em indivíduos de maior idade, e a probabilidade de adoecimento pela LV em crianças quando comparado com um grupo de faixa etária superior. Ainda, foi constatado que presença de cães, elevada soroprevalência canina na vizinhança, nível socioeconômico baixo e cobertura vegetal alta estão associados ao maior risco de infecção por *L. infantum*.

A letalidade por LV nos últimos anos vem aumentando gradativamente, passando de 3,6% em 1994 para 8,5% em 2003. Durante o período de 2003 a 2007 ocorreu redução e a partir de 2008 até 2012, a letalidade novamente aumentou atingindo o valor de 7,1% (Alvarenga et al. 2010 e Brasil, 2014).Figura 5.

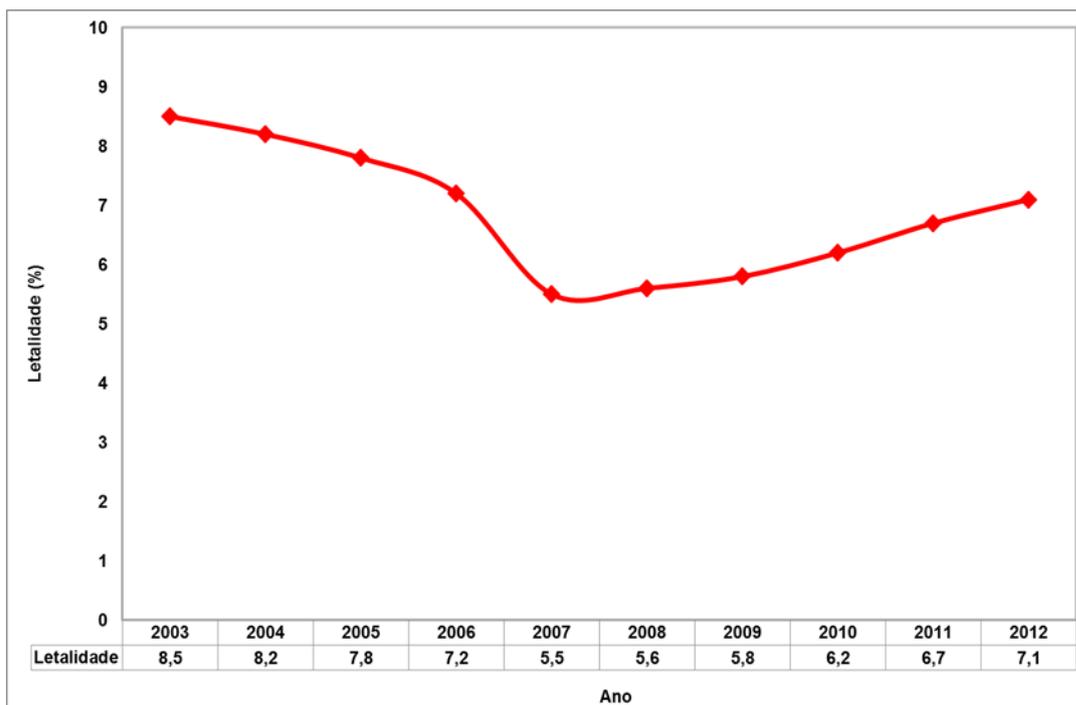


Figura 5. Letalidade por leishmaniose visceral no Brasil no período de 2003 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Martins-Melo cols. (2014) descreve que entre o período de 2000 a 2011 a região Nordeste apresentou as maiores taxas de letalidade, aproximadamente, o dobro da média nacional.

Em Campo Grande, capital do estado do Mato Grosso do Sul, onde a doença teve seu início no ano de 2001, até o momento foram registrados 984 casos autóctones, com 69 óbitos, resultando em coeficiente de letalidade de 7% e de mortalidade de 9,1 por 100 mil habitantes, demonstrando a gravidade do problema (Oliveira et al., 2010). E segundo Araújo e cols., (2013), em Belo Horizonte foi observada uma taxa de letalidade de 23,6% no ano de 2009, superando a média nacional do ano respectivo.

Adicionalmente, a letalidade por LV observada em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA) vem recebendo cada vez mais atenção. No primeiro ano da avaliação a letalidade no co-infectado LV/aids foi de aproximadamente 27% e no último ano 23%. A maior letalidade registrada durante o período foi no ano de 2005 aproximadamente 33% e a menor no seguinte 17%, figura 6 abaixo (Sousa-Gomes, 2012).

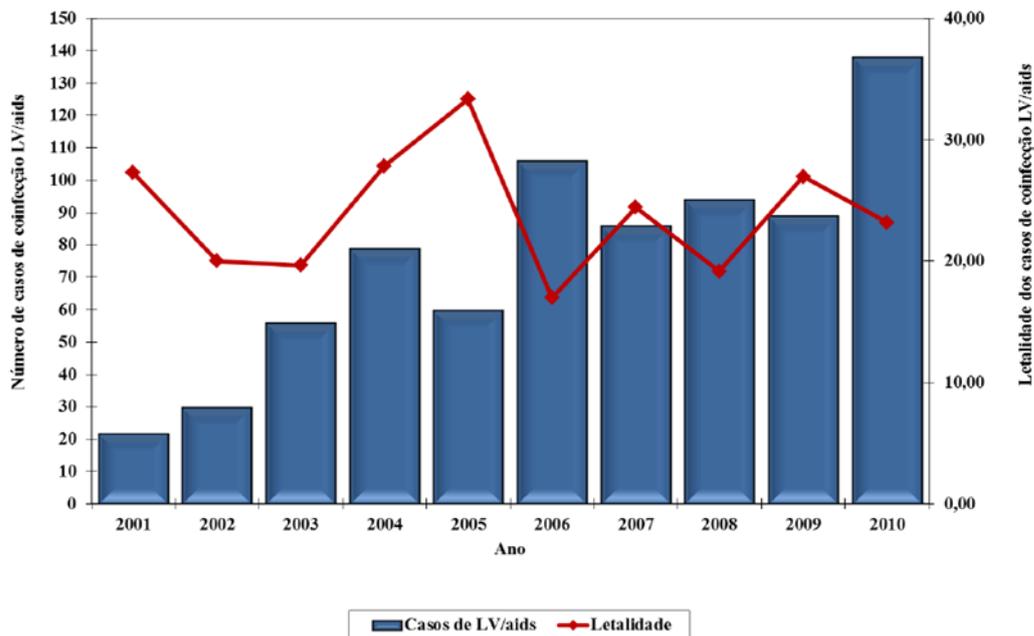


Figura 6. Números de casos e letalidade (%) por leishmaniose visceral no Brasil, no período de 2001 a 2010. Fonte: Sousa-Gomes, 2012.

Martins-Melo e cols. (2014) descreveram recentemente, utilizando os dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), que a mortalidade anual ajustada por faixa etária foi de 0,15 mortes por 100.000 habitantes e que a letalidade foi de 8,1%. Essas estimativas foram obtidas, considerando como óbitos por LV todos os indivíduos nos quais apareceu o diagnóstico de LV tanto no campo dedicado à causa básica quanto nos campos das causas associadas.

### 1.3 Fatores associados à letalidade por LV

Diversos são os fatores e, uma das formas possíveis de reduzir a letalidade é identificar fatores prognósticos que permitam avaliar e auxiliar decisão clínica frente ao caso (Werneck et al., 2003). Sabe-se que alguns fatores como a pouca idade, a desnutrição, tempo de duração da doença antes do diagnóstico, bem como anemia grave, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia estão relacionados ao mau prognóstico da doença (Braga et al., 2012). Adicionalmente aos fatores relacionados ao indivíduo, a introdução da doença

em novas áreas geográficas pode contribuir diretamente com a letalidade (Madalosso et al., 2012).

A letalidade em pacientes hospitalizados está relacionada com infecções secundárias, como as infecções bacterianas, principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, pneumonia, septicemia e hemorragias que concorrem para o aumento da letalidade por este agravo (Braga et al., 2012; Brasil, 2006 e Oliveira et al., 2010).

Araújo e cols. (2013) descreve o resultado de um estudo realizado em Recife que identificou alguns achados em pacientes jovens relacionados à ao óbito por LV tais como hemorragia da mucosa, icterícia, dispneia, infecções bacterianas, redução do número de neutrófilos e de plaquetas. Em um estudo de coorte conduzido em Duar no Sudão foram identificados os seguintes fatores de risco para o óbito por LV, crianças e idosos com doença prolongada, anemia grave, desnutrição, vômitos e alta carga parasitária (Seaman et al., 1996). Na Etiópia os achados foram similares aos de Duar, incluindo desnutrição grave e anemia (Mengesha et al., 2014).

As possíveis diferenças na apresentação do quadro clínico da LV entre PVHA e não infectados pelo HIV assim como os fatores estão relacionados a um desfecho desfavorável e tem sido pouco estudadas (Cota et al., 2014). Em um estudo de coorte conduzido em um centro de referência de doenças infecciosas, identificou-se que pacientes com coinfeção HIV/LV tiveram uma menor frequência de febre e esplenomegalia em comparação com pacientes apenas com LV. A taxa de recidiva em seis meses foi 37% entre os pacientes infectados pelo HIV e 2% entre os não infectados pelo vírus. Os principais fatores de risco para um mau prognóstico na LV foram infecção pelo HIV e sangramento (Cota et al., 2014).

Por se tratar de uma doença tropical negligenciada, o ônus da LV recai desproporcionalmente sobre os segmentos mais pobres da população global. A falta de acesso à saúde provoca um diagnóstico e tratamento inoportuno e acentua a morbidade e a mortalidade da LV (Alvar et al., 2006). O investimento público nas atividades de assistência aliada a ferramentas de vigilância mais

eficazes poderiam contribuir para diminuição da carga e magnitude da doença (Barbosa et al., 2013).

## **2. JUSTIFICATIVA**

O controle da LV no Brasil tem como principal objetivo a redução da letalidade pela doença e para alcançar esse objetivo tem sido implementada uma estratégia para o diagnóstico e tratamento oportuno dos casos e para a redução dos riscos de transmissão por meio do controle da população de reservatórios e vetores.

No entanto, os resultados observados na última década levantam dúvidas sobre a efetividade das ações de controle e estimulam o estudo de fatores ainda não abordados na estratégia atual de controle.

Nesse sentido, existe a necessidade de estudos que abordem o padrão de ocorrência da doença, especialmente nos grupos populacionais mais vulneráveis, levando-se em conta que apesar de características comuns, podem adquirir aspectos específicos e peculiares. Esses estudos podem subsidiar o entendimento da dinâmica do agravo, bem como importantes ações de vigilância em saúde.

O conhecimento dos fatores associados à letalidade da LV pode auxiliar no aperfeiçoamento das políticas públicas recomendadas atualmente, possibilitando a melhoria dos programas de vigilância epidemiológica dos municípios e dos estados, evitando óbitos relacionados à doença.

O estudo da relação de fatores socioeconômicos, demográficos e de saúde e o risco de óbito por LV é de extrema relevância no âmbito da saúde pública tendo em vista que a letalidade da doença vem aumentando no decorrer dos anos. O enriquecimento do cenário de tomada de decisão, que até o momento tem produzido soluções que se caracterizam por intervenções dirigidas ao controle de fatores mais próximos do evento letal, com análises do papel de fatores mais distais relacionados às condições socioeconômicas, acesso aos cuidados de saúde, assim como, à qualidade desses cuidados, pode constituir uma saída para reverter à tendência desfavorável observada até o momento.

Portanto, o presente estudo avaliou a influência de algumas características, demográficas, socioeconômicas e de saúde sobre o comportamento da LV no Brasil.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Identificar fatores socioeconômicos, demográficos e de saúde dos municípios associados à letalidade por leishmaniose visceral no Brasil.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Descrever o perfil dos óbitos por leishmaniose visceral por faixa etária e sexo.
- Estimar as taxas de letalidade por leishmaniose visceral no período de 2007 a 2012.
- Descrever a distribuição espacial dos casos e óbitos por leishmaniose visceral de 2007 a 2012.
- Estimar a magnitude da associação entre fatores demográficos, socioeconômicos e de saúde dos municípios e o óbito por leishmaniose visceral.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

- Descritivo transversal do perfil dos casos e óbitos por leishmaniose visceral;
- Componente ecológico descritivo da incidência da LV e da distribuição espacial dos casos e dos óbitos;
- Componente ecológico analítico da associação de indicadores demográficos, socioeconômicos e de saúde dos municípios com a letalidade por leishmaniose visceral.

### **4.2 Abrangência do estudo**

O estudo compreendeu os registros de casos de LV notificados nas Unidades Federadas das cinco regiões geográficas do país e do Distrito Federal no período de 2007 a 2012.

### **4.3 População de estudo**

A população do estudo compreendeu a totalidade dos casos de LV notificados em todo território nacional no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) acrescida dos óbitos por LV registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

### **4.4 Definição de caso de leishmaniose visceral**

Considerou-se como caso de LV todo caso notificado no Sinan cuja variável classificação final estivesse preenchida como “confirmado”.

Considerou-se como óbito para este estudo todos os casos de LV notificados no Sinan cuja variável evolução estivesse preenchida como “óbitos por LV” ou que tivesse a LV, sangramento, sepse e HIV como uma das causas de óbito no SIM.

Para avaliação das causas de óbitos registradas no SIM, realizou-se o relacionamento de bases de dados dos casos de LV no Sinan com os óbitos registrados no SIM no mesmo período.

#### **4.5 Relacionamentos de bases de dados para estimar a letalidade**

Foram relacionadas às bases de dados do Sinan e do SIM, sendo utilizado o pareamento probabilístico pelo programa Phytton Brasil utilizando o filtro de *bloom* (Rothenberg et al., 2010). Esse programa possibilita a realização do relacionamento automático de registros considerando parâmetros estimados probabilisticamente. Foram utilizadas neste trabalho nos campos de comparação as variáveis: nome do paciente, nome da mãe e data de nascimento. Após o relacionamento as notificações que não foram relacionados entre os bancos por apresentarem algumas inconsistências entre as variáveis comparadas do sistema, passaram por uma validação de três observadores, utilizando-se os critérios estabelecidos.

#### **4.6 Distribuição espacial dos casos e da letalidade por leishmaniose visceral**

Para análise da distribuição espacial de LV foram elaborados mapas utilizando a distribuição de casos e óbitos. O banco utilizado foi a partir de dados secundários, e o número e distribuição dos casos e óbitos por LV foram obtidos pelo Sinan e SIM notificados no período de 2007 a 2012. O nível de agregação destas unidades espaciais foi o município de residência nas fichas de notificação. Os mapas temáticos foram elaborados utilizando o software TerraView 4.2.2 e MapInfo *Professional* e a distribuição da ocupação espacial

dos municípios foi obtida a partir dos recenseamentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

#### **4.6.1 Critérios de inclusão e exclusão**

##### ***Indivíduos***

Foram incluídos no estudo todos os casos LV notificados e confirmados no Sinan no período de 2007 a 2012.

##### ***Municípios***

Foram incluídos no componente ecológico analítico todos os municípios que acumularam mais de cinco casos de LV no período de 2007 a 2012.

#### **4.7 Variáveis socioeconômicas, demográficas e de saúde dos municípios**

Foram exploradas as seguintes variáveis:

- Socioeconômicas: pobreza extrema e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM);
- Demográfica: idade, sexo, população vulnerável e porte.
- Relacionadas à assistência: Cobertura do Programa Saúde da Família (PSF), leitos por habitantes e médicos por habitantes.
- Relacionada à doença: incidência de LV e incidência de aids.

As variáveis socioeconômicas foram obtidas do Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil, publicado em 2013, como um dos programas pertencentes ao Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). Este Atlas de Desenvolvimento Humano é uma plataforma de consulta ao Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

Os dados demográficos populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

As variáveis relacionadas à assistência foram obtidas por meio do Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) que é a base para operacionalizar os Sistemas de Informações em Saúde no Brasil e pelo Departamento de Atenção Básica (DAB), da Secretaria de Atenção a Saúde (SAAS), do MS.

As variáveis relacionadas à doença foram obtidas por meio de Sinan e do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS).

As descrições e características de cada variável estão dispostas no dicionário de dados (Apêndice 1).

#### **4.8 Análise estatística**

As análises dos dados foram feitas em duas etapas principais: uma descritiva e outra inferencial. Na etapa descritiva, foram computadas as estatísticas descritivas básicas em relação ao seu comportamento no período avaliado. Na segunda etapa, os efeitos individuais das variáveis independentes categóricas e contínuas associados à variável dependente (letalidade) foram avaliados por meio do modelo de Poisson inflacionado de zeros, utilizando o software estatístico Stata<sup>®</sup> 11.2 (Tsuchiya, 2008)

As associações ajustadas foram estimadas a partir de modelagem por meio do modelo de Poisson inflacionado de zeros, e seguiu as seguintes etapas:

- Elaboração de uma matriz de correlação de Pearson para identificar colinearidade entre todas as variáveis independentes de interesse. Variáveis com coeficientes de correlação  $r \geq 0,8$  foram consideradas colineares, e apenas uma delas foi selecionada com base em outros parâmetros tais como a facilidade para a sua aferição e fácil compreensão pelos tomadores de decisão;
- Algumas variáveis sofreram ainda um processo de categorização baseado no comportamento observado na análise bivariada preliminar;

- Análise bivariada, tendo como parâmetro para a inclusão na seguinte etapa uma associação com a letalidade com significância estatística com p-valor  $< 0,05$ ;
- Análise ajustada com inclusão inicial de todas as variáveis com significância com p-valor  $< 0,05$ ;

#### **4.9 Aspectos éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – CEP/FS-UnB em 13 de março de 2014(CAAE: 22229613.5.0000.0030).

## 5. RESULTADOS

Os mapas a seguir representam a distribuição de casos humanos de LV no território nacional estratificados em biênios 2007-2008, 2009-2010 e 2011-2012. Pode ser observada a expansão da doença para algumas regiões até então sem registros de casos de LV como municípios de fronteira do estado do Rio Grande do Sul e o aumento do número de casos e número de municípios afetados como nos estados de Mato Grosso e Roraima. Na figura abaixo foram registrados 7.556 casos de LV no período de 2007 a 2008. (Figura 7a, 7b e 7c). Os mapas estão distribuídos em quartis, porém devido ao grande número de municípios com apenas 1 caso da doença no período, as escalas dos quartis foram adequadas para que ficassem melhor distribuídas.

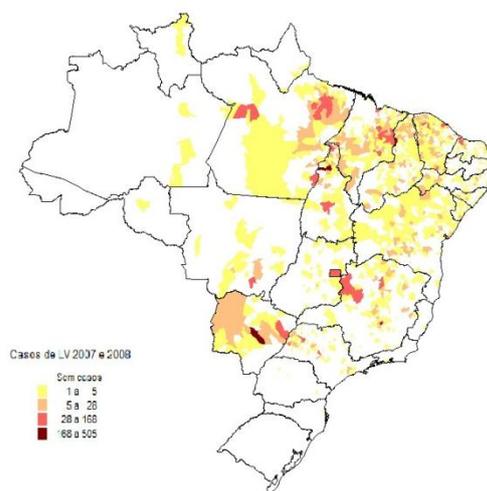


Figura 7a. Distribuição de casos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2008. Fonte: SINAN/SVS/MS.

No biênio 2009 a 2010 foram notificados 7.598 casos de LV no Brasil conforme disposto espacialmente na figura 7b abaixo.

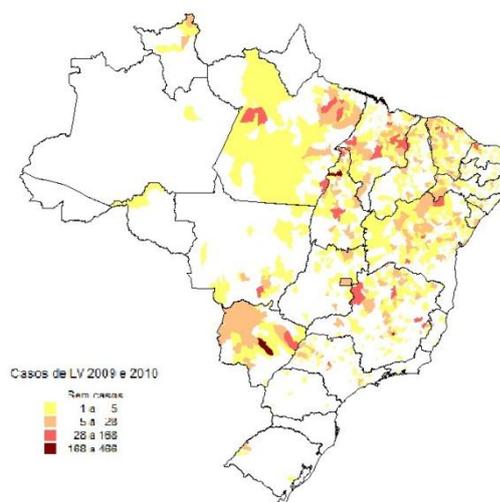


Figura 7b. Distribuição de casos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil de 2009 a 2010. Fonte: SINAN/SVS/MS.

No último biênio de avaliação foram registrados 7.377 casos de LV no período de 2011 a 2012. Neste período foi possível observar a redução da expansão de casos de LV no estado do Pará quando comparado com o biênio anterior.

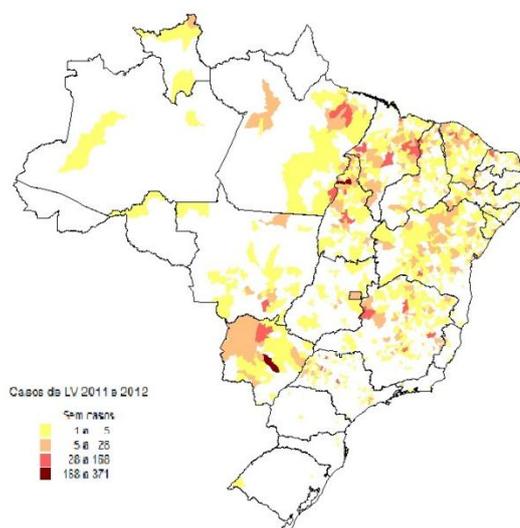


Figura 7c. Distribuição de casos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil de 2011 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

Durante o período de 2007 a 2012 foram notificados no Sinan 1.368 óbitos por LV no Brasil. Após o relacionamento dos bancos do Sinan e do SIM foram capturados 223 óbitos que no campo evolução “óbito por LV” na ficha do Sinan não tinham sido caracterizados com óbitos. Dessa forma o número total de óbitos no período estudado foi 1.591. Em 2011 foi registrado o maior número de óbitos (48) por LV capturados por meio do relacionamento dos bancos do Sinan e do SIM. (Tabela 2). Foi possível observar que, dos 223 óbitos por LV capturados no relacionamento entre os bancos, 19,7% (44/223) tinham marcado no campo de evolução da ficha do Sinan “cura”, 59,1% (132/223) “óbitos por outras causas”, 14,7% (33/223) “vazio” e “transferência” 6,2% (14/223).

Tabela 2. Distribuição de óbitos por leishmaniose visceral capturados no relacionamento de bases de dados do Sinan e SIM no Brasil, 2007 a 2012.

<b>Ano de notificação</b>	<b>Óbitos por LV capturados</b>
2007	38
2008	33
2009	36
2010	48
2011	30
2012	38
<b>Total</b>	<b>223</b>

Fonte: SINAN/SVS/MS e SIM/SVS/MS.

O mapa a seguir representa a distribuição de óbitos humanos por LV após o relacionamento das bases no território nacional durante o período de 2007 a 2012. É possível observar a concentração de óbitos por LV na região Nordeste, porém a uma distribuição por todo o território brasileiro. (Figura 8).

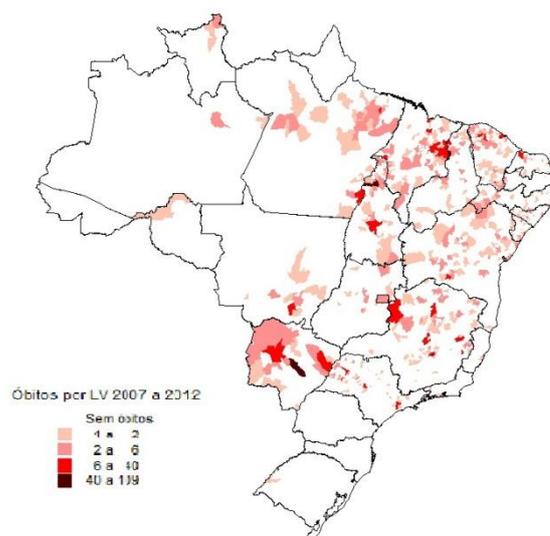


Figura 8. Distribuição de óbitos absolutos de leishmaniose visceral no Brasil de 2007 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS e SIM/SVS/MS.

A distribuição dos óbitos por faixa etária de indivíduos com LV no Brasil, durante o período de 2007 a 2012, predominou nos adultos de 35 a 49 anos representando aproximadamente 21% dos óbitos por LV neste período (Tabela 3). Os óbitos acumulados neste período foram de 1.559, média anual de 260, com destaque para o ano de 2007 que apresentou o menor número de óbitos registrados (234) e para o ano de 2011 que apresentou o maior número de registros (284).

Tabela 3. Proporção de óbitos por leishmaniose visceral segundo a faixa etária, Brasil, 2007-2012.

Faixa etária	Óbitos por leishmaniose visceral	
	Número	(%)
<1 Ano	187	12,0
1-4	180	11,5
5-9	40	2,6
10-14	35	2,2
15-19	52	3,3
20-34	243	15,6
35-49	329	21,1
50-64	260	16,7
65-79	169	10,8
80 e+	64	4,1

Total	1559	100
-------	------	-----

Fonte: SINAN/SVS/MS e SIM/SVS/MS.

A letalidade nos indivíduos com LV no primeiro ano foi 7,3% e no último ano 8,2%, representando a maior letalidade registrada no período. (Figura 9).

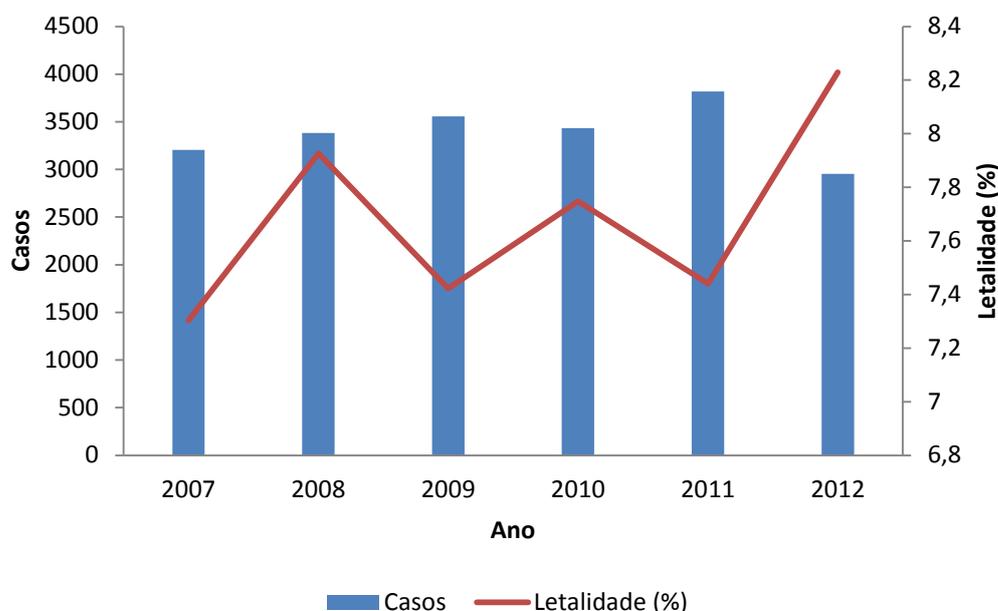


Figura 9. Número absoluto de casos e letalidade (%) de leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS e SIM/SVS/MS.

### 5.1 Análise do comportamento da letalidade e das variáveis associadas com o risco de óbito

Dos 1.899 municípios que apresentaram pelo menos 1 caso de LV no período de 2007 a 2012, foram elencados para análise segundo o critério de inclusão 573 municípios que registraram mais de 5 casos de LV no período.

A figura 10 abaixo demonstra a curva da letalidade a sua tendência durante o período de 2007 a 2012. A tendência atual da letalidade de LV sugere que ela possa aumentar nos próximos anos.

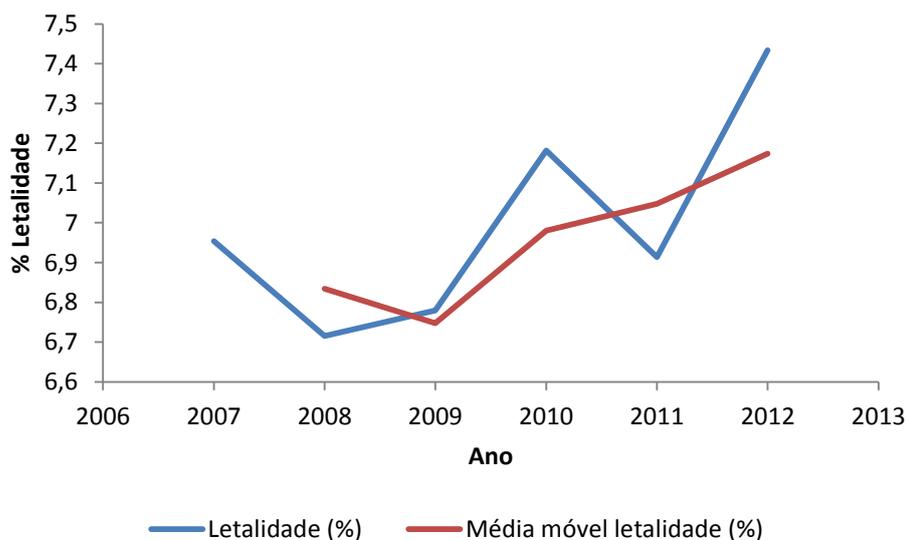


Figura 10. Tendência da letalidade durante o período de 2007 a 2012. Fonte: SINAN/SVS/MS.

A letalidade no sexo masculino alcançou 76,9% na faixa etária 20 a 34 anos e no sexo feminino a faixa etária de 1 a 4 anos atingindo 48,8%.

Tabela 4. Letalidade por leishmaniose visceral segundo faixa etária e sexo.

Faixa Etária	Óbitos	Masculino	Letalidade (%)	Feminino	Letalidade (%)
<1 Ano	187	104	55,6	83	44,3
1-4	180	92	51,1	88	48,8
5-9	40	21	52,5	19	47,5
10-14	35	20	57,1	15	42,8
15-19	52	30	57,6	22	42,3
20-34	243	187	76,9	56	23,1
35-49	329	244	74,1	85	25,8
50-64	260	190	73	70	26,9
65-79	169	110	65	59	34,9
80 e+	64	44	68,7	20	31,2
<b>Total</b>	<b>1559</b>	<b>1042</b>		<b>517</b>	

Fonte: SINAN/SVS/MS e SIM/SVS/MS.

O resultado da matriz de correlação identificou colinearidade entre as variáveis pobreza extrema e IDHM. Neste caso foi escolhida para a realização da análise bivariada a variável pobreza extrema, considerando que o seu significado é mais direto e mais facilmente compreensível (Apêndice 2).

Na análise bivariada a letalidade da LV foi associada significativamente com a população municipal >20 mil e < 100 mil habitantes ( $p > 0,001$ ), proporção de população vulnerável ( $p < 0,001$ ), incidência da LV por 10<sup>5</sup> habitantes ( $p < 0,001$ ) e incidência de aids por 10<sup>5</sup> habitantes ( $p < 0,001$ ). Na análise ajustada as variáveis que foram significativas na análise bruta mantiveram-se com  $p < 0,001$ . As outras variáveis que foram avaliadas estão dispostas na tabela 5 abaixo.

Tabela 5. Análise bivariada e multivariada dos fatores associados à letalidade por leishmaniose visceral no Brasil, 2007 a 2012.

Variáveis	Análise bivariada		Análise multivariada	
	RR (IC 95%)	p- valor	RR (IC 95%)	p- valor
<b>Demográficas</b>				
População (Referência < 20 mil hab.)				
20 < 50mil hab.	1,28 (1,16 a 1,41)	0,000	1,90 (1,68 a 2,15)	0,000
50 < 100mil hab.	1,12 (1,02 a 1,23)	0,017	1,43 (1,29 a 1,60)	0,000
≥100 mil hab.	0,98 (0,88 a 1,09)	0,671	1,09 (0,97 a 1,23)	0,147
População vulnerável	1,03 (1,02 a 1,04)	0,000	1,18 (1,01 a 1,27)	0,000
<b>Socioeconômicas</b>				
Índice de Gini	1,28 (0,71 a 2,31)	0,398	-	-
IDHM	1,31 (0,84 a 2,03)	0,229	-	-
Pobreza extrema	1,09 (0,99 a 1,07)	0,069	-	-
<b>Serviços de saúde</b>				
Leitos/hab.	1,02 (0,97 a 1,01)	0,479	-	-
Médicos/hab.	1,01 (0,97 a 1,01)	0,552	-	-
Cobertura do Programa Saúde da Família	1,00 (0,99 a 1,22)	0,065	-	-
<b>Relacionadas a doença</b>				
Incidência de leishmaniose visceral por 100 mil hab	0,74 (0,70 a 0,79)	0,000	0,62 (0,58 a 0,67)	0,000
Incidência de Aids por 100 mil hab	1,07 (1,00 a 1,83)	0,015	1,20 (1,17 a 1,51)	0,000

## 6. DISCUSSÃO

A distribuição espacial por mapas temáticos demonstrou a presença de casos em todas as regiões brasileiras, e a Região Nordeste ainda concentra a maioria dos casos de LV no Brasil (Brasil, 2011 e Góes, 2012). É possível visualizar municípios com transmissão antiga de LV com alto número de casos como Fortaleza-CE e Teresina-PI, e é possível observar também o elevado número de registros em localidades consideradas com transmissão “recente” tais como Campo Grande-MS e Belo Horizonte-MG (Bevilacqua et al., 2001 e Oliveira et al., 2010).

Considerando que os dados espaciais foram trabalhados por município onde a notificação foi realizada, é possível observar nos mapas a presença de casos em alguns estados onde não há registro de autoctonia confirmada, por exemplo, Acre, Amapá, Amazonas, Paraná e Rondônia, isso sugere que estes pacientes são provenientes de áreas endêmicas onde acidentalmente foram infectados ou que procuraram atendimento em outros municípios devido às dificuldades locais para receber assistência adequada (Rey et al., 2005).

Apesar do surgimento de casos novos em áreas previamente indenas, não tem ocorrido um aumento no número absoluto de casos de LV, permanecendo a notificação anual variando de 3.000 a 4.000 casos. (Duarte et al., 2008).

Análises realizadas pelo programa de controle de leishmaniose visceral no Brasil, utilizando dados do Sinan revelam que existem padrões tanto de estabilidade, aumento ou redução da incidência nas diversas regiões do país. No presente estudo não foi realizada uma análise espacial que incorporasse a variável tempo que permitisse observar tendências específicas e esse campo fica aberto para futuras investigações. Alguns municípios têm sido observados mais estreitamente em relação às tendências temporais da incidência de LV e nos casos de estabilização ou redução, tem sido postulado, dentre outros fatores, o impacto das ações de controle preconizadas pelo MS e executadas pelos municípios como, eliminação de cães sororeagentes e o uso de inseticidas no combate ao vetor (Brasil, 2006; Mestre e Fonte, 2007).

Na presente análise foi observado um efeito protetor associado à maior incidência de LV. A incidência de LV encontrada durante o período do estudo aumentou de forma discreta no decorrer dos anos. Em um estudo realizado no Brasil, no período de 1996 a 2005, por Alves (2009), foi encontrada incidência de 2,1 casos por 100 mil habitantes, valor quase similar ao encontrado anos depois. No entanto, em um estudo realizado por Souza (2012) no município de Bauru-SP durante o período de 2003 e 2008, as taxas de incidência anuais por 100.000 habitantes mostraram um claro aumento, iniciando com 4,8 e alcançando 14,8 casos por 100 mil habitantes no ano de 2008. Acredita-se que esta relação de aumento da incidência esteja relacionada à densidade vetorial (Souza, 2012). A busca pela redução da incidência de LV segundo Silva (2011) pode ser alcançada com a utilização de indicadores de base eco epidemiológica, identificando assim áreas de potenciais riscos.

A redução da letalidade pela doença atualmente é tratada como o principal objetivo do programa estabelecido pelo MS. Entretanto, na análise observa-se um aumento desta taxa com o decorrer dos anos alcançando em 2012, 7,3%. A média móvel da letalidade observada no período de 2007 a 2012 sugere uma tendência à ascensão. Queiroz et al. 2004 descreve que a LV é uma doença cíclica e que o aumento de casos está relacionada a expansão para novas áreas como periferias, onde não era conhecida até aquele momento, dificultando o diagnóstico oportuno no indivíduo e levando ao incremento na taxa de letalidade. Em outro estudo realizado no período de 2008 a 2011 realizado no município de Governador Valadares, observou uma taxa de letalidade de 16% valor superior a média nacional 6,7% do ano de 2011 (Barata et al., 2013). A letalidade da doença pode ser justificada por uma gama de fatores como: diagnóstico e tratamento não oportuno, toxicidade dos medicamentos disponíveis para o tratamento, comorbidades, baixa qualidade da assistência em saúde e fatores socioeconômicos relacionados ao indivíduo e ao ambiente (Madalosso et al, 2012). O diagnóstico oportuno é um desafio no Brasil, como em outros países afetados, onde a doença ainda é frequentemente tratada apenas com base na suspeita clínica. A utilização de testes com boa acurácia e de simples realização como os testes rápidos que utilizam proteínas recombinantes é essencial para apoiar a decisão do médico

na sua conduta (Machado de Assis et al., 2012, Belo et al., 2013 e Ritmeijer et al., 2006).

Os óbitos por LV durante o período de estudo estão presentes em todas as faixas etárias com destaque para a na faixa de 35-49 anos. Este dado é importante considerando que essa população encontra-se em uma idade economicamente ativa e isso pode causar um impacto relevante sobre a carga da doença. Foi observado em um estudo que a média de idade de indivíduos que vieram a óbito por LV foi de 44 anos, porém foi encontrada uma força maior de associação para evolução a óbito em maiores de 50 anos (Madalosso et al., 2012).

Quanto ao gênero mais acometido a susceptibilidade do gênero masculino é considerada ainda uma questão de debate, e acredita-se que pode ser causada por fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais (Martins-Melo et al. 2014). Góes et al.2012 descreve este cenário justificando a suscetibilidade do gênero masculino a doença e complementa que alguns fatores hormonais e à exposição ao vetor possam elevar o risco neste gênero.

Os resultados obtidos na análise bivariada e multivariada apontam para uma associação da letalidade com municípios de porte inferior a 100 mil habitantes. Este resultado poderia ser explicado em parte pela instabilidade das taxas de letalidade em que municípios deste porte que notificam poucos casos.

Na literatura é possível observar associação em cidades de maior porte em que apresentam uma estrutura de assistência mais complexa atraindo casos de maior gravidade, selecionando indivíduos com maior risco de óbito (Queiroz et al., 2003). Outros fatores poderiam estar relacionados à intensa migração de populações rurais para a periferia dos grandes centros, aliado a moradias precárias, desmatamento descontrolado e um alto número de cães infectados o que contribuiria para o aumento dos casos de LV e conseqüentemente o óbito pela doença (Martins-Melo et al., 2014). Por outro lado, a expansão da doença para regiões onde existe grande adensamento populacional poderia afetar negativamente a letalidade, como fruto do desconhecimento sobre a doença tanto pela população mais vulnerável quanto

pelas equipes de saúde responsáveis pela oferta de serviços nesses locais. Nesse cenário, a organização da rede de serviços com centros de referência qualificados que possam acumular rapidamente a experiência necessária para o manejo adequado dos casos mais graves e as suas complicações, torna-se essencial.

Entende-se que o padrão observado secularmente sugere a existência de uma população vulnerável a doença, e a faixa etária desta população ocuparia os extremos da vida: indivíduos menores de 1 ano e maiores de 50 anos. No presente estudo observou-se que em média, um quinto da população estudada neste período apresentava esse perfil, sendo encontrada associação na análise bivariada e multivariada com a proporção de população vulnerável. Tem sido discutidos os fatores potencialmente relacionados a essa maior vulnerabilidade dos indivíduos nessas faixas etárias e acredita-se que o tempo entre o início dos primeiros sintomas e a consulta, presença de desnutrição, problemas imunitários e a presença de outras patologias associadas possam papel importante na gênese de um desfecho desfavorável nesses grupos (Alvarenga et al., 2010, Góes et al., 2012, Fu et al., 2013).

A variável referente ao serviço de saúde, médicos por habitantes não foi associada significativamente na análise bivariada. Em um estudo que avaliou os determinantes das causas de mortalidade, identificou-se associação negativa da mortalidade infantil e o número de médicos (Boing e Boing, 2008). Cabe ressaltar que na análise foram incluídas todas as especialidades médicas e grande parte dos profissionais não atuam diretamente no controle da leishmaniose visceral o que pode explicar o resultado observado.

A variável constituída pela pobreza extrema não foi associada significativamente na análise bivariada, porém, em alguns trabalhos foi possível observar que o fator renda pode estar associado ao adoecimento. Em um estudo publicado o autor descreve que, 47% dos casos entrevistados, que adoeceram na época tinham renda inferior a um salário mínimo fixado em R\$120,00 no ano de 1997 (Cesse et al., 2001) e ainda em outro estudo foi identificado que o aumento na renda pode estar associado a uma diminuição da ocorrência da doença (Belo et al., 2013).

Em relação aos indicadores diretamente relacionados à pobreza, nenhum deles, esteve associado à letalidade no período de estudo. Tendo em vista que a LV tem sido classicamente associada à pobreza, o resultado observado poderia ser explicado pelos municípios que apresentam pobreza extrema relevante e um IDHM baixo aliado ao histórico antigo da doença na comunidade o que levaria ao acúmulo de conhecimento e habilidades para o manejo de pacientes com a doença apesar das dificuldades enfrentadas pelos serviços de saúde o que reduziria a letalidade pela doença. Como contraponto, existiriam municípios com menor pobreza extrema e IDHM mais elevado onde a doença é de introdução recente o que piora a qualidade do manejo dos casos pela inexperiência das equipes de saúde com impacto negativo sobre a letalidade. Em um estudo realizado por Almeida e Werneck (2014), que tinha como objetivo identificar áreas com alto risco de LV com base na utilização de indicadores socioeconômicos e dados de sensoriamento remoto, concluiu que mesmo com a complexidade que envolve esta abordagem foi possível observar uma relação da expansão da doença e fatores socioeconômicos e ambientais.

A variável incidência de aids demonstrou associação com o desfecho letal. No trabalho realizado por Araújo et al., (2012) foi encontrada uma associação entre coinfeção LV/HIV e óbito. A aids no Brasil, assim como a LV, apresentou modificações no seu perfil epidemiológico, sugerindo-se que a interiorização da infecção pelo HIV simultânea à urbanização da LV, seria responsável pela maior exposição da população às duas infecções (Carvalho et al., 2012). Sousa-Gomes et al., 2011, descreveu que os municípios com maior número de notificações de casos de coinfeção LV/HIV estão entre os 20 municípios com maior incidência de aids.

Além dos fatores fisiopatológicos da doença em si que podem contribuir para um desfecho desfavorável nos pacientes coinfectados, o uso dos medicamentos recomendado para o tratamento da LV podem também contribuir para o óbito. Já é conhecido o efeito deletério do uso de antimoniais pentavalentes em PVHA. Cota et al. (2014) relata que pacientes coinfectados quando tratados apresentam uma taxa de letalidade superior quando comparados a pacientes não infectados por HIV.

A metodologia empregada no estudo apresenta as limitações intrínsecas aos estudos ecológicos cujas conclusões se limitam aos dados agregados e não permitem tecer redes explanatórias causais. Outra limitação relevante refere-se ao uso de dados secundários que podem não representar com fidelidade a realidade, principalmente quando os dados se referem a períodos prolongados de tempo que podem ter sofrido impacto de fatores desconhecidos ou não mensuráveis. No presente estudo o relacionamento entre bancos de dados não foi direcionado para detectar a subnotificação de casos de LV e sim para corrigir erros de classificação dos casos de LV registrados como sobreviventes quando efetivamente tinham ido a óbito por LV. Nesse sentido o denominador do número de casos de LV foi limitado aos registros do SINAN e podem ter sido afetados pela subnotificação. As variáveis socioeconômicas e demográficas utilizadas não foram obtidas especificamente para tentar entender o processo de adoecimento e óbito por LV, conseqüentemente, elas podem sofrer de vieses na aferição, pois são primariamente destinadas para outros fins.

## 7. CONCLUSÕES

1. Foram notificados 22.531 casos e 1.559 óbitos por LV no período de 2007 a 2012. O relacionamento dos bancos de dados do Sinan e do SIM permitiu a classificação correta de 223 casos como óbitos o que representa 14% dos óbitos por LV no mesmo período.
2. No período estudado a letalidade por leishmaniose visceral oscilou de 7,3 a 8,2%, afetando principalmente crianças menores de 1 ano e adultos maiores de 35 anos, com incremento diretamente proporcional à idade alcançando 36,1% em maiores de 80 anos. A letalidade na faixa etária maior de 80 anos foi maior no sexo masculino.
3. Houve expansão da leishmaniose visceral para novas regiões até então indenes no período de estudo.
4. O porte da população municipal, a proporção de população vulnerável, a incidência de LV e a incidência de aids estão associadas à letalidade por leishmaniose visceral.
5. Não foi possível identificar associação entre os indicadores socioeconômicos relacionados à pobreza com a letalidade por leishmaniose visceral

## 8. REFERÊNCIAS

Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval ME, Da-Costa Fd, Pereira GR, da Cunha RV, Paniago AM, Da-Cruz AM, 2010. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 105(5):692-7.

Alvar J, Yactayo S, Bern C, 2006. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol* 22:552-7.

Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Boer MD, Cañavate C, Dedet JP, Gradoni L, Horst RT, López-Vélez R, Moreno J, 2008. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years *Clin Microbiol Rev.* 21(2): 334–359.

Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, Jannin J, Boer MD, WHO Leishmaniasis Control Team, 2012. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS One* 7(5): 35671.

Alves WA, 2009. Leishmaniasis: current situation in Brazil. *Boletim Epidemiológico Paulista* 6 (71): 25-29.

Alvarenga DG, Escalda PMF, Costa ASVM, Duenhas MTF, 2010. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 43 (2): 194-197.

Araújo VEM, Morais MHF, Reis IA, Rabello A, Carneiro Mariângela, 2012. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.*6(2):1511.

Araújo VEM, Pinheiro LC, Almeida MCM, Menezes FC, Morais MHF, Reis IA, Assunção RM, Carneiro M, 2013. Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. *PLoS Negl Trop Dis.* 7(11): 2540.

Barbosa IR, Costa ÍCC, 2013. Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in Rio Grande do Norte state, Brazil. *Scientia Medica* 23 (1): 5-11.

Barbosa DS, Belo VS, Rangel ME, Werneck GL, 2013. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Trop.*131:56-62.

Barata RA, Peixoto JC, Tanure A, Gomes ME, Apolinário EC, Bodevan EC, Holbiano SA, Dias ES, Pinheiro AC, 2013. Epidemiology of Visceral Leishmaniasis in a Reemerging Focus of Intense Transmission in Minas Gerais State, Brazil. *BioMed Research International*.

Bern C, Maguire JH, Alvar J, 2008. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2 (10):313.

Bevilacqua PD, Paixão HH, Modena CMC, Castro MCPS, 2001. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 53 (1): 1-8.

Boelaert M, Verdonck K, Menten J, Sunyoto T, Van Griensven J, Chappuis F, Rijal S, 2014. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 20:6.

Boing, A. F., & Boing, A. C, 2008. Mortalidade infantil por causas evitáveis no Brasil: um estudo ecológico no período 2000-2002 Infant mortality from preventable causes in Brazil: an ecological study in 2000-2002. *Cad. Saúde Pública* 24(2): 447-455.

Braga ASC, Junior ACCT, Rabello A, 2013. Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 46(1):55-59.

Brasil 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. 1ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde. 122p.

Brasil 2011. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV. 1ªEd. Brasília: Ministério da Saúde. 112p.

Brasil 2014. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. [acesso em 15 de junho de 2014]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/leishvi/bases/leishvbrnet.def>

Carvalho FL, Aires DLS, Segunda ZF, Azevedo MPSC, Silva de RC, Corrêa RGF, Aquino MCD, Caldas AJM, 2013. Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e coinfeção HIV-Leishmania em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(5): 1305-1312.

Catorze MGB, 2005. Leishmaniasis and AIDS. *Med Cutan Iber Lat Am* 33(6):237-250.

Cenderello G, Pasa A, Dusi A, Dentone C, Toscanini F, Bobbio N, Bondi E, Del Bono V, Izzo M, Riccio G, Anselmo M, Giacchino R, Marazzi MG, Pagano G, Cassola G, Viscoli C, Ferrea G, De Maria A, 2013. Varied spectrum of clinical presentation and mortality in a prospective registry of visceral leishmaniasis in a low endemicity area of Northern Italy. *BMC Infect Dis*. 13(1):248.

Cesse EÂP, Carvalho EF, Andrade PP, Ramalho WM, Luna L, 2001. Organização do espaço urbano e expansão do calazar. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* 1(2): 167-176.

Costa CH, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, Cavalcanti JC, Santos LS, 2010. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? – A case control study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43(4):386-392.

Cota GF, de Sousa MR, de Mendonça AL, Patrocinio A, Assunção LS, de Faria SR, Rabello A, 2014. Leishmania-HIV co-infection: clinical presentation and outcomes in an urban area in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 8(4): 2816.

Cunningham J, Hasker E, Das P, El Safi S, Goto H, Mondal D, Mbuchi M, Mukhtar M, Rabello A, Rijal S, Sundar S, Wasunna M, Adams E, Menten J, Peeling R, Boelaert M, WHO/TDR Visceral Leishmaniasis Laboratory Network, 2012. A global comparative evaluation of commercial immunochromatographic rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 55(10):1312-9.

Curi NHA, Miranda I, Talamoni AS, 2006. Serologic evidence of Leishmania infection in free-ranging wild and domestic canids around a Brazilian National Park. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 101(1): 99-101.

Dantas-Torres F, Brandão-Filho SP, 2006. Geographical expansion of visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(4):352-356.

Duarte I, Maciel BL, Monteiro GR, Queiroz JW, Nascimento ELT, Lacerda HG, . Braz RFS, Sousa ON, Ximenes MFFM, Sampaio GA, Gomes CEM, Pontes NN, Martins DR, Blackwell JM, Wilson ME, Pearson RD, Jeronimo SMB, 2008. Risk factors associated with Leishmania infection and the development of visceral leishmaniasis: the example of the state of Rio Grande do Norte, Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41.

Erre GL, Mesina P, Tonelli N, Passiu G, 2010. Visceral Leishmaniasis among immunosuppressed patients with rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol (4):590-1.

Farooq U, Choudhary S, Chacon AH, Lebrun E, Shiman MI, Hernandez J, Milikowski C, Kerdel FA, Romanelli P, 2013. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in HIV-infected patients with AIDS: a report of two cases diagnosed in the USA. Int J Dermatol. 52(9):1098-104.

Fu Q, Li Shi-Zhu, Wu Wei-Ping, Hou Yan-Yan, Zhang S, Feng Y, Zhang Li-Ping, Tang Lin-Hua, 2013. Endemic characteristics of infantile visceral leishmaniasis in the People's Republic of China. Parasites & Vectors 6:143.

Garcez LM, Cardoso JF, Chagas AP, Miranda JFC, Souza GCR, Soares DC, Bezerra LM, Fraiha H, Shaw JJ, Goto H, 2010. Surveillance of visceral leishmaniasis in epidemiologically distinct locations in Juruti, a mining municipality in Pará State, Brazil. Rev Pan-Amaz Saude 1(1):107-116.

Góes MAO, Melo CM, Jeraldo VLS, 2012. Time series of visceral leishmaniasis in Aracaju, state of Sergipe, Brazil (1999 to 2008): human and canine aspects. Rev Bras Epidemiol. 15(2): 298-307.

Gontijo CMF e Melo MN, 2004. Visceral Leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects. *Rev. Bras. Epidemiol.* 7 (3).

Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, Wasunna MK, Bryceson AD, 2002. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infectious Diseases* 2 (8):494–501.

Harhay MO, Olliaro PL, Vaillant M, Chappuis F, Lima MA, Ritmeijer K, et al. Who is a typical patient with visceral leishmaniasis? Characterizing the demographic and nutritional profile of patients in Brazil, East Africa, and South Asia, 2011. *Am J Trop Med* 84:543-50.

Kuhls K., Alam MZ, Cupolillo E, Ferreira GE, Mauricio IL, Oddone R, Feliciangeli MD, Wirth T, Miles MA, Schönian G, 2011. Comparative microsatellite typing of new world *Leishmania infantum* reveals low heterogeneity among populations and its recent old world origin. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5:1155.

Lukes J, Mauricio IL, Schönian G, Dujardin JC, Soteriadou K, Dedet JP, Kuhls K, Tintaya KWQ, Jirku M, Chocholová E, Haralambous C, Pratlong Fne, Oborník M, Horák A, Ayala FJ, Miles MA, 2007. Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(22): 9375–9380.

Machado de Assis Santana T, Braga, Alexandre Sérgio da Costa, Pedras, Mariana Junqueira et al., 2008. Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiol. Serv. Saúde* 17(2): 107-116.

Machado de Assis TS, Rabello A, Werneck GL, 2012. Predictive models for the diagnostic of human visceral leishmaniasis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 6:e 1542.

Machado de Assis, TS., Rabello, A. and Werneck, GL. 2012. Latent class analysis of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. *Tropical Medicine & International Health* 17: 1202–1207.

Madalosso G, Fortaleza CM, Ribeiro AF, Cruz LL, Nogueira PA, Lindoso JAL, 2012. American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil. *Journal of Tropical Medicine* 2012: 1-7.

Mengesha B, Endris M, Takele Y, Mekonnen K, Tadesse T, Feleke A, Diro E, 2014. Prevalence of malnutrition and associated risk factors among adult visceral leishmaniasis patients in Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Research Notes* 7:75.

Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna, EA, 2008. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública* 24 (12): 2941-2947.

Margonari C, Freitas CR, Ribeiro RC, Moura ACM, Timbó M, Gripp AH, Pessanha JE, Dias ES, 2006. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 101(1): 31-38.

Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos AN, Alencar CH, Heukelbach J, 2014. Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns. *Trends and Spatial Patterns Plos one* 9(4): 93770.

Mescouto-Borges MR, Maués É, Costa DL, Pranchevicius MC, Romero GA, 2013. Congenitally transmitted visceral leishmaniasis: report of two Brazilian human cases. *Braz J Infect Dis.* 17 (2): 263-6.

Mestre GLC, Fontes CJF, 2007. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no estado de Mato Grosso, 1998-2005. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 40: 42-48.

Molina R, Gradoni L, Alvar J, 2003. HIV and the transmission of Leishmania. *Ann Trop Med Parasitol* 1: 29-45.

Muñoz-Rodríguez FJ, Padró S, Pastor P, Rosa-Re D, Valls ME, Miró JM, Gatell JM, 1997. Pleural and peritoneal leishmaniasis in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 16 (3): 246-8.

Nigro L, Montineri A, La Rosa R, Zuccarello M, Iacobello C, Iacobello C, Vinci C, Pulizia R, Fatuzzo F, 2003. Visceral leishmaniasis and HIV co-infection: a rare case of pulmonary and oral localization. *Infez Med.* 11 (2): 93-6.

Oliveira JM, Fernandes AC, Dorval MEC, Alves, TP, Fernandes TD, Oshiro ET, Oliveira ALL, 2010. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 43 (2): 188-193.

Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro-Sampaio MMS, 2002. Visceral leishmaniasis: clinical and laboratorial aspects. *Jornal de Pediatria* 78(2): 120-127.

Peruhype-Magalhães V, Machado-de-Assis TS, Rabello A, 2012. Use of the Kala-Azar Detect® and IT-LEISH® rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 107(7): 951-952.

Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB, 2004. Visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic área. *Jornal de Pediatria* 80(2): 141-146.

Quinnell RJ, Courtenay O, Garcez L, Dye C, 1997. The epidemiology of canine leishmaniasis: transmission rates estimated from a cohort study in Amazonian Brazil. *Parasitology* 115 (2): 143-56.

Rabello A, Orsini M, Disch J, 2003. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol.* 1:17-28.

Rey LC, Martins CV, Ribeiro HB, Lima AAM, 2005. American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area. *Jornal de Pediatria* 81 (1): 73-78.

Ritmeijer K, Melaku Y, Mueller M, Kipnetich S, O'keeffe C, Davidson RN, 2006. Evaluation of a new recombinant K39 rapid diagnostic test for Sudanese visceral leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74 (1): 76–80.

Rothenberg, C. E., Macapuna, C., Verdi, F., Magalhães, M., & Zahemszky, A., 2010. Data center networking with in-packet bloom filters. In Proc. SBRC: 553-566).

Seaman JMD, Mercer AJ, Sondorp HE, Herwaldt BL, 1996. Epidemic Visceral Leishmaniasis in Southern Sudan: Treatment of Severely Debilitated Patients under Wartime Conditions and with Limited Resources. *Annals of Internal Medicine* 124 (7): 664-672.

Silva AVM, Magalhães MAFM, Brazil RP, Carreira JCA, 2011. Ecological study and risk mapping of leishmaniasis in an endemic area of Brazil based on a geographical information systems approach. *Geospatial Health* 6(1):33-40.

Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury AN, Pelissari DM, Junior FEFL, Sena JM, Cechinel MP, 2011. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiol. Serv. Saúde* 20(4): 519-526.

Sousa-Gomes ML. Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010. 2012. 64p. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro.

Souza VAF, Cortez LRPB, Dias RA, Amaku M, Neto JSF, Kuroda RBS, Ferreira F, 2012. Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 28(10):1949-1964.

Tavares LMSA e Tavares ED, 1999. Incidência, Distribuição Geográfica e Aspectos Ambientais das Áreas Endêmicas da Leishmaniose Visceral em Sergipe. *Informe Epidemiológico do SUS* 8 (1): 47-52.

Tsuchiya, N. Utilização de técnicas bayesianas em modelos de regressão de Poisson para dados de contagem longitudinais e dados de contagem com medidas repetidas apresentando excesso de zeros. 2008. Dissertação mestrado – Universidade Federal de São Carlos.

Werneck GL, Batista MSA, Gomes JRB, Costa DL, Costa CHN, 2003. Prognostic Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection* 31 (3): 174-177

## Apêndice 1. Dicionário de dados das variáveis

<b>SIGLA</b>	<b>NOME CURTO</b>	<b>NOME LONGO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>
<b>Incidência da Aids</b>	<b>%Incidência de Aids/100.000/Hab.</b>	<b>Proporção de incidência por Aids por 100.000 habitantes</b>	Proporção de indivíduos da população que desenvolveram Aids durante o período avaliado. Estima diretamente a probabilidade, ou o risco.
<b>Incidência da leishmaniose visceral</b>	<b>%Incidência de LV/100.000/Hab</b>	<b>%Incidência de leishmaniose visceral/100.000/Hab</b>	Proporção de indivíduos da população que desenvolveram leishmaniose visceral durante o período avaliado. Estima diretamente a probabilidade, ou o risco.
<b>Índice de Gini</b>	<b>Índice de Gini</b>	<b>Índice de Gini</b>	Mede o grau de desigualdade existente na distribuição de indivíduos segundo a renda domiciliar per capita. Seu valor varia de 0, quando não há desigualdade (a renda domiciliar per capita de todos os indivíduos tem o mesmo valor), a 1, quando a desigualdade é máxima (apenas um indivíduo detém toda a renda).O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes.
<b>IDHM</b>	<b>IDHM</b>	<b>Índice de Desenvolvimento Humano Municipal</b>	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal. Média geométrica dos índices das dimensões Renda, Educação e Longevidade, com pesos iguais.
<b>Leitos/Hab.</b>	<b>% Leitos/Hab.</b>	<b>Proporção de leitos por habitante</b>	Proporção de leito para cada 1.000 habitantes.
<b>Médicos/Hab.</b>	<b>% Médicos/Hab.</b>	<b>Proporção de médicos por habitante</b>	Proporção de médico para cada 1.000 habitantes.
<b>Pobreza extrema</b>	<b>% de extremamente pobres</b>	<b>Proporção de extremamente pobres</b>	Proporção dos indivíduos com renda domiciliar per capita igual ou inferior a R\$ 70,00 mensais, de agosto de 2010. O universo de indivíduos é limitado àqueles que vivem em domicílios particulares permanentes.
<b>População vulnerável</b>	<b>% de vulneráveis</b>	<b>Proporção de</b>	Proporção de indivíduos

		<b>população vulnerável</b>	menores de 1 e maiores de 50 anos de um determinado município.
<b>Cobertura do Programa Saúde da Família</b>	<b>% cobertura de PSF</b>	<b>Porcentagem de cobertura do Programa da Saúde da Família</b>	Calculada através do produto do número de equipes pelo número médio estimado de pessoas cadastradas por equipe.

## Apêndice 2 Coeficiente de correlação

	letalidade	populacao	incidencia	pop_vulner	gini	extrempo	idhm
letalidade	1.0000						
	573						
populacao	0.0854	1.0000					
	0.0411						
	573	573					
incidencia	-0.0625	-0.1219	1.0000				
	0.1354	0.0035					
	573	573	573				
pop_vulner	0.0771	0.0768	-0.0170	1.0000			
	0.0653	0.0663	0.6854				
	573	573	573	573			
gini	0.0280	0.1581	-0.1073	-0.3018	1.0000		
	0.5042	0.0001	0.0102	0.0000			
	573	573	573	573	573		
extrempo	-0.1014	-0.1907	0.0089	-0.2985	0.4879	1.0000	
	0.0152	0.0000	0.8316	0.0000	0.0000		
	573	573	573	573	573	573	
idhm	0.1321	0.3036	-0.0817	0.3720	-0.2413	-0.8692	1.0000
	0.0015	0.0000	0.0507	0.0000	0.0000	0.0000	
	573	573	573	573	573	573	573
psf	-0.0129	-0.2465	0.1557	-0.0040	0.0106	0.2572	-0.3301
	0.7579	0.0000	0.0002	0.9239	0.7996	0.0000	0.0000
	573	573	573	573	573	573	573
leitospop	0.0681	0.1151	-0.1193	0.2720	0.0729	-0.2631	0.3511
	0.1032	0.0058	0.0042	0.0000	0.0812	0.0000	0.0000
	573	573	573	573	573	573	573
medpop	0.1184	0.4240	-0.1555	0.2272	0.0576	-0.5189	0.6876
	0.0045	0.0000	0.0002	0.0000	0.1687	0.0000	0.0000
	573	573	573	573	573	573	573
AIDS07_12POP	0.1385	0.3224	-0.1065	0.0605	-0.1000	-0.5625	0.6137
	0.0009	0.0000	0.0107	0.1480	0.0166	0.0000	0.0000
	573	573	573	573	573	573	573