

**THAIS ALMEIDA MARQUES DA SILVA**

**LEISHMANIOSE VISCERAL: ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL,  
AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E FATORES  
ASSOCIADOS AO ÓBITO EM BELO HORIZONTE E MINAS GERAIS**

BELO HORIZONTE – MG

ABRIL – 2017

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Instituto de Ciências Biológicas – ICB

Pós-Graduação em Parasitologia

# Leishmaniose visceral: análise espaço-temporal, avaliação do perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais

Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias.

Orientadora:

Dra. Mariângela Carneiro

Coorientadora:

Dra. Maria Helena F. Morais

THAIS ALMEIDA MARQUES DA SILVA

BELO HORIZONTE, 2017

**Orientadora: Dra. Mariângela Carneiro.** Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Parasitologia – Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

**Coorientadora: Dra. Maria Helena Franco Moraes.** Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

### **Colaboradores**

- 1) Dr. Wendel Coura Vital – Professor adjunto da Universidade Federal de Ouro Preto.
- 2) Dra. Ilka Afonso Reis - Departamento de Estatística - ICEX / UFMG.
- 3) Dr. David Soeiro Barbosa - Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias- Departamento de Parasitologia (ICB/UFMG).
- 4) Dr. Frederico Figueiredo Amâncio – Médico infectologista – Hospital João XXIII e Hospital das Clínicas.
- 5) Carla Sayuri Fogaça Oiko – Mestre em Bioestatística pela Faculdade de Ciências - Universidade de Lisboa.
- 6) Stefanne Aparecida Gonçalves - Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias- Departamento de Parasitologia (ICB/UFMG).
- 7) Helen Maria de Oliveira Ramos Lopes - Referência Técnica da GEEPI/GVSI/SMSA/PBH.
- 8) Diogo Portella Ornelas de Melo - Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.
- 9) Bruna Dias Tourinho – Secretaria Estadual de Saúde – Minas Gerais.

### **Apoio Financeiro**

O projeto foi parcialmente financiado pelos editais MCT/CNPq/Universal.448449/2014-5 e Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde no.25000.204799/2013-65

CNPq: concessão da bolsa de doutorado/Número do processo:141393/2013-0.

Chamada/Edital: GM/GD-Cotas do Programa de Pós-Graduação

*DEDICO ESSE TRABALHO A MINHA AMADA  
FAMÍLIA, MEU NAMORADO (LUIZ  
RICARDO) E A TODOS OS PACIENTES COM  
LEISHMANIOSE VISCERAL.*

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina...

O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada...

O saber se aprende com os mestres. A sabedoria, só com o corriqueiro da  
vida”!

*Cora Coralina*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, pelo dom da vida, por iluminar meus caminhos, me dando força, saúde, discernimento, intuição, equilíbrio mental e emocional para que eu conseguisse concluir mais uma etapa da minha trajetória! Agradeço também por colocar ao meu lado pessoas especiais que tornaram minha caminhada mais leve...

À minha orientadora Dra. Mariângela Carneiro, pesquisadora altamente qualificada e orientadora dedicada! Agradeço pela orientação precisa e apurada, por todos ensinamentos transmitidos, pela paciência diante das minhas limitações, pela agradável convivência, pelas ricas discussões e por permitir que eu fizesse parte do “Laboratório de epidemiologia das doenças infecciosas e parasitárias”, o qual possibilitou que eu adquirisse muito conhecimento. Mariângela é, para mim, um grande exemplo de profissionalismo, sabedoria, competência e principalmente de ÉTICA. Deixo aqui registrada a minha admiração e minha eterna “gradidão”!

Aos meus coorientadores Wendel Coura Vital e Maria Helena Franco Morais por toda ajuda oferecida durante a realização desse trabalho, pela disponibilidade, amizade e pela orientação qualificada.

À banca de avaliação, Dr. Guilherme Werneck, Dra. Héli da Andrade, Dr. Carlos Maurício F. Antunes, Dra. Gláucia Cota, Dr. Edward Oliveira, Dra. Cíntia Pereira por aceitarem o meu convite, pela disponibilidade e pela contribuição que com certeza serão de grande importância para melhoria do meu trabalho.

Aos meus pais, Francisco e Eduarda, que são meu alicerce, meu porto seguro! Obrigada por sempre estarem ao meu lado apoiando, orientando, educando e incentivando as minhas escolhas, independente das circunstâncias! Obrigada pelos ensinamentos, carinho, conselhos, força e pelo amor incondicional dedicados a mim desde o meu nascimento. Amo muito vocês! Muito obrigada por tudo!

Aos meus irmãos, Natascha e Pedro, pelo apoio, amizade, companheirismo e incentivo.

À minha sobrinha Julinha por trazer luz e “colorido” para minha vida. Por semear em mim o desejo de ser uma pessoa melhor afim de acompanhar seu crescimento e contribuir para a sua formação pessoal.

Ao Luiz Ricardo, meu companheiro, por sempre me incentivar, dar força, amor, carinho, conselhos, me acalmar nos momentos difíceis, estar sempre ao meu lado e por tolerar com tanta delicadeza as minhas ausências nos últimos tempos e meus momentos de “stress”!

Ao “Batatinha” pelo seu amor incondicional e por alegrar meus dias com suas peripécias e brincadeiras.

À minha grande amiga Carlinha que esteve presente todo o tempo, me ajudando de todas as formas, dando ideias, consultorias estatísticas, e me estimulando a continuar sempre. Nem tenho palavras para descrever o quanto ela foi essencial para a realização deste trabalho...obrigada pela amizade verdadeira e companheirismo de sempre!

Ao Dr. Edward José de Oliveira, que se tornou um grande amigo e está sempre por perto, me dando consultorias e contribuindo com a minha formação acadêmica e pessoal.

À querida amiga Stefanne pela amizade, incentivo, torcida e pela ajuda eficaz na coleta de dados em prontuários médicos.

Às queridas amigas Thaisinha (Thais Pfeilsticker) e Manu (Manuela Barata) por toda consultoria em inglês quando precisei.

Ao Dr. Frederico Amâncio por toda consultoria prestada referente as características clinicas dos casos e leishmaniose visceral.

A Dra. Ilka Afonso Reis por toda consultoria estatística e pela leveza com que transmitiu a mim parte de seus conhecimentos.

Ao Diogo Mello pela ajuda apurada na confecção dos mapas e por estar sempre disponível e com boa vontade para ajudar.

À Helen Ramos por toda sua consultoria com relação a investigação de óbitos da Prefeitura de Belo Horizonte. Agradeço por todas informações qualificadas e por toda sua boa vontade em me auxiliar sempre que foi necessário.

À sensacional equipe do Laboratório de Epidemiologia das Doenças Infecciosas e Parasitárias, pelo apoio, incentivo, amizade, companheirismo, troca de informações e maravilhosa convivência. Agradeço especialmente a Letícia e Iara que se tornaram grandes amigas para vida toda e estão sempre ao meu lado me ajudando e incentivando minhas escolhas. A Fernanda pela amizade e por tornar meus dias mais leves e alegres. À Mariângela, Fernanda, Elisa, Carlinha e David pela troca de conhecimentos e agradável convivência diária, repleta de muitos sorrisos e momentos preciosos de descontração.

À minha querida turma de mestrado, ou melhor, “turma do pepino”, agradeço pela união, agradável convivência, troca de conhecimento, amizade e pelo apoio nos momentos difíceis. Em especial, agradeço a Bruna Torres, Aytube Coaglio e Julia Gatti, os quais me aproximei muito nos últimos períodos. Agradeço a eles pelos desabafos, pelas longas conversas e trocas de experiências nos corredores do ICB. Também agradeço a Bruninha, Érica, Luciana Lima, Thaisa e professor Alan pela amizade.

Aos amigos do René Rachou, especialmente aos do Laboratório de Pesquisas Clínicas, que foi onde comecei a minha trajetória acadêmica. Agradeço a todos por contribuírem com a minha formação e por estarem sempre por perto, torcendo pelas minhas conquistas.

À minha querida e amada família em geral (avó, tios, tias, primos, “priminhos” e agregados) pela acolhida, incentivo, torcida e por alegrarem a minha vida sempre. Especialmente as minhas tias (Norma, Rosa e Dê) e a minha avó Gêrusa, que sempre foram tão presentes e importantes em todas etapas da minha vida.

Às minhas queridas amigas da Biologia (Deborah, Fabi, Flávia, Carlinha, Camila, Kênia, Paty e Ary), da vida inteira (Vanessa, Mayara, Melina e Patrícia) e novas amigas (Karina Vasconcelos, Marcelo Seabra, Margô) agradeço por estarem sempre comigo, por fazerem os meus dias mais alegres e coloridos. Obrigada pela amizade e pelo companheirismo de sempre.

A todos os meus amigos, colegas e familiares que compreenderam as minhas ausências e ainda sim, torceram por mim.

Ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia, pela oportunidade de crescimento científico e por todos os ensinamentos adquiridos.

Às secretarias do programa de Parasitologia, Sumara e Sibeles, agradeço pela atenção, disponibilidade e boa vontade em ajudar sempre.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado e pela taxa de bancada, que foram essenciais para que eu conseguisse me manter financeiramente durante os 4 anos que cursei o meu doutorado.

## Sumário

RESUMO .....	xiii
ABSTRACT .....	xv
Lista de Tabelas .....	xvii
Lista de Figuras .....	xix
Lista de Abreviaturas e Siglas .....	xxi
I. INTRODUÇÃO.....	3
II. REVISÃO DE LITERATURA .....	4
1. Leishmanioses.....	4
1.1 Leishmaniose Visceral.....	5
1.1.1 Aspectos gerais da leishmaniose visceral .....	5
1.1.2 Epidemiologia da leishmaniose visceral.....	7
1.1.2.1 Leishmaniose visceral no mundo.....	7
1.1.2.2 Leishmaniose visceral no Brasil .....	9
1.1.2.3 Leishmaniose visceral em Minas Gerais .....	10
1.1.2.4 Leishmaniose visceral em Belo Horizonte .....	11
1.2 Análise espaço-temporal na área de saúde.....	13
1.3 Fatores associados aos óbitos por LV .....	14
III. JUSTIFICATIVA .....	18
IV. OBJETIVO GERAL.....	21
V. ASPECTOS ÉTICOS .....	21
VI. SUBPROJETO 1: <i>Leishmaniose visceral em Minas Gerais</i> .....	22
1. Objetivos específicos .....	22
a. Estudo ecológico: Incidência e mortalidade por leishmaniose visceral em Minas Gerais, 2002-2013.....	22
b. Coorte histórica: Perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito por LV em Minas Gerais, 2002 a 2013.....	22
2. Material e métodos.....	22
2.1 Desenho e Área de estudo.....	22
2.2 Fontes de dados.....	23
2.3 População do estudo .....	24
2.4 Análise dos dados .....	25
2.4.1 Análise descritiva dos dados.....	25
2.4.2 Análise espacial e temporal .....	25
2.4.2.1 Análise espacial – Mapas temáticos .....	25
2.4.2.2 Análise temporal - Modelo linear generalizado (Regressão de Poisson) .....	26

2.4.3	Regressão logística (Univariada e Multivariada).....	27
3.	Resultados.....	29
3.1	Resultados da análise descritiva.....	29
3.2	Resultados da análise espaço- temporal.....	37
3.2.1	<i>Caracterização das mesorregiões de Minas Gerais</i> .....	37
3.2.2	Taxa de incidência.....	40
a.	<i>Distribuição espacial - Mapas temáticos de taxas de incidência bruta e suavizada acumuladas de LV</i> .....	40
b.	<i>Modelo Linear Generalizado (Regressão de Poisson)</i> .....	45
3.2.3	Taxas de mortalidade e letalidade.....	49
3.3	Resultados da regressão logística (Univariada e Multivariada).....	55
3.3.1	Regressão logística univariada.....	55
3.3.2	Regressão Logística Multivariada.....	56
VII.	<i>SUBPROJETO 2: Fatores associados ao óbito por LV de pacientes atendidos no município de Belo Horizonte</i> .....	60
1.	Objetivos específicos.....	60
a.	Estudo descritivo: perfil clínico-epidemiológico dos óbitos por LV ocorridos no município de Belo Horizonte, 2008-2015.....	60
b.	Estudo caso-controle: casos e óbitos por LV selecionados em hospitais de Belo Horizonte.....	60
2.	Material e métodos.....	60
2.1	Desenho e área de estudo.....	60
2.2	Fonte de dados.....	61
2.3	População de estudo.....	62
2.4	Análise dos dados.....	63
2.4.1	Análise descritiva dos óbitos.....	63
2.4.2	Análise de Caso-Controle.....	63
3.	Resultados.....	66
3.1	Análise descritiva dos óbitos.....	66
3.2	Análise de caso-controle.....	75
3.2.1	Caso-Controle → Resultados da regressão logística univariada.....	75
3.2.2	Caso-Controle → Resultados da regressão logística multivariada.....	79
VIII.	DISCUSSÃO.....	86
1.	Análise espaço-temporal da LV em Minas Gerais.....	86
1.1	Taxa de Incidência por leishmaniose visceral.....	86
1.2	Taxas de Mortalidade e Letalidade por leishmaniose visceral.....	91
2.	Perfil clínico-epidemiológicos dos casos e óbitos por LV e fatores associados ao óbito.....	94
IX.	CONCLUSÕES.....	103

X.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	105
XI.	ANEXOS .....	118
	Anexo 1 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética da UFMG .....	118
	Anexo 2 – Ficha de Notificação Leishmaniose Visceral – Versão Windows (2002-2006)....	119
	Anexo 3 – Ficha de Notificação Leishmaniose Visceral – Versão Net (2007-2013).....	121
	Anexo 4: Saídas do software STATA 12.0 – Modelo Linear Generalizado – Regressão de Poisson.....	123
	Anexo 5: Saídas do software STATA 12.0 – Modelo 1 - Regressão Logística Multivariada, 2002-2013.....	145
	Anexo 6: Saídas do software STATA 12.0 – Modelo 2 - Regressão Logística Multivariada, 2007-2013.....	146
	Anexo 7: Ficha de Investigação de óbitos por Leishmaniose Visceral – Estudo descritivo ...	147
	Anexo 8: Ficha de Investigação de casos e óbitos por Leishmaniose Visceral - Estudo de Caso– Controle .....	149
	Anexo 9: Saídas do software STATA 12.0 – Modelos de Regressão Logística Multivariada (Caso – Controle).....	152

## RESUMO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença sistêmica e grave, podendo ser fatal se não diagnosticada previamente e tratada. Desde a década de 1980, a leishmaniose visceral (VL) está expandindo no Brasil, em um processo que tem sido associado à urbanização da doença. O objetivo do presente estudo foi identificar o perfil clínico-epidemiológico e fatores prognósticos associados ao óbito por leishmaniose visceral, ocorridos em Minas Gerais (2002 a 2013) e no município de Belo Horizonte (2008 a 2015) e identificar tendências espaço-temporais da LV em Minas Gerais (2002-2013). Para melhor compreender a epidemiologia e a expansão da LV em Minas Gerais foram realizados dois estudos: (i) estudo ecológico com análises espaciais e de série temporal; (ii) estudo de coorte histórica para avaliação de fatores prognósticos associados ao óbito. Para estas análises, foram utilizados os casos novos confirmados e os óbitos por LV (n=5778) notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no período de 2002 a 2013. No estudo ecológico, foram confeccionados mapas temáticos de taxas de incidência bruta e suavizada, letalidade e mortalidade. Para complementar os dados de incidência obtidos com a análise espacial foi utilizado também o Modelo Linear Generalizado (MLG) do tipo Poisson (log-linear) com objetivo de mensurar a variação do número médio de casos de LV de um ano para o outro, nesta série temporal. Os resultados mostram que a LV apresentou distribuição espacial e temporal heterogênea no Estado de Minas Gerais, no período de 2002 a 2013. Entre as 12 mesorregiões existentes, seis mesorregiões (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) são as responsáveis pela expansão e manutenção da LV no estado. Pôde-se observar que foi na mesorregião Vale do Rio Doce que as taxas de incidência, mortalidade e letalidade aumentaram de maneira mais relevante nos últimos anos. No estudo de coorte histórica, observou-se que o perfil-clínico epidemiológico dos casos de LV notificados no estado de Minas Gerais apresentou as mesmas tendências já descritas na literatura. Na análise para avaliação de fatores associados ao óbito por LV, foram comparados óbitos (n=553) e casos que não evoluíram para óbito (n=4766) por Regressão Logística Multivariada. Foram identificadas como preditoras do óbito, febre, fraqueza, coinfeção *Leishmania*-HIV, edema, icterícia, fenômenos hemorrágicos e diferentes categorias de idade. Estudo conduzido em Belo Horizonte analisou casos e óbitos por LV atendidos no município entre os anos de 2008 a 2015. Para esta análise foram realizadas: (i) estudo descritivo dos óbitos (n=225): a fonte de dados foi a investigação de óbitos atendidos no município de Belo Horizonte; (ii) estudo de caso-controle: comparou óbitos por LV (n=180) e casos clínicos que não evoluíram para o óbito (n=180), segundo variáveis clínico-laboratoriais, tratamento e coinfeções utilizando-se dados de prontuários de pacientes de diferentes hospitais de Belo Horizonte. A análise descritiva permitiu

identificar sintomas e sinais clínicos e comorbidades mais frequentemente associados ao óbito. No estudo caso controle, utilizando-se Regressão Logística Multivariada foram analisados diferentes modelos que identificaram os fatores associados ao óbito por LV, em diferentes fases da doença: icterícia, fenômenos hemorrágicos, aumento do volume abdominal, dispneia, tuberculose, bilirrubina maior que 2 mg/dL ou maior que o valor de referência, TGO ou TGP maior que 100 U/L, leucócitos maior que 7000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor ou igual a 7 g/dL, plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup>, desnutrição, infecção sem foco definido e idade maior que 60 anos. A identificação das características clínicas-epidemiológicas dos casos e óbitos por LV, bem como da expansão da doença (taxas de incidência), letalidade e mortalidade em Minas Gerais, poderão contribuir para melhor compreensão da epidemiologia da doença no Estado bem como suas tendências na série cronológica. O conhecimento dos fatores associados ao óbito em indivíduos com LV poderá auxiliar no entendimento das altas taxas de letalidade pela doença e em um melhor manejo clínico dos pacientes.

**Palavras-chave:** leishmaniose visceral, incidência, modelagem de dados espaço-temporais, mortalidade, letalidade, fatores prognósticos.

## ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is a serious, systemic and fatal disease if not diagnosed and treated early. Since the decade of 1980, visceral leishmaniasis (VL) is expanding in Brazil a process that has been associated with the urbanization of the disease. The aim of the present study was to identify the clinical-epidemiological profile and prognostic factors associated with death due to visceral leishmaniasis, occurring in Minas Gerais (2002 to 2013) and in the Belo Horizonte city (2008 to 2015) and to identify spatio-temporal trends of VL in Minas Gerais (2002-2013). To better understand the epidemiology and expansion of VL in Minas Gerais, two studies were performed: (i) ecological study with spatial and time series analyzes and (ii) a historical cohort study to evaluate prognostic factors associated with death. For this analysis, were included confirmed new cases and deaths from VL (n= 5778) reported in the Brazilian Notifiable Disease Information System (SINAN), in the period from 2002 to 2013. In the ecological study, thematic maps using crude and smoothed incidences, lethality and mortality were generated. In order, to complement the incidence data obtained with the spatial analysis, a Generalized Linear Model (GLM) type Poisson (log-linear) was also used to measure quantitatively the variation of the average number of cases from one year to the following in this time series. The results show that VL had a heterogeneous spatio-temporal distribution in the State of Minas Gerais, from 2002 to 2013. Among the 12 existing mesoregions, six mesoregions (Central Mineira, Jequitinhonha, Belo Horizonte Metropolitan, Northwest Minas, North Minas and Vale do Rio Doce) are responsible for the expansion and maintenance of VL in the state. It was observed that the Vale do Rio Doce mesoregions presented a considerable increase in the incidence, mortality and lethality rates increased more considerable in the last years. In the historical cohort study, it was observed that the clinical-epidemiological profile of VL cases reported in the state of Minas Gerais presented the same trends already described in the literature. In the analysis for the evaluation of factors associated with death from LV, deaths (n = 553) and cases that did not evaluated death (n = 4766) were compared by Multivariate Logistic Regression. The following variables were identified as predictors of death: fever, weakness, *Leishmania*-HIV co-infection, edema, jaundice, hemorrhagic manifestations and different age categories. A study conducted in Belo Horizonte analyzed cases and deaths from VL medical assistance in the municipality between 2008 and 2015. For this analysis, the following studies were performed: (i) descriptive study of deaths (n=225): the data source was the investigation of deaths attended in the municipality of Belo Horizonte; (ii) case-control study: comparing deaths by VL (n=180) and clinical cases that did not evaluated to death (n=180), according to clinical-laboratory variables, treatment and co-infections using medical records data from patients from different hospitals in Belo Horizonte The analysis allowed to

identify symptoms and clinical signs and comorbidities more frequently associated with death. In the control case study, using Multivariate Logistic Regression, different models were analyzed and the factors associated with death by VL, in different moments of the disease, were: jaundice, bleeding, increased abdominal volume, dyspnea, tuberculosis, total bilirubin level greater than 2 mg/dL or greater than the reference value, TGO or TGP greater than 100 U/L, leukocytes greater than 7,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin less than or equal to 7 g/dL, Platelet count less than 50,000/mm<sup>3</sup>, malnutrition, unfocused infection and age > 60 years. The understanding of the clinical-epidemiological characteristics of the cases and deaths by VL, as well as the expansion of the disease (incidence rates), lethality and mortality in Minas Gerais could contribute to a better understanding of the epidemiology of the disease in the State as well as its trends in the chronological series. The knowledge of the factors associated with death in individuals with VL may help in understanding the high rates of lethality due to the disease and in a better clinical management of the patients.

**Key words:** visceral leishmaniasis, incidence, spatio-temporal data modeling, mortality, lethality, prognostic factors.

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Incidência e Letalidade por Leishmaniose Visceral em Belo Horizonte .....	12
<b>Tabela 2:</b> Características sociodemográficas dos casos novos de LV, Minas Gerais - 2002-2013 .....	31
<b>Tabela 3:</b> Manifestações clínicas e coinfeções dos casos novos de LV, 2002-2013.....	32
<b>Tabela 4:</b> Testes diagnósticos dos casos novos de LV registrados no SINAN, 2002-2013 .....	33
<b>Tabela 5:</b> Fármaco de primeira escolha para casos de LV registrados no SINAN, 2002-2013 ...	33
<b>Tabela 6:</b> Fármaco de segunda escolha para casos de LV registrados no SINAN, 2002-2013 ...	34
<b>Tabela 7:</b> Critério de classificação utilizado para os casos novos de LV, SINAN, 2002-2013 ...	34
<b>Tabela 8:</b> Evolução dos casos novos de LV registrados no SINAN, 2002-2013.....	34
<b>Tabela 9:</b> Tempo para diagnóstico (dias) para casos novos, SINAN, 2002-2013.....	35
<b>Tabela 10:</b> Idade dos casos de leishmaniose visceral nas diferentes mesorregiões de Minas Gerais (2002-2013) .....	35
<b>Tabela 11:</b> População, municípios e ocorrência de casos e óbitos da LV nas mesorregiões de Minas Gerais.....	38
<b>Tabela 12:</b> Número de casos e taxa de incidência por 100.000 habitantes da LV em cada mesorregião de Minas Gerais, 2002-2013 .....	40
<b>Tabela 13:</b> Modelo de Poisson, mesorregiões do estado de Minas Gerais, variação do número médio de casos de LV por ano, 2002-2013 .....	47
<b>Tabela 14:</b> Número de óbitos e taxas de mortalidade por 100.000 habitantes da leishmaniose visceral nas mesorregiões de Minas Gerais.....	50
<b>Tabela 15:</b> Taxas de letalidade de leishmaniose visceral nas mesorregiões de Minas Gerais. ....	53
<b>Tabela 16:</b> Variáveis analisadas segundo o óbito por leishmaniose visceral (sim x não), Minas Gerais, 2002-2013 (Regressão Logística Univariada).....	55
<b>Tabela 17:</b> Regressão logística multivariada (modelo 1): Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral, Minas Gerais, 2002-2013 .....	57
<b>Tabela 18:</b> Regressão logística multivariada (modelo 2): Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral, Minas Gerais, 2007-2013 .....	58
<b>Tabela 19:</b> Características sociodemográficas dos óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015.....	67
<b>Tabela 20:</b> Histórico clínico (comorbidades) dos óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015.....	68

<b>Tabela 21:</b> Sinais e sintomas relatados durante a suspeita clínica dos pacientes que foram a óbito por LV em Belo Horizonte (2008-2015) .....	69
<b>Tabela 22:</b> Informações sobre o acesso ao serviço de saúde, diagnóstico e tratamento dos óbitos por LV ocorridos no município de Belo Horizonte, 2008-2015.....	71
<b>Tabela 23:</b> Complicações ocorridas na progressão da doença em óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015 .....	72
<b>Tabela 24:</b> Resultados de exames laboratoriais de óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015 .....	72
<b>Tabela 25:</b> Tempo em anos para o óbito por LV e causas descritas na declaração de óbito, Belo Horizonte, 2008-2015 .....	73
<b>Tabela 26:</b> Regressão Logística Univariada - Características sociodemográficas - Caso/Controle (óbito e cura por LV).....	75
<b>Tabela 27:</b> Regressão Logística Univariada – Sinais e sintomas no momento da suspeita clínica - Caso/Controle (óbito e cura por LV).....	75
<b>Tabela 28:</b> Regressão Logística Univariada – Histórico Clínico (comorbidades)- Caso/Controle (óbito e cura por LV).....	76
<b>Tabela 29:</b> Regressão Logística Univariada – Tratamento para LV – Caso/Controle (óbito e cura por LV) .....	77
<b>Tabela 30:</b> Regressão Logística Univariada – Resultados de exames laboratoriais – Caso/Controle (óbito e cura por LV).....	77
<b>Tabela 31:</b> Regressão Logística Univariada – Complicações da LV e medidas de suporte - Caso/Controle (óbito e cura por LV).....	78
<b>Tabela 32:</b> Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 1: SINAN).....	80
<b>Tabela 33:</b> Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 2: Sinais e sintomas) .....	81
<b>Tabela 34:</b> Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 3: Sinais e sintomas + Comorbidades).....	82
<b>Tabela 35:</b> Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 4: Exames laboratoriais).....	83
<b>Tabela 36:</b> Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 5: Sinais e sintomas, comorbidades e exames laboratoriais) .....	84

<b>Tabela 37:</b> Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 6: Sinais e sintomas, comorbidades, exames laboratoriais e complicações).....	85
--	----

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Distribuição Geográfica da leishmaniose visceral no mundo.....	9
<b>Figura 2:</b> Série temporal de casos, óbitos, incidência e letalidade por LVH em Minas Gerais, 2000-2016. ....	19
<b>Figura 3:</b> Incidência e letalidade por LVH em Belo Horizonte, 1994-2016. ....	20
<b>Figura 4:</b> Mesorregiões do estado de Minas Gerais .....	23
<b>Figura 5:</b> Fluxograma da população analisada. ....	24
<b>Figura 6:</b> Número de casos de leishmaniose visceral por municípios de residência e notificação, Minas Gerais, 2002-2013. ....	29
<b>Figura 7:</b> Número de casos de LV por ano de notificação, Minas Gerais, 2002-2013 .....	30
<b>Figura 8:</b> Meses dos primeiros sintomas dos casos de LV, Minas Gerais, 2002-2013.....	30
<b>Figura 9:</b> Idade dos casos de leishmaniose visceral nas diferentes mesorregiões do estado de Minas Gerais, 2002-2013. ....	36
<b>Figura 10:</b> Idade categorizada dos casos de leishmaniose visceral nas diferentes mesorregiões do estado de Minas Gerais, 2002-2013. ....	36
<b>Figura 11:</b> Distribuição proporcional da variável “sexo” (Masculino e Feminino) entre os casos de leishmaniose visceral em cada mesorregião do estado de Minas Gerais, 2002-2013. ....	37
<b>Figura 12:</b> Mesorregiões de Minas Gerais .....	39
<b>Figura 13:</b> Mapas temáticos de incidência bruta acumulada dos casos de LV, Minas Gerais, 2002-2013. ....	43
<b>Figura 14:</b> Mapas temáticos de incidência suavizada dos casos de LV, Minas Gerais, 2002-2013. ....	44
<b>Figura 15:</b> Taxa de incidência da LV nas mesorregiões de Minas Gerais, 2002-2013.....	45
<b>Figura 16:</b> Taxa de incidência da LV em cada mesorregião de Minas Gerais, 2002-2013. ....	46
<b>Figura 17:</b> Mapas temáticos de taxas de mortalidade por período de tempo, Minas Gerais, 2002-2013. ....	51
<b>Figura 18:</b> Mapas temáticos de taxas de letalidade por período de tempo, Minas Gerais, 2002-2013 .....	54

<b>Figura 19:</b> Tempo em dias para o diagnóstico de leishmaniose visceral (Cura e óbito) dos casos de Minas Gerais, 2002-2013.....	56
<b>Figura 20:</b> Curva ROC do 1º modelo de regressão logística, variáveis presentes nos dois bancos. ....	57
<b>Figura 21:</b> Curva ROC do 2º modelo de regressão logística, variáveis presentes no banco mais atual (SINAN – Versão NET) .....	59
<b>Figura 22:</b> Fluxo de casos e óbitos com leishmaniose visceral que tiveram assistência médica em Belo Horizontes. ....	62
<b>Figura 23:</b> Linha do tempo mostrando a ordem cronológica na qual as variáveis ocorreram e foram medidas.....	65
<b>Figura 24:</b> Representação esquemática da sequência da construção dos modelos logísticos multivariados por blocos de variáveis. ....	65
<b>Figura 25:</b> Número de óbitos por leishmaniose visceral ocorridos em hospitais do município de Belo Horizonte, 2008-2015. ....	66
<b>Figura 26:</b> Representação das variáveis de tempo (início de sintomas e diagnóstico, início dos sintomas e tratamento e início dos sintomas e óbito por LV) dos óbitos ocorridos em Belo Horizonte. ....	74
<b>Figura 27:</b> Tempo em dias para o diagnóstico de leishmaniose visceral (Cura e óbito) em pacientes que tiveram atendimento nos hospitais de Belo Horizonte, 2008-2015.....	78
<b>Figura 28:</b> Tempo em dias entre início de sintomas e tratamento da leishmaniose visceral (Cura e óbito) em pacientes que tiveram atendimento nos hospitais de Belo Horizonte, 2008-2015.....	79
<b>Figura 29:</b> Curva ROC do 1º modelo de regressão logística multivariado. ....	80
<b>Figura 30:</b> Curva ROC do 2º modelo de regressão logística multivariado. ....	81
<b>Figura 31:</b> Curva ROC do 3º modelo de regressão logística multivariado. ....	82
<b>Figura 32:</b> Curva ROC do 4º modelo de regressão logística multivariado. ....	83
<b>Figura 33:</b> Curva ROC do 5º modelo de regressão logística multivariado. ....	84
<b>Figura 34:</b> Curva ROC do 6º modelo de regressão logística multivariado .....	85

## Lista de Abreviaturas e Siglas

<b>AIH</b>	Autorização de Internação Hospitalar
<b>dp</b>	Desvio padrão
<b>ELISA</b>	Ensaio Imunoenzimático
<b>GECOZ</b>	Gerência de Controle de Zoonoses
<b>GEEPI</b>	Gerência de Epidemiologia e Informação
<b>HEM</b>	Hospital Eduardo de Menezes
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HOB</b>	Hospital Odilon Behrens
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>LV</b>	Leishmaniose Visceral
<b>LVH</b>	Leishmaniose Visceral Humana
<b>MLG</b>	Modelos Lineares Generalizados
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PCLV</b>	Programa de Controle da Leishmaniose Visceral
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>RIFI</b>	Reação de Imunofluorescência Indireta
<b>SES-MG</b>	Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais
<b>SIM</b>	Sistema de Informação sobre Mortalidade
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravo de Notificação
<b>SMSA-PBH</b>	Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte
<b>SVS-MS</b>	Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
<b>TBC</b>	Tuberculose
<b>TGO</b>	Transaminase glutâmica oxalacética
<b>TGP</b>	Transaminase glutâmica pirúvica
<b>WHO</b>	World Health Organization

## I. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) possui distribuição mundial. É considerada uma doença negligenciada, ou seja, uma doença endêmica, que afeta populações com baixa renda e exatamente por afetar populações carentes não recebem a devida atenção da indústria farmacêutica e nem dos órgãos responsáveis (WHO, 2013).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2015) estima-se que a LV atinge cerca de 200 a 400 mil indivíduos por ano. No Brasil o agente etiológico da LV é a *Leishmania (Leishmania) infantum* (sinonímia *Leishmania Leishmania chagasi*). O parasito é transmitido principalmente por fêmeas de flebotomíneos da espécie *Lutzomyia longipalpis* (LUTZ e NEIVA, 1912; BRASIL, 2006) e os cães domésticos (*Canis familiaris*) (LAINSON & SHAW, 1978; BRASIL, 2006) são considerados os principais reservatórios deste parasito em ambiente urbano.

A LV é uma doença que apresenta, geralmente, curso prolongado, caracterizado por febre alta intermitente, palidez, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, aumento de volume abdominal, pancitopenia e edema (CHAPPUIS *et al.*, 2007; ROMERO & BOELAERT, 2010).

A partir da década de 1980, houve mudança no perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil, que antes era considerada uma doença tipicamente de zona rural e desde então verificou-se um processo de urbanização da doença (BRASIL, 2006; WERNECK, 2008).

Alterações ambientais, movimentos migratórios da população rural para áreas urbanas, associados à pobreza, precariedade da infraestrutura habitacional, alta densidade das populações humana e canina e condições inadequadas de vida da população são motivos que ajudam a explicar a introdução e melhor adaptação do inseto vetor em grandes centros urbanos bem como rápida dispersão do parasito (*L. infantum*) nas áreas urbanas do Brasil (GONTIJO & MELO, 2004; HARHAY *et al.*, 2011).

Em Minas Gerais, a partir de 1989, a doença passou a ser notificada em regiões urbanas quando o primeiro caso autóctone foi registrado no município de Sabará (GENARO *et al.*, 1990) que pertence a Região Metropolitana de Belo Horizonte (RMBH), e posteriormente em 1994 foi registrado o primeiro caso autóctone em Belo Horizonte (OLIVEIRA *et al.*, 2001). A partir de então, Minas Gerais e Belo Horizonte começaram a apresentar altas taxas de incidência e de letalidade por LV.

Com intuito de diminuir o risco de transmissão, reduzir a taxa de letalidade e grau de morbidade da LV nas zonas urbanas e rurais, foi implementado no Brasil, na década de 1950 (COSTA, 2011; MORAIS *et al.*, 2015), o Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose

Visceral (PVC-LV), que fundamenta-se em três pilares: tratamento dos casos humanos, controle do reservatório canino e controle vetorial (BRASIL, 2006).

Até o momento, nenhum estudo avaliou o processo de disseminação da LV no estado de Minas Gerais, e este tipo de abordagem é necessária já que através da análise espaço-temporal é possível predizer tendências futuras da incidência da doença. Estudos têm avaliado fatores prognósticos associados ao óbito por LV em diferentes regiões do país, no entanto, altas taxas de letalidade ainda são atribuídas a doença, notadamente em Minas Gerais. Portanto, estudos de investigação de óbitos ainda são necessários para melhor esclarecimento da letalidade.

O objetivo principal deste estudo é compreender as tendências e disseminação da LV no estado de Minas Gerais, Brasil e identificar o porquê de alguns casos evoluírem para óbito e outros não, por meio da avaliação de fatores associados ao óbito em Belo Horizonte e Minas Gerais. Dessa forma busca-se entender sobre a epidemiologia da doença e contribuir com as medidas de controle no sentido de identificar as áreas de maior risco para LV em Minas Gerais. Também espera-se que os resultados do presente estudo possam auxiliar em um melhor manejo clínico dos pacientes com LV e contribuir para redução das taxas de letalidade em Minas Gerais, e principalmente na cidade de Belo Horizonte.

## **II. REVISÃO DE LITERATURA**

### **1. Leishmanioses**

As leishmanioses são caracterizadas por sua grande diversidade e complexidade. Estima-se que anualmente surjam 1.3 milhões de novos casos de leishmaniose no mundo, desses cerca de 20.000 a 30.000 evoluem para óbito (WHO, 2015).

As leishmanioses ocorrem nos cinco continentes: Américas, África, Ásia, Sul da Europa e mais recentemente na Oceania (Austrália) (ROSE *et al.*, 2004; DOUGALL *et al.*, 2011; WHO, 2013). São prevalentes em 98 países, dos quais 72 são países em desenvolvimento. Em Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia e Sudão ocorrem 90% dos casos de leishmaniose visceral; na Bolívia, Brasil e Peru ocorrem 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea; e no Afeganistão, Argélia, Colômbia, Brasil, Irã, Paquistão, Peru, Arábia Saudita e Síria ocorrem 90% dos casos de leishmaniose cutânea (WHO, 2015).

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias causadas por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae (ROSS, 1903 *apud* GÁLLEGO, 2004). Estes protozoários possuem ciclo de vida heteroxênico, portanto, alternam estádios de vida entre hospedeiros mamíferos e hospedeiros invertebrados (LAINSON & SHAW, 1987). Apresentam-se em duas formas principais, amastigota e promastigota. A forma amastigota não possui flagelo livre, é arredondada e encontrada nos hospedeiros vertebrados em células do sistema mononuclear fagocitário, especialmente em macrófagos. A forma promastigota é flagelada e encontrada no tubo digestivo dos hospedeiros invertebrados (LAINSON *et al.*, 1986).

Dentre os hospedeiros vertebrados, as leishmanioses podem acometer o homem e outros mamíferos como roedores, edentados (tatu, tamanduá e preguiça), marsupiais (gambás), canídeos e outros primatas (LAINSON & SHAW, 1987).

Os insetos vetores, hospedeiros invertebrados, são pertencentes à ordem Díptera, família Psychodidae, subfamília *Phlebotominae*, assim denominados flebotomíneos. Pertencem aos gêneros *Lutzomyia*, no Novo Mundo e *Phlebotomus*, no Velho Mundo. Por meio do repasto sanguíneo, realizado no momento da picada por fêmeas desses insetos, as espécies do gênero *Leishmania* são transmitidas ao homem e demais hospedeiros. Os flebotomíneos são encontrados nos mais diferentes nichos ecológicos da natureza e compreendem aproximadamente trinta espécies de vetores envolvidos no ciclo de transmissão de *Leishmania* spp. do Velho e do Novo Mundo (BRASIL, 2006).

As diferentes manifestações clínicas das leishmanioses dependem de vários fatores, dentre eles a espécie de *Leishmania* envolvida, sua virulência e aspectos relacionados ao hospedeiro, como estado imunológico e nutricional, dentre outros. Essas enfermidades podem ser agrupadas em leishmaniose tegumentar, que acometem pele e mucosas, e visceral ou calazar, que acomete órgãos internos como baço e fígado, principalmente (BRASIL, 2006; LYNN & MCMASTER, 2008; WHO, 2015).

## **1.1 Leishmaniose Visceral**

### **1.1.1 Aspectos gerais da leishmaniose visceral**

As manifestações clínicas da LV podem ser de intensidades diferentes dependendo do tempo de evolução da doença e das características individuais, como idade, estado nutricional e imunológico. Estudos recentes mostram que a maioria dos indivíduos infectados com o parasito *L. infantum* permanecem assintomáticos, ou seja, sem desenvolver sintomas da doença durante toda a sua vida. Em áreas endêmicas para LV, estima-se que aproximadamente 20% desses indivíduos evoluem para a forma clássica da doença (BRASIL, 2015; WHO, 2015).

De uma maneira geral a fase inicial da LV é caracterizada por febre prolongada, hepatoesplenomegalia discreta, palidez nas mucosas, tosse e diarreia. Quando não tratado, o paciente evolui para perda de peso significativa e hepatoesplenomegalia bastante acentuada. Já a fase final da doença é caracterizada por desnutrição, fenômenos hemorrágicos cutâneos e/ou digestivos e infecções bacterianas associadas a LV (CHAPPUIS *et al.*, 2007; BRASI, 2015).

No Brasil, a leishmaniose visceral é causada por uma única espécie de *Leishmania* que é a *Leishmania infantum*. Durante seu ciclo evolutivo de vida a *L.infantum* possui duas formas: uma flagelada (promastigota), forma infectante, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra aflagelada (amastigota), que é intracelular obrigatória, sendo encontrada nas células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro vertebrado (LAINSON *et al.*, 1986).

Com relação aos hospedeiros, o cão doméstico (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório urbano do parasito, desempenhando um papel importante na transmissão e epidemiologia da doença. Observa-se que a ocorrência da doença nos cães antecede a ocorrência de casos humanos, sendo que a infecção em cães é mais prevalente do que no homem (FALQUETO *et al.*, 1986; NUNES *et al.*, 2010). Como o cão é considerado um importante hospedeiro e fonte de infecção para os vetores, as estratégias de controle tem como principal medida a eutanásia em todos os animais sororreagentes e/ou com exame parasitológico positivo (BRASIL, 2006).

Quanto ao vetor, o *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* é a principal espécie no Brasil (DEANE & DEANE, 1954 ). Entretanto, em 1998, o *L. cruzi* foi descrito como vetor em um foco no estado de Mato Grosso do Sul (SANTOS *et al.*, 1998). Entre as ações de controle destinadas aos flebotomíneos constam levantamentos entomológicos das duas espécies citadas anteriormente, e considerando a situação epidemiológica e características da localidade, é feito controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual além de programas de educação em saúde visando o manejo ambiental (BRASIL, 2006).

A doença acomete com maior frequência crianças e adultos jovens (BARBOSA & COSTA, 2013; BRASIL, 2015). Além disso, crianças, idosos e pessoas que possuem o sistema imunológico deficiente, como por exemplo, indivíduos portadores da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), têm se mostrado grupos mais susceptíveis para desenvolverem a LV (ALVAR *et al.*, 1997, COTA *et al.*, 2011).

A razão da maior susceptibilidade das crianças pode ser explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular, agravado pela desnutrição, tão comum nas áreas endêmicas, além de uma maior exposição ao vetor no peridomicílio (SANTANA *et al.*, 2009; PALUMBO, 2010). De acordo com Botelho e Natal (2009) e Guimarães e Almeida (2011), uma possível explicação para

uma maior susceptibilidade em idosos é a diminuição da capacidade de resposta do sistema imunológico.

A LV é comumente fatal quando não tratada, especialmente nos grupos mais susceptíveis descritos anteriormente. Assim, o diagnóstico e tratamento precoce da doença são de extrema importância para a redução da letalidade e do grau de morbidade da doença (CHAPPUIS *et al.*, 2007; WHO, 2013; WHO, 2015).

O diagnóstico é realizado com base em parâmetros clínicos, epidemiológicos e com a complementação por exames laboratoriais, especialmente parasitológicos que se baseiam na demonstração dos parasitos. Sendo os mais utilizados, a microscopia de aspirado de medula óssea, baço ou fígado e isolamento em cultivo *in vitro* do parasito com a demonstração do mesmo em microscópio. Diferentes técnicas podem ainda ser utilizadas para o diagnóstico de leishmaniose visceral, tais como os métodos sorológicos (Aglutinação Direta - DAT, Reação de Imunofluorescência Indireta - RIFI, Ensaio Imunoenzimático - ELISA e os testes imunocromatográficos) e moleculares (Reação em Cadeia da Polimerase-PCR) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2009).

Com relação ao tratamento, no Brasil, os medicamentos mais utilizados são o antimonial pentavalente (N-metil glucamina), anfotericina B desoxicolato e anfotericina B lipossomal. Estas duas últimas apresentam eficácias comparáveis, sendo que a anfotericina B lipossomal apresenta menor toxicidade. O Ministério da Saúde recomenda o antimoniato de N-metil glucamina como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, no entanto a escolha de cada um deles deverá considerar a faixa etária, presença de gravidez e co-morbidades (BRASIL, 2009).

## **1.1.2 Epidemiologia da leishmaniose visceral**

### **1.1.2.1 Leishmaniose visceral no mundo**

Os primeiros registros de parasitos do gênero *Leishmania* ocorreram no ano de 1903. William Boog Leishman ao observar esfregaços do baço de um soldado falecido, proveniente da cidade de Dumdum na Índia, visualizou corpúsculos de um parasito até então desconhecido. Também neste mesmo ano Charles Donovan verificou formas deste parasito em aspirados do baço de um menino. Depois de muitos estudos, mais tarde este parasito foi denominado de *Leishmania donovani*, fazendo referência aos pesquisadores que registraram as primeiras observações do parasito (GIBSON, 1983; LAINSON *et al.*, 1986). A doença foi denominada Kala-azar, que significa “febre negra” em hindu,

devido ao escurecimento da pele da face, dos pés e do abdômen, observado particularmente em doentes da Índia (SEN GUPTA, 2006).

Diferenças foram encontradas entre os organismos causadores do Kala-azar de uma região para outra, demonstrando assim que o Kala-azar não era exclusivo da Índia. Nicole em 1908 propôs uma outra espécie, a “*Leishmania infantum*” a qual ele teria observado em amostras biológicas de crianças da região do mar mediterrâneo (NICOLLE, 1908 *apud* ALTAMIRANO-ENCISO *et al*, 2003).

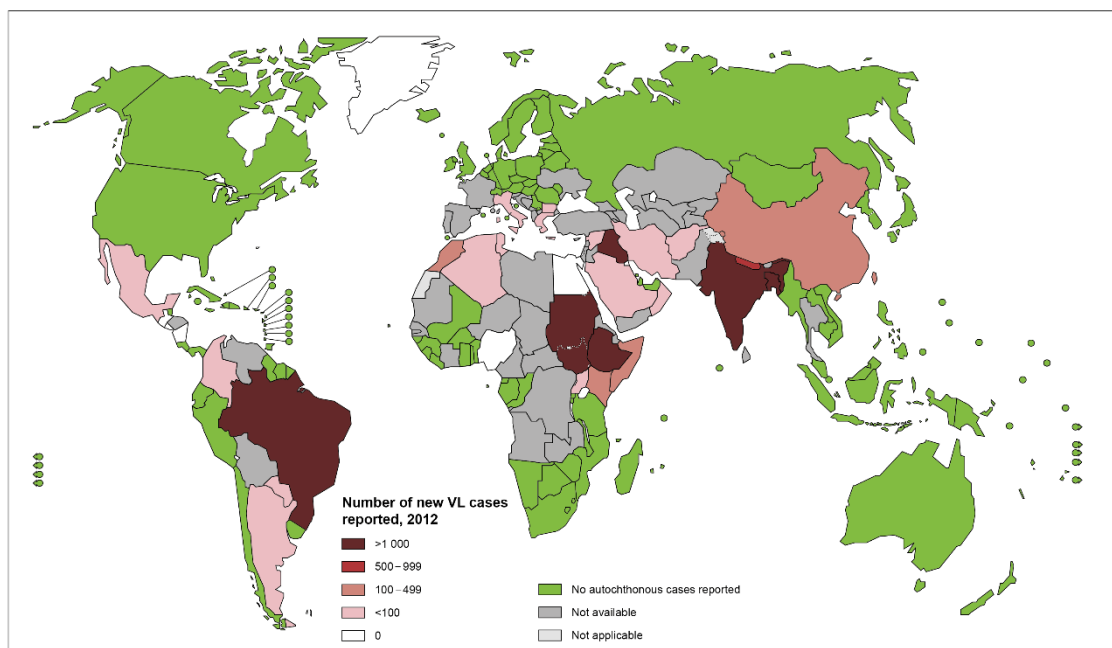
Existem dois principais perfis epidemiológicos de leishmaniose visceral no mundo: a leishmaniose antroponótica e a leishmaniose zoonótica. A leishmaniose antroponótica acontece quando o ciclo de transmissão é por: homem-vetor-homem, ocorre especialmente em países do subcontinente Indiano e leste da África, onde a doença é considerada endêmica. O agente etiológico é a *Leishmania (Leishmania) donovani* e vários vetores do gênero *Phlebotomus* estão envolvidos no seu ciclo de transmissão (DESJEUX, 2001; ALVAR *et al.*, 2006).

Nas áreas onde ocorre a leishmaniose antroponótica é comum também ocorrer após o Kala-azar, a Leishmaniose Dérmica Pós-Kalazar, caracterizada pela formação de máculas hipocrômicas ou eritematosas em qualquer parte do corpo, que pode se tornar papular ou nodular e infiltrativa (principalmente no rosto), sendo muitas vezes esta doença confundida com hanseníase ou vitiligo (ZIJLSTRA *et al.*, 2003).

A leishmaniose zoonótica possui como agente etiológico a *Leishmania (Leishmania) infantum* e o ciclo envolve reservatório animal-vetor-homem. Diversos vetores responsáveis pela transmissão da *L. infantum* no ciclo zoonótico, pertencem aos gêneros *Phlebotomus* (Velho Mundo) e *Lutzomyia* (Novo Mundo) (DEANE & DEANE, 1954; ASHFORD, 1996). Este ciclo zoonótico é de ampla distribuição geográfica, ocorrendo tanto nos hemisférios oriental e ocidental, sendo encontrado especialmente na África (principalmente no leste, oeste e na região central), nas antigas repúblicas soviéticas da Ásia Central, na Costa do Mediterrâneo e nas Américas (principalmente no Brasil) (DESJEUX, 2001; ACHA & SZYFRES, 2003).

Apesar da LV ter ampla distribuição mundial, em 2014, mais de 90% dos casos novos notificados à OMS concentraram-se em 6 países: Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Em Bangladesh, Índia e Nepal, países considerados endêmicos para LV, o número de casos tem diminuído nos últimos anos, isto devido aos “programas de eliminação de kala-azar” implantados nestes países desde 2005 (WHO, 2015).

Nas Américas, 90% dos casos se concentram no Brasil (WHO, 2015). Esses dados podem ser melhor visualizados no mapa abaixo (Figura 1).



**Figura 1:** Distribuição Geográfica da leishmaniose visceral no mundo.

Fonte: WHO, 2013.

### 1.1.2.2 Leishmaniose visceral no Brasil

Em 1913, houve o relato do primeiro caso humano de LV no Brasil. O diagnóstico foi feito por necropsia de um paciente proveniente de Boa Esperança, Mato Grosso (MIGONE *et al.*, 1913 *apud* MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008). Em seguida, no ano de 1934, foram encontradas amastigotas de *Leishmania* em cortes histológicos de fígado de pessoas que morreram com suspeita de febre amarela. Estas pessoas eram provenientes de vários estados do Nordeste e do Norte do país (PENNA, 1934 *apud* MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008).

Até a década de 1990 a Região Nordeste concentrava cerca de 90% dos casos de LV de todo Brasil, entretanto nos últimos anos a doença começou a expandir-se para as regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste do Brasil. Assim, pode-se concluir que a LV ainda encontra-se em nítida expansão geográfica, resultado este decorrente de fatores como a urbanização acelerada e alterações do meio ambiente, adaptação do vetor a ambientes urbanos, entre outros (BRASIL, 2009; WERNECK, 2010).

Em sua distribuição geográfica inicial, a LV era mais frequente no meio rural. A partir da década de 1980, quando uma epidemia de LV ocorreu em Teresina, Piauí (COSTA *et al.*, 1990), tornou-se evidente a alteração do padrão de transmissão rural com tendência à urbanização, surgiram novos casos autóctones em outros grandes centros urbanos como Rio de Janeiro (RJ), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Natal (RN), Aracaju (SE), Belo Horizonte (MG), Santarém (PA) e Corumbá (MS) e mais recentemente, epidemias ocorreram nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS)

e Palmas (TO) (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008; ROMERO & BOELAERT, 2010; HARHAY *et al.*, 2011).

Desde então, no Brasil, as estatísticas oficiais registram o aparecimento de novos casos de LV e o aumento desses, de forma gradativa em todas as regiões brasileiras, configurando ampla endemicidade da doença. Segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde, atualmente a doença é encontrada em 21 das 27 unidades da federação, atingindo as cinco regiões brasileiras (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008; BRASIL, 2015).

Acredita-se que diversos fatores contribuíram e ainda contribuem para esta mudança do perfil epidemiológico da doença como: desflorestamento, ou transformações no ambiente; migração de pessoas infectadas de áreas rurais endêmicas para centros urbanos; boa adaptação do vetor ao ambiente doméstico e a presença do reservatório (cão doméstico); desnutrição, levando a uma maior susceptibilidade à doença, principalmente entre pessoas que residem em vilas e favelas, locais que concentram condições que favorecem a transmissão, entre outros (REITHINGER & DAVIES, 2002; WERNECK, 2010; HARHAY *et al.*, 2011).

É importante ressaltar que as medidas de controle preconizadas até então, não foram suficientes para contenção da doença no ambiente urbano, principalmente em relação ao controle de vetores e reservatórios da doença (BRASIL, 2006; ROMERO & BOELAERT, 2010).

A média anual de casos de LV registrados no Brasil entre o período de 2000 a 2013 foi de 3.454 casos por ano. A taxa de incidência neste período foi de 1,9 casos por 100.000 habitantes, sendo que no ano de 2000 registrou-se a taxa de 2,9/100.000 habitantes e em 2013 1,6/100.000 habitantes. A média da taxa de letalidade neste mesmo período foi de 6,4%, sendo que em 2000 registrou 3,2% e em 2013 foi 7,1%. Observa-se que enquanto a taxa de incidência apresentou discreta redução no decorrer dos anos, a taxa de letalidade por LV no Brasil aumentou consideravelmente no mesmo período (BRASIL, 2015; SINAN, 2015).

### **1.1.2.3 Leishmaniose visceral em Minas Gerais**

Na década de 1940 foram relatados os primeiros casos humanos de LV em Minas Gerais, provenientes da região norte do Estado (RESENDE, 2007; SOUSA *et al.*, 2008).

Analisando dados de LV no estado de Minas Gerais do período de 1947 a 1958, Oliveira *et al.*, (1959), concluíram que havia três focos mais expressivos de LV em Minas Gerais, sendo eles: Porteirinha, Diamantina e Vale do Rio Doce.

Em 1960 foram registrados casos humanos de LV da região do Vale do Rio Doce, especialmente em Governador Valadares (COELHO & FALCÃO, 1966 apud BARATA *et al.*, 2013).

Após serem adotadas medidas de controle na mesorregião Vale do Rio Doce, Governador Valadares passou a ser considerada uma área silenciosa para LV (CASTRO *et al.*, 2016). Todavia, na década de 1990, as ações de controle foram interrompidas (MALAQUIAS *et al.*, 2007; BARATA *et al.*, 2013), ressurgindo casos da doença neste município a partir do ano de 2008 (BARATA *et al.* 2013; FRAGA *et al.*, 2013). Atualmente o município é considerado um foco reemergente de transmissão intensa para LV (BARATA *et al.* 2013).

Em 1989, a doença passou a ser notificada na região metropolitana de Belo Horizonte, em Sabará (GENARO *et al.*, 1990). Posteriormente a LV foi notificada em Belo Horizonte em 1994 (OLIVEIRA *et al.*, 2001), e a partir daí em outros municípios pertencentes a região metropolitana de Belo Horizonte. Segundo Luz *et al.* (2001), o percentual de municípios pertencentes a Região Metropolitana de Minas Gerais com notificação para LV aumentou de 6, no período de 1994 a 1995, para 15 no período de 1998 a 1999.

Atualmente algumas cidades do estado de Minas Gerais são consideradas endêmicas para esta doença e têm sido alvos de estudos para LV, nomeadamente Montes Claros (MONTEIRO *et al.*, 2005) e Porteirinha (BARATA *et al.*, 2004) no Norte de Minas, Paracatu (DIAS *et al.*, 2011) na mesorregião Noroeste de Minas e Belo Horizonte (LOPES *et al.*, 2010; ARAÚJO *et al.*, 2013) na RMBH.

Com o objetivo de definir áreas prioritárias para o direcionamento das ações de controle, foi realizado no Brasil um estudo de serie temporal (2001 – 2011) da incidência da LV através da confecção de mapas temáticos. Dentre os locais prioritários, se destacou o Estado de Minas Gerais, situado na Região Sudeste do Brasil (KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013).

Segundo dados do Ministério da Saúde, no ano de 2015, Minas Gerais foi considerado o terceiro estado brasileiro com maior número de casos de LV, representando 12,7 % dos casos e a taxa de incidência, ficou atrás apenas dos estados do Maranhão e Ceará, ambos pertencentes a região nordeste do Brasil. Entretanto em relação aos óbitos por LV, neste mesmo ano, Minas encontra-se em primeiro lugar, representando 14,7% de todos os óbitos por LV do Brasil.

#### **1.1.2.4 Leishmaniose visceral em Belo Horizonte**

Em 1989, foi registrado o primeiro caso de leishmaniose visceral em uma criança de dois anos em Sabará, município limítrofe de Belo Horizonte. Ainda no mesmo ano houve registros de cães soropositivos e presença do vetor da LV (GENARO *et al.*, 1990).

Posteriormente em 1992, foram feitos os primeiros exames para o diagnóstico de leishmaniose canina do município de Belo Horizonte. Esses exames foram realizados pelo Laboratório de

Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB/UFMG) de cães provenientes da região Nordeste da cidade, a qual faz limite com o município de Sabará (BEVILACQUA *et al.*, 2001). Acredita-se que a leishmaniose visceral instalou-se em BH proveniente do município de Sabará.

Em 1994, foi registrado o primeiro caso autóctone humano de LV na cidade de Belo Horizonte, na regional leste da cidade a qual faz limite com a cidade de Sabará (OLIVEIRA *et al.*, 2001). Neste mesmo ano, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) realizou intervenções para o controle da leishmaniose visceral no município. Mesmo com todas as práticas realizadas pelo programa, gradativamente foram aparecendo casos humanos e caninos nas outras regionais como Nordeste, Norte, Venda Nova, Centro-Sul e posteriormente Noroeste e Pampulha (BEVILACQUA *et al.*, 2001; de ARAÚJO *et al.*, 2013; SMSA-PBH, 2016). Atualmente, a LV humana ocorre em todo o município de Belo Horizonte de maneira desigual (de ARAÚJO *et al.*, 2013; SMSA-PBH, 2016, MARQUES *et al.*, 2016).

De acordo com a Tabela 1 abaixo, retirada de dados da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, pode-se observar que a partir do ano de 2008 o número de casos humanos no município começou a reduzir, entretanto o número de óbitos continuou elevado, contribuindo para que as taxas de letalidade no município permaneçam altas quando comparadas a outros centros urbanos do Brasil (de ARAÚJO *et al.*, 2013; SMSA-PBH, 2015). Este fato torna Belo Horizonte alvo de estudos que buscam compreender o porquê das elevadas taxas de letalidade.

**Tabela 1:** Incidência e Letalidade por Leishmaniose Visceral em Belo Horizonte

Ano	Casos incidentes	População	Incidência por 100.000 hab.	Óbitos	Letalidade
1994	29	2.084.100	1,4	6	20,7
1995	46	2.106.819	2,2	4	8,7
1996	48	2.091.371	2,3	3	6,3
1997	47	2.109.223	2,2	4	8,5
1998	25	2.124.176	1,2	4	16,0
1999	33	2.139.125	1,5	3	9,1
2000	44	2.238.332	2,0	8	18,2
2001	57	2.238.332	2,5	9	15,8
2002	77	2.238.332	3,4	9	11,7
2003	103	2.238.332	4,6	10	9,7
2004	134	2.238.332	6,0	25	18,7
2005	111	2.238.332	5,0	10	9,0
2006	128	2.238.332	5,7	12	9,4
2007	110	2.238.332	4,9	9	8,2
2008	161	2.238.332	7,2	18	11,2
2009	143	2.238.332	6,4	32	22,4
2010	132	2.238.332	5,9	24	18,2
2011	93	2.375.151	3,9	15	16,1
2012	56	2.375.151	2,4	12	21,4
2013	42	2.375.151	1,8	7	16,7
2014	40	2.375.151	1,7	5	12,5
2015	47	2.375.151	2,0	13	27,7
2016	41	2.375.151	1,7	6	14,6

\*Atualizada em janeiro de 2017.

Fonte: SISVE/SINAN-MS/GEEPI/GECOZ/GVSI/SMSA-PBH

## 1.2 Análise espaço-temporal na área de saúde

Analisar a progressão de doenças, considerando-se a distribuição quanto ao tempo, espaço e pessoa tem sido um importante abordagem em epidemiologia. Três questões fundamentais são abordadas nos estudos epidemiológicos: “Quem adoeceu?”, “Onde a doença ocorreu?” e “Quando a doença ocorreu?”. Esses estudos contribuem para melhor compreensão sobre o processo saúde-doença, bem como para direcionar medidas e/ou intervenções que visem melhorias na saúde (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Em 1768, James Lind, um médico escocês e servidor da marinha britânica, utilizou a sua experiência em saúde e o seu vasto conhecimento de diversos territórios, para realizar um estudo pioneiro sobre a distribuição geográfica de doenças em áreas específicas, do qual escreveu o livro “*An Essay on Diseases Incidental to Europeans in Hot Climates*” (BARRET, 1991). Em 1854 ocorreu uma epidemia de cólera em Londres. John Snow, médico inglês, buscando compreender as causas da cólera, associou a localização das residências das pessoas que foram a óbito por cólera com as bombas de água que abasteciam a cidade. Após análise, conseguiu concluir que a doença estava relacionada ao consumo de água contaminada com fezes, e localizou entre estas bombas qual delas era o epicentro da epidemia, mesmo sem saber qual era o agente epidemiológico da doença (JOHNSON, 2008 apud HERCULANO, 2010). Diversos outros estudos semelhantes foram realizados a fim de compreender o processo saúde-doença no espaço e tempo.

A estatística espacial permite identificar, localizar e visualizar a ocorrência de um determinado evento (por exemplo, a ocorrência de determinada doença), além de agregar outros tipos de informações, como dados demográficos, socioeconômicos e ambientais do território relacionado ao evento abordado (SOUZA *et al.*, 1996; SANTOS *et al.*, 2007). Em um contexto epidemiológico, “o território” é considerado uma síntese de processos, geográficos, econômicos, sociais, históricos e culturais, os quais são essências para perceber padrões espaciais de morbidade ou mortalidade nos diferentes grupos populacionais analisados (SANTOS *et al.*, 2007).

Existem três principais métodos de análise espacial: 1) a visualização: ferramenta primária para mapeamento de eventos; 2) a análise exploratória dos dados: utilizada para descrever padrões espaciais e relações entre os mapas; 3) modelagem: utilizada para testar uma hipótese ou estimar relações entre variáveis diferentes (MEDRONHO *et al.*, 2009).

Já na análise de série temporal, também chamada de série histórica, analisa-se uma sequência de dados coletados em intervalos regulares de tempo, durante um período específico. Estes estudos em saúde objetivam descrever a progressão de uma doença no tempo e os fatores que contribuiram

para a evolução desta doença. A partir de resultados destes estudos é possível criar modelos para prever tendências e comportamentos futuros da ocorrência da doença estudada (LARROTE *et al.*, 2001, MEDRONHO *et al.*, 2009).

Em um estudo temporal, é necessário detectar no conjunto de dados coletados sequencialmente, qual dos quatro tipos principais de aspectos está relacionado a progressão da doença: 1) tendência secular ou histórica, 2) variações cíclicas não sazonais, 3) variações sazonais e 4) variações irregulares, além das oscilações aleatórias, que também podem ocorrer (MEDRONHO *et al.*, 2009). Para tanto, existe várias técnicas estatísticas disponíveis para analisar o modelo adequado de acordo com o objetivo do trabalho.

Diferentes ferramentas de análise espacial e temporal vêm sendo utilizadas para o entendimento da progressão de diversas doenças, entre elas a leishmaniose visceral tem sido alvo de alguns desses estudos, com diferentes abordagens: 1) distribuição e variação nas taxas de incidência humana (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006; ANTONIALLI *et al.*, 2007; BHUNIA *et al.*, 2013; KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013; SEVÁ *et al.*, 2017); 2) distribuição dos casos de infecção canina (TEIXEIRA-NETO *et al.*, 2014; SANTINI *et al.*, 2015); 3) abundância de flebotômios (SARAIVA *et al.*, 2011; SANTINI *et al.*, 2015, VIANNA *et al.*, 2016); 4) identificação de áreas prioritárias para LV (RYAN *et al.*, 2006; ALMEIDA *et al.*, 2011; BARBOSA *et al.*, 2014) e 5) tendências temporais da doença (SOUZA *et al.*, 2012; BHUNIA *et al.*, 2013; VIEIRA *et al.*, 2014).

### **1.3 Fatores associados aos óbitos por LV**

Para compreensão das altas taxas de letalidade atribuídas a leishmaniose visceral, a identificação de fatores relacionados ao óbito pela doença tem se tornado uma importante estratégia, já que o conhecimento desses fatores auxilia para melhor manejo clínico dos pacientes. Com a identificação precoce de indivíduos predispostos a evoluir para casos mais graves, seria possível instituir medidas terapêuticas adequadas que evitam o desfecho desfavorável dos casos. (BRASIL, 2001).

As alterações hematológicas (anemia, leucopenia e plaquetopenia) e as infecções bacterianas constituem os principais fatores associados ao óbito descritos na literatura (ANDRADE *et al.*, 1990, COSTA *et al.*, 2010).

Infecções dos trato urinário e respiratório, infecções cutâneas primárias (piodermites) e otite média aguda estão entre as infecções bacterianas e complicações dos casos de LV mais frequentes. Quando estas infecções não são tratadas de maneira rápida e adequada, o paciente frequentemente desenvolve um quadro séptico com evolução fatal (ANDRADE *et al.*, 1990; BRASIL, 2009; ENDRIS *et al.*, 2014).

As hemorragias são secundárias à diminuição do número de plaquetas no sangue (plaquetopenia). A epistaxe e a gengivorragia são consideradas os tipos de hemorragia mais frequentes entre as complicações dos casos de LV. Em casos que evoluem para o óbito algumas vezes também são descritas hemorragias do tipo digestiva. Icterícia também é considerada um fator de gravidade do caso. Nessas ocasiões, os pacientes devem receber condutas criteriosas de tratamento e suporte (BRASIL, 2009).

É comum pacientes de LV evoluírem para óbito mesmo que estes estejam na fase clássica da doença, desde que surjam complicações que agravem o caso. Nesta fase muitos indivíduos procuram um ambulatório e/ou hospital e conseguem chegar a um diagnóstico preciso de LV. Entretanto, quando o diagnóstico acontece em um estágio mais avançado da doença, o óbito torna-se uma consequência, quase sempre inevitável, mesmo com o paciente em tratamento (ALENCAR & NEVES, 1982). Um número considerável de casos diagnosticados por LV, mesmo recebendo tratamento adequado, evolui para o óbito (ALENCAR & NEVES, 1982; NUNES *et al.*, 2001).

Desde a década de 1990 a LV foi descrita como uma doença oportunista relevante em pacientes com HIV (ALVAR *et al.*, 2008). De acordo com diversos estudos, indivíduos acometidos pelo vírus HIV possuem maior risco de adoecer por LV, estima-se que este risco se eleva de 100 a 2.320 vezes (LOPEZ-VELEZ *et al.*, 1998 *apud* ALVAR *et al.*, 2008). Indivíduos coinfectados *Leishmania*-HIV são tratados com os mesmos fármacos de indivíduos imunocompetentes, entretanto os pacientes coinfectados quase sempre evoluem para óbito, contribuindo assim para altas taxas de mortalidade (PAREDES *et al.*, 1997; COTA *et al.*, 2011).

As leishmanioses podem modificar o desenvolvimento da doença pelo HIV e a imunodepressão causada por este vírus contribui para evolução das leishmanioses (BRASIL, 2015). Neste contexto, a coinfecção *Leishmania*-HIV tem sido considerada um importante fator associado ao óbito por LV por diversos pesquisadores (HURISSA *et al.*, 2010; COTA *et al.*, 2011; de ARAÚJO *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2013; BURZA *et al.*, 2014; COURA-VITAL *et al.*, 2014; MARTINS-MELO *et al.*, 2014; MAHAJAN *et al.*, 2015).

Além da coinfecção *Leishmania*-HIV ser um importante fator associado ao óbito por LV, outros fatores vêm sendo descritos ao longo do tempo. Em 1996, um estudo de coorte foi realizado por Seaman *et al.* no Sudão do Sul, durante a guerra civil, onde concomitantemente houve uma epidemia de leishmaniose visceral. Neste estudo, os pacientes que foram a óbito por LV possuíam as seguintes características: idade inferior a cinco anos ou maior que 45 anos, desnutrição, baixo peso, anemia intensa, aumento do baço, alta densidade de parasitas e apresentaram vômitos durante o tratamento para LV.

Um estudo de caso-controle conduzido por Werneck *et al.* (2003), em Terezina (Piauí) propôs um escore para identificar os pacientes mais propensos a evoluir para óbito por LV e identificou como fatores associados ao óbito: anemia grave, febre com duração superior a 60 dias, diarreia e icterícia.

Costa *et al.* (2010) realizaram também um estudo de caso-controle na cidade de Terezina (Piauí) no período de 1996 a 2005, o qual identificou infecção bacteriana e diferentes tipos de sangramento como principais eventos que levaram pacientes a morte por leishmaniose visceral. Assim, diferentes fatores de risco foram associados à morte para cada um desses dois eventos. Os fatores prognósticos para a morte nos pacientes com LV que tiveram infecção bacteriana foram desnutrição, estertores pulmonares, anemia grave, neutropenia absoluta grave e leucócitos aumentados. Entre os pacientes com LV que morreram com sangramentos os fatores prognósticos foram icterícia, neutropenia grave, trombocitopenia grave, lesão hepática, insuficiência renal e alta carga de parasitos na medula óssea.

Outra pesquisa analisou dados de prontuário de pacientes que foram a óbito por LV no período de 2003 a 2008, sendo que 67,2% dos pacientes eram residentes da cidade de Campo Grande (MS). Infecções bacterianas estavam presentes na maioria dos óbitos, 49% dessas infecções foram descritas como uma das principais causas de o paciente evoluir para o óbito. Febre, leucopenia e comorbidades também foram descritas como fatores associados ao óbito por LV, neste estudo (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Araújo *et al.* (2012) conduziram uma coorte histórica em Belo Horizonte para identificar os fatores prognóstico para o óbito no período de 2002 a 2009. Neste estudo, os fatores associados ao óbito, no momento da suspeita clínica, foram: fraqueza, coinfeção *Leishmania*-HIV, idade superior ou igual a 60 anos, presença de outro quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos e icterícia. Baseado nos fatores associados ao óbito foi elaborado um escore prognóstico que permitiu identificar os pacientes mais vulneráveis.

No estado de São Paulo, no período de 1999 a 2005, Madalosso *et al.* (2012) realizaram um estudo de coorte com o objetivo de identificar os fatores associados ao óbito por LV. Os resultados encontrados foram: anemia grave, hemorragia, insuficiência cardíaca, icterícia, diarreia, febre por mais de sessenta dias, idade superior a cinquenta anos e uso de antibióticos devida a alguma infecção associada.

Coura-Vital *et al.* (2014), por meio de uma coorte histórica analisaram dados de pacientes de LV notificados no Brasil no período de 2007 a 2011. Os fatores prognósticos para óbito por LV foram: sangramentos, esplenomegalia, edema, fraqueza, icterícia, coinfeção *Leishmania*-HIV, infecções bacterianas e idades  $\leq 0,5$  anos,  $> 0,5$  e  $\leq 1$  ano,  $> 19$  e  $\leq 50$  anos,  $> 50$  anos e  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos.

Foi proposto um sistema de escore para identificar sinais de gravidade de pacientes com LV no momento da suspeita clínica.

Um estudo de coorte prospectivo, realizado num hospital da Universidade de Federal do Mato Grosso do Sul, entre o período de 2001 a 2013 identificou como os principais fatores de risco associados ao óbito por LV os seguintes fatores: infecções bacterianas secundárias, casos de recidiva, pacientes apresentando edema e principalmente pacientes que possuíam coinfeção com o HIV (DRUZIAN *et al.*, 2015).

Belo e colaboradores (2014) por meio de uma metanálise, ou seja, revisão sistemática e criteriosa que utiliza análise estatística para combinar e sintetizar resultados de vários estudos (COOK *et al.*, 1995), avaliaram 14 estudos da América Latina e identificou os principais fatores associados ao óbito por LV: icterícia, trombocitopenia, hemorragia, coinfeção *Leishmania*-HIV, diarreia, idades menores que 5 anos e entre 40 e 50 anos, neutropenia grave, dispneia, infecções bacterianas, edema e baixa concentração de hemoglobina (BELO *et al.*, 2014).

Nos dias atuais, onde convive-se com altas taxas de letalidade por LV especialmente no Brasil, acredita-se que o conhecimento dos fatores prognósticos para identificar pacientes com maior risco de evoluir para óbito por LV pode ser uma ferramenta importante para mudar este desfecho (óbito por LV). Por isso, todos os estudos citados anteriormente devem ser considerados e novos estudos ainda devem ser realizados.

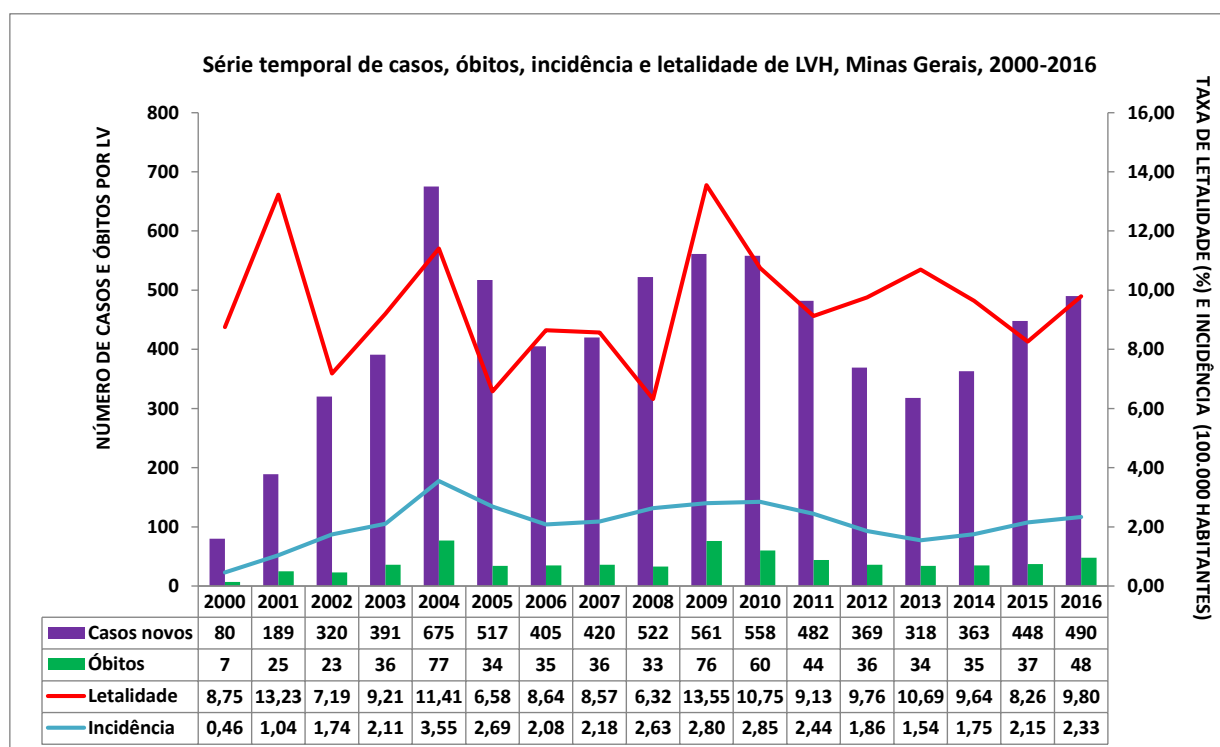
### III. JUSTIFICATIVA

A leishmaniose visceral (LV) ocorre, em grandes centros urbanos do Brasil, desde a década de 1980 e ainda hoje permanece como um grave problema de saúde pública. Em 2015, a incidência média da doença no Brasil foi de aproximadamente 1,6 casos/100.000 habitantes (SINAN/SVS/MS, 2015). Segundo dados do Ministério da Saúde entre o período de 2000 a 2015 foram notificados 55.100 casos confirmados de LV, o que resulta uma média anual de 3.443 casos. Desse total de casos, 12,0% ocorreram no estado de Minas Gerais (SINAN/SVS/MS, 2015).

No Brasil, em diferentes estados como em Pernambuco (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006), Mato Grosso do Sul (ANTONIALLI *et al.*, 2007), São Paulo (CARDIM *et al.*, 2013, CARDIM *et al.*, 2016, SEVÁ *et al.*, 2017) e Maranhão (FURTADO *et al.*, 2015), estudos têm sido conduzidos para avaliar a dispersão da LV no decorrer do tempo com enfoque em fornecer informações para o controle da doença.

Em um estudo com análise espaço-temporal (2001-2010) realizado no Brasil, Minas Gerais foi o estado apontado como uma área prioritária para o direcionamento das ações de controle para LV devido às condições ideais, ou seja, presença de reservatórios (cães) e vetores da *L. infantum* juntamente com fatores climáticos, ambientais e socioeconômicos favoráveis ao aumento do número de casos de LV e consequente expansão territorial da doença no estado (KARAGIANNIS-VOULES *et al.*, 2013).

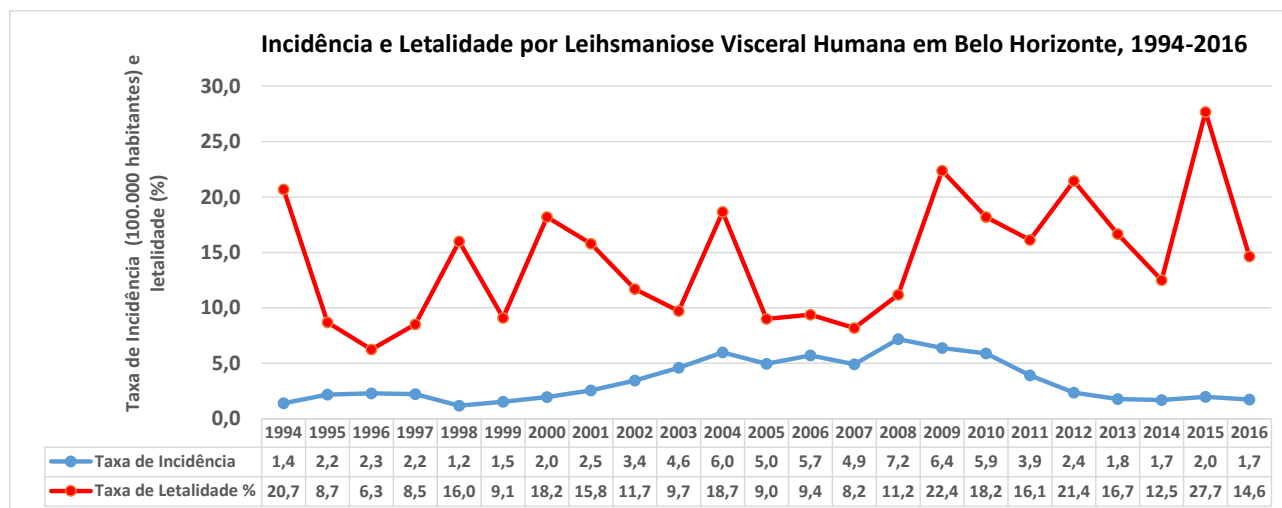
Minas Gerais apresenta grande superfície e padrões socioeconômicos e ambientais diversificados e existem poucas pesquisas que realizaram estudos de dispersão, fazendo-se necessários estudos mais atuais e robustos, que agreguem ferramentas metodológicas distintas. Acredita-se que a utilização conjunta de metodologias de análise espacial e temporal para LV poderá ser útil na compreensão dos padrões de agregação, manutenção e dispersão dos casos da doença em Minas Gerais. Além disso, no território mineiro tem sido observado aumento do número de casos de LV nos últimos anos e também chama atenção por apresentar altas taxas de letalidade. Entre os anos de 2000 a 2016, apresentou média de 9,5% (desvio padrão:  $\pm 2,0$ ) (SINAN/SVS/MS, 2016) (Figura 2).



**Figura 2:** Série temporal de casos, óbitos, incidência e letalidade por LVH em Minas Gerais, 2000-2016.

Fonte: SINAN/SES-MG.

Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais, também tem seguido tendências semelhantes ao estado. Entretanto, de acordo com a Gerência de Epidemiologia e Informação (GEEPI) da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-PBH) a taxa de incidência por LV em Belo Horizonte, apresentou redução desde 2008 (de 7,2 para 1,7/100.000 habitantes em 2016). Já a taxa de letalidade variou de 11,2% para 14,6% no mesmo período, sendo importante destacar que nos anos de 2009, 2012 e 2015 esta taxa foi superior a 20,0% (Figura 3). O grande número de óbitos tem contribuído para que Belo Horizonte tenha uma das maiores taxas de letalidade do país.



**Figura 3:** Incidência e letalidade por LVH em Belo Horizonte, 1994-2016.

Fonte: SISVE/SINAN-MS/GEEPI/GECOZ/GVSI/SMSA-PBH.

Assim, aprofundar o conhecimento dos fatores associados aos óbitos por LV (fatores clínicos, comorbidades, assistência médica, tratamento, acesso dos pacientes aos serviços de saúde) poderá contribuir no entendimento da alta letalidade no município de Belo Horizonte, bem como no estado de Minas Gerais e poderá auxiliar na tomada de decisões quanto as condutas clínicas e tratamento.

Por fim, compreender melhor a epidemiologia da LV, o perfil clínico epidemiológico dos casos e óbitos e a expansão da doença no estado de Minas Gerais, poderá trazer embasamento para sugerir melhores estratégias de controle, visando a redução da incidência e da taxa de letalidade e melhor manejo clínico dos casos em Belo Horizonte e Minas Gerais.

#### **IV. OBJETIVO GERAL**

Identificar o perfil clínico-epidemiológico e fatores prognósticos associados ao óbito por leishmaniose visceral, ocorridos no município de Belo Horizonte (2008 a 2015) e Minas Gerais (2002 a 2013) e identificar tendências espaço-temporal da LV em Minas Gerais (2002-2013).

#### **V. ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE n.45497015.3.0000.5149) (Anexo 1). Neste estudo, apenas foram utilizados dados secundários de pacientes coletados de diferentes bancos de dados ou prontuários. Todos os participantes desse estudo receberam um código de identificação no intuito de manter sigilo das informações pessoais.

Concomitantemente a aprovação do Comitê de Ética da UFMG, o projeto também foi aprovado nos comitês de ética de hospitais que fazem parte deste estudo e que possuem comitês próprios. O projeto também obteve aprovação da Prefeitura de Belo Horizonte e Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais, ambas instituições parceiras neste estudo.

## **VI. SUBPROJETO 1: *Leishmaniose visceral em Minas Gerais***

### **1. Objetivos específicos**

#### **a. Estudo ecológico: Incidência e mortalidade por leishmaniose visceral em Minas Gerais, 2002-2013.**

- Analisar a distribuição espaço-temporal dos casos de leishmaniose visceral ocorridos em Minas Gerais no período de 2002 a 2013.

#### **b. Coorte histórica: Perfil clínico-epidemiológico e fatores associados ao óbito por LV em Minas Gerais, 2002 a 2013.**

- Analisar o perfil clínico-epidemiológico e fatores prognósticos associados ao óbito por leishmaniose visceral, ocorridos em Minas Gerais no período de 2002 a 2013.

### **2. Material e métodos**

#### **2.1 Desenho e Área de estudo**

Realizou-se um estudo ecológico de séries temporais e espaciais dos casos incidentes confirmados para LV, notificados no SINAN LV-MG, nas mesorregiões de Minas Gerais consideradas as unidades espaciais de análises, no período de 2002 a 2013.

O estado de Minas Gerais (MG) é uma das 27 unidades federativas do Brasil e está localizado na região sudeste do país. Possui extensão territorial de 586.521,24 km<sup>2</sup>, o que o torna o quarto maior estado em extensão territorial. É o Estado brasileiro com maior número de municípios (853), cuja capital é o município de Belo Horizonte. É o segundo estado mais populoso do país, população estimada em 20.997.560 para 2016, e densidade populacional de 33,41 hab./km<sup>2</sup>. Apresenta limites territoriais com sete estados brasileiros, sendo eles: São Paulo, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Bahia, Espírito Santo, Goiás e Distrito Federal.

O território mineiro é dividido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em doze mesorregiões (Figura 4): Campo das Vertentes, Central Mineira,

Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas, Oeste de Minas, Sul e Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Vale do Mucuri, Vale do Rio Doce e Zona da Mata (IBGE, 2016). Cada mesorregião é um conjunto de municípios de uma mesma área geográfica, na qual o perfil econômico e social e o quadro natural são determinantes para o agrupamento.



**Figura 4:** Mesorregiões do estado de Minas Gerais

Fonte: [www.google.com.br](http://www.google.com.br)

## 2.2 Fontes de dados

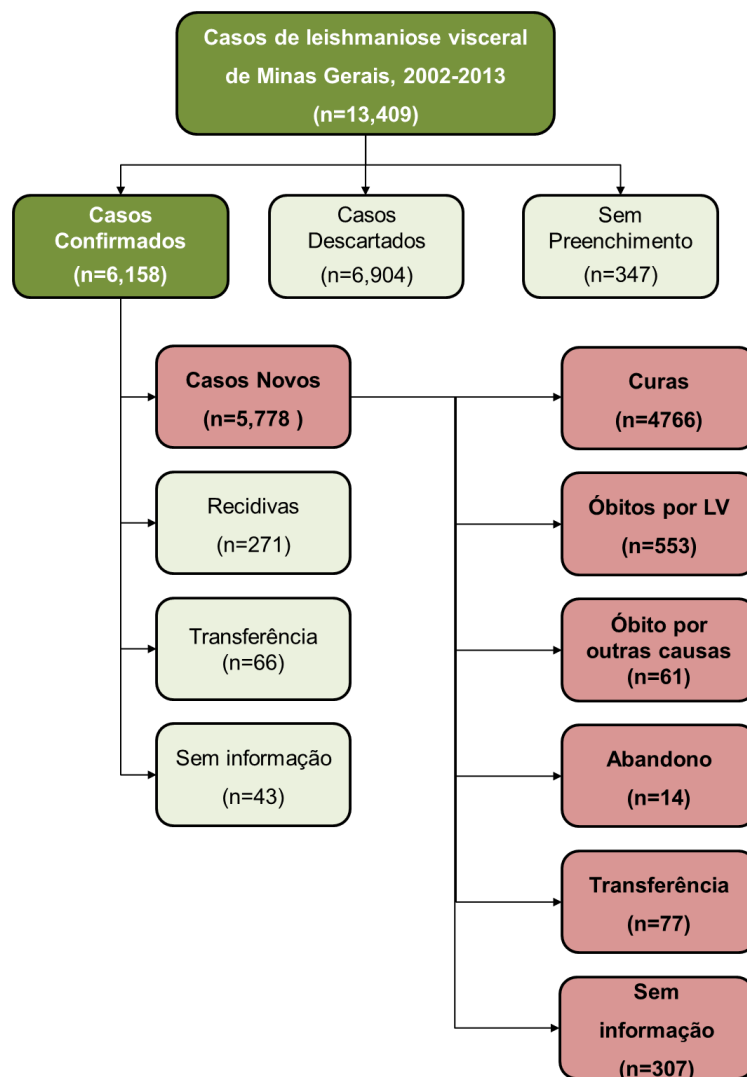
A LV é uma doença de notificação compulsória no Brasil, ou seja, no momento da suspeita clínica dos casos de LV, os profissionais de saúde preenchem uma ficha específica de investigação da doença, que é fonte de dados para o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Inicialmente, dados como unidade de saúde notificadora, endereço de residência do paciente, idade, sexo, escolaridade, ocupação, data de início dos sintomas, data de notificação e manifestações clínicas (sinais e sintomas) são coletados. Posteriormente, outros dados são acrescentados a este sistema de informação, como resultados de exames laboratoriais, data de início de tratamento, fármaco utilizado, entre outros.

Durante o período analisado neste estudo (2002-2013), houve duas versões das Fichas de Notificação da LV do SINAN: ILeishVi (versão Windows, 2002-2006 – anexo 2) e LEISHNET (versão NET, 2007-2013 - anexo 3). Sendo assim, foi necessário padronizar as bases de dados gerando um banco de dados único com as mesmas variáveis para análise. Para realizar a junção

dos bancos de dados oriundos das diferentes versões do SINAN, foi utilizado o programa Microsoft Office Excel 2013.

### 2.3 População do estudo

No período de 2002 a 2013, foram cadastrados no SINAN-LV 13409 casos suspeitos de LV em Minas Gerais. Desses 6158 casos (46,0%) foram confirmados para LV, 6904 casos (51,5%) descartados e 347 fichas sem preenchimento do desfecho da doença (2,5%). Dentre os casos confirmados, foram selecionados para a análise os casos novos que totalizaram 5778 (94,0%) (Figura 5).



**Figura 5:** Fluxograma da população analisada.

## **2.4 Análise dos dados**

### **2.4.1 Análise descritiva dos dados**

A análise descritiva dos dados foi realizada utilizando-se o pacote estatístico STATA versão 12.0 (StataCorp,2012) e o programa Microsoft Office Excel 2013. Esta análise permitiu extrair as informações relevantes das variáveis, bem como quantificar a variabilidade presente nos dados. Para apresentar estes resultados foram elaboradas tabelas e de forma a elucidar outros pontos, foram construídos gráficos.

Essa análise incluiu cálculos de frequência para as seguintes variáveis categóricas: variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, de diagnóstico e tipo de tratamento. Foram também calculadas taxas de incidência, letalidade e mortalidade, bem como intervalos de tempo para o diagnóstico, início de tratamento, cura ou óbito de cada caso.

Para variáveis contínuas foram obtidas as medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio padrão).

As taxas de incidências anuais foram calculadas utilizando-se os dados populacionais dos censos dos anos de 2000 e 2010 e a população estimada para os demais anos obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

### **2.4.2 Análise espacial e temporal**

#### **2.4.2.1 Análise espacial – Mapas temáticos**

Foram criados mapas temáticos do Estado de Minas Gerais com a taxa de incidência bruta acumulada, taxa de incidência suavizada acumulada, taxa de mortalidade e taxa de letalidade dos casos de LV para cada município, sendo estes identificados dentro de cada mesorregião do Estado. Foram utilizados os programas *MapInfo 10.0* e *TerraView 4.2.2*. Os dados da população de residência estimada de cada município e a base cartográfica do estado de Minas Gerais foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2016).

Considerando que o tempo cronológico de análise foi 12 anos (2002-2013), optou-se por fazer quatro mapas compreendendo o período de três anos cada: 2002-2004, 2005-2007, 2008-2010 e 2011-2013. Os intervalos dos valores das taxas abordadas nos mapas foram escolhidos utilizando-se o pacote estatístico *MapInfo 10.0* e levando em consideração os valores de quartis, média, mediana, valor mínimo e máximo

Os cálculos da incidência bruta acumulada, letalidade e mortalidade foram realizados utilizando o programa Microsoft Office Excel 2013. Já a incidência suavizada acumulada foi calculada utilizando o software *TerraView 4.2.2*, foi criada uma matriz de vizinhança por contiguidade. Após, foi empregado o estimador bayesiano empírico local, que permite estimar a incidência de um município utilizando as taxas de incidência dos municípios geográficos vizinhos, convergindo para uma média local. Após os cálculos os mapas temáticos foram feitos no *MapInfo*.

#### **2.4.2.2 Análise temporal - Modelo linear generalizado (Regressão de Poisson)**

Em 1972, Nelder e Wedderburn introduziram os Modelos Lineares Generalizados (MLG), que constituem uma extensão dos modelos lineares clássicos. Os MLG utilizam dados para a variável resposta que não possuem necessariamente uma distribuição normal (Gaussiana). Estes incluem modelos cuja variável resposta pertence à família exponencial de distribuições, como por exemplo: distribuição normal, binomial ou Poisson. Neste contexto, são alguns casos específicos dos MLG:

- Modelo de regressão linear: utilizado para respostas contínuas cuja distribuição é normal;
- Modelo de regressão logística: modelo para dados binários ou na forma de proporções;
- Modelo de regressão de Poisson: utilizado para respostas na forma de contagens.

Neste estudo, especificamente foi utilizado o Modelo de Regressão de Poisson, pois foi observado o número médio de casos de LV de cada mesorregião no período de tempo de 2002 a 2013, sendo levada em consideração a população de cada mesorregião a cada ano desta série cronológica, sendo assim uma “contagem”, como mencionado anteriormente. Ainda, esses dados possuíam uma distribuição de probabilidade diferente do modelo probabilístico gaussiano com variáveis aleatórias discretas, se encaixando assim como uma melhor alternativa para análise a Regressão de Poisson.

A análise por meio da Regressão de Poisson teve como objetivo quantificar a variação do número médio de casos de LV de um ano para o outro em cada uma das doze mesorregiões do Estado de Minas Gerais.

Para cada mesorregião, foi produzido um gráfico com as taxas de incidências por ano. Por meio da análise visual desse gráfico, foram escolhidos pontos de corte observando-se as

tendências de aumento ou diminuição do número de casos de LV no decorrer do tempo. Dessa forma, o intervalo de tempo analisado foi dividido de maneira diferente para cada mesorregião

Após a definição dos intervalos de análise, foi ajustado um modelo linear generalizado do tipo Poisson (log-linear) para cada mesorregião de Minas Gerais (Anexo 4). A variável resposta (ou dependente) foi “número de casos” e a variável “ano” foi utilizada como variável independente na série temporal. O logaritmo da população foi utilizado como termo de “*Offset*”, ou seja, um componente já conhecido que foi incluído para ajuste do modelo. A equação utilizada foi:

$$\text{Log}(\mu_i) = \log(\text{pop}_i) + \alpha + \beta \cdot \text{ano}$$

Onde:

$\text{pop}_i$  = População do ano, para  $i = 1, 2, 3, \dots, 12$ , representando os anos de 2002 a 2013.

$\mu_i$  = é a média do número de casos de LV para o ano  $i$ ,  $i = 1, 2, 3, \dots, 12$ .

$\alpha$  = valor da constante do modelo

$\beta$  = coeficiente de inclinação

ano = 1, 2, 3, ..., 12, representando os anos de 2002 a 2013.

Por meio da equação  $(e^\beta - 1) \cdot 100\%$ , foi possível obter a variação percentual do número médio de casos de LV de um ano para o outro.

### **2.4.3 Regressão logística (Univariada e Multivariada)**

Diante de todas as variáveis disponíveis para análise, buscou-se identificar as características que diferenciam casos que evoluíram para óbito e casos que evoluíram para cura por LV.

No período estudado, 2002-2013, pode-se constatar que 4766 casos de LV evoluíram para cura e 553 casos evoluíram para o óbito, totalizando uma amostra de 5.319 casos para esta análise.

Foi utilizado modelo de regressão logística com objetivo de identificar variáveis associadas ao óbito por LV de pacientes residentes em Minas Gerais no período de 2002-2013. Primeiramente, foi realizada uma análise univariada em que as variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram avaliadas de acordo a ocorrência de óbito por LV (sim ou não) utilizando-se o teste de qui-quadrado para proporções e, testes para médias e medianas (teste-t e Mann-Whitney). Nesta etapa foram selecionadas para inclusão no modelo logístico multivariado as variáveis que apresentaram p-valor  $< 0,10$ . Avaliou-se também aquelas variáveis que não atenderam o critério de seleção ( $p < 0,10$ ) mas que são importantes variáveis associadas ao óbito

por LV. Utilizou-se o “Método de Backward”, ou seja, partiu-se do modelo completo com descarte sucessivo das variáveis que ajustadas em relação às demais, não apresentaram nível de significância de  $p < 0,05$ . Permaneceram no modelo logístico multivariado final as variáveis que apresentaram nível de significância estatística ( $p < 0,05$ ), *Odds Ratio* (OR) significativa de acordo com intervalo de confiança de 95%. Variáveis que apresentavam mais que duas categorias foram transformadas em variáveis “dummies” (variáveis de desenho). As variáveis que apresentaram colinearidade foram avaliadas e permaneceram no modelo final aquelas mais representativas para explicar os óbitos por LV. Para definição dos modelos finais, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (HOSMER e LEMESHOW, 1989).

A variável tempo entre início dos sintomas e data do diagnóstico foi incluído nos modelos multivariados como variável de ajuste.

Para avaliar interação optou-se por testar a variável idade e aquelas variáveis que permaneceram nos modelos finais. Primeiro, realizou-se análise estratificada onde comparou-se as *Odds Ratio* não ajustada com a *Odds* de Mantel-Haenszel em cada estrato. Posteriormente, os termos de interação que foram significativos foram avaliados aos modelos finais (SZKLO & NIETO, 2014).

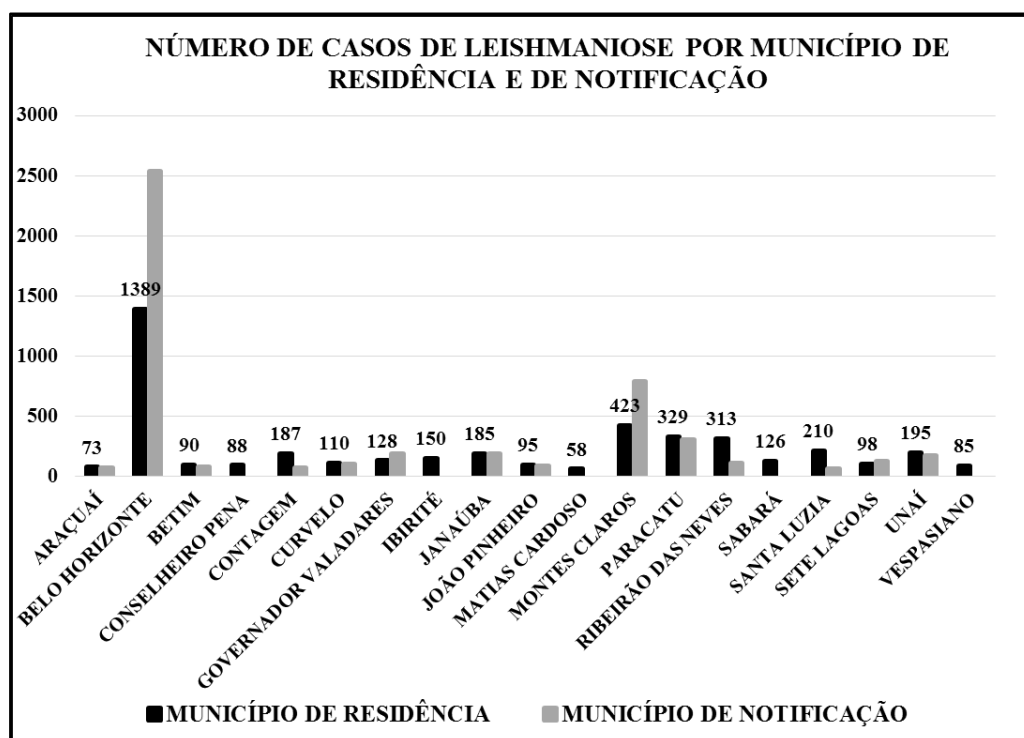
Neste estudo foram analisados dois modelos de regressão logística. O primeiro foi feito com variáveis comuns nos dois bancos das duas versões diferentes do SINAN (Net e Windows), período 2002-2013 (Anexo 5) e o segundo modelo, apenas com variáveis presentes no banco mais atual do SINAN que é a versão Net, período 2007-2013 (Anexo 6).

### 3. Resultados

#### 3.1 Resultados da análise descritiva

Para esta análise foram utilizados apenas os casos novos de LV de 2002 a 2013, notificados no SINAN. Como já descrito anteriormente, existem 2 bancos de dados provenientes de duas versões diferentes do SINAN: a versão Windows (2002-2006) e a versão Net (2007-2013). Algumas variáveis apesar de estarem presentes nos dois bancos de dados, apresentavam algumas divergências com relação as alternativas presentes na Ficha do SINAN para mensurar sua frequência. Sendo assim, algumas adaptações tiveram que ser feitas, para que estas variáveis pudessem fazer parte de um banco de dados único referente ao período de 2002 a 2013. Para outras variáveis existem informações somente no primeiro banco (versão Windows) ou segundo banco (versão Net). Dessa forma, o n amostral total é igual a 5778, o que corresponde a 2429 do banco versão Windows e 3349 da versão Net.

A maior parte dos casos de LV de Minas Gerais reside em Belo Horizonte, Montes Claros e Paracatu e também são nestes três municípios onde foram notificados o maior número de casos de LV. Outros municípios como Araçuaí, Betim, Contagem, Curvelo, Governados Valadares, Janaúba, João Pinheiro, Sete Lagoas, Ribeirão das Neves, Santa Luzia e Unai também possuem número considerável de casos de LV residentes e notificados (Figura 6).



**Figura 6:** Número de casos de leishmaniose visceral por municípios de residência e notificação, Minas Gerais, 2002-2013.

\*Estão apresentados na figura apenas os municípios com mais de 1% do total das notificações.

No decorrer da série de doze anos o número de casos variou, sendo que o ano de 2004 foi o que apresentou maior número 669 (11,6%) e o ano de 2002, menor número de casos 317(5,5%). A média foi de 481,5 ( $\pm$  112,1) casos por ano. Esses resultados podem ser observados no gráfico abaixo (Figura 7).

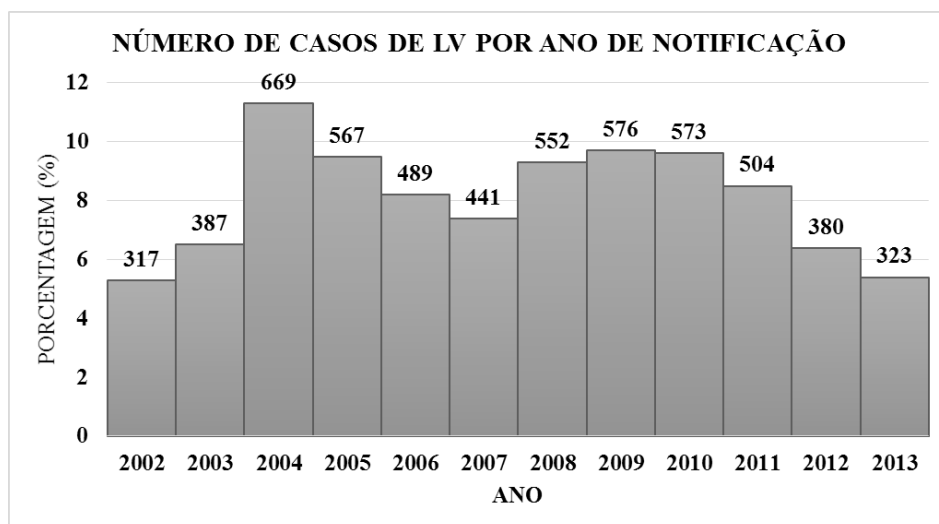


Figura 7: Número de casos de LV por ano de notificação, Minas Gerais, 2002-2013

No gráfico abaixo (Figura 8), pode-se perceber que a LV não é uma doença sazonal, pois se distribui de maneira homogênea durante todos os meses da série de doze anos.

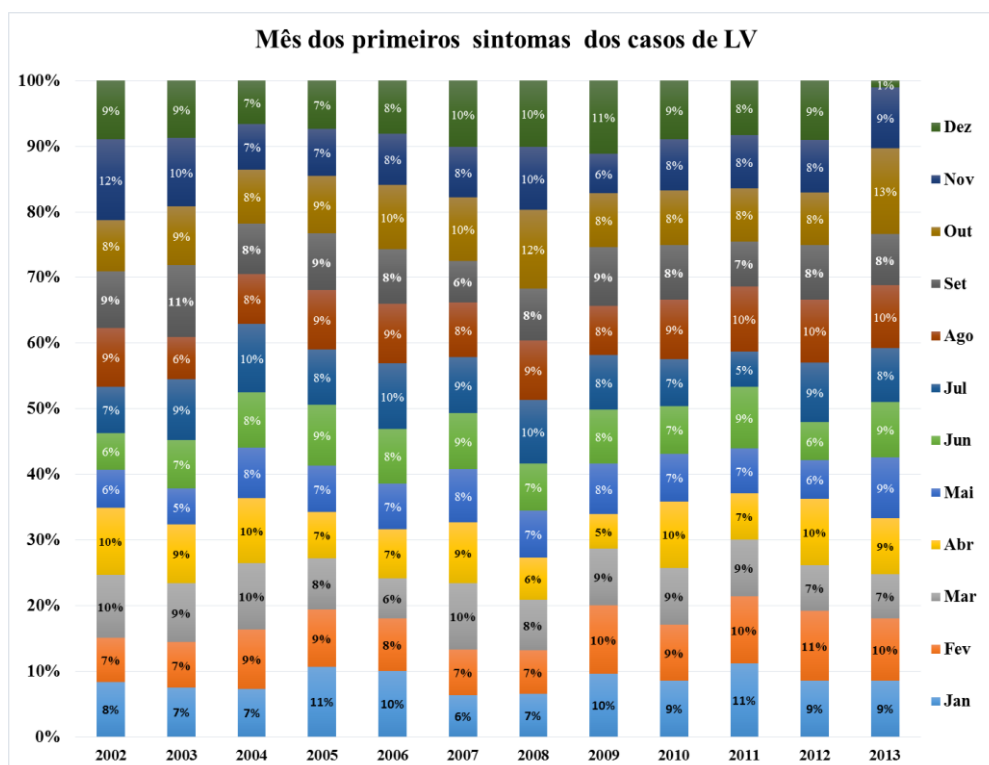


Figura 8: Meses dos primeiros sintomas dos casos de LV, Minas Gerais, 2002-2013.

No que diz respeito às características sociodemográficas pode-se observar que a maioria dos casos é do sexo masculino (61,8%), com idade média de 24,0 anos ( $\pm$  22,2). A idade quando categorizada mostra que a maioria dos casos de LV ocorrem na faixa etária entre 1 a 10 anos (35,6%), a raça mais frequente foi a parda (53,4%), a maioria dos casos mora em área urbana (90,2%) e em 97,6% dos casos a LV não estava relacionada ao trabalho. Esses dados podem ser observados na tabela a seguir. Observa-se que algumas variáveis apresentam alto percentual de valores desconhecidos (raça, LV relacionada ao trabalho).

**Tabela 2:** Características sociodemográficas dos casos novos de LV, Minas Gerais - 2002-2013

Variável	Frequência (n total = 5778)	%	Perda/ Ignorado
<b>Sexo (n=5777)</b>			1 (0,01%)
Masculino	3569	61,8	
Feminino	2208	38,2	
<b>Idade</b>			
Média $\pm$ dp	24,0 $\pm$ 22,2		
Mediana (IQR)	18,0 (3,7;40,6)		
Máximo	103 anos		
Mínimo	1 mês		
<b>Idade (categorizada)</b>			
$\leq$ 1	347	6,0	
$>$ 1 e $\leq$ 10	2058	35,6	
$>$ 10 e $\leq$ 20	590	10,2	
$>$ 20 e $\leq$ 40	1282	22,2	
$>$ 40 e $\leq$ 60	1022	17,7	
$\geq$ 60	479	8,3	
<b>Raça (n=4351)</b>			1427 (26,6%)
Parda	2323	53,4	
Branca	1163	26,7	
Preta	792	18,2	
Amarela	60	1,4	
Indígena	13	0,3	
<b>Zona de Moradia (n=5464)</b>			314 (5,4%)
Urbana	4931	90,2	
Rural	487	8,9	
Periurbana	46	0,9	
<b>LV é relacionada ao trabalho (n=4385)</b>			1393 (24,1%)
Não	4278	97,6	
Sim	107	2,4	

Com relação as manifestações clínicas e coinfeções, as mais frequentes foram: febre (94,1%), esplenomegalia (86,6%), fraqueza (82,5%) e hepatomegalia (79,9%); seguidos de tosse (79,2%), emagrecimento (78,6%) e co-infecção *Leishmania*/HIV (6,5%). Outras manifestações clínicas

também foram observadas, entretanto foram mensuradas apenas em um dos bancos do SINAN. Na versão Windows (2002-2006) foi observado tuberculose (1,3%) e outras infecções, diferentes de HIV e tuberculose (15,3%). E na versão Net (2007-2013) foram observados palidez (70,8%), edema (23%), icterícia (20,8%) e fenômenos hemorrágicos (14,2%) (Tabela 3). Chama a atenção o alto percentual de valores desconhecidos/ignorados para algumas variáveis, entre elas co-infecção por HIV (32,7%).

**Tabela 3:** Manifestações clínicas e coinfeções dos casos novos de LV, 2002-2013

Variável	Frequência	%	Perda/Ignorado
<b>Febre<sup>1</sup></b> n = 5701	5368	94,1	77 (1,3%)
<b>Esplenomegalia<sup>1</sup></b> n = 5537	4797	86,6	241(4,2%)
<b>Fraqueza<sup>1</sup></b> n = 5526	4560	82,5	252 (4,1%)
<b>Hepatomegalia<sup>1</sup></b> n = 5494	4389	79,9	284(4,9%)
<b>Tosse<sup>1</sup></b> n = 5564	4408	79,2	214(3,7%)
<b>Emagrecimento<sup>1</sup></b> n = 2291	1802	78,6	3487 (60,3)
<b>Palidez<sup>3</sup></b> n = 2966	2101	70,8	383 (11,4%)
<b>Edema<sup>3</sup></b> n = 2875	662	23,0	474 (14,1%)
<b>Icterícia<sup>3</sup></b> n = 2868	598	20,8	481 (14,3%)
<b>Fenômenos hemorrágicos<sup>3</sup></b> n = 2841	404	14,2	508 (15,1%)
<b>Co-infecção HIV<sup>1</sup></b> n = 3888	254	6,5	1890 (32,7%)
<b>Tuberculose<sup>2</sup></b> n = 1792	24	1,3	637 (25,2%)
<b>Outras infecções<sup>2</sup></b> n = 1653	253	15,3	776 (31,9%)

<sup>1</sup>Variável presente nos dois bancos de dados SINAN Windows e SINAN Net (n=5778).

<sup>2</sup>Variável presente somente no banco SINAN Windows (n= 2429).

<sup>3</sup>Variável presente somente no banco SINAN Net (n= 3349).

Sobre os testes diagnósticos, o mais utilizado e também com um maior número de positivos (91,0%) foi a reação de *imunofluorescência indireta* (RIFI), seguidos de “outros testes diagnósticos”

com 84,1% de positivos e *exame parasitológico* com 74,4% de positivos. A utilização do teste *imunoenzimático de ELISA* (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) foi observada apenas no banco da versão Windows (2002-2006), obtendo 28,9% dos resultados do teste como positivos. Esses dados podem ser visualizados na tabela abaixo.

**Tabela 4:** Testes diagnósticos dos casos novos de LV registrados no SINAN, 2002-2013

Testes	Frequência	%	Perda/Não realizado
RIFI <sup>1</sup> (n=4028)	3667	91,0	1750 (30,3%)
Outros <sup>1</sup> (n=2453)	2063	84,1	3325 (57,5)
Parasitológico <sup>1</sup> (n=2226)	1657	74,4	3552 (61,5%)
ELISA <sup>2</sup> (n=550)	159	28,9	1879 (77,3%)

<sup>1</sup>Variável presente nos dois bancos de dados SINAN Windows e SINAN Net (n=5778).

<sup>2</sup>Variável presente somente no banco SINAN Windows (n= 2429).

Para o tratamento inicial da LV, o medicamento mais utilizado foi o antimonial pentavalente representando 75,0% dos casos. Posteriormente foi a anfotericina B desoxicolato (15,2%), seguida da anfotericina B lipossomal (7,6%) e pentamidida (0,2%) (Tabela 5).

**Tabela 5:** Fármaco de primeira escolha para casos de LV registrados no SINAN, 2002-2013

Fármaco (n=5109)	Frequência*	%	Perda/Ignorado
Antimonial pentavalente	3834	75,0	
Anfotericina B desoxicolato	777	15,2	669*
Anfo B lipossomal	385	7,6	(11,6%)
Pentamidina	12	0,2	
Outras	101	2,0	

\*Dentre Perda/Ignorado, 253 são pacientes que não utilizaram nenhuma fármaco no tratamento da LV.

Quando houve falha terapêutica da medicação de primeira escolha, a maioria dos pacientes foi tratado com anfotericina B (desoxicolato ou lipossomal), representando 72,1% dos casos. Também foram aplicadas como fármacos de segunda escolha o antimonial pentavalente representando 17,6% e a pentamidina representando 2,3% (Tabela 6).

**Tabela 6:** Fármaco de segunda escolha para casos de LV registrados no SINAN, 2002-2013

Fármaco (n=438)	Frequência	%
Anfotericina B (desoxicolato ou lipossomal)	316	72,1
Antimonial pentavalente	77	17,6
Pentamidina	10	2,3
Outras	35	8,0

Na Tabela 7, pode-se observar os resultados da variável “critério de classificação final do caso” que estava presente apenas na versão Net. Com esta variável pôde-se mensurar que 95,0% dos casos foram classificados pelo critério laboratorial (Tabela 7).

**Tabela 7:** Critério de classificação utilizado para os casos novos de LV, SINAN, 2002-2013

Critério de classificação final dos casos de LV (n=3291)	Frequência	%	Perda/ Ignorado
Laboratorial	3128	95,0	58
Clínico epidemiológico	163	5,0	(1,7%)

Do número total de casos, 87,1% evoluíram para cura e 10,1% evoluíram para o óbito por LV. Além disso, 1,1% foram a óbito por outras causas não sendo a LV, 0,3% abandonaram o tratamento, e 1,4% dos casos foram transferidos de hospitais ou municípios, e assim, o desfecho do caso pelo SINAN não foi possível ser concluído (Tabela 8).

**Tabela 8:** Evolução dos casos novos de LV registrados no SINAN, 2002-2013

Evolução final dos casos de LV (n=5471)	Frequência	%	Perda/Ignorado
Cura	4766	87,1	
Óbito por LV	553	10,1	
Óbito por outras causas	61	1,1	307
Abandono	14	0,3	(5,3%)
Transferência	77	1,4	

Com relação ao tempo para o diagnóstico por LV (início dos sintomas até a data do diagnóstico), pôde-se observar que de uma maneira geral leva-se 22 dias (mediana) para se chegar a um diagnóstico final de LV. A variável “tempo para diagnóstico em dias” quando categorizada obteve os seguintes resultados: menos de 15 dias para o diagnóstico de LV representou a maioria dos casos com 37,0%, de 15 a 30 dias para o diagnóstico, 23,0% dos casos, entre 30 e 60 dias, 17,7% e

23,3 % demoraram mais de 60 dias para chegarem ao diagnóstico de LV, esses dados podem ser visualizados na tabela a seguir.

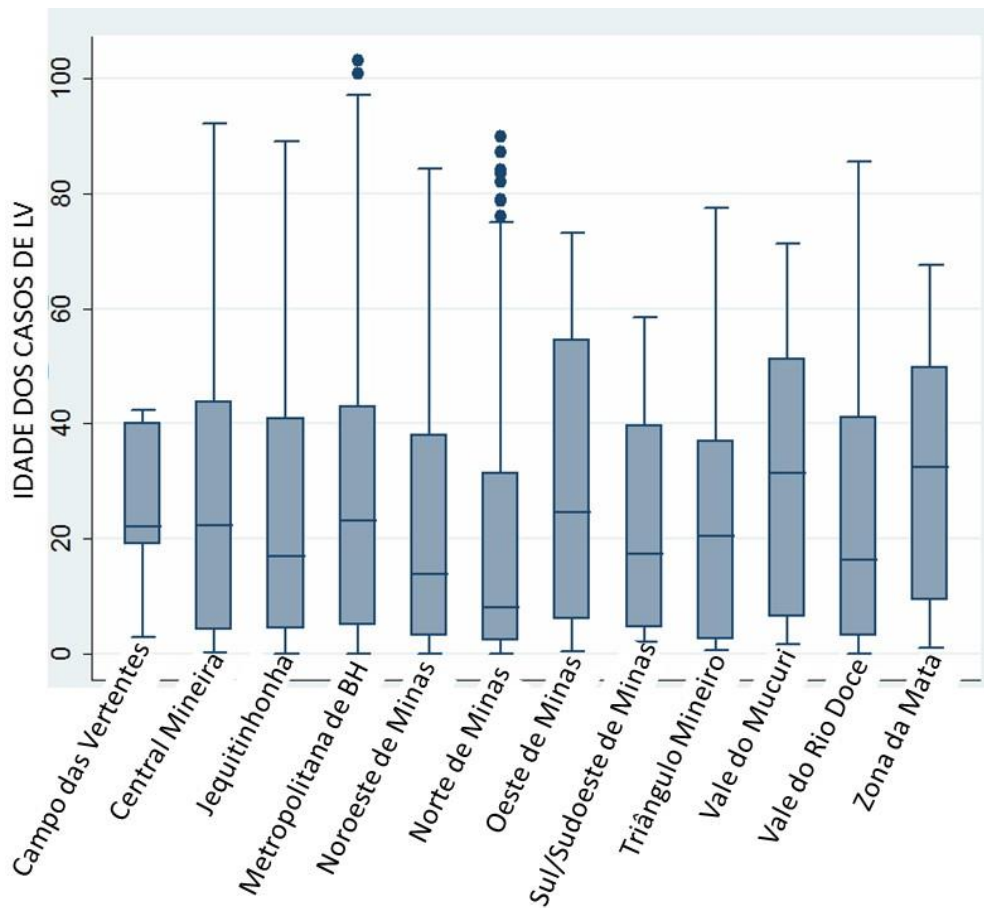
**Tabela 9:** Tempo para diagnóstico (dias) para casos novos, SINAN, 2002-2013

<b>Tempo para diagnóstico de LV (dias)</b> <b>(n=5778)</b>	Frequência	%
≤15 dias	2138	37,0
>15≤30 dias	1333	23,0
>30≤60 dias	1022	17,7
>60 dias	1285	22,3
<b>Mediana (IQR)</b>	<b>22 (10 ; 52)</b>	

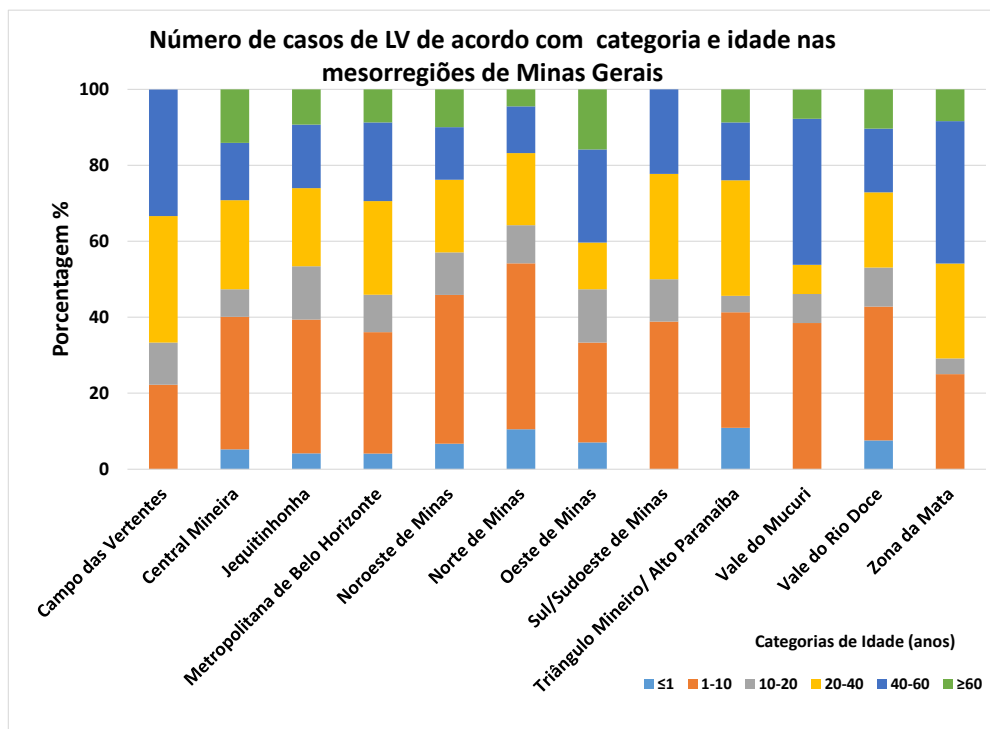
Entre as 12 mesorregiões do estado de Minas Gerais foi possível visualizar a distribuição das variáveis e “idade” e “sexo” dos casos de LV (2002 a 2013). Com relação a “idade” apresentou resultado diferente entre as mesorregiões. Nas figuras 9 e 10 e tabela 10, pode-se observar que a mesorregião Norte de Minas possuía um número maior de crianças quando comparada com as demais mesorregiões.

**Tabela 10:** Idade dos casos de leishmaniose visceral nas diferentes mesorregiões de Minas Gerais (2002-2013)

<b>Mesorregião</b>	<b>Número de casos de LV</b>	<b>Idade dos casos de LV</b>	
		<b>Média ±dp</b>	<b>Mediana (IQR)</b>
Campo das Vertentes	9	25,4 ±15,2	22,1 (18,9;40,0)
Central Mineira	192	27,0 ±24,8	22,4 (4,0;44,3)
Jequitinhonha	335	24,4 ±22,2	17,1 (4,4;40,9)
Metropolitana de Belo Horizonte	2880	26,5 ±22,2	23,3 (5,0;43,1)
Noroeste de Minas	643	22,7 ±22,9	13,9 (3,0;38,0)
Norte de Minas	1192	17,9 ±19,7	8,1 (2,2;31,5)
Oeste de Minas	57	30,2 ±24,7	21,0 (6,1;54,4)
Sul/Sudoeste de Minas	18	21,0 ±17,7	17,4 (4,5;39,7)
Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba	46	22,6 ±21,8	20,7 (2,4;37,0)
Vale do Mucuri	13	30,0 ±24,6	31,3 (6,5;51,2)
Vale do Rio Doce	369	23,8 ±22,8	16,3 (3,2;41,0)
Zona da Mata	24	33,8 ±21,4	34,9 (12,6;50,7)

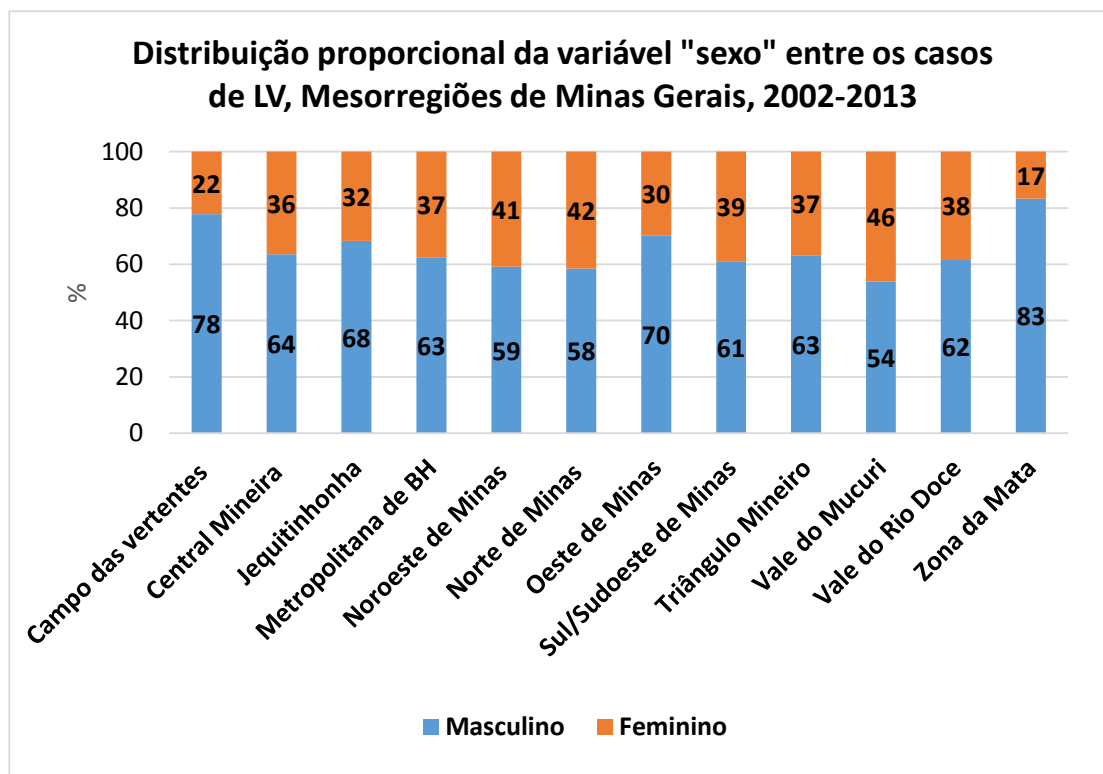


**Figura 9:** Idade dos casos de leishmaniose visceral nas diferentes mesorregiões do estado de Minas Gerais, 2002-2013.



**Figura 10:** Idade categorizada dos casos de leishmaniose visceral nas diferentes mesorregiões do estado de Minas Gerais, 2002-2013.

Já a variável “sexo” pode-se verificar que em todas as mesorregiões o sexo masculino foi mais frequente que o sexo feminino (Figura 11).



**Figura 11:** Distribuição proporcional da variável “sexo” (Masculino e Feminino) entre os casos de leishmaniose visceral em cada mesorregião do estado de Minas Gerais, 2002-2013.

### 3.2 Resultados da análise espaço- temporal

#### 3.2.1 Caracterização das mesorregiões de Minas Gerais

As mesorregiões Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas e Norte de Minas destacam-se por concentrarem maior número de municípios com casos de LV (66,5%), maior número de casos de LV (91,0%) e maior número de óbitos por LV (87,9%). Dentre essas, a Região Metropolitana de Belo Horizonte é a que possui a maior população, maior número de casos e óbitos da doença e maior variação da população entre os municípios que a compõem. Já as mesorregiões Campo das Vertentes, Sul/Sudoeste de Minas e Vale do Mucuri e Zona da Mata são as com menor número de municípios com casos de LV (13,4%), menor número de casos (1,1%) e óbitos por LV (1,4%) (Tabela 11).

**Tabela 11:** População, municípios e ocorrência de casos e óbitos da LV nas mesorregiões de Minas Gerais

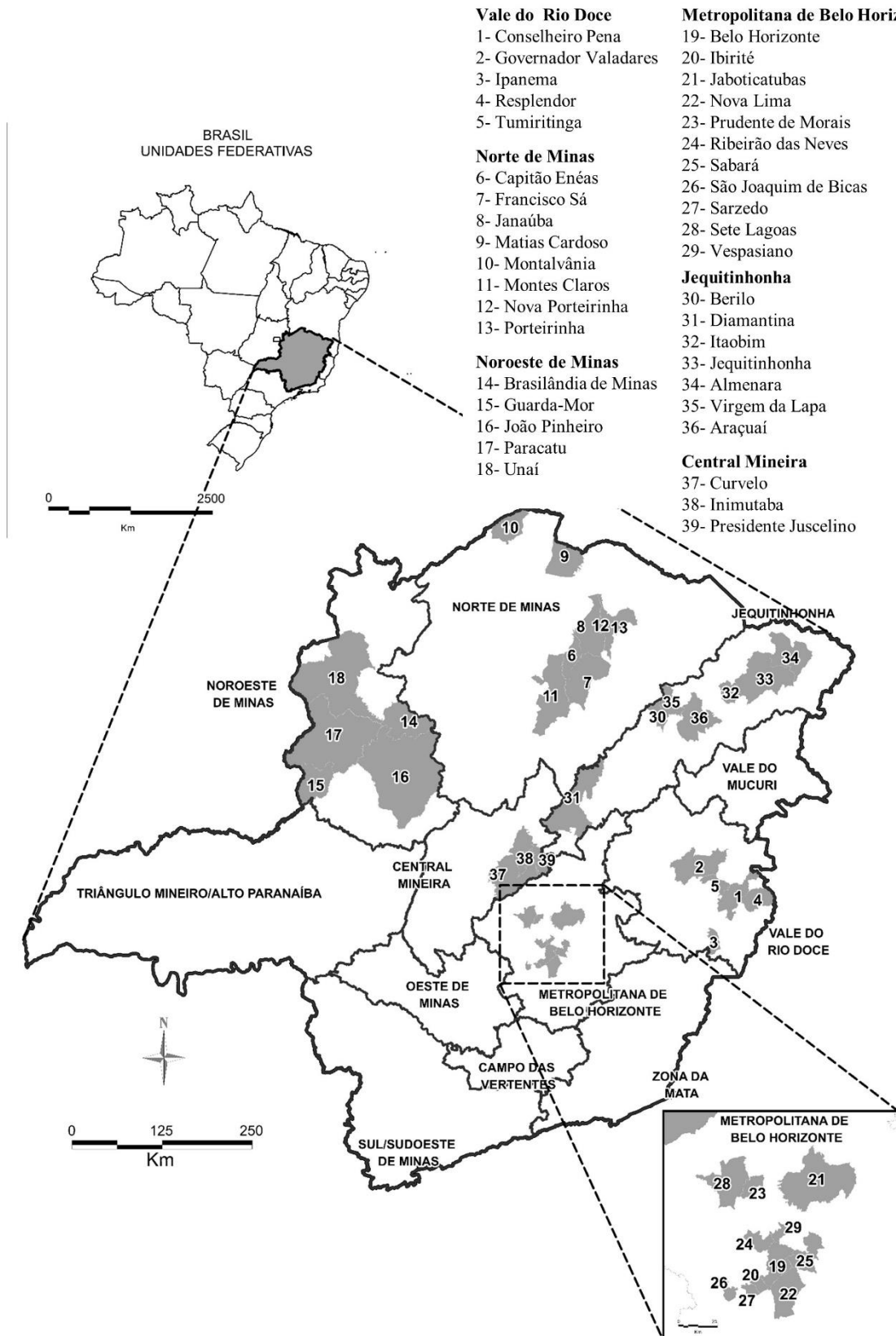
Mesorregião	Média Popacional* ±dp	População (Mín-Máx)**	Número de municípios por mesorregião	Municípios com caso de LV n (%)	Número de casos de LV	Número de óbitos por LV
Campo das Vertentes	15176 ±26317	(2162-124253)	36	6 (16,7%)	9	2
Central Mineira	13518 ±16115	(863-73200)	30	18 (60,0%)	192	23
Jequitinhonha	13693 ±10299	(2979-45094)	51	35 (68,6%)	335	28
Metropolitana de Belo Horizonte	59154 ±241504	(1628-2378246)	105	65 (61,9%)	2880	313
Noroeste de Minas	18829 ±22954	(3276-83008)	19	13 (68,4%)	643	42
Norte de Minas	17887 ±37964	(2931-349098)	89	62 (69,7%)	1192	80
Oeste de Minas	21062 ±33872	(1444-207352)	44	14 (31,8%)	57	8
Sul/Sudoeste de Minas	16593 ±23191	(1716-150594)	146	13 (8,9%)	18	4
Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba	31574 ±81476	(1425-592800)	66	17 (25,8%)	46	4
Vale do Mucuri	16495 ±25683	(2798-130453)	23	4 (17,4%)	13	2
Vale do Rio Doce	15679 ±36122	(2386-259549)	102	27 (26,5%)	369	47
Zona da Mata	15178 ±44565	(1674-506610)	142	16 (11,3%)	24	0
<b>TOTAL</b>	<b>22718±93564</b>	<b>(863-2378246)</b>	<b>853</b>	<b>290 (34,0%)</b>	<b>5778</b>	<b>553</b>

dp: Desvio padrão

\*Média da população por mesorregião, entre o período de 2002 até 2013. Levou-se em consideração todos os municípios que compõem a mesorregião.

\*\* População mínima e máxima por município, entre todos os municípios que compõem cada mesorregião

Abaixo (Figura 12) é possível visualizar e localizar as 12 mesorregiões que compõem o estado de Minas Gerais. Em cinza estão destacados os municípios que foram mencionados neste trabalho, por serem mais representativos em relação as taxas de incidência, mortalidade ou letalidade por LV.



**Figura 12:** Mesorregiões de Minas Gerais

\*Em cinza, municípios que foram citados neste trabalho.

### 3.2.2 Taxa de incidência

#### a. Distribuição espacial - Mapas temáticos de taxas de incidência bruta e suavizada acumuladas de LV

A partir da visualização dos mapas temáticos das taxas de incidência bruta acumulada (Figura 13) e suavizada (Figura 14), por município das doze mesorregiões de Minas Gerais, observa-se a variação das taxas de incidência no decorrer da série cronológica de 2002 a 2013. O mesmo pode ser observado na Tabela 12, por mesorregião.

**Tabela 12:** Número de casos e taxa de incidência por 100.000 habitantes da LV em cada mesorregião de Minas Gerais, 2002-2013

MESORREGIÃO	2002-2004		2005-2007		2008-2010		2011-2013	
	Casos	Taxa de incidência	Casos	Taxa de incidência	Casos	Taxa de incidência	Casos	Taxa de incidência
Campo das Vertentes	1	0,2	1	0,2	4	0,7	3	0,5
Central Mineira	46	11,8	54	13,3	49	11,8	43	10,3
Jequitinhonha	73	10,7	92	13,3	59	8,2	111	15,8
Metropolitana de Belo Horizonte	655	11,1	777	12,3	909	14,0	539	8,5
Noroeste de Minas	94	27,4	241	67,7	192	52,4	116	31,2
Norte de Minas	458	29,9	290	18,2	267	16,2	177	10,9
Oeste de Minas	9	1,0	6	0,7	22	2,3	20	2,1
Sul/Sudoeste de Minas	8	0,3	5	0,2	4	0,2	1	0,0
Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba	6	0,3	7	0,3	18	0,8	15	0,7
Vale do Mucuri	1	0,3	3	0,8	4	1,0	5	1,3
Vale do Rio Doce	17	1,1	16	1,0	166	10,1	170	10,4
Zona da Mata	5	0,2	5	0,2	7	0,3	7	0,3

Foi observado que maiores taxas de incidências se concentram nas mesorregiões localizadas ao norte do estado de Minas Gerais (Noroeste de Minas, Norte de Minas e Jequitinhonha), na região leste (Vale do Rio Doce) e no centro do estado (Central Mineira e Metropolitana de Belo Horizonte) durante todo o período analisado.

Nos três primeiros triênios analisados, as mesorregiões Noroeste de Minas e Norte de Minas foram aquelas que apresentaram áreas com as mais altas taxas de incidência acumuladas. Já no último triênio verifica-se que, em ambas as mesorregiões, estas taxas diminuíram de maneira discreta. A mesorregião Noroeste de Minas, no segundo triênio apresentou taxa de incidência de 67,7/100000 hab., a maior taxa de todo o período estudado, entre todas as mesorregiões. Durante o período, esta mesorregião apresentou aumento elevado nas taxas de incidência do primeiro para o segundo triênio

e redução nos dois últimos triênios, entretanto, continuou sendo a mesorregião com a maior taxa do Estado (31,2/100000 hab.) no último triênio.

Um dos principais municípios da mesorregião Noroeste de Minas, que apresentou elevadas taxas de incidência durante todo o período, foi Paracatu (em torno de 60/100.000 hab.). Nos locais onde já apresentavam casos de LV entre 2002 e 2004 (Unai e Brasilândia de Minas), é possível observar nos mapas que, ao longo do período, houve aumento nas taxas de incidência de LV. Além disso, surgiram novos casos em outros municípios (João Pinheiro, Guarda Mor entre outros), demonstrando expansão da doença na mesorregião (Figura 13), o que é mais facilmente visualizado no mapa de incidência suavizada (Figura 14). Entretanto, no último intervalo de tempo (2011-2013), foi observado pequena redução no número de municípios que apresentaram casos incidentes de LV (Figura 13 e 14).

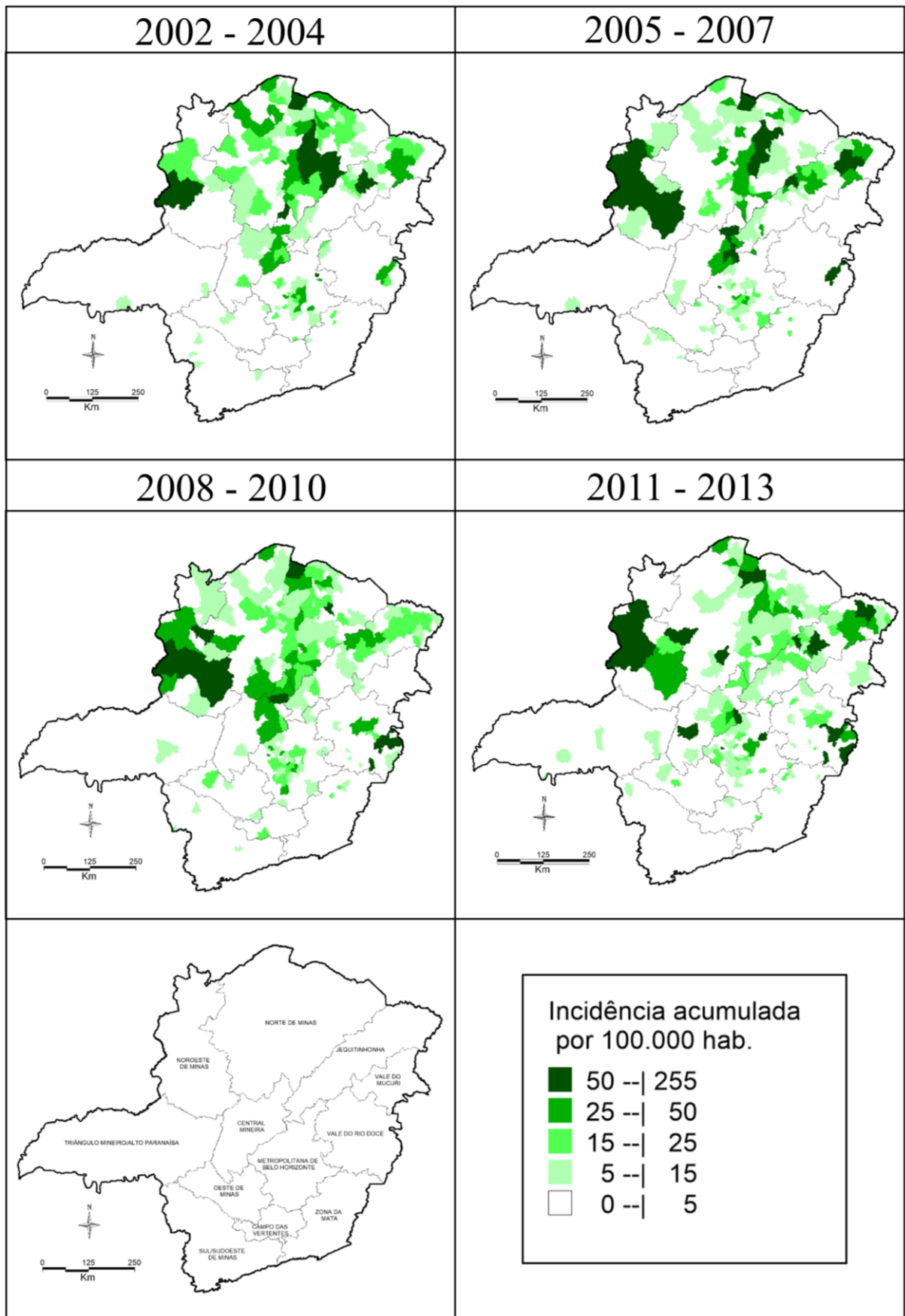
A mesorregião Norte de Minas apresentou elevado número de municípios com casos incidentes (17 municípios), durante os quatro triênios avaliados, dentre eles destacam-se Montes Claros, Porteirinha, Matias Cardoso, Janaúba, Capitão Enéas, Montalvânia, Francisco Sá e Nova Porteirinha, por apresentarem taxas de incidência mais alta em relação aos demais. Nas Figuras 13 e 14, pode-se observar redução na taxa de incidência de LV nos municípios desta mesorregião ao longo dos triênios avaliados. Esta variação foi de 29,9/100000 hab. para 10,9/100000 hab., do primeiro para o último triênio, sendo que, entre o primeiro e segundo período, esta mesorregião foi a que teve a maior redução da incidência. De uma maneira geral, estas reduções podem ser visualizadas mais facilmente com os mapas de incidência suavizada (Figura 14).

A mesorregião Vale do Rio Doce teve o maior aumento nas taxas de incidência no decorrer da série cronológica, a qual se manteve praticamente estável nos dois primeiros triênios analisados: 1,1 e 1,0/100000 habitantes, aumentando consideravelmente nos dois últimos períodos: 10,1 e 10,4. Com este aumento foi observada uma expansão da doença do leste para o centro na mesorregião, destacando-se os municípios Governador Valadares, Conselheiro Pena, Ipanema, Resplendor, Tumiritinga, dentre outros (Figura 13 e 14).

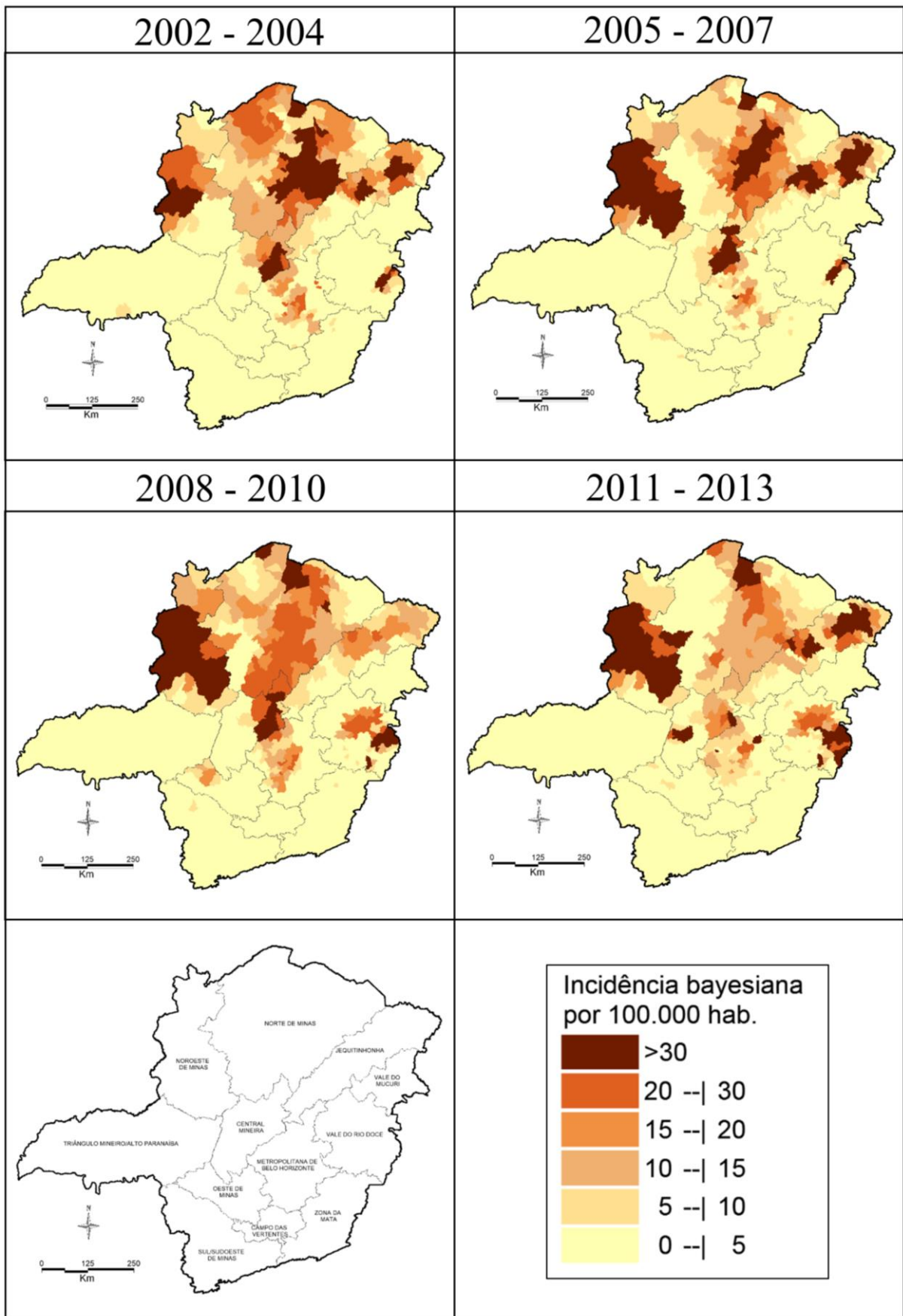
Já nas mesorregiões Central Mineira e Metropolitana de Belo Horizonte, foram observadas oscilações discretas nas taxas de incidência, com aumentos e reduções ao longo do período. Ambas as mesorregiões apresentaram redução nas taxas finais da incidência (10,3 e 8,5/100000 hab., respectivamente) em relação às iniciais (11,8 e 11,1/ 100000 hab.). Nestas mesorregiões destacam-se os municípios que puderam ser visualizados nos mapas (incidência maior que 5/100000 hab.) durante os quatro triênios: Curvelo, Presidente Juscelino e Inimutaba (Central Mineira); Belo Horizonte, Ribeirão das Neves, Sabará, Ibitité, Prudente de Moraes, Vespasiano, Jaboticatubas, Sarzedo, Sete Lagoas, São Joaquim de Bicas e Nova Lima (Metropolitana de Belo Horizonte).

Na mesorregião do Jequitinhonha, também houve oscilações discretas nos valores das taxas de incidência no decorrer do tempo. Diante disso, este aumento é pouco notado nos mapas, muitas vezes são municípios distintos que apresentaram casos de LV em diferentes tempos (Figura 13 e 14). Apenas sete municípios (Berilo, Araçuaí, Jequitinhonha, Almenara, Itaobim, Diamantina e Virgem da Lapa) destacaram-se nos mapas, com coloração mais intensa, durante todos os intervalos de tempo avaliados no trabalho. No período final (2011-2013) a taxa de incidência aumentou (15,8/100000 hab.) quando comparada aos períodos iniciais (10,7; 13,3 e 11,8/100000 hab.).

As demais mesorregiões (Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Vale do Mucuri e Zona da Mata) apresentaram pequeno número de casos de LV e por consequência disso, valores baixos nas taxas de incidência durante todo o estudo (Figura 13 e 14). Estas mesorregiões foram pouco representativas, bem como suas mudanças no tempo com relação a LV.



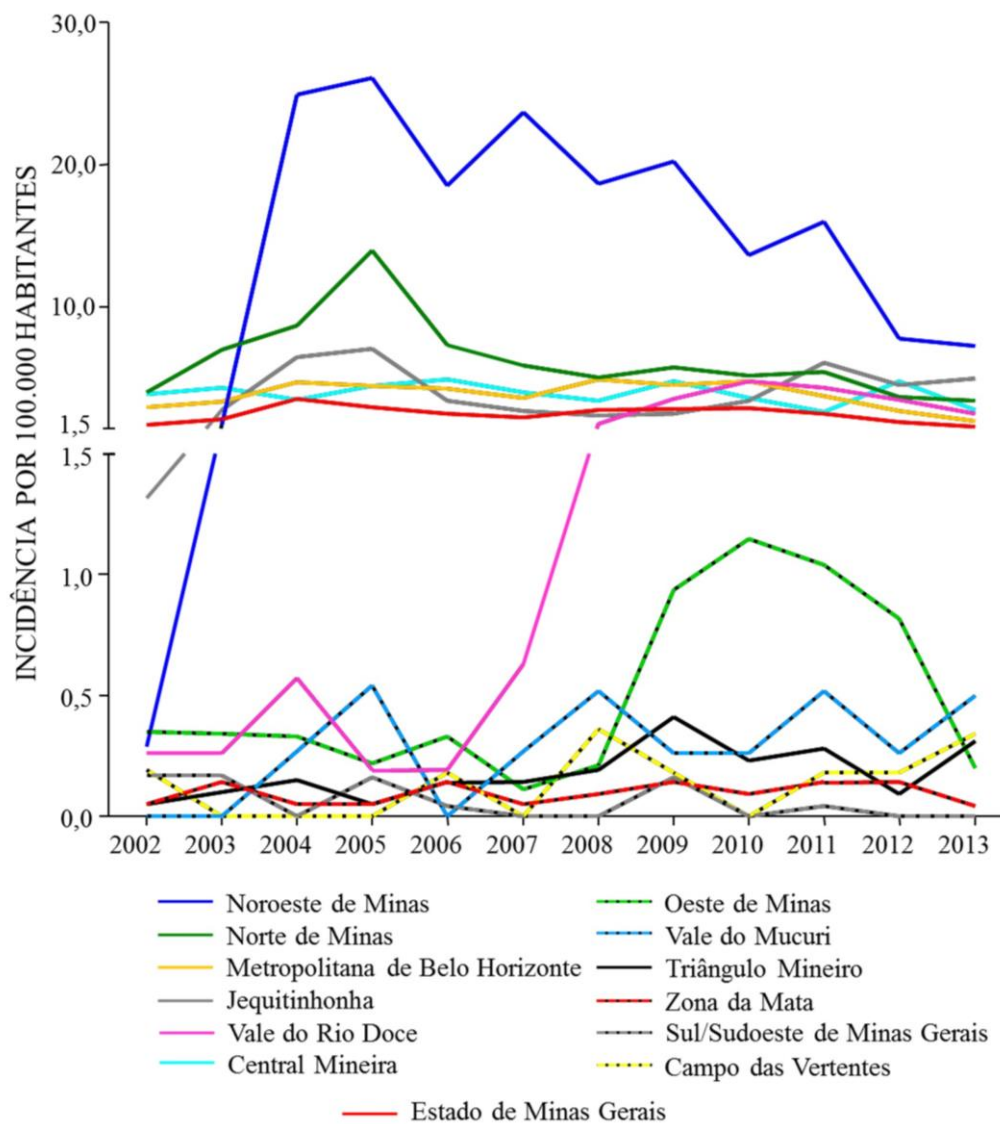
**Figura 13:** Mapas temáticos de incidência bruta acumulada dos casos de LV, Minas Gerais, 2002-2013.



**Figura 14:** Mapas temáticos de incidência suavizada dos casos de LV, Minas Gerais, 2002-2013.

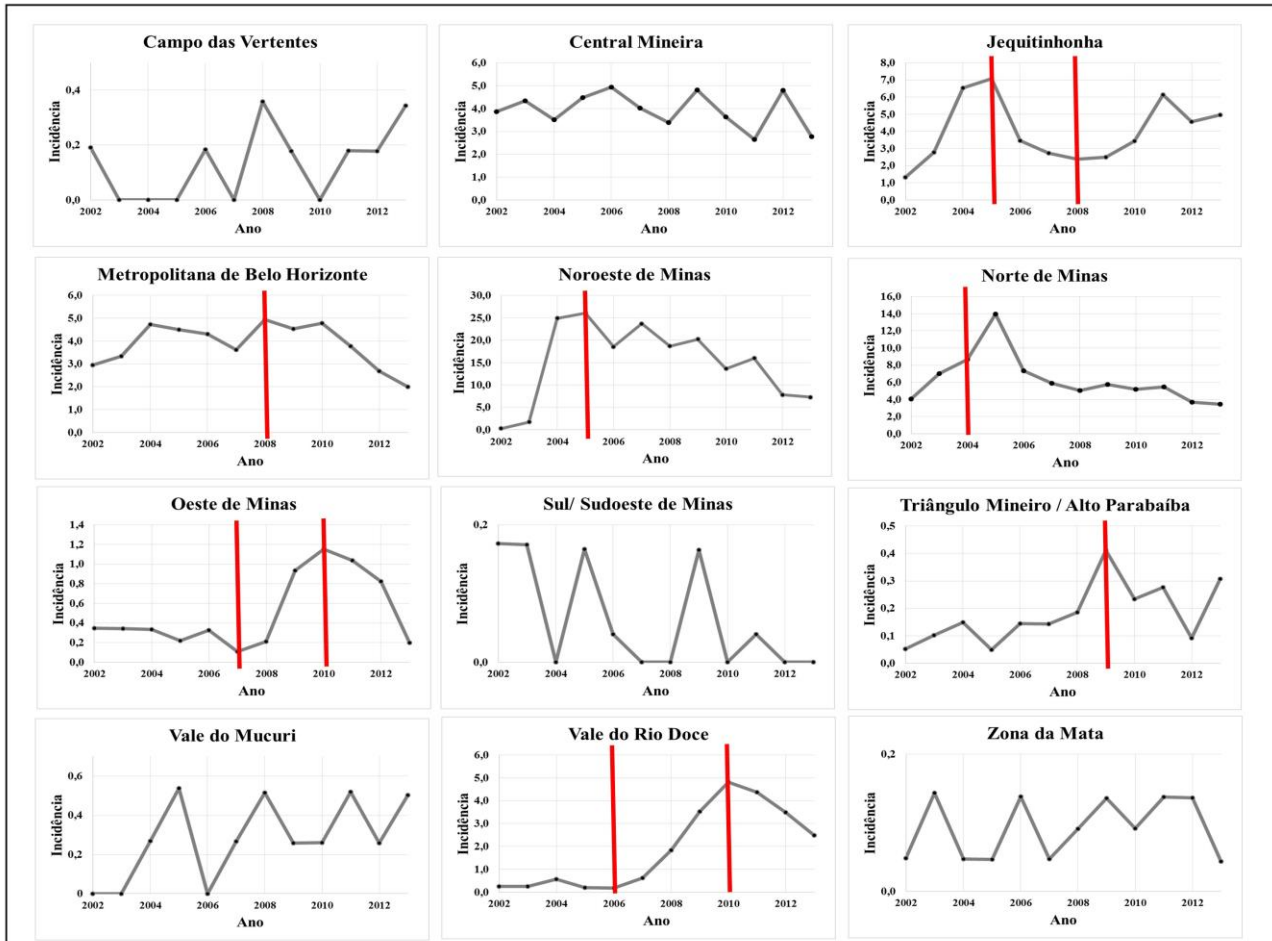
**b. Modelo Linear Generalizado (Regressão de Poisson)**

A Figura 15 mostra as taxas de incidência bruta da LV em cada mesorregião no período de 2002 até 2013. Estas taxas oscilaram ao longo deste tempo e variaram entre as diferentes mesorregiões. Algumas mesorregiões atingiram valores elevados nas taxas de incidência, variando de 0 a 26/100000 hab., sendo estas: Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce. Em contrapartida, outras mesorregiões apresentaram valores baixos nas taxas, atingindo até no máximo 1,2/100000 hab. (Campos das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Vale do Mucuri e Zona da Mata) (Figura 15). O Estado de Minas Gerais apresentou taxas de incidência variando de 1,6 a 3,5/100000 hab.



**Figura 15:** Taxa de incidência da LV nas mesorregiões de Minas Gerais, 2002-2013

Por meio de análise visual dos gráficos da Figura 16 foram escolhidos os períodos utilizados no modelo de Poisson. Para cada uma das mesorregiões, foram escolhidos intervalos de tempo diferentes para a Regressão de Poisson, considerando-se intervalos de aumento ou redução das taxas de incidência por mesorregião. Os resultados do ajuste do modelo podem ser visualizados na Tabela 13.



**Figura 16:** Taxa de incidência da LV em cada mesorregião de Minas Gerais, 2002-2013.

\*Em vermelho o ponto de corte utilizado para os períodos analisados no MLG.

**Tabela 13:** Modelo de Poisson, mesorregiões do estado de Minas Gerais, variação do número médio de casos de LV por ano, 2002-2013

Mesorregião	Período	Coefficiente ( $\beta$ )	Exponencial de $\beta$ IC95%	%*	p
Campo das Vertentes	2002-2013	0,13	1,14 (0,93; 1,40)		0,197
Central Mineira	2002-2013	0,01	0,98 (0,94; 1,02)		0,395
Jequitinhonha	2002-2005	0,51	1,66 (1,39; 1,98)	66	0,000**
	2005-2008	-0,39	0,68 (0,56; 0,80)	-32	0,000**
	2008-2013	0,16	1,17 (1,07; 1,28)	17	0,001**
Metropolitana de Belo Horizonte	2002-2008	0,05	1,05 (1,03; 1,08)	5	0,000**
	2008-2013	-0,16	0,85 (0,82; 0,88)	-15	0,000**
Noroeste de Minas	2002-2005	0,92	2,52 (2,11; 3,00)	152	0,000**
	2005-2013	-0,12	0,88 (0,85; 0,91)	-12	0,000**
Norte de Minas	2002-2004	0,36	1,43 (1,27; 1,61)	43	0,000**
	2004-2013	-0,13	0,87 (0,85; 0,89)	-13	0,000**
Oeste de Minas	2002-2007	-0,14	0,87 (0,64; 1,17)		0,357
	2007-2010	0,73	2,08 (1,32; 3,26)	108	0,002**
	2010-2013	-0,41	0,66 (0,48; 0,93)	-34	0,017**
Sul/Sudoeste de Minas	2002-2013	-0,22	0,79 (0,68; 0,94)	-21	0,005**
Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba	2002-2009	0,25	1,28 (1,06; 1,55)	28	0,009**
	2009-2013	-0,13	0,88 (0,68; 1,14)		0,324
Vale do Mucuri	2002-2013	0,12	1,13 (0,95; 1,33)		0,162
	2002-2006	-0,07	0,93 (0,70; 1,24)		0,628
Vale do Rio Doce	2006-2010	0,64	1,90 (1,67; 2,17)	90	0,000**
	2010-2013	-0,21	0,81 (0,72; 0,91)	-19	0,000**
Zona da Mata	2002-2013	0,03	1,03 (0,92; 1,16)		0,629

\* Variação percentual anual do número médio de casos de LV, isto é,  $[\exp(\beta) - 1] * 100\%$

\*\*Valores significativo de p ( $\alpha = 0,05$ ).

Nas mesorregiões Campos das Vertentes, Central Mineira, Sul/Sudoeste de Minas, Vale do Mucuri e Zona da Mata, foi escolhido um único período de análise (2002 até 2013), pois devida à instabilidade no número de casos observados na análise da série temporal (Figuras 15 e 16), não foi possível observar tendência de crescimento ou redução do número médio de casos de LV. Com exceção da mesorregião Sul/Sudoeste de Minas, os resultados da regressão de Poisson corroboraram com a análise do gráfico, já que os resultados do modelo não foram significativos. Foi possível observar que a variação da média do número de casos de LV a cada ano da série temporal esteve relativamente estável durante o período, nestas mesorregiões (Tabela 13).

Na Mesorregião Sul/Sudoeste de Minas o coeficiente de inclinação ( $\beta$ ) foi de -0,22, que significa redução do número médio de casos entre o início e o fim do período, mesmo com as flutuações observadas na série temporal visualizadas nos gráficos (Figuras 15 e 16).

As mesorregiões Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas e Norte de Minas apresentaram resultados semelhantes. Foi possível observar crescimento do número médio de casos por ano (5%, 152% e 43%, respectivamente) nos períodos iniciais e redução (-15%, -12% e -13%) nos últimos períodos. Destaca-se a mesorregião Noroeste de Minas, que apresentou aumento elevado entre os anos de 2002 a 2005 (152%).

Os intervalos de tempo analisados nas mesorregiões Oeste de Minas e Vale do Rio Doce foram divididos em três períodos. Nos primeiros períodos não foi possível estabelecer aumento ou redução significativa no número médio de casos por ano. Nos intervalos intermediários, os coeficientes foram positivos, o que demonstram um crescimento do número médio de casos nas mesorregiões Oeste de Minas e Vale do Rio Doce (108 e 90% respectivamente). Diferentemente, nos períodos finais, os coeficientes dos modelos demonstraram redução de 34% (Oeste de Minas) e 19% (Vale do Rio Doce) no número médio de casos de um ano para outro.

Com relação ao Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, os períodos escolhidos foram: de 2002 a 2009 e 2009 a 2013. No período de 2002 a 2009, o coeficiente de inclinação do modelo (0,25) foi positivo, com crescimento do número médio de casos de LV de aproximadamente 28% de um ano para o outro. De 2009 a 2013 não houve variação significativa. Assim não foi possível estabelecer uma relação de crescimento ou redução significativa no número médio de casos de um ano para o outro, concluindo-se que o número médio de casos manteve-se relativamente constante neste período.

No Jequitinhonha, foram escolhidos três períodos para análise: 2002 a 2005, 2005 a 2008 e 2008 a 2013. No intervalo de 2002 a 2005, o coeficiente do modelo foi 0,51, demonstrando um aumento no número médio de casos de aproximadamente 66%, de um ano para o outro. Em contrapartida, no período de 2005 a 2008, o coeficiente foi negativo (-0,39), que demonstra redução do número médio de casos de 32%. No período final (2008 a 2013) esta mesorregião foi a única que apresentou coeficiente positivo (0,15) com número médio de casos aumentando 17% de um ano para o outro.

### **3.2.3 Taxas de mortalidade e letalidade**

A partir da visualização dos mapas temáticos das taxas de mortalidade (Figura 17) e letalidade (Figura 18), por município das doze mesorregiões de Minas Gerais, observa-se a variação dessas taxas no decorrer da série cronológica de 2002 a 2013. O mesmo pode ser observado na Tabela 14 e 15, por mesorregião.

Nos mapas temáticos das taxas de mortalidade (Figura 17), pode-se notar durante o período estudado que taxas mais altas se concentram em 6 mesorregiões do estado de Minas Gerais, sendo: nas mesorregiões localizadas ao norte do estado de Minas Gerais (Noroeste de Minas, Norte de Minas e Jequitinhonha), na região leste (Vale do Rio Doce) e no centro do estado (Central Mineira e Metropolitana de Belo Horizonte). Esses resultados demonstram que as taxas de mortalidade seguiram as mesmas tendências dos mapas de incidência analisados anteriormente.

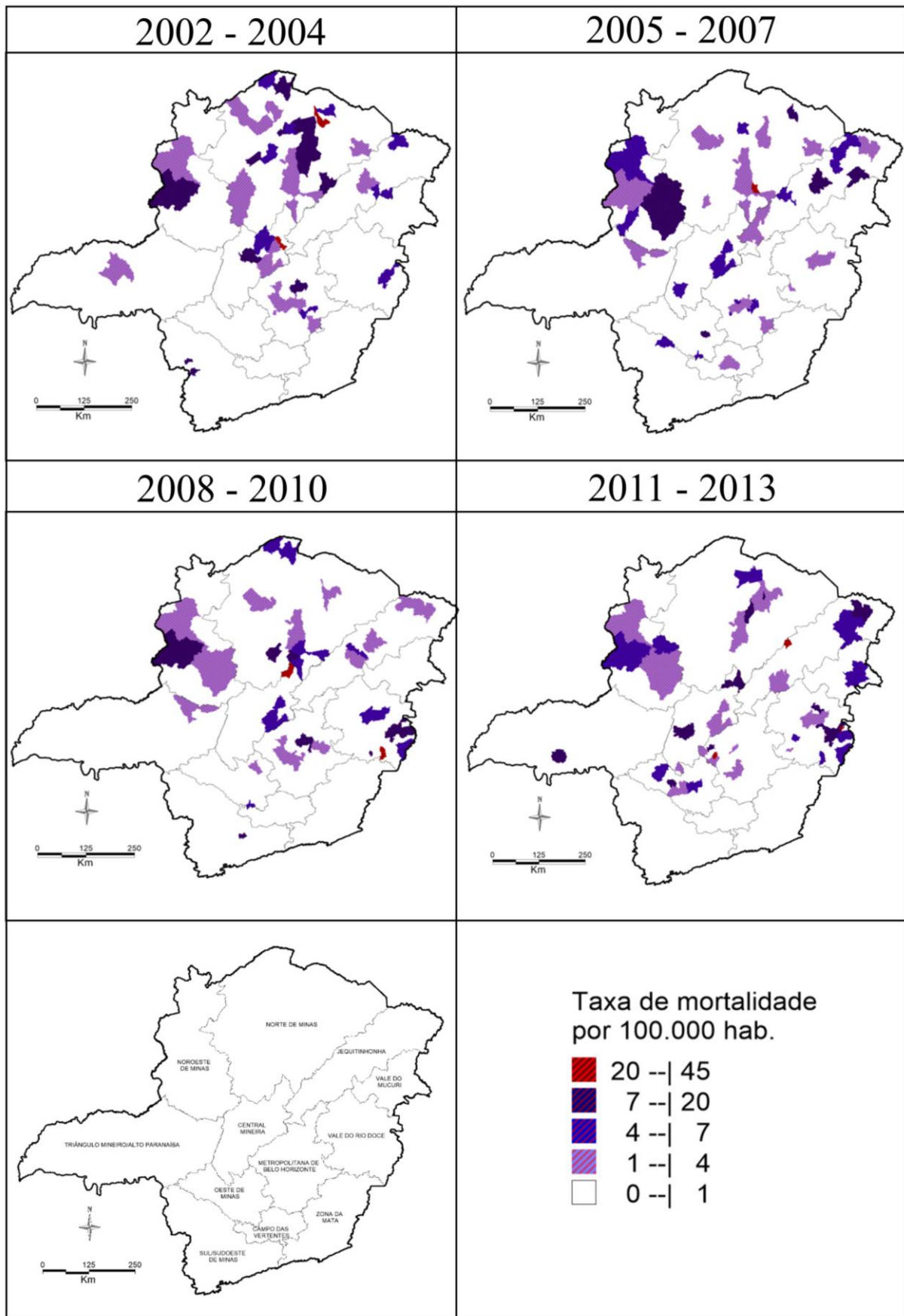
Dentre estas seis mesorregiões destacam-se a Vale do Rio Doce e Norte de Minas. A primeira por apresentar um aumento considerável na taxa de mortalidade nos dois últimos triênios analisados (1,5 e 1,2/100.000 habitantes respectivamente) quando comparados com os dois primeiros triênios, nos quais as taxas mantiveram-se estáveis (0,1/100.000 habitantes) e a segunda por apresentar comportamento contrário, ou seja, redução da taxa de mortalidade. Assim, na mesorregião Norte de Minas observou-se que esta taxa diminuiu mais consideravelmente do primeiro triênio (2,2/ 100.000 habitantes) para o segundo (1,3/100.000 habitantes), e continuou diminuindo no terceiro triênio analisado (0,8/100.000 habitantes), mantendo-se praticamente estável no último período (0,9/100.000 habitantes). As outras quatro mesorregiões (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte e Noroeste de Minas) tiveram oscilações discretas nas taxas de mortalidade durante a série cronológica analisada, e não apresentaram tendência única de aumento ou diminuição no decorrer do tempo.

Em todas estas seis mesorregiões citadas anteriormente, foi possível notar que foram municípios distintos que apresentaram óbitos por LV, demonstrados pela taxa de mortalidade nos mapas, nos diferentes triênios analisados. Assim, apenas cinco municípios destacaram-se e puderam ser visualizados coloridos nos mapas (mortalidade superior a 1/100.000 habitantes) em todos os períodos analisados, sendo eles: Curvelo (Central Mineira); Belo Horizonte (Metropolitana de Belo Horizonte); Montes Claros (Norte de Minas); Unaí e Paracatu (Noroeste de Minas).

As outras seis mesorregiões (Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Vale do Mucuri e Zona da Mata) apresentaram poucos casos de LV que evoluíram para óbito e assim mantiveram-se com baixas taxas de mortalidade. Dessa forma foram consideradas menos representativas com relação a mortalidade por LV, bem como as variações dessas taxas entre os períodos analisados.

**Tabela 14:** Número de óbitos e taxas de mortalidade por 100.000 habitantes da leishmaniose visceral nas mesorregiões de Minas Gerais

MESORREGIÃO	2002-2004		2005-2007		2008-2010		2011-2013	
	Óbitos	Taxa de mortalidade	Óbitos	Taxa de mortalidade	Óbitos	Taxa de mortalidade	Óbitos	Taxa de mortalidade
Campo das Vertentes	0	0,0	1	0,2	0	0,0	1	0,2
Central Mineira	5	1,3	5	1,2	6	1,4	7	1,7
Jequitinhonha	3	0,4	13	1,9	5	0,7	7	1,0
Metropolitana de Belo Horizonte	80	1,4	71	1,1	110	1,7	52	0,8
Noroeste de Minas	9	2,6	13	3,7	11	3,0	9	2,4
Norte de Minas	33	2,2	20	1,3	13	0,8	14	0,9
Oeste de Minas	0	0,0	2	0,2	2	0,2	4	0,4
Sul/Sudoeste de Minas	2	0,1	1	0,0	1	0,0	0	0,0
Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba	1	0,1	1	0,0	1	0,0	1	0,0
Vale do Mucuri	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,5
Vale do Rio Doce	1	0,1	2	0,1	25	1,5	19	1,2
Zona da Mata	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0



**Figura 17:** Mapas temáticos de taxas de mortalidade por período de tempo, Minas Gerais, 2002-2013.

A taxa de letalidade expressa a gravidade de uma doença, é medida entre o número óbitos de determinada doença e o número total de doentes acometidos por essa doença, em um determinado período de tempo, e é expressa em porcentagem. Assim, quando em alguma localidade acontece poucos números de casos e um deles vai a óbito a taxa aumenta muito e a interpretação desse resultado pode superestimar a gravidade da doença. Neste contexto, optou-se por levar em consideração os resultados das mesorregiões que apresentaram número mais representativo (maior) no número de casos e óbitos por LV. Dessa forma, foram considerados os resultados das seis mesorregiões que já foram mencionadas anteriormente na análise dos mapas de incidência e mortalidade (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) e o resultado da mesorregião do Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba.

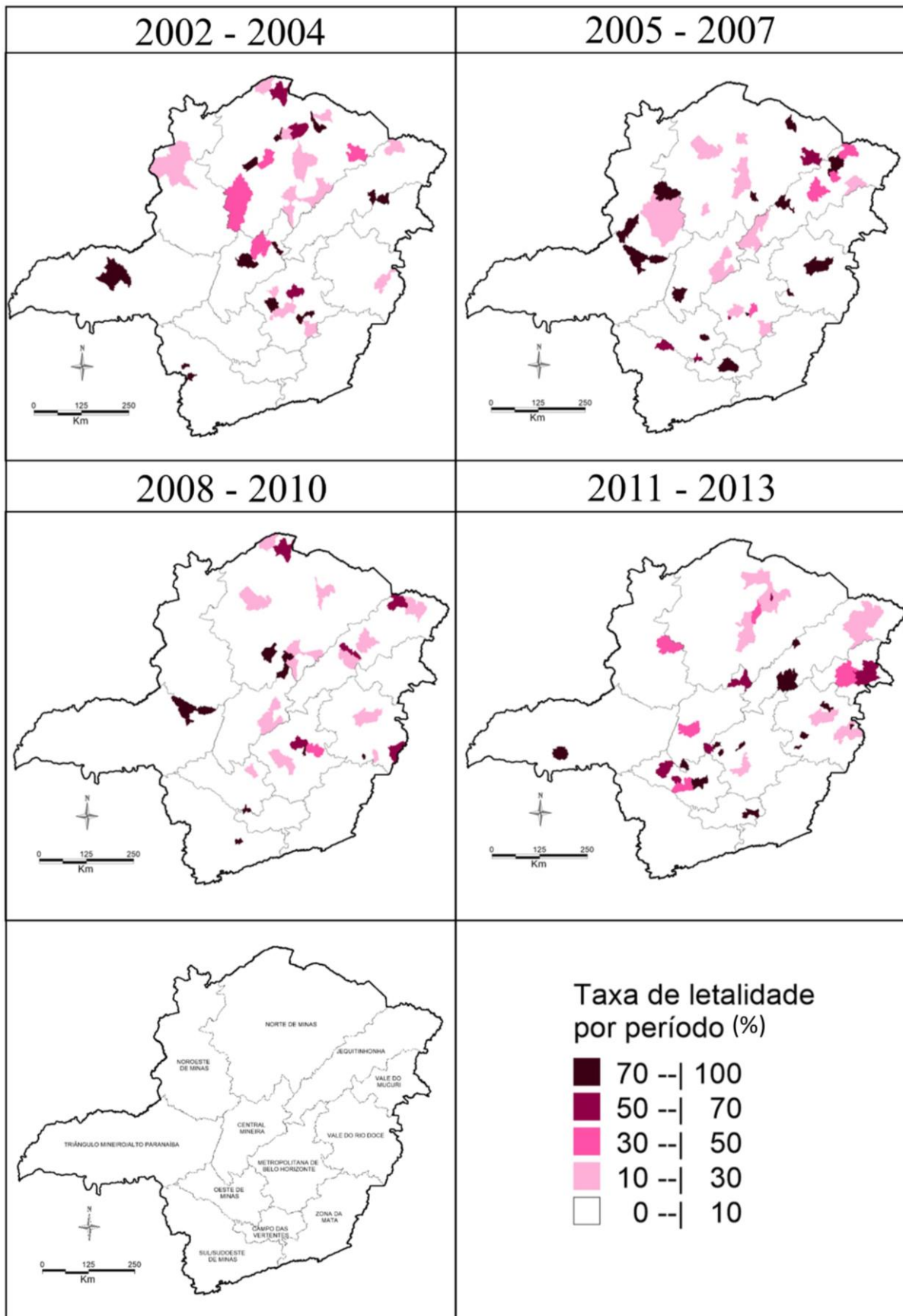
Entre essas sete mesorregiões, pode-se notar que as taxas de letalidade mantiveram-se com valores mais altos durante a série cronológica nas mesorregiões Central Mineira, Vale do Rio Doce e Metropolitana de Belo Horizonte e Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba. A letalidade aumentou mais consideravelmente na mesorregião do Vale do Rio Doce, principalmente quando se compara a taxa do período inicial (5,9%) com a do período final (11,2%). Pode-se perceber que esta taxa diminuiu mais consideravelmente na mesorregião do Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba dos dois primeiros triênios para os dois últimos períodos analisados. As demais mesorregiões sofreram oscilações discretas na taxa de letalidade durante o período, e não apresentaram tendência de aumento ou redução.

Com relação aos municípios que compõem as mesorregiões, o único que pode ser visualizado nos mapas temáticos de letalidade em todos os períodos, por apresentar taxa de letalidade maior que 10%, foi Belo Horizonte, situada na mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte. Os outros municípios aparecem nos mapas em períodos espaçados.

As outras cinco mesorregiões (Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Vale do Mucuri e Zona da Mata) apresentaram poucos casos e óbitos por LV, dessa forma foram consideradas menos representativas com relação a letalidade por LV, bem como as variações dessas taxas entre os períodos analisados.

**Tabela 15:** Taxas de letalidade de leishmaniose visceral nas mesorregiões de Minas Gerais.

MESORREGIÃO	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2011-2013
	Taxa de letalidade (%)	Taxa de letalidade (%)	Taxa de letalidade (%)	Taxa de letalidade (%)
Campo das Vertentes	0,0	100,0	0,0	33,3
Central Mineira	10,9	9,3	12,2	16,3
Jequitinhonha	4,1	14,1	8,5	6,3
Metropolitana de Belo Horizonte	12,2	9,1	12,1	9,6
Noroeste de Minas	9,6	5,4	5,7	7,8
Norte de Minas	7,2	6,9	4,9	7,9
Oeste de Minas	0,0	33,3	9,1	20,0
Sul/Sudoeste de Minas	25,0	20,0	25,0	0,0
Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba	16,7	14,3	5,6	6,7
Vale do Mucuri	0,0	0,0	0,0	40,0
Vale do Rio Doce	5,9	12,5	15,1	11,2
Zona da Mata	0,0	0,0	0,0	0,0



**Figura 18:** Mapas temáticos de taxas de letalidade por período de tempo, Minas Gerais, 2002-2013

### 3.3 Resultados da regressão logística (Univariada e Multivariada)

#### 3.3.1 Regressão logística univariada

Os resultados da análise de regressão logística univariada, para a variável resposta “óbito por LV (sim ou não)”, estão apresentados na Tabela 16, a seguir. Foram demonstradas apenas variáveis com p-valor < 0,10 ou aquelas consideradas importantes para o paciente evoluir para óbito por LV, de acordo com a literatura. Essas variáveis foram selecionadas para compor o modelo inicial (cheio) da análise de regressão logística multivariada.

**Tabela 16:** Variáveis analisadas segundo o óbito por leishmaniose visceral (sim x não), Minas Gerais, 2002-2013 (Regressão Logística Univariada)

Variáveis	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC(95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	N	%			
<b>Sexo<sup>1</sup> (n=5318)</b>							
Feminino	1842	38,66	189	34,18	1,0	---	
Masculino	2923	61,34	364	65,82	1,2	1,01-1,46	0,04
<b>Idade contínua<sup>1</sup> (n=5319)</b>							
Média (DP)	21,47 (20,76)		42,51 (24,24)		1,0	1,0-1,0	0,00
Mediana (IQR)	13,82 (3,32;36,71)		43,69 (26,09;61,08)				
<b>Idade categorizada<sup>1</sup> (n=5319)</b>							
≤ 1	304	6,38	28	5,06	3,0	1,88 - 4,81	0,00
> 1 e ≤ 10	1864	39,11	57	10,31	1,0	---	---
> 10 e ≤ 20	512	10,74	28	5,06	1,8	1,12 - 2,84	0,01
> 20 e ≤ 40	1055	22,14	114	20,61	3,5	2,54 - 4,89	0,00
> 40 e ≤ 60	752	15,78	181	32,73	7,9	5,77- 10,74	0,00
≥ 60	279	5,85	145	26,22	17,0	12,20 - 23,66	0,00
<b>Manifestações Clínicas</b>							
Febre <sup>1</sup> (n=5250)	4449/ 4706	94,54	518/544	95,22	1,1	0,76 - 1,74	0,50
Esplenomegalia <sup>1</sup> (n=5104)	4016/4583	87,63	427/ 521	81,96	0,6	0,50 - 081	0,00
Fraqueza <sup>1</sup> (n=5088)	3709/4566	81,23	486/522	93,10	3,1	2,20 - 4,41	0,00
Tosse <sup>1</sup> (n=5113)	3556/4590	77,47	443/523	84,70	1,6	1,25 - 2,06	0,00
Edema <sup>3</sup> (n=2553)	455/2277	19,98	111/276	40,21	2,7	2,07- 3,49	0,00
Palidez <sup>3</sup> (n=2636)	1660/2358	70,40	213/278	76,62	1,4	1,02-1,84	0,03
Fenômeno hemorrágico <sup>3</sup> (n=2528)	263/2258	11,65	92/270	34,07	3,9	2,95 - 5,20	0,00
Icterícia <sup>3</sup> (n=2549)	406/2270	17,89	109/279	39,07	2,9	2,26 - 3,83	0,00
<b>Coinfecções</b>							
HIV <sup>1</sup> (n=3597)	171/3268	5,23	49/329	14,89	3,2	2,25 - 4,45	0,000
<b>Raça<sup>1</sup> (n=4003)</b>							
Parda (n=2111)	1916/3602	53,19	195/401	48,63	1,0	---	---
Branca (n=1082)	953/3602	26,46	129/401	32,17	1,3	1,05 - 1,68	0,02
Preta (n=738)	669/3602	18,57	69/401	17,21	1,0	0,75 - 1,35	0,93
Amarela + Indígena (n=72)	64/3602	1,78	8/401	2,00	1,2	0,58 - 2,59	0,59
<b>Tempo diagnóstico<sup>1</sup> (n= 5319)</b>							
< 60 dias (n=4163)	3755	78,79	408	73,78	1,0	---	---
> 60 dias (n=1156)	1011	21,21	145	26,53	1,3	1,07 - 1,61	0,01
<b>Fármaco- 1º escolha<sup>1</sup> (n=4784)</b>							
Ant. Pentavalente (n=3587)	3366	77,17	221	52,37	0,7	0,32 - 1,44	0,32

Anfo. B desoxicolato (n=724)	602	13,80	122	28,91	2,1	1,00 – 4,50	0,05
Anfo. B Lipossomal (n=369)	300	1,93	69	16,35	2,4	1,11 – 5,22	0,02
Pentamidina (n=12)	10	6,88	2	0,47	2,1	0,39 – 11,29	0,39
Outros fármacos (=92)	84	89,80	8	1,90	1,0	---	---

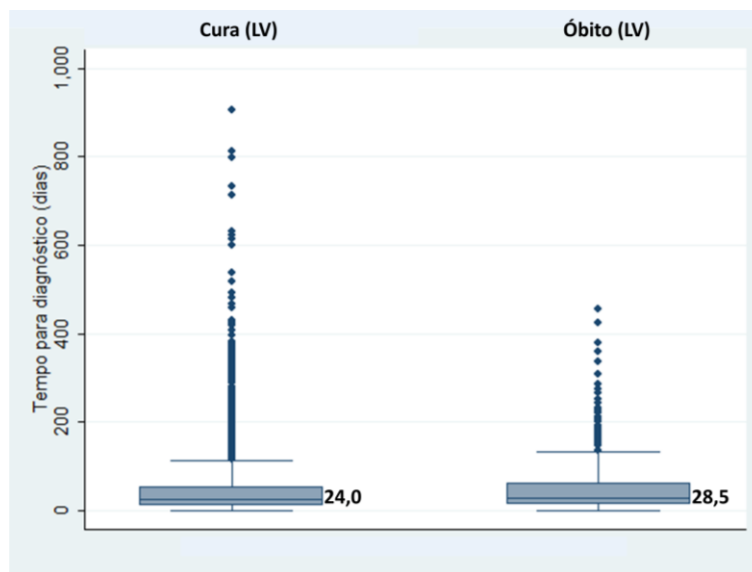
<sup>1</sup>Variável presente nos dois bancos de dados - SINAN Windows e SINAN Net (5319).

<sup>2</sup>Variável presente somente no banco SINAN Windows (n= 2328).

<sup>3</sup>Variável presente somente no banco SINAN Net (n= 2991).

--- Não se aplica dado numérico

A variável de tempo entre início de sintomas e diagnóstico (em dias) para leishmaniose visceral, não foi significativa, mas optou-se por demonstrá-la na figura abaixo (Figura 19). Pôde-se observar que o tempo para o diagnóstico é semelhante entre casos [média 45±66; mediana 24 (12;53)] e pacientes que evoluíram para a óbito [média 50±62; mediana 28,5(14;62)].



**Figura 19:** Tempo em dias para o diagnóstico de leishmaniose visceral (Cura e óbito) dos casos de Minas Gerais, 2002-2013.

\*Foram excluídos os tempos “0” (n= 362) e valores acima de 1000 dias (n=10).

### 3.3.2 Regressão Logística Multivariada

Foi possível verificar que o ajustamento dos modelos pela variável tempo de início de sintomas e diagnóstico praticamente não alterou os valores das *Odds Ratios*.

O primeiro modelo de regressão logística multivariado (Tabela 17) é referente as variáveis que estavam presentes nos dois bancos nas duas diferentes versões do SINAN, sendo assim, referente ao período de 2002 a 2013, onde o número de indivíduos que evoluíram para cura e óbito por LV foi de 5319, no total. Esta variável, evolução para cura ou óbito, teve 459 (7,9%) dados sem preenchimento (*missing*).

A variáveis associadas ao óbito de acordo com o modelo final foram: febre (OR=3,2; IC95% 1,7-6,2), fraqueza (OR=2,4; IC95% 1,4-4,0), coinfeção *Leishmania*-

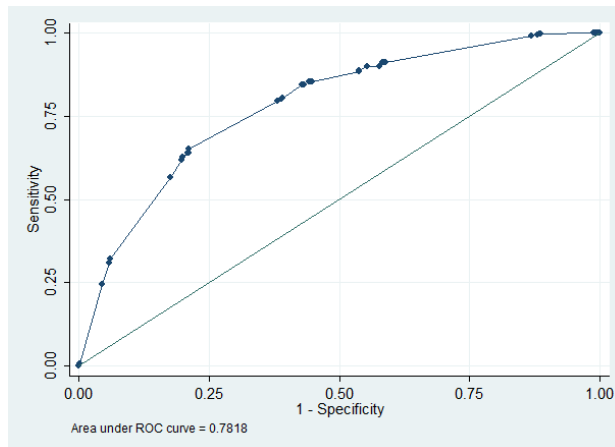
HIV (OR=2,3; IC95% 1,6-3,4), idade  $\leq 1$  ano (OR=3,1; IC 95% 1,5-6,3), idade  $> 10$  e  $\leq 20$  anos (OR=2,0; IC 95% 1,1-3,8), idade  $> 20$  e  $\leq 40$  anos (OR=3,7; IC 95% 2,3-5,9), idade  $> 40$  e  $\leq 60$  anos (OR=8,6; IC 95% 5,4-13,5) e idade  $> 60$  anos (OR=21,0; IC 95% 13,0-33,8) (Tabela 17). O gráfico (Figura 20) apresenta a curva ROC da avaliação pós-teste de adequação do modelo de regressão logística multivariado. Observa-se que a área da curva é 0,7818.

**Tabela 17:** Regressão logística multivariada (modelo 1): Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral, Minas Gerais, 2002-2013

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
<b>MODELO 1*</b>			
Febre	1,6 (0,8 – 1,7)	3,2 (1,7 - 6,2)	0,00
Fraqueza	3,1 (2,2-4,4)	2,4 (1,4 - 4,0)	0,00
Coinfecção <i>Leishmania</i> -HIV	3,1 (2,2-4,4)	2,3 (1,6 - 3,4)	0,00
Idade			0,00
$\leq 1$	3,0 (1,9-4,8)	3,1 (1,5 - 6,3)	0,00
$> 1$ e $\leq 10$	1,0	1,0	---
$> 10$ e $\leq 20$	1,8 (1,1-2,8)	2,0 (1,1 - 3,8)	0,03
$> 20$ e $\leq 40$	3,5 (2,5-4,9)	3,7 (2,3 - 5,9)	0,00
$> 40$ e $\leq 60$	7,8 (5,6 – 10,7)	8,6 (5,4 - 13,5)	0,00
$> 60$	17,0 (12,2-23,7)	21,0 (13,0 - 33,8)	0,00

\* Modelo 1 - Variáveis presentes nos dois bancos de dados (SINAN Windows e SINAN Net), n=5319.

\*\* Log likelihood = -890.05352 / número de observações = 3462 / Pseudo R<sup>2</sup>= 0,1510



**Figura 20:** Curva ROC do 1º modelo de regressão logística, variáveis presentes nos dois bancos.

O segundo modelo de regressão logística multivariado é referente as variáveis que estavam presentes apenas no segundo banco da versão Net do SINAN, sendo assim, referente ao período de 2007 a 2013, onde o número de indivíduos que evoluíram para

cura e óbito por LV foi de 2991, no total. Esta variável, evolução para cura ou óbito, teve 358 (10,6%) dados sem preenchimento (*missing*).

As características que ficaram no modelo final, ou seja, apresentaram-se significativas, ( $p < 0,05$ ) e com um intervalo de confiança de 95%, são: edema (OR=1,9; IC95% 1,3-2,9), fenômenos hemorrágicos (OR= 2,1; IC95% 1,4-3,3), icterícia (OR=2,0; IC95% 1,4-2,1), coinfeção *Leishmania*-HIV (OR=1,8; IC95% 1,0-3,1), idade > 20 e ≤ 40 anos (OR=5,7; IC 95% 2,6-12,8), idade > 40 e ≤ 60 anos (OR=8,8; IC 95% 4,0-19,2) e idade >60 (OR=28,4; IC 95% 13,0-62,1) (Tabela 18).

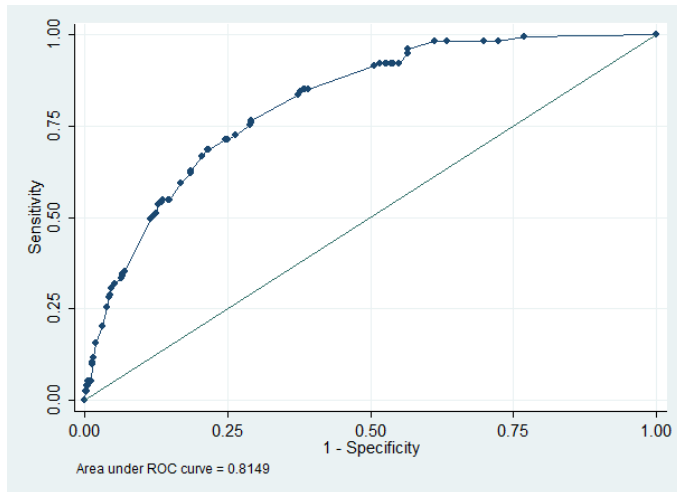
O gráfico (Figura 21) apresenta a curva ROC da avaliação pós-teste de adequação do modelo de regressão logística multivariado. Observa-se que a área da curva é 0,8149.

**Tabela 18:** Regressão logística multivariada (modelo 2): Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral, Minas Gerais, 2007-2013

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	P
<b>MODELO 2*</b>			
Edema	2,7 (2,1-3,5)	1,9 (1,3 - 2,9)	0,001
Fenômenos Hemorrágicos	3,9 (2,9-5,2)	2,1 (1,4 - 3,3)	0,001
Icterícia	2,9 (2,3-3,8)	2,1 (1,4 - 3,1)	0,000
Coinfeção <i>Leishmania</i> -HIV	3,2 (2,2-4,4)	1,8 (1,0 – 3,1)	0,035
Idade			0,000
≤ 1	3,0 (1,9-4,8)	2,9 (0,8 - 9,9)	0,089
> 1 e ≤ 10	1,00	1,00	---
> 10 e ≤ 20	1,8 (1,1-2,8)	2,1 (0,7 - 6,3)	0,170
> 20 e ≤ 40	3,5 (2,5-4,9)	5,7 (2,6 - 12,8)	0,000
> 40 e ≤ 60	7,9 (5,6 – 10,7)	8,8 (4,0 - 19,3)	0,000
> 60	17,0 (12,2-23,7)	28,4 (13,0 - 62,1)	0,000

\* Modelo 2 - Variáveis presentes apenas na versão SINAN Net, n=2991.

\*\* Log likelihood = -412.63939/ número de observações = 1643 / Pseudo R<sup>2</sup>= 0,1891



**Figura 21:** Curva ROC do 2º modelo de regressão logística, variáveis presentes no banco mais atual (SINAN – Versão NET)

Não foi encontrada interação entre a idade e as variáveis que permaneceram nos dois modelos finais de regressão logística multivariado.

**VII. SUBPROJETO 2: *Fatores associados ao óbito por LV de pacientes atendidos no município de Belo Horizonte***

**1. Objetivos específicos**

**a. Estudo descritivo: perfil clínico-epidemiológico dos óbitos por LV ocorridos no município de Belo Horizonte, 2008-2015**

- Caracterizar e descrever o perfil clínico-epidemiológico dos óbitos por LV que ocorreram no município de Belo Horizonte no período de 2008-2015, segundo variáveis sociodemográficas, clínico-laboratoriais, diagnóstico, tratamento, coinfeções e acesso à assistência médica.

**b. Estudo caso-controle: casos e óbitos por LV selecionados em hospitais de Belo Horizonte**

- Caracterizar e comparar óbitos por LV e casos clínicos que não evoluíram para o óbito, segundo variáveis clínico-laboratoriais, tratamento e coinfeções utilizando dados de prontuários de pacientes de diferentes hospitais de Belo Horizonte.

**2. Material e métodos**

**2.1 Desenho e área de estudo**

Tratam-se de dois tipos de estudo: um estudo descritivo dos óbitos por LV notificados no município de Belo Horizonte e um estudo de caso-controle com pacientes de LV atendidos no município de Belo Horizonte, no período de 2008 a 2015. Esses estudos foram realizados por meio de dados coletados dos casos de LV em prontuários médicos e/ou da “Planilha de investigação de óbitos por LV da Prefeitura de Belo Horizonte (PBH)” (Anexo 7).

A área de estudo é o município de Belo Horizonte, capital do estado de Minas Gerais, localizada na mesorregião “Metropolitana de Belo Horizonte” composta por 105 municípios. Segundo o censo demográfico do IBGE em 2010, a população de BH era de 2.238.526 habitantes, o que resultou numa densidade demográfica de 7167.00 hab/km<sup>2</sup>. Belo Horizonte possui uma área de extensão territorial de 331.401 km<sup>2</sup> e a população estimada para 2016 foi de 2.513.451 habitantes. O município é considerado o mais populoso do estado mineiro e o terceiro da região sudeste do Brasil, ficando depois dos municípios de São Paulo e Rio de Janeiro (IBGE, 2016).

Com relação a infraestrutura em saúde, Belo Horizonte possui um total de quarenta e cinco hospitais, sendo dois hospitais municipais, doze hospitais estaduais, dezenove hospitais privados, e o restante hospitais públicos ou filantrópicos.

## **2.2 Fonte de dados**

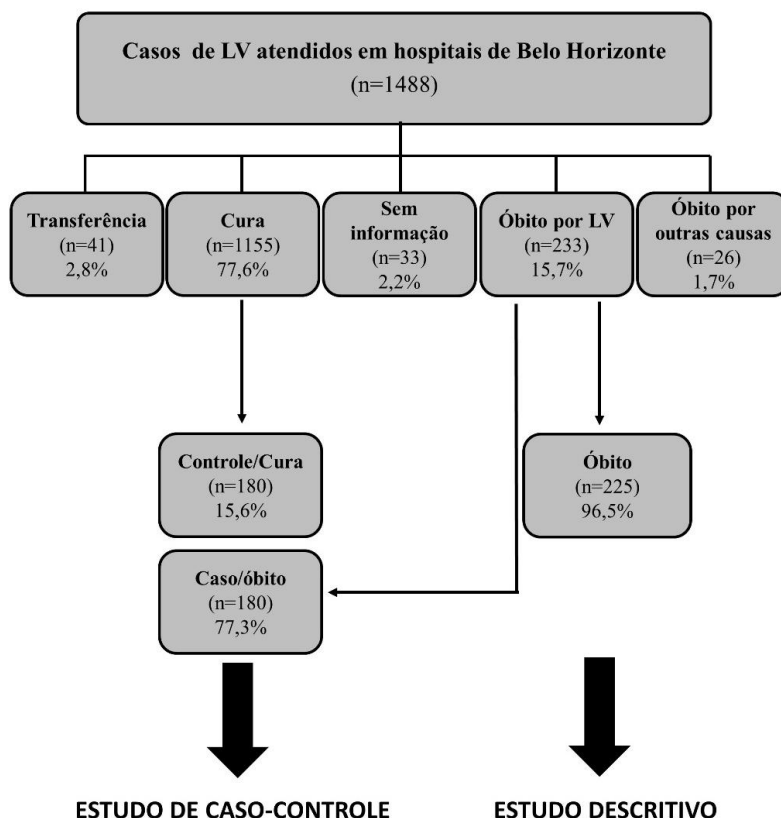
A Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte realiza investigação aprofundada sobre todos os pacientes que foram a óbito por LV, em todos os hospitais localizados no município de Belo Horizonte, por meio da coleta de dados de prontuários, desde o ano de 2008. Desde junho de 2013, com a colaboração do presente projeto, as informações dos óbitos de BH foram complementadas com busca de informação em outros bancos de dados que possuem informações relacionadas a LV: SINAN, Sistema de Informação sobre mortalidade (SIM), Autorização de Informação Hospitalar (AIH) e do Sistema de Gestão de Atendimentos Ambulatoriais da SMSA/BH. Estes dados foram compatibilizados, a fim de se obter um banco de dados único com qualidade dos dados obtidos em diferentes sistemas de informação.

Para o estudo caso-controle, foram selecionados como controles, pacientes com LV que não evoluíram para óbito. Inicialmente cinco hospitais de Belo Horizonte, com maior número de casos e óbitos por LV, foram selecionados para coleta de dados de prontuários de pacientes que não evoluíram para óbito. Apesar da aprovação no comitê de ética de cada um desses cinco hospitais, por questões operacionais, apenas 2 hospitais [Hospital Eduardo de Menezes (HEM) → n=147 e Hospital Odilon Behrens (HOB) → n=33] foram utilizados como fonte de dados para preenchimento das informações dos “controles”.

Importante ressaltar que foram investigados casos e óbito por LV não só do município de Belo Horizonte, mas aqueles provenientes de outras cidades do estado de Minas Gerais que foram diagnosticados e tratados em Belo Horizonte.

### 2.3 População de estudo

No período entre 2008 até 2015, foram atendidos nos hospitais do município de Belo Horizonte 1488 casos confirmados de leishmaniose visceral. Desses, 1155 (77,6%) evoluíram para cura e 233 (15,7%) foram a óbito por LV. Entre esses últimos pacientes, 225 (96,5%) foram selecionados para realização de um “estudo descritivo de óbitos por leishmaniose visceral de pacientes atendidos no município de Belo Horizonte (2008-2015)”; e 180 foram escolhidos para serem “casos” no estudo de caso-controle. Já entre os pacientes que evoluíram para cura, 180 (14,4%) foram selecionados como “controles” deste mesmo estudo. O fluxo dos pacientes com LV pode ser visualizado na figura abaixo (Figura 22).



**Figura 22:** Fluxo de casos e óbitos com leishmaniose visceral que tiveram assistência médica em Belo Horizontes.

## **2.4 Análise dos dados**

### **2.4.1 Análise descritiva dos óbitos**

Foi realizada a análise exploratória dos dados por meio da análise gráfica e da obtenção de medidas-resumo. Para as variáveis contínuas foram calculadas as médias, medianas e desvio padrão. Para variáveis categóricas foram calculadas a frequência e percentual referente a cada categoria.

### **2.4.2 Análise de Caso-Controle**

Este estudo foi conduzido para avaliação e comparação das características epidemiológicas e clínicas de casos e óbitos por LV do município de Belo Horizonte. Casos e controles foram definidos da seguinte forma:

- **Definição de caso:** óbitos por LV ocorridos no município de Belo Horizonte no período de 2008 a 2015. Os dados analisados são provenientes da investigação de óbitos por LV existente na Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.
- **Definição de controle:** casos de LV que evoluíram para cura no município de Belo Horizonte no período de 2008 a 2015. Esses controles foram selecionados em dois hospitais de Belo Horizonte (HEM e HOB). Esses pacientes foram primeiramente identificados no SINAN-LV, posteriormente houve a busca de seus prontuários para coleta de dados em um dos dois hospitais mencionados anteriormente.

Para cada caso (óbito) foi selecionado um controle (caso que não foi a óbito por LV). Por motivos operacionais optou-se por uma amostra total de 360, sendo 180 casos e 180 controles. O poder dessa amostra foi calculado no “OpenEpi” considerando intervalo de 95% e percentagem de exposição nos controles entre 10 e 15% e OR=2,0. Foi estimado o poder da amostra com variação entre 80% a 92,9%.

Para esta investigação foram utilizados dados obtidos de prontuários a partir da “Ficha de Investigação de casos e óbitos para leishmaniose visceral” (Anexo 8). Esta ficha é utilizada e testada por profissionais da Secretaria de Saúde de Belo Horizonte, desde o ano de 2008, discutida com profissionais da Secretaria de Estado da Saúde e do Ministério da Saúde e tem sofrido diversas alterações ao longo deste período.

As informações coletadas foram digitadas por meio de dupla entrada no programa EpiData (versão 3.2). A análise foi realizada no STATA versão 12.0 (StataCorp, 2011).

Considerando que este estudo pretendia determinar os fatores associados ao óbito por LV, foi utilizado o modelo de regressão logística multivariado, no qual a **variável resposta** foi baseada no banco de dados a partir da pergunta: “óbito por LV?”.

As **variáveis independentes analisadas** foram: variáveis demográficas (idade, sexo), intervalo de tempo (início de sintomas e notificação, início de sintomas e tratamento, início de sintomas e evolução dos casos), variáveis clínicas, comorbidades, tipos tratamentos utilizados, resultados de exames laboratoriais, complicações devido à progressão da doença, se foi necessário utilizar alguma medida de suporte e evolução dos casos.

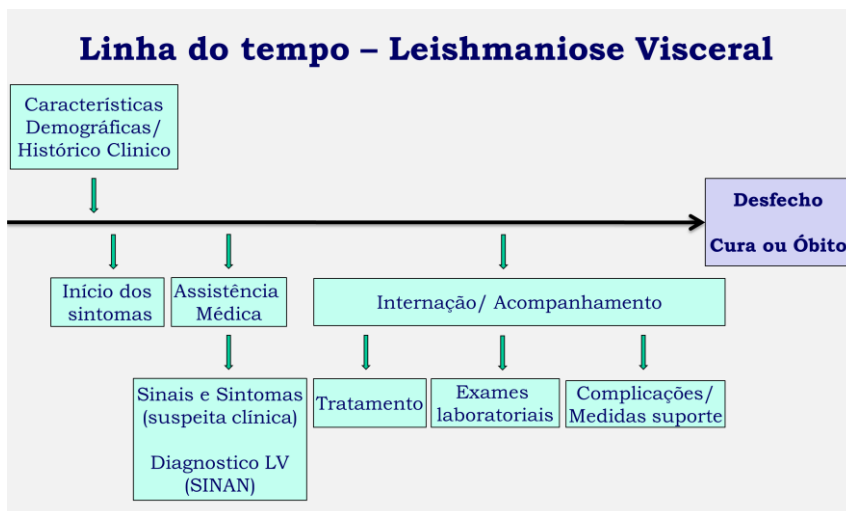
Inicialmente, foi realizada uma análise preliminar da relação entre as variáveis independentes e a variável resposta a partir de tabelas de contingência. Nesta etapa foram selecionadas apenas as variáveis que apresentavam no mínimo 80% do total do número de observações, ou seja, pelo menos 288 observações e  $p < 0,25$ . Todas as variáveis que atendiam esses dois parâmetros citados anteriormente foram selecionadas para análises por regressão logística univariada, com o objetivo de verificar quais eram as possíveis associações. Somente as variáveis com  $p$ -valor  $< 0,10$  foram selecionadas para compor o modelo logístico multivariado inicial (cheio). Variáveis com mais de duas categorias foram transformadas em variáveis *dummies*. Avaliou-se também aquelas variáveis que não atenderam o critério de seleção ( $p < 0,10$ ) mas que são importantes variáveis associadas ao óbito por LV de acordo com a literatura.

Utilizou-se o “Método de Backward”, ou seja, partiu-se do modelo completo com descarte sucessivo das variáveis que ajustadas em relação às demais, não apresentaram nível de significância de  $p < 0,05$ . Permaneceram no modelo logístico multivariado final as variáveis que apresentaram nível de significância estatística ( $p < 0,05$ ), *Odds Ratio* (OR) significativa de acordo com intervalo de confiança de 95%. Para definição dos modelos finais, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (HOSMER e LEMESHOW, 1989). As variáveis que apresentaram colinearidade foram avaliadas e permaneceram no modelo final aquelas mais representativas para explicar óbitos por LV.

Neste trabalho optou-se pela construção de seis modelos finais de regressão logística multivariado (anexo 9). Foram construídos modelos hierarquizados por blocos de variáveis, por dois motivos: 1º) devido ao grande número de variáveis a serem

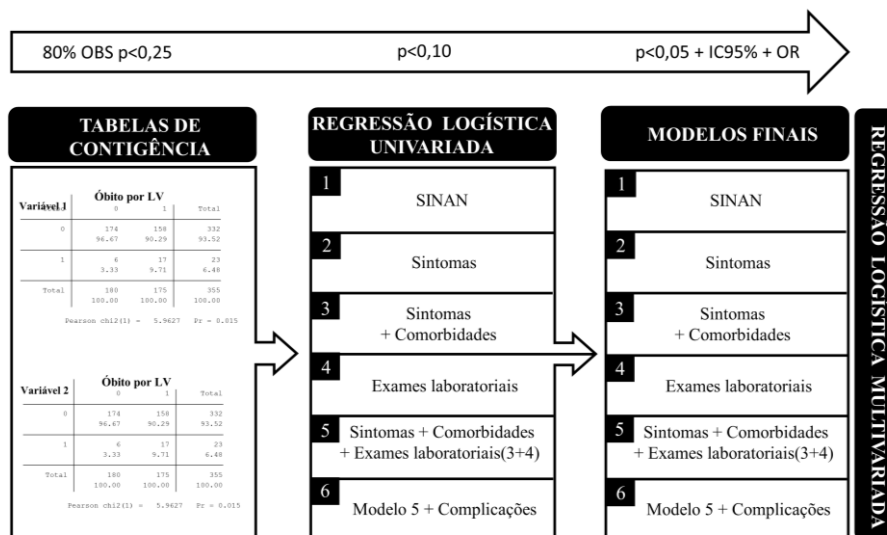
analisadas, 2º) variáveis coletadas em diferentes momentos da evolução da doença, como complicações, poderiam mascarar a importância daquelas coletadas no momento inicial da doença e permanecerem nos modelos finais.

Os seis modelos foram construídos seguindo uma ordem cronológica das variáveis entre início de sintomas e evolução dos casos de LV. A Figura 23 representa por bloco a ordem que os modelos foram construídos.



**Figura 23:** Linha do tempo mostrando a ordem cronológica na qual as variáveis ocorreram e foram medidas.

A figura abaixo (Figura 24) representa um modelo esquemático de como foram construídos os modelos finais de regressão logística multivariado.



**Figura 24:** Representação esquemática da sequência da construção dos modelos logísticos multivariados por blocos de variáveis.

A variável tempo entre início dos sintomas e data do diagnóstico foi incluída nos modelos multivariados como variável de ajuste.

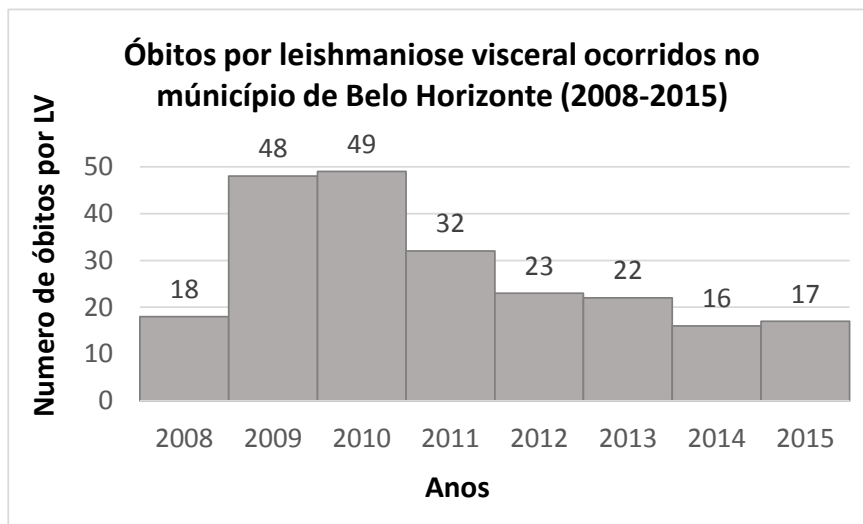
Para avaliar interação optou-se por testar interação entre a variável idade (categorizada em <60 versus >60 anos) e aquelas variáveis que permaneceram nos modelos finais (presente ou ausente). Primeiro, realizou-se análise estratificada onde comparou-se em cada estrato as *Odds Ratio* não ajustada com a *Odds* ajustada de Mantel-Haenszel. Posteriormente, os termos de interação que foram significativos foram avaliados aos modelos finais (SZKLO & NIETO, 2014).

### 3. Resultados

#### 3.1 Análise descritiva dos óbitos

Para esta análise foram utilizados 225 (96,5%) óbitos por LV que ocorreram no município de Belo Horizonte, no período entre 2008 e 2015.

No decorrer da série de oito anos o número de óbitos por LV variou, sendo que o ano de 2010 foi o que apresentou maior número 49 (21,7%) e o ano de 2014, menor número de óbitos 16 (7,1%). A média foi de 28,1 ( $\pm$  13,5) óbitos por ano. Esses resultados podem ser observados no gráfico abaixo (Figura 25).



**Figura 25:** Número de óbitos por leishmaniose visceral ocorridos em hospitais do município de Belo Horizonte, 2008-2015.

No que diz respeito às características sócio-demográficas pode-se observar que a maioria dos casos é do sexo masculino (64,9%), com idade média de 49,3 anos ( $\pm$  20,7). A idade quando categorizada demonstra que a maioria dos casos de LV distribui-se na

faixa etária entre 40 a 60 anos (41,8%), seguidos da faixa etária das pessoas maiores que 60 anos (30,2%).

De todos os óbitos analisados (225), pôde-se observar que 130 (57,8%) eram residentes do município de Belo Horizonte, 66 (29,3%) residiam em municípios da RMBH (excluindo BH) e 29 (12,9%) eram residentes de outros municípios do estado de Minas Gerais, não compreendidos na RMBH. Somente 124 (55,9%) óbitos por LV, eram autóctones de Belo Horizonte. Esses dados podem ser observados na tabela 19 a seguir.

**Tabela 19:** Características sociodemográficas dos óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	146	64,9		
Feminino	79	35,1		
<b>Idade</b>				
Média (DP)	49,3 (20,7)			
Mediana (IQR)	48,8 (38,5;64,0)			
<b>Idade categorizada (anos)</b>				
< 20	20	8,9		
> 20 e ≤ 40	43	19,1		
> 40 e ≤ 60	94	41,8		
> 60	68	30,2		
<b>Município de residência</b>				
Belo Horizonte	130	57,8		
Região Metropolitana de Belo Horizonte	66	29,3		
Outros municípios	29	12,9		
<b>Caso autóctone de Belo Horizonte</b>	124	55,9	3	1,3

Com relação às comorbidades as mais frequentes foram: co-infecção *Leishmania*/HIV (26,3%), etilismo (25,4%) e hipertensão arterial sistêmica (23,2%). Seguidas de desnutrição (13,3%), diabetes mellitus (12,8%), doença renal (11,4%), tabagismo (9,9%), tuberculose (8,6%), doença pulmonar (7%), anemia (6,7%), doença cardíaca (6,7%), doença autoimune (5,2%), doença hepática (5%) e por fim algum tipo de câncer (3,4%). Foi possível observar que 26 (11,6%) desses óbitos por LV possuíam mais algum tipo de comorbidade que não foram descritos anteriormente. Esses dados podem ser visualizados na Tabela 20, a seguir.

**Tabela 20:** Histórico clínico (comorbidades) dos óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
<b>HIV/AIDS</b>	55	26,3	16	7,1
<b>Etilismo</b>	53	25,4	16	7,1
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	51	23,2	5	2,2
<b>Desnutrição</b>	30	13,3	24	10,7
<b>Diabetes Mellitus</b>	27	12,8	14	6,2
<b>Doença Renal</b>	24	11,4	15	6,7
<b>Tabagismo</b>	21	9,9	12	5,3
<b>Tuberculose</b>	19	8,6	5	2,2
<b>Doença Pulmonar</b>	15	7,0	12	5,3
<b>Doença Cardíaca</b>	14	6,7	16	7,1
<b>Anemia</b>	15	6,7	5	2,2
<b>Doença Autoimune</b>	11	5,2	12	5,3
<b>Doença Hepática</b>	11	5,0	5	2,2
<b>Câncer</b>	7	3,4	17	7,6
<b>Outra comorbidade, imunossupressão ou infecção</b>	26	11,6		

\*Pelo menos 1 comorbidade n=181 (80,4%)

Sobre os sinais e sintomas observados no momento da suspeita clínica, os mais frequentes foram: febre (91,6%), dispneia (88,6%), astenia (85,4%), palidez (85,2%), perda de peso (84,2%). Seguidos de taquidispnéia (74,7%), prostração (73,3%), aumento do volume abdominal (61,5%), hepatomegalia (60,1%) esplenomegalia (56,2%), dor abdominal (56,2%), tosse seca (46,6%), edema (45,1%), diarreia (42,0%), icterícia (41,1%), vômito (36,8%), algum tipo de hemorragia (33,3%), náusea (32,5%), cefaleia (18,1%), inapetência (10,7%), anasarca (8,8%) (Tabela 21). Além desses sinais e sintomas descritos anteriormente, outros 103 (45,8%) também foram observados, dentre eles destacam-se pancitopenia e mialgia.

**Tabela 21:** Sinais e sintomas relatados durante a suspeita clínica dos pacientes que foram a óbito por LV em Belo Horizonte (2008-2015)

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
Febre	197	91,6	10	4,4
Dispneia	163	88,6	41	18,2
Astenia	140	85,4	61	27,1
Palidez	127	85,2	76	33,8
Perda de peso	139	84,2	60	26,7
Taquidispneia	118	74,7	67	29,8
Prostração	128	73,6	51	22,7
Aumento do volume abdominal	96	61,5	69	30,7
Hepatomegalia	95	60,1	67	29,8
Esplenomegalia	82	56,2	79	35,1
Dor abdominal	93	54,1	53	23,6
Tosse seca	61	46,6	94	41,8
Edema	64	45,1	83	36,9
Diarreia	60	42,0	82	36,4
Icterícia	62	41,1	74	32,9
Vômito	63	36,8	54	24,0
Hemorragia	47	33,3	84	37,3
Náusea	51	32,5	68	30,2
Cefaleia	29	18,1	65	28,9
Inapetência	24	10,7	10	4,4
Anasarca	14	8,8	65	28,9
Outro sintoma	103	45,8		

Entre 2008 a 2015, pode-se mensurar que esses 225 óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, foram distribuídos em 31 hospitais de internação. Os hospitais com maior número de internações de pacientes que foram a óbito por LV foram: Santa Casa de BH (29,8%), Hospital Eduardo de Menezes (24,9%), Hospital Risoleta Tolentino Neves (6,7%), Hospital Odilon Behrens (5,3%) e Hospital da Baleia (5,3%).

Entre o total de 225 óbitos analisados 185 (88,9%) eram casos novos e 23 (11,1%) eram casos de recidivas por LV.

Com relação à hipótese diagnóstica de LV, foi possível observar que 54 (24%) pacientes tiveram essa suspeita clínica (LV) referida pelos médicos, no primeiro atendimento. De fato, 45 (54,9%) obtiveram o diagnóstico de LV no primeiro atendimento, 22 (26,8%) no segundo atendimento, 10 (12,2%) no terceiro atendimento, 5 (6,1%) precisaram de mais de três atendimentos para conseguirem a confirmação do diagnóstico de LV.

Dentre os óbitos, em 216 (96,9%) foi utilizado critério clínico-laboratorial para confirmação da doença, já 7 (3,1%) foram confirmados apenas com o critério clínico-epidemiológico.

Sobre os testes diagnósticos, o mais utilizado e também com maior número de positivos (82,1%) foi a reação de *imunofluorescência indireta* (RIFI). O *exame parasitológico* apresentou 70,1% de positivos e o *teste rápido* apresentou 77,3% de positividade. O *teste imunoenzimático de ELISA* (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) obteve 83,3% dos resultados positivos, entretanto apresentou uma alta porcentagem de exames não realizados (97,3%). O mesmo ocorreu com a PCR, apresentou positividade de 70,6%, mas com um número elevado de exames não realizados (92,4% ).

Para o tratamento inicial da LV, o medicamento mais utilizado foi a anfotericina B desoxicolato (36,4%), posteriormente foi a anfotericina B lipossomal (32,3%) seguida do antimoniato de meglumina representando 12,0% dos casos. Alguns pacientes foram tratados com a associação de dois fármacos, sendo: 7,4% com anfotericina B desoxicolato adicionados a anfotericina B lipossomal e 4,5% com a associação de antimoniato de megumina e anfotericina B desoxicolato. A pentamidina não foi utilizada como fármaco de primeira escolha para nenhum dos óbitos por LV analisados neste estudo. Dezesseis pacientes (7,4%) não chegaram a realizar nenhum tipo de tratamento. A média do número de dias de tratamento foi de 7,8 dias ( $\pm 8,3$ ). Foi necessário a interrupção do primeiro tratamento em 24 (40,7%) pacientes (Tabela 22).

**Tabela 22:** Informações sobre o acesso ao serviço de saúde, diagnóstico e tratamento dos óbitos por LV ocorridos no município de Belo Horizonte, 2008-2015

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
<b>Hospital de internação (hospitais com maior n° de óbitos)</b>				
Santa Casa BH	67	29,8		
Hospital Eduardo de Menezes	56	24,9		
Hospital Risoleta Tolentino Neves	15	6,7		
Hospital Odilon Behrens	12	5,3		
Hospital da Baleia	12	5,3		
<b>Tipo de entrada</b>			17	7,6
Caso novo	185	88,9		
Recidiva	23	11,1		
<b>Hipótese de LV no primeiro atendimento</b>	54	24,0		
<b>Número de atendimentos necessários para o diagnóstico</b>			13	5,8
1 vez	45	54,9		
2 vezes	22	26,8		
3 vezes	10	12,2		
Mais de 3 vezes	5	6,1		
<b>Critério de confirmação do caso</b>			2	0,9
Clínico-laboratorial	216	96,9		
Clínico-epidemiológico	7	3,1		
<b>Tipo de diagnóstico</b>				
Teste rápido rk39	51	77,3	159*	70,7
Teste parasitológico	82	70,1	108*	48,0
RIFI	128	82,1	69*	30,7
ELISA	5	83,3	219*	97,3
PCR	12	70,6	208*	92,4
<b>Primeiro fármaco utilizado</b>			8	3,6
Anfotericina B Desoxicolato	79	36,4		
Anfotericina B Lipossomal	70	32,3		
Antimoniato de Meglumina	26	12,0		
Anfotericina B Desoxicolato + Lipossomal	16	7,4		
Antimoniato de Meglumina + Anfo. B Desoxicolato	10	4,5		
Pentamidina	0	0		
Não realizado	16	7,4		
<b>Número de dias de tratamento</b>			57	25,3
Média (DP)		7,8 (8,3)		
Mediana (IQR)		5,0 (3,0;10,0)		
<b>Interrupção do primeiro tratamento</b>	24	40,7	166	73,8

\* “Perda” relacionada aos testes diagnósticos, significam exames não realizados.

Com relação às complicações que surgiram com a progressão da doença, as mais frequentes foram: algum tipo de hemorragia (77,2%), insuficiência renal aguda (64,9%), submissão a diálise ou hemodiálise (47,2%) e arritmia cardíaca (45,3%). Também foram observadas pneumonia (30,6%), infecção sem foco definido (15,7%), nefrotoxicidade (11,5%), infecção do trato urinário (6,9%), hepatotoxicidade (5,9%), cardiotoxicidade (3,8%) e pancreatite aguda (2,4%) (Tabela 23). Além dessas, outros tipos de complicações foram observados em 12,4% dos óbitos.

**Tabela 23:** Complicações ocorridas na progressão da doença em óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
Hemorragia	149	77,2	32	14,2
Insuficiência Renal Aguda	37	64,9	168	74,7
Submissão a diálise ou hemodiálise	77	47,2	62	27,6
Arritmia Cardíaca	68	45,3	74	32,9
Pneumonia	68	30,6	3	1,3
Infecção sem foco definido	34	15,7	9	4,0
Manifestações de Nefrototoxicidade	24	11,5	17	7,6
Infecção do Trato Urinário	15	6,9	9	4,0
Manifestações de Hepatotxicidade	12	5,9	20	8,9
Manifestações de Cardiotoxicidade	8	3,8	16	7,1
Pancreatite Aguda	5	2,4	18	8,0
Outras complicações	28	12,4		

Os pacientes que foram a óbito por LV apresentaram os seguintes resultados de exames laboratoriais realizados: 107 (73,3%) apresentaram albumina menor que 2,5 g/dL; 158 (72,1%) apresentaram plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup>; 136 (63%) apresentaram hemoglobina menor ou igual a 7 g/dL; 83 (56,5%) apresentaram neutrófilos menor que 500/mm<sup>3</sup>; 91 (52,3%) apresentaram bilirrubina total maior que 2 mg/dL ou maior que o valor de referência; 93 (46,3%) apresentaram creatinina maior que 1,5 mg/dL; 87 (46,3%) apresentaram TGO ou TGP maior que 100 U/L; 29 (44,6%) apresentaram leucócitos menor que 1.500/mm<sup>3</sup>; 60 (28,7%) apresentaram leucócitos maior que 7000/mm<sup>3</sup>. Esses dados podem ser visualizados na Tabela 24, abaixo:

**Tabela 24:** Resultados de exames laboratoriais de óbitos por LV ocorridos em Belo Horizonte, 2008-2015

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
Albumina < 2,5 g/dL	107	73,3	79	35,1
Plaquetas < 50000/mm <sup>3</sup>	158	72,1	6	2,7
Hemoglobina ≤ 7 g/dL	136	63,0	9	4,0
Neutrófilos < 500/mm <sup>3</sup>	83	56,5	78	34,7
Bilirrubina total >2 mg/dL	91	52,3	51	22,7
Creatinina > 1,5 mg/dL	95	46,3	20	8,9
TGO ou TGP > 100 U/L	87	46,3	37	16,4
Leucócitos < 1500/mm <sup>3</sup>	29	44,6	160	71,1
Leucócitos >7000/mm <sup>3</sup>	60	28,7	16	7,1

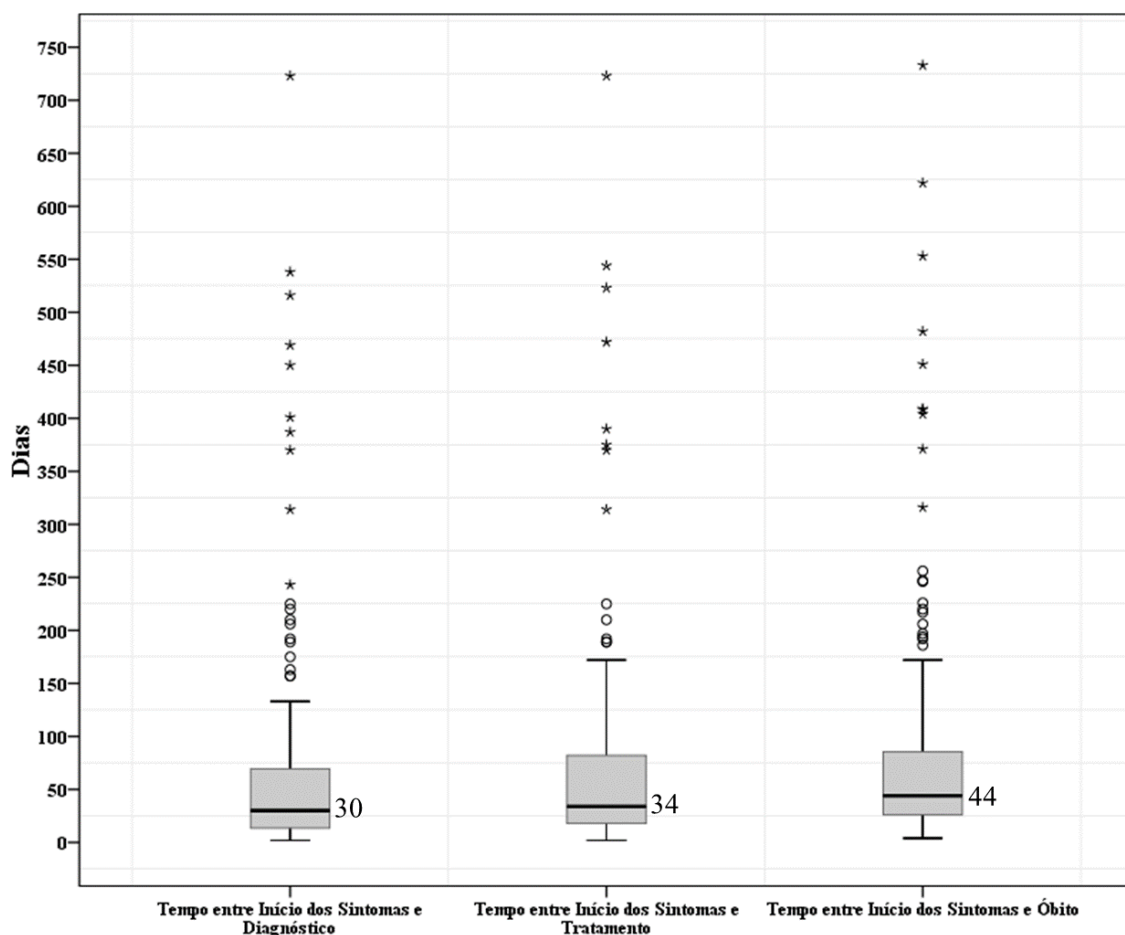
Do total de óbitos analisados, 178 (79,1%) apresentaram início de sintomas e evolução para óbito por LV no mesmo ano; 46 (20,4%) tiveram um ano de diferença entre início de sintomas e evolução para óbito por LV; e somente um paciente que foi a óbito apresentou diferença de dois anos entre início de sintomas e evolução para óbito por LV.

Com relação às informações contidas na declaração de óbito (DO), pode-se verificar que 133 (60,5%) e 20 (37,7%) tiveram como causa básica do óbito e causa primária do óbito, respectivamente, a leishmaniose visceral. A leishmaniose visceral apresentou-se como causa secundária dos pacientes que evoluíram para óbito em 53 (42,1%) dos óbitos analisados neste estudo. Como causa terciária, a leishmaniose visceral foi presente em 41(21,4%) dos óbitos abordados neste trabalho. A septicemia não especificada foi apontada na DO como causa quaternária em 92 (41,8%) dos óbitos. Como causa contribuinte para o óbito a insuficiência renal aguda não especificada foi frequente em 14 (11,5%) óbitos analisados (Tabela 25).

**Tabela 25:** Tempo em anos para o óbito por LV e causas descritas na declaração de óbito, Belo Horizonte, 2008-2015

Variável	Frequência (n = 225)		Perda/Ignorado	
	n	%	n	%
<b>Ano do óbito = ano do início dos sintomas</b>				
Sim	178	79,1		
Não, tem 1 ano de diferença	46	20,4		
Não, tem 2 anos de diferença	1	0,4		
<b>Causa básica do óbito</b>			5	2,2
Leishmaniose visceral	133	60,5		
Leishmaniose não especificada	20	9,1		
Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas	10	4,5		
<b>Causa primária do óbito</b>			172	76,4
Leishmaniose visceral	20	37,7		
Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada	15	28,3		
Leishmaniose não especificada	6	11,3		
<b>Causa secundária do óbito</b>			99	44,0
Leishmaniose visceral	53	42,1		
Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] não especificada	13	10,3		
Leishmaniose não especificada	8	6,3		
Agranulocitose	8	6,3		
<b>Causa terciária do óbito</b>			33	14,7
Leishmaniose visceral	41	21,4		
Septicemia não especificada	37	19,3		
Pneumonia não especificada	30	15,6		
<b>Causa quaternária do óbito</b>			5	2,2
Septicemia não especificada	92	41,8		
Outros sintomas e sinais gerais especificados	40	18,2		
Leishmaniose visceral	14	6,4		
<b>Causa contribuinte ao óbito</b>			103	45,8
Insuficiência renal aguda não especificada	14	11,5		
Hipertensão essencial (primária)	9	7,4		
Leishmaniose visceral	5	4,1		

Os intervalos de tempo em dias entre início de sintomas e diagnóstico [média 64 ( $\pm 100,4$ )], início de sintomas e tratamento [média 72,7 ( $\pm 107,2$ )] e início de sintomas e evolução para óbito por LV [média 80 ( $\pm 103,2$ )], podem visualizados na figura abaixo (Figura 26), bem como os valores da mediana.



**Figura 26:** Representação das variáveis de tempo (início de sintomas e diagnóstico, início dos sintomas e tratamento e início dos sintomas e óbito por LV) dos óbitos ocorridos em Belo Horizonte.

### 3.2 Análise de caso-controle

#### 3.2.1 Caso-Controle → Resultados da regressão logística univariada

Os resultados da análise de regressão logística univariada, segundo a variável resposta “óbito por LV (sim ou não)”, são apresentados nas tabelas abaixo. Foram demonstradas apenas as variáveis que apresentaram p-valor <0,10. Essas tabelas foram feitas agrupando-se diferentes blocos de variáveis, como: características sociodemográficas, sinais e sintomas no momento da suspeita clínica, histórico clínico (comorbidades), informações sobre tratamento, exames laboratoriais e complicações ocorridas durante a evolução da doença.

Essas variáveis foram selecionadas para compor o modelo inicial multivariado (modelo cheio).

Do bloco das variáveis sociodemográficas, as variáveis selecionadas estão apresentadas na tabela 26, abaixo.

**Tabela 26:** Regressão Logística Univariada - Características sociodemográficas - Caso/Controle (óbito e cura por LV)

Variável	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC( 95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	n	%			
<b>Sexo (n=360)</b>							
Masculino	131	72,7	116	64,4	1,0	---	---
Feminino	49	27,2	64	35,6	1,5	0,9-2,3	0,08
<b>Idade contínua (anos) (n=360)</b>							
Média (DP)	38,6 (16,6)		49,3 (21,0)		1,0	1,0-1,0	0,00
Mediana (IQR)	39,4 (29,2;50,4)		50,1 (38,5;64,0)				
<b>Idade categorizada (anos) (n=360)</b>							
< 60	163	90,6	126	70,0	1,0	---	---
≥60	17	9,5	54	30,0	4,1	2,3-7,4	0,00
<b>Município de residência (n= 360)</b>							
Belo Horizonte	82	45,5	104	57,7	1,0	---	---
Região Metropolitana de Belo Horizonte	72	40,0	61	33,9	0,7	0,4-1,0	0,07
Outros municípios	26	14,0	15	8,3	0,5	0,2-0,9	0,02
<b>Caso autóctone de Belo Horizonte (n=358)</b>							
Sim	102	56,7	77	43,3	1,0	---	---
Não	78	43,3	101	56,7	1,7	1,1-2,6	0,01

Com relação as variáveis de sinais e sintomas no momento da suspeita clínica, as variáveis que apresentaram-se com p<0,10 e que foram selecionadas para compor o modelo inicial (modelo cheio) da regressão logística multivariada, estão demonstradas na tabela 27.

**Tabela 27:** Regressão Logística Univariada – Sinais e sintomas no momento da suspeita clínica - Caso/Controle (óbito e cura por LV)

Variável	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC( 95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	n	%			
<b>Dor abdominal (n=316)</b>							
Não	114	63,3	61	44,9	1,00	---	---
Sim	66	36,7	75	55,1	2,12	1,34-3,34	0,01
<b>Nausea (n=306)</b>							
Não	150	83,3	84	66,7	1,00	---	---
Sim	30	16,7	42	33,3	2,50	1,45-4,28	0,00
<b>Palidez (n=302)</b>							
Não	54	30,0	20	16,4	1,00	---	---
Sim	126	70,0	102	83,6	2,18	1,22-3,88	0,00
<b>Icterícia (n=299)</b>							
Não	141	78,7	77	64,2	1,00	---	---
Sim	38	21,3	43	35,8	2,07	1,23-3,47	0,00
<b>Aumento do volume abdominal (n=309)</b>							
Não	141	78,3	49	38,0	1,00	---	---
Sim	39	21,7	80	62,0	5,90	3,57-9,75	0,00
<b>Anasarca (n=306)</b>							
Não	171	95,5	115	90,5	1,00	---	---
Sim	8	4,5	12	9,5	2,23	0,88-5,62	0,08
<b>Dispneia (n=305)</b>							
Não	144	80,5	32	25,4	1,00	---	---
Sim	35	19,5	94	74,6	12,00	7,00-20,84	0,00
<b>Hepatomegalia (n=302)</b>							
Não	21	11,7	48	39,1	1,00	---	---
Sim	158	88,3	75	60,9	0,20	0,11-0,37	0,00
<b>Esplenomegalia (n=293)</b>							
Não	21	11,7	46	40,4	1,00	---	---
Sim	158	88,3	68	59,6	0,19	0,10-0,35	0,00
<b>Edema (n=295)</b>							
Não	134	74,4	66	57,4	1,00	---	---
Sim	46	25,6	49	42,6	2,16	1,31-3,56	0,00
<b>Desnutrição (n=337)</b>							
Não	132	73,7	134	84,8	1,00	---	---
Sim	47	26,2	24	15,2	0,50	0,29-0,86	0,01
<b>Hemorragia (n=293)</b>							
Não	146	82,0	77	67,0	1,00	---	---
Sim	32	18,0	38	33,0	2,25	1,30-3,88	0,00

No bloco identificado como “Histórico Clínico – Comorbidades” as variáveis selecionadas ( $p < 0,10$ ) para compor o modelo inicial do modelo de regressão logística multivariado estão apresentadas na tabela 28.

**Tabela 28:** Regressão Logística Univariada – Histórico Clínico (comorbidades)-Caso/Controle (óbito e cura por LV)

Variável	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC( 95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	n	%			
<b>Tabagismo (n=349)</b>							
Não	137	76,5	156	91,7	1,0	---	---
Sim	42	23,5	14	8,2	0,3	0,1-0,5	0,00
<b>Tuberculose (n=355)</b>							
Não	174	96,6	158	90,3	1,0	---	---
Sim	6	3,3	17	9,7	3,1	1,2-8,1	0,02
<b>Doença Cardíaca (n=345)</b>							
Não	155	86,6	156	93,9	1,0	---	---
Sim	24	13,4	10	6,1	0,4	0,2-0,9	0,02

Com relação as variáveis “primeiro fármaco utilizado” e “número de dias de tratamento” é possível visualizar os resultados da regressão logística univariada (Tabela 29).

**Tabela 29:** Regressão Logística Univariada – Tratamento para LV – Caso/Controle (óbito e cura por LV)

Variável	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC( 95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	n	%			
<b>Primeiro fármaco utilizado</b>							
Outro medicamento ou junção de 2 medicamentos	1	0,5	23	13,4	1,00	---	---
Anfotericina B Desoxicolato	68	38	65	37,8	0,04	0,0-0,3	0,00
Anfotericina B Lipossomal	64	35,7	64	37,2	0,04	0,0-0,3	0,00
Antimoniato de Meglumina	46	25,7	20	11,6	0,01	0,0-0,1	0,00
<b>Número de dias de tratamento</b>							
Média (DP)	11,8 (11,0)		8,1 (8,5)		0,95	0,9-1,0	0,00
Mediana (IQR)	7 (5:20)		5 (3:11)				

Dentre as variáveis de exames laboratoriais, as que apresentaram  $p < 0,10$  e que foram selecionadas para os modelos iniciais multivariados estão demonstrados na tabela 30.

**Tabela 30:** Regressão Logística Univariada – Resultados de exames laboratoriais – Caso/Controle (óbito e cura por LV)

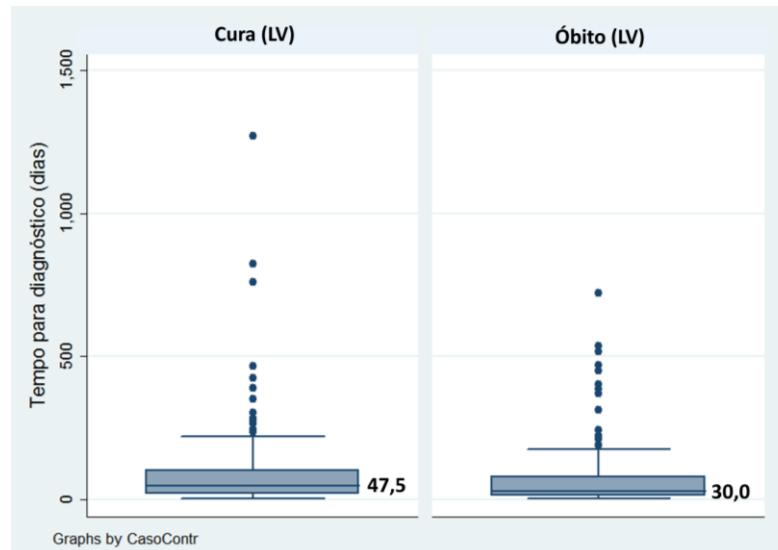
Variável	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC( 95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	n	%			
<b>Bilirrubina total &gt;2 mg/dL (n=315)</b>							
Não	150	89,3	76	51,7	1,0	---	---
Sim	18	10,7	71	48,3	7,8	4,33-13,99	0,00
<b>Creatinina &gt; 1,5 mg/dL (n=343)</b>							
Não	149	84,2	90	54,2	1,0	---	---
Sim	28	15,8	76	45,8	4,5	2,70-7,45	0,00
<b>TGO ou TGP &gt; 100 U/L (n=329)</b>							
Não	151	84,4	83	55,3	1,0	---	---
Sim	28	15,6	67	44,7	4,4	2,59-7,29	0,00
<b>Neutrófilos &lt; 500/mm<sup>3</sup> (n=292)</b>							
Não	142	88,1	56	47,1	1,0	---	---
Sim	31	17,9	63	52,9	5,2	3,03-8,75	0,00
<b>Leucócitos &gt;7000/mm<sup>3</sup> (n=346)</b>							
Não	170	95,0	118	70,6	1,0	---	---
Sim	9	5,0	49	29,4	7,8	3,71-16,58	0,00
<b>Hemoglobina ≤ 7 g/dL (n=352)</b>							
Não	150	83,8	67	38,7	1,0	---	---
Sim	29	16,2	106	61,3	8,2	4,95-13,51	0,00
<b>Plaquetas &lt; 50000/mm<sup>3</sup> (n=354)</b>							
Não	141	79,2	49	27,8	1,0	---	---
Sim	37	20,8	127	72,2	9,9	6,05-16,11	0,00

As variáveis que mediam “complicações da doença/medidas de suporte” que foram selecionadas ( $p < 0,10$ ) para compor os modelos finais, estão representadas na tabela 31.

**Tabela 31:** Regressão Logística Univariada – Complicações da LV e medidas de suporte - Caso/Controle (óbito e cura por LV)

Variável	Óbito por leishmaniose visceral				Odds Ratio	IC( 95%)	p
	Não		Sim				
	n	%	n	%			
<b>Pneumonia (n=357)</b>							
Não	165	91,7	117	66,1	1,0	---	---
Sim	15	8,3	60	33,9	5,6	3,05-10,41	0,00
<b>Arritmia Cardíaca (n=298)</b>							
Não	162	93,1	67	54,0	1,0	---	---
Sim	12	6,9	57	45,9	11,5	5,79-22,77	0,00
<b>Hemorragia (n=337)</b>							
Não	171	95,0	33	21,0	1,0	---	---
Sim	9	5,0	124	79,0	71,3	32,97-154,57	0,00
<b>Infeção sem foco definido (n=345)</b>							
Não	171	98,3	142	83,0	1,0	---	---
Sim	3	1,7	29	17,0	11,6	3,47-39,01	0,00
<b>Submissão a hemodiálise (n=314)</b>							
Não	173	98,3	72	52,2	1,0	---	---
Sim	3	1,7	66	47,8	52,8	16,0-173,6	0,00

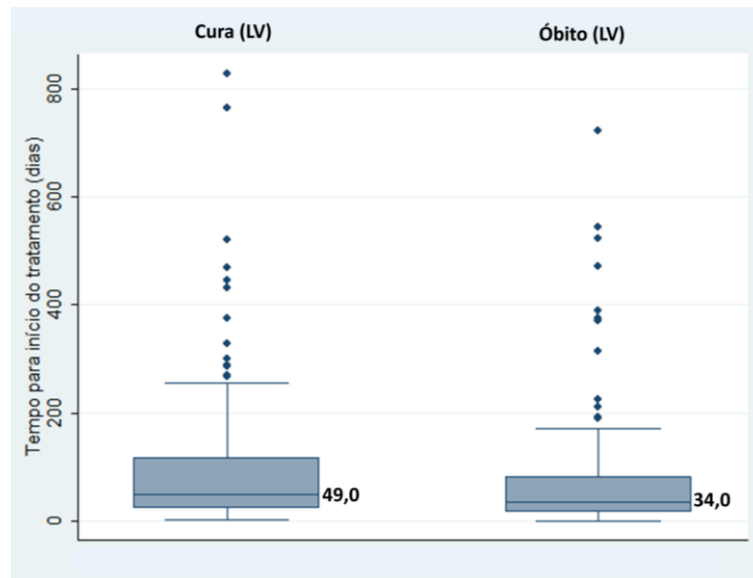
A variável de tempo entre início de sintomas e diagnóstico (em dias) para leishmaniose visceral, não foi significativa nos modelos multivariados. Pôde-se observar que o tempo para o diagnóstico foi maior nos casos (cura para LV) [média 92±146; mediana 47,5 (20;102)] quando comparados aos pacientes que evoluíram para a óbito [média 69±109; mediana 30 (14;81)] (Figura 27).

**Figura 27:** Tempo em dias para o diagnóstico de leishmaniose visceral (Cura e óbito) em pacientes que tiveram atendimento nos hospitais de Belo Horizonte, 2008-2015.

\*Foram excluídos os tempos “0” (n=14).

A variável de tempo entre início de sintomas e tratamento (em dias) para leishmaniose visceral, também não foi significativa nos modelos multivariados. Pôde-se observar que o tempo para início do tratamento também foi maior nos casos que

progrediram para cura por LV [média 93±121; mediana 49,0 (23;116)] quando comparados aos pacientes que evoluíram para a óbito [média 72±107; mediana 34 (17; 82)].



**Figura 28:** Tempo em dias entre início de sintomas e tratamento da leishmaniose visceral (Cura e óbito) em pacientes que tiveram atendimento nos hospitais de Belo Horizonte, 2008-2015.

\*Foram excluídos os tempos “0” (n=4).

### 3.2.2 Caso-Controle → Resultados da regressão logística multivariada

Foram feitos 6 modelos finais de regressão logística multivariado, sendo:

- Modelo 1 → variáveis que são presentes no SINAN
- Modelo 2 → Sinais e sintomas no momento da suspeita clínica
- Modelo 3 → Sinais e sintomas + Comorbidades
- Modelo 4 → Exames laboratoriais
- Modelo 5 → Sinais e sintomas + Comorbidades + Exames laboratoriais
- Modelo 6 → Sinais e sintomas + Comorbidades + Exames laboratoriais + Complicações e medidas de suporte

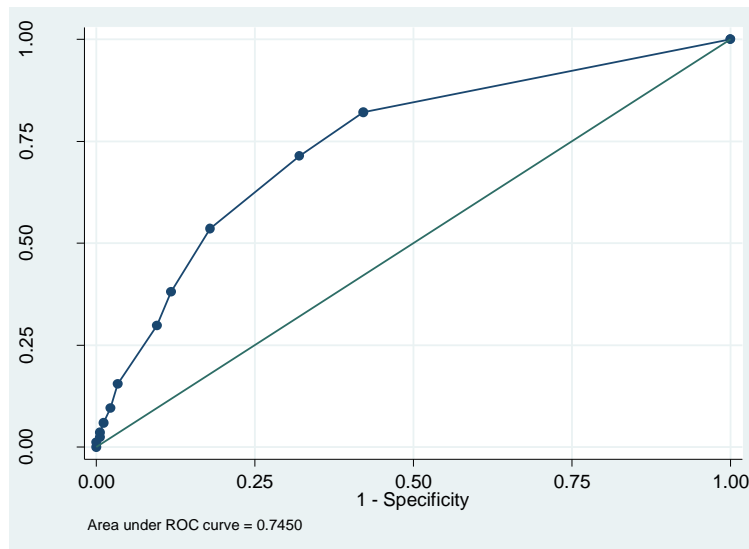
O primeiro modelo levou-se em consideração apenas as variáveis que são coletadas pelo SINAN/LV. As características que ficaram no primeiro modelo, apresentaram-se significativas ( $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%) foram: fenômenos hemorrágicos (OR=2,5; IC95% 1,3-4,7); icterícia (OR=3,0; IC95% 1,6-5,6); tuberculose (OR=7,5; IC 95% 2,5-22,6) e idade superior a 60 anos (OR=5,6; IC95% 2,6-12,0) (Tabela 32). O

gráfico (Figura 29) apresenta a curva ROC da avaliação pós-teste de adequação do modelo de regressão logística multivariado. Observa-se que a área da curva é 0,7450.

**Tabela 32:** Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 1: SINAN)

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
<b>MODELO 1 – SINAN</b>			
Fenômenos hemorrágicos	2,2 (1,3-3,9)	2,5 (1,3-4,7)	0,01
Icterícia	2,7 (1,2-3,5)	3,0 (1,6-5,7)	0,00
Tuberculose	3,1(1,2-8,1)	7,5 (2,5-22,6)	0,00
Idade			
< 60	1,0	1,0	---
≥ 60	4,1 (2,3 – 7,4)	5,6 (2,6-12,0)	0,00

\*Log likelihood = -141.33359/ número de observações = 262 / Pseudo R<sup>2</sup>= 0,1401



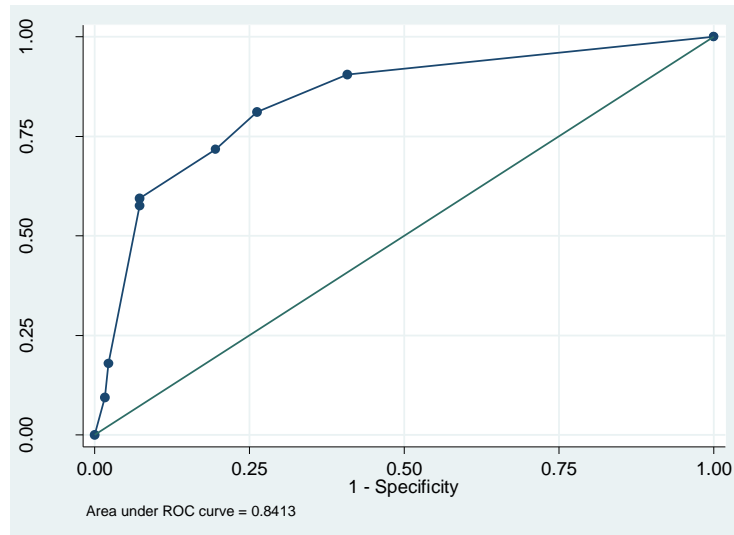
**Figura 29:** Curva ROC do 1º modelo de regressão logística mutivariado.

No segundo modelo foram analisadas as variáveis dos sinais e sintomas mensurados no momento da suspeita clínica (tanto as presentes no SINAN, quanto as que foram coletadas especificamente nesta pesquisa e não são mensuradas pelo SINAN). As variáveis que ficaram na versão final deste segundo modelo ( $p < 0,05$  e IC 95%) foram: aumento do volume abdominal (OR=4,5; IC95% 2,4-8,6); dispneia (OR=7,1; IC95% 3,8-13,1) e idade superior a 60 anos (OR=6,7; IC95% 2,9-15,4) (Tabela 33). O gráfico (Figura 30) apresenta a curva ROC da avaliação pós-teste de adequação do modelo de regressão logística multivariado. Observa-se que a área da curva é 0,8413.

**Tabela 33:** Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 2: Sinais e sintomas)

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
<b>MODELO 2 – Sinais e Sintomas</b>			
Aumento do volume abdominal	5,9 (3,6-9,7)	4,5 (2,4-8,6)	0,01
Dispneia	12,0 (7,0-20,8)	7,1 (3,8-13,1)	0,00
Idade			
< 60	1,0	1,0	---
≥ 60	4,1 (2,3-7,4)	6,7 (2,9-15,4)	0,00

\*Log likelihood = -132.12597/ número de observações = 285 / Pseudo R<sup>2</sup> = 0,2975



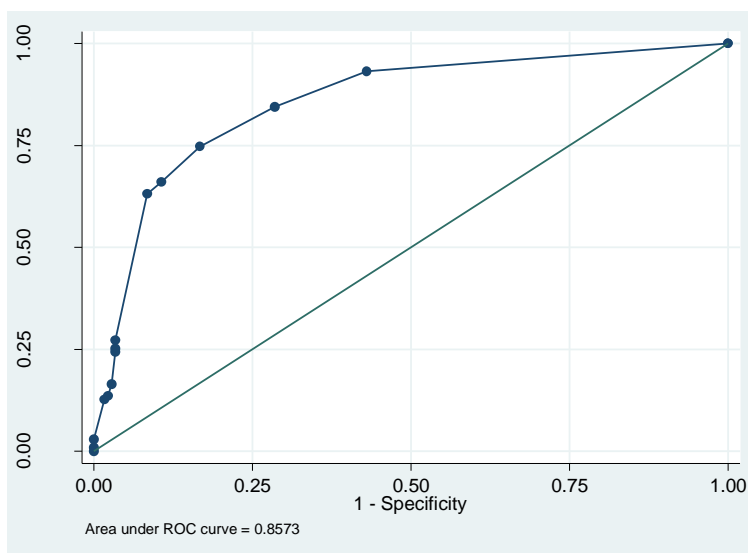
**Figura 30:** Curva ROC do 2º modelo de regressão logística multivariado.

No modelo 3 foram levadas em consideração variáveis de sinais e sintomas e histórico clínico (comorbidades). As variáveis que apresentaram-se significativas ( $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%), foram: aumento do volume abdominal (OR=5,2; IC 95% 2,7-10,1); dispneia (OR=7,0; IC 95% 3,7-13,2), tuberculose (OR=7,2; IC 95% 2,1-24,8) e idade maior que 60 anos (OR=7,2; IC 95% 3,1-16,8) (Tabela 34). No gráfico da curva ROC abaixo (Figura 31) é possível visualizar o pós-teste de adequação do modelo, que apresenta uma curva com área de 0,8573.

**Tabela 34:** Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 3: Sinais e sintomas + Comorbidades)

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
<b>MODELO 3 – Sinais e Sintomas + Comorbidades</b>			
Aumento do volume abdominal	5,9 (3,6-9,7)	5,2 (2,7-10,1)	0,00
Dispneia	12,0 (7,0-20,8)	7,0 (3,7-13,2)	0,00
Tuberculose	3,1 (1,2-8,1)	7,2 (2,1-24,8)	0,00
Idade			
< 60	1,0	1,0	---
≥ 60	4,1 (2,3-7,4)	7,2 (3,1-16,8)	0,00

\*Log likelihood = -126.06976/ número de observações = 282 / Pseudo R<sup>2</sup>= 0,3189

**Figura 31:** Curva ROC do 3º modelo de regressão logística multivariado.

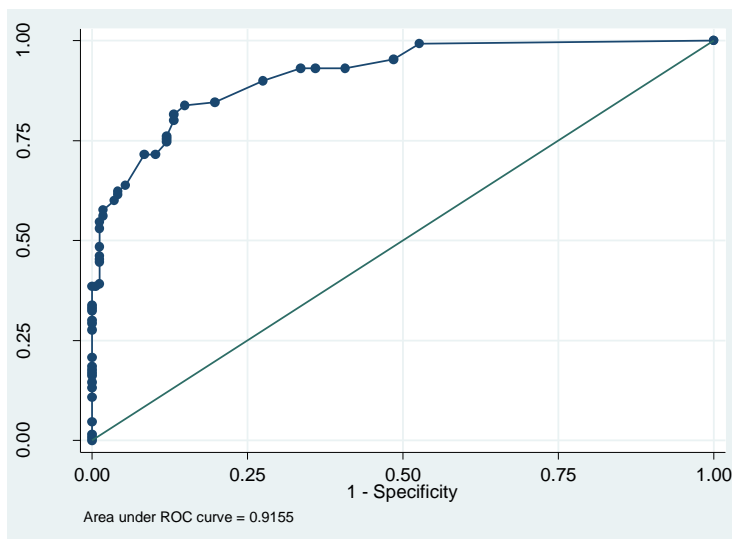
No quarto modelo foram consideradas variáveis de exames laboratoriais. As variáveis que ficaram na versão final deste quarto modelo, apresentaram-se significativas ( $p < 0,05$  e intervalo de confiança de 95%) foram: bilirrubina total maior que 2 mg/dL ou maior que o valor de referência (OR=6,4; IC95% 2,8-14,6); TGO ou TGP maior que 100 U/L (OR=3,5; IC95% 1,6-8,0); leucócito maior que 7.000 (OR=7,4; IC 95% 2,4-23,3), hemoglobina menor ou igual a 7 g/dL (OR=12,0; IC 95% 5,4-26,6), plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup> (OR=4,3; IC 95% 2,2-8,7) e idade superior a 60 anos (OR=9,5; IC95% 3,6-29,5). O gráfico (Figura 32) apresenta a curva ROC da avaliação pós-teste de adequação do modelo de regressão logística multivariado. Observa-se que a área da curva é 0,9155.

Estes dados podem ser melhor visualizados na Tabela 35 e Figura 32.

**Tabela 35:** Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 4: Exames laboratoriais)

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
<b>MODELO 4 – Exames laboratoriais</b>			
Bilirrubina total > 2 mg/dL	7,8 (4,3-14,0)	6,4 (2,8-14,6)	0,01
TGO ou TGP > 100 U/L	4,4 (2,6-7,3)	3,5 (1,6 -8,0)	0,00
Leucócitos > 7000/mm <sup>3</sup>	7,8 (3,7-16,6)	7,4 (2,4-23,3)	0,00
Hemoglobina ≤ 7 g/dL	8,2 (4,9-13,5)	12,0 (5,4-26,6)	0,00
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	9,9 (6,0-16,1)	4,3 (2,2-8,7)	0,00
Idade			
< 60	1,0	1,00	---
≥ 60	4,1 (2,3 – 7,4)	9,5 (3,6-24,5)	0,00

\*Log likelihood = -105.21798/ número de observações = 297 / Pseudo R<sup>2</sup>= 0,4831

**Figura 32:** Curva ROC do 4º modelo de regressão logística multivariado.

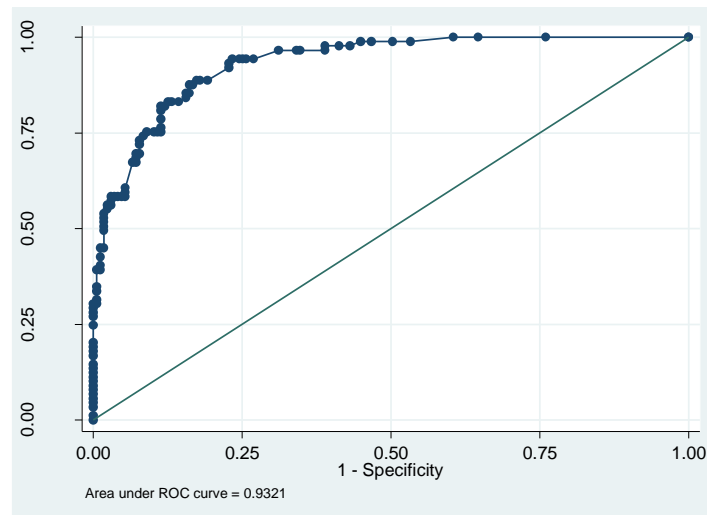
O quinto modelo foi obtido a partir da análise de variáveis de sinais e sintomas, comorbidades e exames laboratoriais, está representado na Tabela 36. Apresentaram-se significativamente associadas à maior chance de óbito por LV: aumento do volume abdominal (OR=4,1; IC95% 1,7-9,9), desnutrição (OR=2,7; IC95% 1,1-6,7), tuberculose (OR=6,8; IC95% 1,4-33,7), bilirrubina total maior que 2 mg/dL ou maior que o valor de referência (OR=5,1; IC95% 1,9-13,8); TGO ou TGP maior que 100 U/L (OR=4,2; IC95% 1,7-10,6); leucócito maior que 7.000/mm<sup>3</sup> (OR=9,5; IC 95% 2,4 -37,2), hemoglobina menor ou igual a 7 g/dL (OR=13,3; IC 95% 5,3-33,8), plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup>

(OR=3,48; IC 95% 1,5-7,9) e idade superior a 60 anos (OR=16,1; IC 95% 5,1-51,2). A área da curva ROC foi de 0,9321 e pode ser visualizada na figura abaixo (Figura 33).

**Tabela 36:** Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 5: Sinais e sintomas, comorbidades e exames laboratoriais)

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
<b>MODELO 5 – Sinais e sintomas, comorbidades e exames laboratoriais</b>			
Aumento do volume abdominal	5,9 (3,6-9,7)	4,1 (1,7-9,9)	0,00
Desnutrição	0,5 (0,3-0,9)	2,7 (1,0-6,7)	0,04
Tuberculose	3,1 (1,2-8,1)	6,8 (1,4-33,7)	0,02
Bilirrubina total > 2 mg/dL	7,8 (4,3-14,0)	5,1 (1,9-13,8)	0,00
TGO ou TGP maior que 100 U/L	4,3 (2,6-7,3)	4,2 (1,6-10,6)	0,00
Leucócitos > 7000/mm <sup>3</sup>	7,8 (3,7-16,6)	9,5 (2,4-37,2)	0,00
Hemoglobina ≤ 7 g/dL	8,2 (4,9-13,5)	13,3 (5,3-33,8)	0,00
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	9,9 (6,0-16,1)	3,5 (1,5-7,9)	0,00
Idade			
< 60	1,0	1,0	---
≥ 60	4,1 (2,3 – 7,4)	16,1 (5,1-51,2)	0,00

\*Log likelihood = -79.944062/ número de observações = 256/ Pseudo R<sup>2</sup>= 0,5166



**Figura 33:** Curva ROC do 5º modelo de regressão logística multivariado.

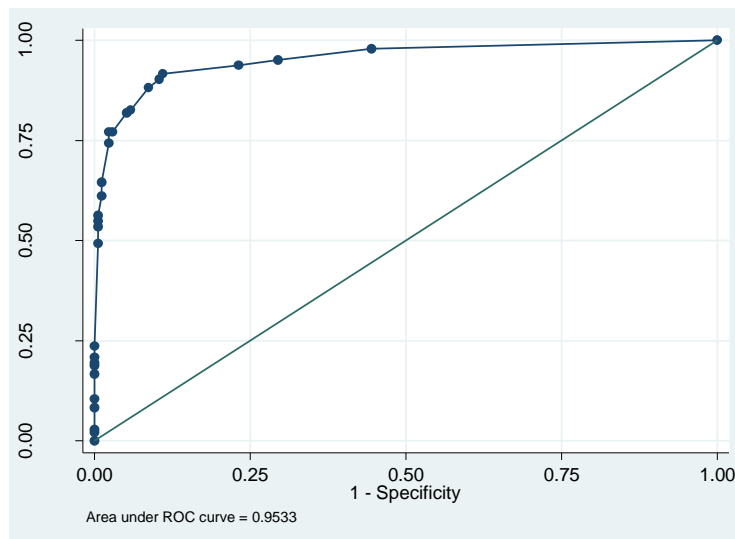
No modelo 6 todos as variáveis dos diferentes blocos foram levados em consideração (sinais e sintomas, comorbidades, exames laboratoriais e complicações). As variáveis que apresentaram-se significativas ( $p < 0,05$ , e intervalo de confiança de 95%), foram: infecção sem foco definido (OR=27,3; IC 95% 3,5-214,6), algum tipo de hemorragia com a

progressão da doença (OR=53,0; IC 95% 20,0-140,4), plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup> (OR=6,3; IC 95% 2,8-14,4), hemoglobina menor ou igual a 7 g/dL (OR=6,7; IC 95% 2,8-16,0) e idade maior que 60 anos (OR=6,4; IC 95% 2,3-18,1) (Tabela 37). No gráfico da curva ROC abaixo (Figura 34) é possível visualizar o pós-teste de adequação do modelo, a área da curva foi 0,9533.

**Tabela 37:** Caso Controle - Fatores associados ao óbito por leishmaniose visceral - Regressão logística multivariada (Modelo 6: Sinais e sintomas, comorbidades, exames laboratoriais e complicações)

Variáveis	Odds Ratio Bruta (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
MODELO 6 – Sinais e sintomas, comorbidades, exames laboratoriais e complicações			
Infecção sem foco definido	11,6 (3,5-39,0)	27,3 (3,5-214, 6)	0,00
Hemorragia	71,3(33,0-154,60)	53,0 (20,0-140,4)	0,00
Hemoglobina ≤ 7 g/dL	8,2 (4,9-13,5)	6,7 (2,8-16,0)	0,00
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	9,9 (6,0-16,1)	6,3 (2,8-14,4)	0,00
Idade			
< 60	1,0	1,0	---
≥ 60	4,1 (2,3-7,4)	6,4 (2,3-18,1)	0,00

\*Log likelihood = -80.852261/ número de observações = 317/ Pseudo R<sup>2</sup>= 0,6298



**Figura 34:** Curva ROC do 6º modelo de regressão logística multivariado

Não foi encontrada interação entre a variável idade e as demais variáveis que permaneceram nos seis modelos finais de regressão logística multivariada. Foi possível verificar que o ajustamento dos modelos pela variável tempo entre início de sintomas e diagnóstico praticamente não alterou os valores das *Odds Ratio*.

## VIII. DISCUSSÃO

### 1. Análise espaço-temporal da LV em Minas Gerais

#### 1.1 Taxa de Incidência por leishmaniose visceral

Os resultados mostraram que a LV apresentou distribuição espaço-temporal heterogênea no Estado de Minas Gerais, no período de 2002 a 2013. Entre as 12 mesorregiões existentes, seis mesorregiões (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) são as responsáveis pela expansão e manutenção da LV no estado. Entre essas, destacam-se as mesorregiões Vale do Rio Doce e Jequitinhonha, que apresentaram aumento relevante nas taxas de incidência da doença no último triênio (2011-2013). Em contrapartida as mesorregiões Norte de Minas Gerais e Metropolitana de Belo Horizonte, apesar do elevado número de casos, tem apresentado redução nos últimos anos do estudo. Nas outras seis mesorregiões (Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Vale do Mucuri e Zona da Mata), ocorreram casos esporádicos da doença durante o período, apresentando baixas e instáveis taxas de incidência.

A LV encontra-se em expansão geográfica (WERNECK, 2010), não somente no Brasil, mas também em outros países da América do Sul (OPS/OMS, 2016), inclusive aqueles fronteiros com o Brasil. Na Argentina (BARRIO *et al.*, 2012; SALOMÓN *et al.*, 2016) e no Paraguai (CANESE, 2003; CANESE, 2010) foi observado aumento significativo no número de casos de LV, o que torna preocupante a disseminação dessa doença. Neste sentido, estudos que avaliam o processo de expansão da LV, bem como a variação da incidência no espaço-tempo têm sido de grande relevância.

A mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte é composta por um grande número de municípios (105) e dentre as demais mesorregiões, chama atenção por ser a mais urbanizada e com maior desenvolvimento econômico, onde concentram os centros políticos, financeiros, comerciais, educacionais e culturais do estado. Considerada como um centro polarizador, apresenta forte influência nas demais mesorregiões de Minas Gerais (IBGE, 2016). Os processos de disseminação e urbanização da LV evidenciaram-se na Região Metropolitana de Belo Horizonte a partir de 1989, quando um caso autóctone de LV ocorreu no município de Sabará (GENARO *et al.*, 1990). Nossos resultados demonstraram que, desde 2002 este município apresentou oscilações na taxa de incidência, mas sempre se manteve com valores elevados em relação a outros municípios

dessa mesma mesorregião que também são considerados representativos em relação a LV, como por exemplo: Sarzedo, Jaboticatubas, Sete Lagoas e Vespasiano. Na década de 1990 foi observado crescente aumento no número de casos de LV na Região Metropolitana de Belo Horizonte (LUZ *et al.*, 2001), persistindo até meados dos anos 2000. Alguns estudos realizados nesta região apontaram que os casos de LV ocorreram em áreas não rurais, o que reforça o processo de urbanização da LV, que se torna mais propício em locais com alta densidade populacional e moradias próximas umas das outras (LUZ *et al.*, 2001; GONTIJO & MELO, 2004). No presente estudo, esta mesorregião apresentou tendência crescente nos três primeiros períodos e decrescente nos últimos anos analisados nos mapas, corroborada pelos resultados do ajuste da regressão de Poisson que indicou aumento no número médio de casos da doença entre os anos de 2002 a 2008 (5%) e redução (-15%), entre 2008 e 2013.

Com relação a Belo Horizonte, município mais importante desta mesorregião, estudos mais recentes mostram que a LV ocorre nesta cidade de maneira heterogênea (ARAÚJO *et al.*, 2013), o que pode ser explicado por sua grande extensão territorial, alta densidade populacional e microambientes diferentes entre as diversas regiões da cidade (CAIAFFA *et al.*, 2005). As autoridades sanitárias de Belo Horizonte implementaram o Programa de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral (PCLV) na década de 1990 (BEVILACQUA *et al.*, 2001), o qual atua de forma sistemática em toda a cidade (MORAIS *et al.*, 2015) e estas ações podem estar contribuindo com a redução da taxa de incidência observada no atual trabalho. Sugere-se que esta situação de Belo Horizonte possa refletir nos municípios adjacentes bem como na mesorregião na qual está inserido, explicado pelo adensamento populacional destas áreas (LUZ *et al.*, 2001), o que dificulta a execução e manutenção das medidas de controle para a contenção da doença. Sendo assim, tanto Belo Horizonte quanto a Mesorregião em que está inserida apresentaram taxas de incidência semelhantes, com aumento gradativo da incidência da LV nos primeiros triênios e redução no último.

A mesorregião Norte de Minas apresenta casos mais antigos da doença (SOUSA *et al.*, 2008) quando comparada a mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte. Entretanto, pesquisas realizadas em alguns municípios desta mesorregião, como Montes Claros (SOUSA *et al.*, 2008; LAUGHTON *et al.*, 2015) e Porteirinha (BARATA *et al.*, 2011), apontam que a LV tem diminuído nos últimos anos. Os autores atribuem essa diminuição às ações de controle da LV que tem sido realizada nestes municípios. Essa

redução do número de casos desta mesorregião vai ao encontro aos resultados obtidos no atual estudo. De acordo com os resultados do ajuste da regressão de Poisson, especificamente a partir de 2004, verifica-se a redução do número médio de casos de LV no Norte de Minas (-13%) e nos mapas temáticos, esses dados são semelhantes ao que ocorreu em Montes Claros no mesmo período (SOUSA *et al.*, 2008). Durante um levantamento dos casos de LV registrados em Montes Claros entre 2001 e 2007, foi observado que a partir de 2005 a incidência da LV diminuiu, mas o município continuava sendo endêmico para a doença, sendo um grave problema na saúde pública (SOUSA *et al.*, 2008). Considerando que a LV está relacionada a piores condições socioeconômicas (MONTEIRO *et al.*, 2005; ALMEIDA *et al.*, 2011), este problema se estende para toda a mesorregião, uma vez que Montes Claros é considerado o município com os melhores índices socioeconômicos desta mesorregião e ainda assim apresenta casos da doença.

Por meio da visualização geral dos mapas, foi possível observar que, nas mesorregiões Noroeste de Minas e Vale do Rio Doce, a LV aumentou de maneira mais acentuada no período. Em contrapartida, os resultados da regressão de Poisson mostram que, apesar do aumento houve em alguns períodos, redução da taxa de incidência, a partir de 2005 na Noroeste de Minas e, a partir de 2010, na Vale do Rio Doce. Em 2005 nota-se a expansão da LV para outros municípios na mesorregião Noroeste de Minas. Inicialmente destacavam-se Unai e Paracatu, considerados exemplos típicos da urbanização da LV (DIAS *et al.*, 2011). Posteriormente municípios vizinhos também passaram a apresentar alta incidência da doença, como João Pinheiro e Brasilândia de Minas. Ressalta-se que os quatro municípios citados ocupam grande extensão territorial na mesorregião e, nos últimos anos, permanecem com incidência acumulada superior a 20/100000 hab. As altas taxas de incidência da LV nos três primeiros períodos analisados dos mapas temáticos e posterior queda no último período, observado nas mesorregiões Norte de Minas e Noroeste de Minas, podem ser explicadas por serem áreas geográficas adjacentes.

Os mapas temáticos da Vale do Rio Doce, entre 2002 e 2004, destacam apenas cinco municípios com taxa de incidência acumulada maior que 5/100000 habitantes. A partir de 2008 observa-se a expansão da LV nesta região e é possível notar dez municípios com taxa de incidência maior que 5/100000 hab., no qual se sobressai Governador Valadares.

Nesta mesorregião, começaram a surgir casos humanos de LV a partir da década de 1960 (COELHO & FALCÃO, 1966). Neste período, nos municípios com maior número de casos, foram instituídas medidas de controle como: tratamento dos doentes com Glucantime, eliminação dos cães positivos para LV e aplicação de DDT (inseticida) domiciliar e peridomiciliar em algumas residências. Estas medidas resultaram em redução progressiva no número de casos e ausência de casos humanos de LV nos anos de 1978 e 1979 (MAGALHÃES *et al.*, 1980). Em decorrência desta ausência de casos, na década de 1990 houve interrupção nas medidas de controle para LV (MALAQUIAS *et al.*, 2007; BARATA *et al.*, 2013).

A partir de 2008, alguns estudos (BARATA *et al.*, 2013; FRAGA *et al.*, 2013) verificaram casos da doença em Governador Valadares de maneira expressiva, o que pode explicar o aumento da incidência da LV a partir desse mesmo ano na mesorregião Vale do Rio Doce e o acréscimo no número médio de casos no período entre 2006 e 2010. Sugere-se que este aumento do número de casos possa ser explicado pelo processo de urbanização que vem ocorrendo no município de Governador Valadares e também pela descontinuidade das medidas de controle que ocorreu nesta mesorregião (BARATA *et al.*, 2013). Esses resultados também mostram o quanto Governador Valadares tem sido, nos últimos anos, um município representativo em relação a LV na mesorregião na qual está inserido.

Nossos resultados mostraram expansão geográfica da LV em Minas Gerais durante os anos de 2002 a 2013. Entretanto, observa-se tendência da doença em persistir em municípios que já apresentavam casos, mesmo quando houve oscilação nas taxas de incidência da doença.

Apesar dessa expansão, não foi observado o deslocamento da doença da região Norte do Estado para o Sul, onde foi mantido baixo número de casos, como nas mesorregiões Campos das Vertentes e Sul/Sudoeste de Minas. Sugere-se que essa permanência da doença nas mesorregiões localizadas no Norte de Minas Gerais esteja relacionada com fatores socioeconômicos (ALMEIDA *et al.*, 2011; KARAGIANNIS-VOLUES *et al.*, 2013) e ambientais (KARAGIANNIS-VOLUES *et al.*, 2013) destas mesorregiões. Estudo realizado em Montes Claros (MONTEIRO *et al.*, 2005) mostra que a LV nesta região está relacionada à moradias pobres, com precárias condições de saneamento básico, o que facilita o acúmulo de matéria orgânica propiciando o desenvolvimento do principal vetor da LV (*Lutzomyia longipalpis*). De forma semelhante,

também foi observada a manutenção do ciclo da doença na mesorregião do Jequitinhonha (Araçuaí) (URSINE *et al.*, 2016). Nossos achados corroboram com estes resultados, visto que as maiores taxas de incidência localizam-se no Norte de Minas Gerais, região que apresenta menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (IBGE, 2010).

Com relação aos fatores ambientais, diversos autores descrevem o que Sherlock (1996) observou na Bahia: a LV vem ocorrendo com maior frequência em áreas quentes, onde o clima é seco (BARATA *et al.*, 2005; FRANÇA-SILVA *et al.*, 2005; MONTEIRO *et al.*, 2005). Estas observações corroboram com os resultados deste trabalho e podem ajudar a explicar a permanência da doença, com altas taxas de incidência, especialmente nas mesorregiões localizadas ao norte no estado de Minas Gerais, que possuem clima também quente e seco.

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas. Apesar da LV ser uma doença de notificação compulsória no Brasil, ainda ocorre subnotificação de casos, principalmente devido aos sintomas inespecíficos da doença. Isto pode comprometer os cálculos das taxas de incidência e as estimativas feitas pela regressão de Poisson. Além disso, algumas variáveis deste sistema, como “Classificação final” (casos confirmados, descartados ou sem preenchimento) e “Tipo de entrada” (Caso Novo, Recidiva, Transferência e Ignorado) não são preenchidas após o desfecho do caso, aumentando o número de valores perdidos (*missing*), podendo prejudicar a análise. Por fim, áreas que fazem limite com o Estado de Minas Gerais não foram avaliadas. Em contrapartida, em um dos conjuntos de mapas temáticos criados, foi utilizada a abordagem bayesiana empírica local. Este método estima a média da incidência local de cada município, levando em consideração o valor da incidência dos municípios vizinhos geográficos. Assim, as taxas geradas são corrigidas, suavizadas e menos instáveis. Mapas construídos a partir dessa abordagem são mais informativos e interpretativos.

A epidemiologia espaço-temporal, em conjunto com a abordagem da regressão de Poisson, permitiu identificar e quantificar com maior precisão áreas de expansão e de estabilização da LV, além de regiões que compartilham padrões espaciais semelhantes. Acredita-se que os resultados apresentados poderão contribuir para melhor compreensão do processo de expansão da doença em grandes áreas geográficas bem como suas tendências na série cronológica, auxiliando na aplicabilidade das ações de controle da doença.

## 1.2 Taxas de Mortalidade e Letalidade por leishmaniose visceral

Com relação as taxas de mortalidade e letalidade analisadas nas mesorregiões do estado de Minas Gerais, pôde-se concluir que estas taxas seguiram as mesmas tendências das taxas de incidência analisadas anteriormente. A mortalidade e letalidade por LV apresentaram distribuição espaço-temporal heterogênea no Estado de Minas Gerais, no período de 2002 a 2013. Sendo que entre as 12 mesorregiões do território mineiro, seis mesorregiões (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) foram mais representativas com relação a essas taxas no estado de Minas Gerais. A mesorregião Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba também foi considerada representativa para a taxa de letalidade por leishmaniose visceral.

Entre essas mesorregiões mencionadas anteriormente, destaca-se a mesorregião Vale do Rio Doce por apresentar tendência crescente em ambas as taxas (mortalidade e letalidade) dos períodos iniciais do estudo em comparação com os últimos anos. Diferentemente a mesorregião Norte de Minas e Triângulo Mineiro/ Alto Paranaíba apresentaram redução nos últimos triênios analisados em relação as taxas de mortalidade e letalidade, respectivamente.

Nas outras cinco mesorregiões (Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Vale do Mucuri e Zona da Mata), ocorreram poucos casos e óbitos da doença durante o período, prejudicando o cálculo dessas taxas, não sendo possível fazer estimativas coerentes e interpretação correta dessas medidas de frequência.

Essas taxas de mortalidade e letalidade tem sido analisadas em relação a LV por diversos autores (MARTINS-MELO *et al.*, 2014; CARDIM *et al.*, 2016), mas existem poucos estudos em Minas Gerais, especialmente por mesorregiões. Entretanto Martins-Melo e colaboradores (2014) ao realizarem um estudo semelhante a este, porém analisando regiões do Brasil, apontaram Minas Gerais como o estado da região sudeste que possuía maior número de áreas com elevadas taxas de mortalidade.

Através da análise da distribuição espaço-temporal da taxa de mortalidade nas diferentes regiões do Brasil, estes autores (MARTINS-MELO *et al.*, 2014) concluíram que as taxas de letalidade tendem a ser mais altas em regiões não endêmicas para a doença, devido à falta de experiência que as equipes médicas têm em diagnosticar a doença, bem como conduzir manejo clínico adequado para os pacientes com LV. Esses

dados corroboram com os resultados deste trabalho visto que ambas as taxas (mortalidade e letalidade) aumentaram de maneira mais relevante na mesorregião do Vale do Rio Doce, que somente a partir de 2008 começou a apresentar número expressivo de casos de leishmaniose visceral. Esses resultados também corroboram com o que foi visualizado nos mapas de letalidade nas mesorregiões Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba e Sul/Sudoeste de Minas, especialmente no início da série temporal, onde ocorreram óbitos por LV, mas poucos casos da doença, originando altas taxas de letalidade.

As mesorregiões Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas já apresentavam maior número de casos desde de o início desta série temporal (2002) e conseqüentemente maior número de óbitos por LV foram encontrados. Mesmo considerando que as medidas de controle estão sendo realizadas pelo PCLV desde 1985, objetivando diminuir taxas de letalidade e grau de morbidade da doença, após anos de investimentos, as medidas tomadas não tem sido suficientes para reduzir nem o número de casos e nem o de óbitos que ocorrem por LV (COSTA *et al.* 2001; DANTAS-TORRES *et al.* 2006), especialmente em grandes regiões que possuem características geográficas e sociodemográficas específicas (MARTINS-MELO *et al.* 2014).

Dentre os municípios, Belo Horizonte, localizada na mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte, foi o que manteve as taxas de mortalidade e letalidade altas em todos os períodos do estudo, podendo ser visualizado com cores mais intensas nos mapas temáticos. Essas altas taxas no município também têm sido registradas em outros estudos (ARAÚJO *et al.*, 2012; MORAIS *et al.*, 2015) e corroboram com nossos resultados. Acredita-se que as características de Belo Horizonte contribuem para que em alguns estabelecimentos de saúde o manejo de pacientes com LV não esteja sendo realizado de maneira adequada (diagnóstico tardio, toxicidade ao tratamento, presença de comorbidades) podendo assim contribuir para o aumento dos óbitos por LV e conseqüentemente para manter as taxas de mortalidade e letalidade altas. Ainda acredita-se que esta situação de Belo Horizonte possa refletir nos outros municípios da mesorregião Metropolitana de Belo Horizonte.

Esses resultados, estão sujeitos a limitações, visto que dados secundários podem apresentar problemas na quantidade e qualidade das informações, isso pode por exemplo subestimar o número de óbitos que ocorreram no período analisado.

De uma maneira geral pode-se concluir que através da análise dos mapas temáticos de mortalidade e letalidade por LV nos diferentes períodos de tempo, foi possível identificar as mesorregiões que apresentaram número mais relevante de óbitos por LV. Acredita-se que esses resultados poderão contribuir para orientar as autoridades de saúde pública a saber em quais locais é necessário melhorar o conhecimento, a estrutura e conseqüentemente o manejo clínico de pacientes com leishmaniose visceral.

## 2. Perfil clínico-epidemiológicos dos casos e óbitos por LV e fatores associados ao óbito

No presente estudo foi possível estabelecer o perfil clínico-epidemiológico de casos de LV e os fatores associados ao óbito em Minas Gerais (MG), entre 2002 a 2013. Foram também analisados os óbitos por leishmaniose visceral, ocorridos em hospitais do município de Belo Horizonte entre 2008 e 2015, o que nos permitiu traçar um perfil clínico-epidemiológico desses óbitos, bem como verificar quais foram os fatores associados ao óbito pela doença.

Os aspectos observados com maior frequência no perfil clínico-epidemiológico dos casos de LV em MG são corroborados pela literatura, como: pertencer ao sexo masculino (BOTELHO & NATAL, 2009; ORTIZ & ANVERSA, 2015; COURA-VITAL *et al.*, 2014; GUSMÃO *et al.*, 2014), residir em área urbana (BARBOSA & COSTA, 2013; COURA-VITAL *et al.*, 2014; GUSMÃO *et al.*, 2014; ORTIZ & ANVERSA, 2015), pertencer a raça parda (COURA-VITAL *et al.*, 2014; OLIVEIRA & PIMENTA, 2014) ter menos que 10 anos de idade (BOTELHO & NATAL, 2009; OLIVEIRA & PIMENTA, 2014; GUSMÃO *et al.*, 2014; ORTIZ & ANVERSA, 2015); confirmação da maioria dos casos pela RIFI (OLIVEIRA & PIMENTA, 2014); e maior utilização do fármaco antimonial pentavalente (GOÉS *et al.*, 2014) para tratamento. Também corroboram com outros estudos, os principais sinais e sintomas relatados na maioria dos casos: febre, fraqueza, baço e fígado palpável, que são os sinais e sintomas no momento da suspeita clínica (COURA-VITAL *et al.*, 2014; GOÉS *et al.*, 2014, ORTIZ & ANVERSA, 2015).

Credita-se o fato da LV ser mais frequente no sexo masculino à possível maior exposição dos homens ao vetor, em função das atividades ocupacionais e características comportamentais (DESJEUX, 2001; BRASIL, 2006). O fato da LV acometer um número maior de crianças pode ser explicado por diferentes motivos: normalmente crianças tem um maior contato com os cães domésticos, facilitando assim o contato com o vetor; a transmissão da LV quase sempre ocorre no peridomicílio ou intradomicílio que são os lugares onde crianças ficam na maior parte do tempo; possuem um sistema imunológico ainda imaturo, agravado pela desnutrição comum em áreas endêmicas para LV e que coincidem com áreas com menores níveis socioeconômicos (COSTA *et al.* 2005; BRASIL, 2006; ORTIZ & ANVERSA, 2015).

Os municípios com maiores números de casos notificados de LV foram Belo Horizonte (MALAFAIA *et al.*, 2009), Montes Claros (MALAFAIA *et al.*, 2009; GUSMÃO *et al.*, 2014) e Paracatu (OLIVEIRA & PIMENTA, 2014). Nestes municípios há maior número de casos notificados por LV quando comparados ao número de casos de residentes com LV, o que indica que estes municípios são referências para municípios menores (TOURINHO *et al.*, 2016). Isto indica a dificuldade existente em se suspeitar e/ou diagnosticar a doença nesses municípios, retardando no tempo entre o início de sintomas, diagnóstico e tratamento.

Da mesma forma que o perfil clínico-epidemiológico dos casos, o perfil dos óbitos ocorridos em hospitais do município de Belo Horizonte (2008-2015) seguiu as mesmas tendências do que tem sido descrito nos últimos anos por diferentes pesquisadores. Os fatores mais presentes foram: pertencer ao sexo masculino (BOTELHO & NATAL, 2009; LEITE & ARAÚJO, 2013; ORTIZ & ANVERSA, 2015), idade entre 40 e 60 anos (OLIVEIRA *et al.*, 2010; ORTIZ & ANVERSA, 2015) e a coinfeção *Leishmania*/HIV (ORTIZ & ANVERSA, 2015). Os sintomas mais descritos no momento da suspeita clínica foram: febre (OLIVEIRA *et al.*, 2010), dispneia, astenia (OLIVEIRA *et al.*, 2010) e palidez (OLIVEIRA *et al.*, 2010). O teste mais utilizado e com um maior número de positivos também foi a RIFI e o fármaco mais utilizado foi Anfotericina B Desoxicolato. As complicações mais frequentes decorrentes da evolução da doença foram: algum tipo de hemorragia, insuficiência renal aguda (OLIVEIRA *et al.*, 2010) e arritmia cardíaca (MADALOSSO *et al.*, 2012). Os exames laboratoriais que apresentaram maiores alterações foram albumina, plaquetas e hemoglobina (OLIVEIRA *et al.*, 2010; BRASIL, 2011).

Nos modelos finais multivariados deste estudo, identificou-se as variáveis que foram associadas ao óbito tanto em Minas Gerais (dados do SINAN) quanto em Belo Horizonte (dados de prontuários).

Para a análise dos casos de LV atendidos em BH, optou-se pela criação de seis modelos diferentes. Pelo fato de serem utilizados dados de prontuários médicos, foi possível coletar variáveis nos diferentes momentos de evolução da doença, desde a suspeita clínica até o desfecho final do caso (óbito ou cura por LV). Sendo assim, variáveis de complicação da doença ou de exames laboratoriais que indicam maior proximidade temporal com o desfecho (óbito) possuem maior força de associação (*Odds Ratio*). Ou seja, sempre que essas variáveis estavam presentes, elas sobressaiam sobre as

outras, especialmente sobre aquelas variáveis que foram coletadas no início da suspeita de LV. Portanto, esses seis modelos foram construídos seguindo uma ordem cronológica, com a soma gradativa de blocos de variáveis entre os modelos, levando-se em consideração o momento em que essas variáveis foram mensuradas pelos médicos. Dessa forma, foi possível analisar quais eram as variáveis associadas ao óbito nos diferentes momentos da progressão da doença.

Dentro desses dois grandes grupos de casos de LV analisados (casos de LV de Minas Gerais e atendidos em BH) os resultados dos modelos multivariados (fatores associados ao óbito) foram: 1º) Minas Gerais: febre, fraqueza, coinfeção *Leishmania*-HIV, edema, icterícia, fenômenos hemorrágicos e diferentes categorias de idade; 2º) Belo Horizonte (seis modelos): icterícia, fenômenos hemorrágicos, aumento do volume abdominal, dispneia, tuberculose, bilirrubina maior que 2 mg/dL ou maior que o valor de referência, TGO ou TGP maior que 100 U/L, leucócitos maior que 7000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor ou igual a 7, plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup>, desnutrição, infecção sem foco definido e idade maior que 60 anos.

Fenômenos hemorrágicos, icterícia e idade superior a 60 anos, foram variáveis comuns entre os resultados obtidos dos diferentes grupos citados anteriormente. Este resultado deve-se ao fato que, no primeiro modelo criado para análise dos pacientes que tiveram atendimento médico em Belo Horizonte, levou-se em consideração apenas variáveis que eram coletadas pelo SINAN/LV.

Fenômenos hemorrágicos têm sido descritos como importantes marcadores prognósticos e de gravidade associados ao óbito por leishmaniose visceral por muitos pesquisadores (BRASIL et al., 2011; ARAÚJO et al., 2012; COURA-VITAL et al., 2014, BELO et al., 2014). Acredita-se que a causa desses fenômenos seja a ativação descontrolada da coagulação no espaço intravascular, associada a uma resposta inflamatória que pode levar a sangramentos em diversos sítios (ESMON, 2004; LOMTADZE et al., 2005). Sangramento gengival, petéquias e epistaxe, por exemplo, podem estar presentes desde o início dos sintomas da doença, entretanto com a progressão desta, podem se tornar complicações e contribuir consideravelmente para evolução ao óbito (TELES et al. 2013). Esses dados corroboram com nossos achados, visto que a variável “hemorragia” foi coletada em dois momentos: 1º) como sintoma (fenômenos hemorrágicos), no momento da suspeita clínica e 2º) como uma complicação (hemorragia), mais próximo do desfecho do caso. Assim os valores das *Odds Ratio*

variaram de 2,1 (no modelo para os casos de Minas) e 2,5 (primeiro modelo dos casos atendidos em BH) para 53,0 (no último modelo dos casos atendidos em BH). Esta variável pode ser considerada como indicador de mau prognóstico, se identificada no curso inicial da doença, e como evidência de gravidade, se ocorre durante a evolução do caso. Este achado está associado à observação de que pacientes com plaquetopenia ( $<50.000/\text{mm}^3$ ) apresentaram mais chances de ir a óbito (OR=6,3), uma vez que as plaquetas possuem papel fundamental na coagulação sanguínea.

A icterícia também tem sido descrita como um relevante fator preditor de óbito por LV por diversos pesquisadores (WERNECK *et al.*, 2003; COSTA, 2009; ARAÚJO *et al.*, 2012; BELO *et al.*, 2014, COURA-VITAL *et al.*, 2014). Na leishmaniose visceral indica comprometimento das funções hepáticas (Costa *et al.* 2010). A icterícia, juntamente com o resultado do exame alterado de bilirrubina total ( $>$  que 2 mg/dL ou  $>$  que o valor de referência), também foram considerados fatores associados ao óbito neste trabalho.

O aumento do volume abdominal é um sintoma clássico da leishmaniose visceral, diagnosticado muitas vezes no momento da suspeita clínica, provavelmente ocasionado pela hipertrofia de órgãos, como baço e fígado, em resposta à infecção pelo parasito. Apesar de sintoma bastante presente, nem sempre ele está associado ao óbito como encontrado no presente estudo. É importante destacar que a esplenomegalia já foi considerada fator prognóstico associado ao óbito por LV por alguns pesquisadores (SEAMAN *et al.* 1996, COLLIN *et al.*, 2004; COURA-VITAL *et al.*, 2014).

Nossos resultados indicaram que pacientes de LV com febre (OR=3,2) e que apresentaram fraqueza (OR=2,3) apresentaram mais chances de irem a óbito quando comparados aos pacientes controles que não apresentavam estes sintomas. Essas duas variáveis têm sido descritas por alguns autores como fatores prognósticos para o óbito por LV. Werneck e colaboradores (2003) em um estudo conduzido em Teresina (Piauí) dentre outros fatores apontou “febre por mais de 60 dias” como sendo um fator associado ao óbito. Da mesma forma, Abdelmoula e colaboradores (2003), na Tunísia, indicaram “febre por mais de 21 dias” como um fator significativo para evolução de óbito por LV. Com relação ao sintoma clínico “fraqueza”, Coura-Vital e colaboradores (2014) ao analisarem casos de LV do Brasil observaram que esta variável estava associado ao desfecho desfavorável dos casos, e incluíram este sintoma em um sistema de score prognóstico para o óbito. Araújo e colaboradores (2012) entre outros fatores também

identificaram “fraqueza” como um fator associado ao óbito em estudo realizado em Belo Horizonte entre 2002 e 2009. Pode-se concluir que os resultados encontrados neste estudo são corroborados com a literatura, entretanto é importante ressaltar que estes sintomas são muito inespecíficos sendo também frequentes em muitas outras doenças.

Dispneia, também foi considerada um sintoma preditor de morte por leishmaniose visceral em alguns estudos realizados no Brasil (COSTA *et al.*, 2007; SAMPAIO *et al.*, 2010, BRASIL, 2011, BELO *et al.*, 2014). No presente estudo, em dois modelos multivariados este fator apresentou *Odds Ratio* de aproximadamente 7,0, demonstrando que pacientes com dispneia tiveram 7 vezes mais chances de irem a óbito do que pacientes sem este sintoma.

Em pesquisas que ocorreram no Sudão, tanto Seaman e colaboradores (1996) quanto Colin e colaboradores (2004) identificaram a desnutrição como um fator significativo para os casos de LV evoluírem para o óbito. Em ambos os estudos, estes pacientes já apresentavam sintomas da doença há mais de cinco meses. Esta variável “desnutrição” foi significativa somente no penúltimo modelo multivariado (casos atendidos em BH) quando ajustada com as variáveis dos resultados de exames laboratoriais. Entretanto, no presente estudo, a informação sobre desnutrição foi relatada no prontuário somente como presente ou ausente, não permitindo melhor interpretação.

A presença de edema associada à evolução para morte já foi observada e discutida por alguns pesquisadores (BELO *et al.*, 2014, COURA-VITAL *et al.*, 2014; DRUZIAN *et al.*, 2015). Costa e colaboradores (2010) num estudo de caso controle que objetivava identificar os principais fatores de risco para morte de pacientes com leishmaniose visceral, atribuíram a presença de edema a três mecanismos que agem simultaneamente: baixos níveis de albumina no sangue (fase aguda da doença) que acarreta baixa pressão oncótica; vazamento de sangue capilar devido a ativação endotelial sistêmica; e aumento da pressão hidrostática devido à glomerulonefrite. Os resultados do presente estudo corroboram com esses dados já que pode se concluir que pacientes que apresentavam edema tinham 1,9 mais chances de evoluir para óbito quando comparados aos pacientes sem edema.

De acordo com nossos resultados, casos de LV que possuem tuberculose como uma comorbidade, possuem 7,2 chances a mais de evoluírem para óbito quando comparados a pacientes que não possuem esta comorbidade. Infecções bacterianas (COSTA *et al.*, 2010; BRASIL, 2011), bem como presença de comorbidades

(ALVARENGA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; LEITE & ARAÚJO, 2013) têm sido descritas como fatores que levam a morte quando associadas a leishmaniose visceral, entre elas a tuberculose foi relevante no estudo de Mueller *et al.* (2009) e vão ao encontro dos resultados aqui apresentados. Ainda, vale destacar que neste estudo foi analisada a variável “infecção sem foco definido”, sendo uma variável de complicação, coletada mais próxima do desfecho do caso. Trata-se de uma infecção normalmente bacteriana de localização não especificada. Observou-se que as chances de um paciente com “infecção sem foco definido” ir a óbito era 27,3 vezes maior quando comparado a pacientes que não apresentaram infecção, demonstrando assim um sinal de gravidade da doença. Esses dados corroboram com diversos autores que apontam infecções bacterianas como importantes fatores de gravidade associados ao óbito por LV (ANDRADE *et al.*, 1990; COSTA *et al.*, 2010; BRASIL, 2011, BELO *et al.*, 2014).

Com relação aos exames laboratoriais, além da alteração nos resultados de bilirrubinas e de plaquetas, já mencionados anteriormente, os resultados também mostraram que alterações nos exames de TGO/TGP (>que 100 U/L), leucócitos (> 7.000/mm<sup>3</sup>) e hemoglobina (< ou igual a 7 g/dL) estão relacionadas ao óbito por leishmaniose visceral e esses dados são coincidentes com o da literatura (BRASIL, 2011). Exames de hemoglobina alterados podem contribuir para o quadro de anemia que muitas vezes é observada em LV. Esta alteração, associada ao óbito por LV, já foi observada por alguns pesquisadores (ABDELMOULA *et al.*, 2003; BELO *et al.*, 2014).

As variáveis “idade” e “coinfecção *Leishmania*/HIV” são frequentemente encontrados na literatura como fatores prognósticos associados ao óbito por LV. Na maioria dos estudos pode-se verificar que quanto maior a idade, mais fortemente é preditora de óbito pela doença (COSTA *et al.*, 2010; OLIVEIRA *et al.*, 2010; ARAÚJO *et al.*, 2012; COURA-VITAL *et al.*, 2014). Os resultados do presente estudo corroboram com os dados da literatura e demonstram que a variável “idade” permaneceu com valores relativamente altos das *Odds Ratio* em todos os modelos multivariados. Acredita-se que este fato esteja relacionado a uma diminuição da capacidade do sistema imunológico do idoso de reagir às infecções (BOTELHO & NATAL, 2009) e também de apresentar mais comorbidades quando comparado a uma pessoa mais jovem.

A coinfecção *Leishmania*/HIV, segue os mesmos padrões, também tem sido amplamente descrita na literatura (COSTA *et al.* 2007; COSTA *et al.* 2010; HURISSA *et al.*, 2010; COTA *et al.*, 2011; de ARAÚJO *et al.*, 2012; LIMA *et al.*, 2013; BURZA *et*

*al.*, 2014; COURA-VITAL *et al.*, 2014; MARTINS-MELO *et al.*, 2014; MAHAJAN *et al.*, 2015) como um fator relacionado ao óbito por LV, e vai ao encontro aos resultados encontrados na análise dos casos de Minas Gerais. Em relação à análise dos casos atendidos em BH, a coinfeção *Leishmania/HIV*, não foi apontada como fator prognóstico do óbito por LV. Isso se deve ao fato de que a maioria dos dados dos pacientes selecionados como controles (estudo de caso controle) vieram de um hospital que é referência em Minas Gerais para doenças infecciosas e parasitárias (Hospital Eduardo de Menezes). Dessa forma não só os óbitos (casos), mas também a maioria dos casos (controles) são pacientes com sorologia positiva para o HIV. A coinfeção *Leishmania/HIV* tem sido descrita desde 1990 (Alvar *et al.*, 2008) e sabe-se que o HIV contribuí progressivamente para a piora do quadro de pacientes com leishmaniose visceral e a *Leishmania spp.* e vice-versa (BRASIL, 2015). Dos casos de LV que foram a óbito e investigados em Belo Horizonte, 26,3% apresentavam coinfeção com HIV, valor superior ao observado nos dados referentes aos óbitos por LV no estudo de Minas Gerais (15%) e ao observado na literatura (OLIVEIRA *et al.*, 2010). A busca deste registro em diferentes bancos pode ter qualificado a informação obtida para os óbitos investigados em Belo Horizonte.

A presença de elevado percentual de óbitos que apresentavam algum tipo de comorbidades associada no estudo realizado a partir da investigação dos óbitos em BH, indicou a importância da investigação mais detalhada dos óbitos por LV.

É importante destacar que quase todos os fatores associados ao óbito por LV encontrados neste trabalho, exceto “fraqueza”, “aumento do volume abdominal” e “tuberculose”, também estão descritos como preditores de óbito por LV no manual “Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade”, disponibilizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011) e que tem sido de grande relevância para conduta de manejo clínico para médicos de todo Brasil.

Diferentemente do que se tem registrado, este estudo mostrou que, para os casos atendidos em Belo Horizonte, o fato dos pacientes evoluírem para óbito por LV não está relacionado ao tempo tardio de diagnóstico. Esta variável não foi estatisticamente significativa, mas mesmo assim foi possível visualizar que o tempo entre início de sintomas e diagnóstico para LV foi menor nos pacientes que foram a óbito quando comparado aqueles que não foram a óbito. Sugere-se que os pacientes mais graves procuram primeiro assistência médica. Importante levar-se em consideração que esta

variável é difícil de ser mensurada, pela dificuldade de se estimar o período exato do início dos sintomas.

Importante chamar atenção que neste estudo diferentes fontes de dados foram utilizadas, tendo cada uma suas vantagens e desvantagens.

Como a LV é uma doença de notificação compulsória no Brasil, a vantagem de se utilizar o banco de dados do SINAN é a de possibilitar comparações entre pacientes de diferentes lugares do Brasil, com a mesma base de dados. Entretanto, deve-se considerar que muitas vezes esses dados são mal preenchidos e o sistema não é alimentado corretamente, podendo subestimar o número real de casos. Um indicativo do nosso estudo, possibilitado pela análise do SINAN foi que muitos casos de residentes em municípios menores e com menor infraestrutura são diagnosticados e notificados em centros maiores, como BH, Montes Claros e Paracatu (TOURINHO *et al.*, 2016). Este fato pode influenciar no tempo entre o início de sintomas, diagnóstico e tratamento. Em contrapartida, o SINAN não registra a utilização do teste rápido, uma boa opção para realização do diagnóstico de forma mais precoce em municípios menores (MOURA *et al.*, 2013).

Já a busca ativa de dados de pacientes em prontuários tem a vantagem de poder buscar outras informações que o pesquisador achar conveniente, e que estejam disponíveis no prontuário. Estas informações são mais precisas e possuem riqueza de detalhes, como por exemplo resultados quantitativos de exames e de complicações decorrentes da doença ou de diferentes tratamentos, entre outros. Outra vantagem é a obtenção da informação do histórico clínico do paciente nos diferentes tempos de internação, permitindo análise temporal dos dados. Entretanto existem desvantagens neste tipo de coleta, como: 1º) muitas vezes, a informação não consta no prontuário médico, não sendo possível diferenciar a falta de coleta do dado ou se o paciente não apresentava determinada situação; 2º) algumas vezes os dados coletados não têm data exata do momento da coleta; 3º) formato dos prontuários não segue padrão único nos diferentes hospitais, dificultando a coleta dos dados; 4º) grande quantidade de informações ou ainda, pela grafia existente, de difícil interpretação e 5º) por questões éticas, em alguns hospitais os prontuários são de difícil acesso ao pesquisador, especialmente quando o paciente foi a óbito.

Para uma pesquisa aprofundada com relação a determinada doença o ideal é agregar informações de prontuários com dados de diferentes sistemas de informação

como SINAN, SIM e AIH. Assim é possível compor uma base de dados mais completa para análise. Entretanto essa metodologia também possui desvantagens, já que muitas vezes é difícil encontrar o mesmo indivíduo nos diferentes bancos de dados, devido a erros com relação às variáveis de identificação da pessoa e também com relação ao desfecho dos casos daquela doença específica, que em determinadas situações são considerados casos confirmados e em outras não. Ocorrem também registros diferentes para a mesma variável nos diversos bancos de dados, sendo necessária cautela para verificar, através de busca em outras fontes ou confrontando outras variáveis, qual banco está preenchido corretamente.

Diante de todos estes resultados expostos anteriormente conclui-se que, apesar de intensos estudos sobre os fatores relacionados ao óbito por LV, ainda ocorre um número relevante de óbitos decorrentes deste agravo, como por exemplo, observa-se no município de Belo Horizonte, que historicamente apresenta taxas de letalidade mais elevadas do que a observada em Minas Gerais e no Brasil (SINAN, 2015). Os resultados aqui apresentados podem auxiliar na elucidação dos fatores associados à morte por LV, levando em consideração a investigação mais aprofundada destes óbitos e suas possíveis peculiaridades. Neste trabalho foi possível notar que quando houve mudança da população analisada, bem como a fonte dos dados coletados, características diferentes podem estar relacionadas ao óbito por LV. Assim, considera-se importante a continuidade destes tipos de estudo em diferentes localidades a fim de possibilitar a redução da letalidade levando em consideração as peculiaridades de cada região.

Acredita-se que este estudo contribui para melhor compreensão dos fatores que são associados ao óbito nestas duas áreas específicas (Belo Horizonte e Minas Gerais) e assim otimizar as medidas de manejo dos pacientes, diminuindo conseqüentemente as altas taxas de letalidade e mortalidade nestas regiões.

## **IX. CONCLUSÕES**

- A LV apresentou distribuição espaço-temporal heterogênea no Estado de Minas Gerais, no período de 2002 a 2013. Entre as 12 mesorregiões existentes, seis mesorregiões (Central Mineira, Jequitinhonha, Metropolitana de Belo Horizonte, Noroeste de Minas, Norte de Minas e Vale do Rio Doce) são as responsáveis pela expansão e manutenção da LV no estado.
- Em Minas Gerais não foi observada disseminação da doença da região Norte do Estado para o Sul, onde as mesorregiões Campo das Vertentes, Oeste de Minas, Sul/Sudoeste de Minas, Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba, Vale do Mucuri e Zona da Mata apresentaram casos esporádicos da doença durante o período, com taxas de incidência baixas e instáveis.
- A mesorregião Vale do Rio Doce apresentou aumento relevante nas taxas de incidência, mortalidade e letalidade nos últimos períodos analisados.
- A mesorregião Norte de Minas apesar do elevado número de casos tem apresentado redução nas taxas de incidência e mortalidade nos últimos períodos analisados.
- A mesorregião Triângulo Mineiro/Alto Paranaíba apresentou redução nas taxas de letalidade nos últimos anos.
- As metodologias de análise espacial (Mapas Temáticos) e análise temporal (GLM - Regressão de Poisson) quando utilizadas conjuntamente fornecem resultados mais robustos, interpretativos e confiáveis.
- O perfil clínico-epidemiológico dos casos de LV em Minas Gerais, bem como o perfil clínico epidemiológico dos óbitos por LV que tiveram assistência médica em Belo Horizonte, demonstraram seguir as mesmas tendências relatadas na literatura.

- Os fatores prognósticos associados ao óbito por LV dos casos novos de Minas Gerais, de acordo com informações do SINAN, foram: febre, fraqueza, coinfeção *Leishmania*-HIV, edema, icterícia, fenômenos hemorrágicos e diferentes categorias de idade ( $\leq 1$ , 10-20,20-40,40-60,  $>60$ ).
- Os fatores prognósticos associados ao óbito por LV dos pacientes que tiveram atendimento médico em Belo Horizonte, de acordo com dados coletados em prontuários médicos, foram: icterícia, fenômenos hemorrágicos, aumento do volume abdominal, dispneia, tuberculose, bilirrubina maior que 2 mg/dL ou maior que o valor de referência, TGO ou TGP maior que 100 U/L, leucócitos maior que 7000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina menor ou igual a 7 g/dL, plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup>, desnutrição, infecção sem foco definido e idade superior a 60 anos.
- SINAN versus prontuários médicos: diferentes resultados foram encontrados quando se utilizou diferentes fontes de dados. Cada uma dessas fontes de dados possui suas vantagens e desvantagens. De maneira geral a coleta de dados em prontuários é melhor fonte de dados, por possuir informações mais detalhadas.
- Compreender melhor o perfil clínico epidemiológico dos casos e óbitos, bem como fatores associados ao óbito por LV, e a expansão da doença no estado de Minas Gerais poderá trazer embasamento para sugerir melhores estratégias de controle, visando a redução das taxas de incidência, mortalidade e letalidade e ainda contribuir para um melhor manejo clínico dos casos em Belo Horizonte e Minas Gerais.

## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELMOULA, M. S.; M'HAMDI, Z.; AMRI, F.; AL, E. La leishmaniose viscerale chez l'enfant: facteurs pronostiques. *Tunis Med*, v. 81, p. 535-539, 2003.

ACHA, P.N.; SZYFRES, B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals: Chlamydioses, rickettsioses, and viroses. *Pan Amer Health Org*. Vol 2. 3rd ed, 2003.

ALENCAR, J.E.; NEVES, J. Leishmaniose visceral (calazar). In: Veronesi, R. Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro, Editora: Guanabara Koogan, p. 724-738, 1982.

ALMEIDA A. S.; MEDRONHO R. de A.; WERNECK G.L. Identification of risk areas for visceral leishmaniasis in Teresina, Piaui State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, v. 84(5), p. 681-7, 2011.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J.; MARZOCHI, M. C. A.; MOREIRA, J. S.; SCHUBACH, A. O.; MARZOCHI, K. B. F. On the origin and spread of cutaneous and mucosal leishmaniasis, based on pre- and post- colombian historical source. *Hist Cienc Saude Manguinhos*, v. 10(3), p. 852-82, 2003.

ALVAR, J.; APARICIO, P.; ASEFFA, A.; DEN BOER, M.; CAÑAVATE, C.; DEDET, J. P.; GRADONI, L.; TER HORST, R.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MORENO, J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*, v. 21(2), p. 334-59, 2008.

ALVAR, J.; CAÑAVATE, C.; GUTIÉRREZ-SOLAR, B.; JIMÉNEZ, M.; LAGUNA, F.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; MOLINA, R.; MORENO, J. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev*, v.10(2), p.298-319, 1997.

ALVAR, J.; YACTAYO, S.; BERN, C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*, v. 22(12),p.552-7, 2006.

ALVARENGA, D.G.; ESCALDA, P. M. F.; COSTA, A. S. V.; MONREAL, M. T. F. D. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.43, p.194-197, 2010.

ANDRADE, T. M.; CARVALHO, E. M.; ROCHA, H. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis*, v. 162(6), p. 1354-1359, 1990.

ANTONIALLI, S. A. C.; TORRES, T. G.; FILHO, A. C. P.; TOLEZANO, J. E. Spatial analysis of american visceral leishmaniasis in Mato Grosso do Sul, central Brazil. *J Infect*, v. 54, p. 509-514, 2007.

ARAÚJO, V. E.; PINHEIRO, L. C.; ALMEIDA, M. C.; DE MENEZES, F. C.; MORAIS, M. H.; REIS, I. A.; ASSUNÇÃO, R. M.; CARNEIRO, M. Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 7(11), p. e2540, 2013.

ARAÚJO, V. E.; MORAIS, M. H.; REIS, I. A.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 6(2), p. 1511e, 2012.

ASHFORD, R. W. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin Dermatol* v. 14(5), p. 523-32, 1996.

BARATA, R. A.; FRANÇA-SILVA, J. C.; MAYRINK, W.; SILVA, J. C. D.; PRATA, A.; LOROSA, E. S.; FIUZA, J. A.; GONÇALVES, C. M.; PAULA, K. M.; DIAS, E. S. Aspects of the ecology and behaviour of phlebotomines in endemic area for visceral leishmaniasis in State of Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 38(5), p. 421-425, 2005.

BARATA, R. A.; SILVA, J. C. F. D.; COSTA, R. T. D.; FORTES-DIAS, C. L.; SILVA, J. C. D.; PAULA, E. V. D.; PRATA, A.; MONTEIRO, E. M.; Dias, E. S. Phlebotomine sand flies in Porteirinha, an area of American visceral leishmaniasis transmission in the State of Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 99(5), p. 481-487, 2004.

BARATA, R. A.; SILVA, J. C. F. D.; SILVA, J. C. D.; ALMEIDA, S. N. D.; TEIXEIRA, L. D. A. S.; DIAS, E. S. Controle da leishmaniose visceral no município de Porteirinha, estado de Minas Gerais, no período de 1998 a 2003. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 44(3), p. 386-388, 2011.

BARATA, R. A.; PEIXOTO, J. C.; TANURE, A.; GOMES, M. E.; APOLINÁRIO, E. C.; BODEVAN, E. C.; DE ARAÚJO, H. S.; DIAS, E. S.; PINHEIRO, ADA C. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. *Biomed Res Int*, p. 405083, 2013.

BARBOSA, D. S.; BELO, V. S.; RANGEL, M. E. S.; WERNECK, G. L. Spatial analysis for identification of priority areas for surveillance and control in a visceral leishmaniasis endemic area in Brazil. *Acta Tropica*, v. 131, p. 56-62, 2014.

BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Sci Med*, v. 2(1), p. 5-11, 2013.

BARRET, F. A. SCURVY Lind's medical geography. *Soc Sci Med*, v. 33 (4), p. 347-353, 1991.

BARRIO, A.; PARODI, C. M.; LOCATELLI, F.; MORA, M. C.; BASOMBRÍO, M. A.; KORENAGA, M.; HASHIGUCHI, Y.; BUSTOS, M. F. G.; GENTILE, A.; MARCO, J. D. *Leishmania infantum* and Human Visceral Leishmaniasis, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, v. 18 (2), p. 354-355, 2012.

BELO, V. S.; STRUCHINER, C. J.; BARBOSA, D. S.; NASCIMENTO, B. W.; HORTA, M. A.; DA SILVA, E. S.; WERNECK, G. L. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8(7), p. 2982, 2014.

BEVILACQUA, P.D.; PAIXÃO, H.H.; MODENA, C.M; CASTRO, M.C.P.S. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. *Arq Bras Med Vet Zootec.* [online], v.53 (1), pp.1-8, 2001.

BHUNIA, G. S.; KESARI, S.; CHATTERJEE, S.; KUMAR, V.; DAS, P. Spatial and temporal variation and hotspot detection of kala-azar disease in Vaishali district (Bihar), India. *BMC Infectious Diseases*, v.13(64), p. 1471-2334, 2013.

BOTELHO, A. C. A.; NATAL, D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bra Med Trop*, v. 42(5), p. 503-508, 2009.

BRASIL. *Guia de vigilância epidemiológica*. Departamento de Vigilância epidemiológica, Ministério da Saúde. Brasília. 7ed: 816, 2009.

BRASIL. *Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, 2015. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual>. Acesso: outubro de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*, 3rd ed, MS, Brasília, p. 120, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade*. Série A - Normas e Manuais Técnicos, 78 p., 2011.

BURZA, S.; MAHAJAN, R.; SINHA, P. K.; VAN GRIENSVEN, J.; PANDEY, K.; LIMA, M. A.; SANZ, M. G.; SUNYOTO, T.; KUMAR, S.; MITRA, G.; KUMAR, R.; VERMA, N.; DAS, P. Visceral leishmaniasis and HIV co-infection in Bihar, India: long-term effectiveness and treatment outcomes with liposomal amphotericin B (AmBisome). *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8(8), p. e3053, 2014.

CAIAFFA, W. T.; ALMEIDA, M. C. D. M.; OLIVEIRA, C. D. L.; FRICHE, A. A. D. L.; DIAS, M. A. S.; CUNHA, M. D. C. M.; PESSANHA, E.; PROIETTI, F. A. The urban environment from the health perspective: the case of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 21(3), p. 958-967, 2005.

CANESE A. *Leishmaniasis visceral: re-emergente o re-descubierta en Paraguay?* *Rev Parag Microbiol* v. 23, p. 1-2, 2003.

CANESE J. Gran incremento de leishmaniasis visceral humana en Paraguay. *Pediatr (Asunción)* v. 37, p.167-168, 2010.

CARDIM, M. F. M.; RODAS, L. A. C.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M. M.; OLIVEIRA, A. M.; CHIARAVALLOTTI-NETO, F. Introduction and expansion of human American visceral leishmaniasis in the state of São Paulo, Brazil, 1999-2011. *Rev Saúde Pública*, v. 47(4), p. 1-9, 2013.

CARDIM, M.F.M.; GUIRADO, M.M.; DIBO, M. R.; CHIARAVALLOTI NETO, F. Visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil: spatial and space-time analysis. *Rev Saúde Pública*, v. 50, 2016.

CASTRO, J. M.; RODRIGUES, S.M.; TARSO, S.; COSTA, F.L.; RODRIGUES, A. C. C. P.; VIEIRA, L. D. F.; LIMA, M. R.; BORJA-CABRERA, G. P. Knowledge, Perceptions of Individuals Regarding to Human Visceral Leishmaniasis as New Control Tools. *Ensaio Cienc, Cienc Biol Agrar*, v.20 (2), p. 93-103, 2016.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*, v. 5(11), p. 873-82, 2007.

COELHO, M. V.; FALCÃO, A. R. Aspectos epidemiológicos do calazar em Minas Gerais. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 10(1), p. 259-262, 1966.

COLLIN, S.; DAVIDSON, R.; RITMEIJER, K.; KEUS, K.; MELAKU, Y.; KIPNGETICH, S.; DAVIES, C. Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. *Clin Infect Dis*, v. 38(5), p. 612-9, 2004.

COOK, D. J.; SACKETT, D.L.; SPITZER, W. O. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol*, v. 48, p. 167-171, 1995.

COSTA, C. H. N. et al. Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY, Brazil, 2007.

COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 44 (2), p. 232-242, 2011.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAUJO, M. V. Visceral leishmaniasis epidemic in the State of Piauí, Brazil, 1980-1986. *Rev Saude Publica*, v. 24 (5), p. 361-72, 1990.

COSTA, C. H. N.; WERNECK, G. L.; COSTA, D. L.; HOLANDA, T. A.; AGUIAR, G. B.; CARVALHO, A. S.; CAVALCANTI, J. C.; SANTOS, L. S. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43(4), p. 386-92, 2010.

COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; RABELLO, A. "Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review." *PLoS Negl Trop Dis*, v. 5(6), p. e1153, 2011.

COURA-VITAL, W.; ARAÚJO, V. E.; REIS, I. A.; AMANCIO, F. F.; REIS, A. B.; CARNEIRO, M. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 8(12), p. 3374, 2014.

DANTAS-TORRES, F.; BRANDÃO-FILHO, S. P. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no estado de Pernambuco. *Rev Soc Bras Med Trop*, v.39(4), p. 352-356, 2006.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. Isolation of leishmaniale in the viscera and the skin of a fox in the kala-azar endemic zone in Sobral, Ceara. *Hospital* 45(4): 419-21, 1954.

DESJEUX, P. The increase risk factorsfor leishmaniasis worldwid. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 95, p. 239-243, 2001.

DIAS, E. S.; REGINA-SILVA, S.; FRANÇA-SILVA, J. C.; PAZ, G. F.; MICHALSKY, É. M.; ARAÚJO, VALADÃO, J. L.; LARA-SILVA, F. O.; OLIVEIRA, F. S.; PACHECO, R. S.; S. C; FORTES-DIAS, C. L. Eco-epidemiology of visceral leishmaniasis in the urban area of Paracatu, state of Minas Gerais, Brazil. *Veterinary parasitology*, v. 176(2), p. 101-111, 2011.

DOUGALL, A. M.; ALEXANDER, B.; HOLT, D. C.; HARRIS, T.; SULTAN, A. H.; BATES, P. A.; ROSE, K.; WALTON, S. F. Evidence incriminating midges (Diptera: Ceratopogonidae) as potential vectors of *Leishmania* in Australia. *Int J Parasitol*, v. 41(5), p. 571-579, 2011.

DRUZIAN, A. F.; DE SOUZA, A. S.; DE CAMPOS, D. N.; CRODA, J.; HIGA, M. G.; JR DORVAL M. E.; POMPILIO, M. A.; DE OLIVEIRA, P. A.; PANIAGO, A. M. Risk Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in an Urban Area of Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 9(8), p. 3982, 2015.

ENDRIS, M.; TAKELE, Y.; WOLDEYOHANNES, D.; TIRUNEH, M.; MOHAMMED, R.; MOGES, F.; LYNEN, L.; JACOBS, J.; VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Bacterial Sepsis in Patients with Visceral Leishmaniasis in Northwest Ethiopia. *BioMed Res Int*, p. 361058, 2014.

ESMON, C. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*, v.114, p. 321-327, 2004.

FALQUETO, A.; COURA, J. R.; BARROS, G. C.; GRIMALDI FILHO, G.; SESSA, P. A.; CARIAS, V. R. D.; JESUS, A. C. D.; ALENCAR, J. T. AD. Participação do cão no ciclo de transmissão da Leishmaniose tegumentar no município de Viana, Estado do Espírito Santo, Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 81, p. 155-163, 1986.

FRAGA, L. A. O.; CABRERA, G. B.; VILLAS-BOAS, P. L.; LUZ, Z. M. P.; TOSSETO, W.; SILVEIRA, A. M. S. Aspectos que influenciam a expansão da leishmaniose visceral humana em Governador Valadares – Minas Gerais. *GERAIS: Revista de Saúde Pública do SUS/MG*, v.1, p. 105-106, 2013.

FRANÇA-SILVA, J. C.; BARATA, R. A.; DA COSTA, R. T.; MONTEIRO, E. M.; MACHADO-COELHO, G. L.; VIEIRA, E. P.; PRATA, P.; MAYRINK, W.; NASCIMENTO, E.; FORTES-DIAS, C. L.; SILVA, J. C.; DIAS, E. S. Importance of *Lutzomyia longipalpis* in the dynamics of transmission of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Porteirinha Municipality, Minas Gerais, Brazil. *Veterinary parasitology*, v. 131(3), p. 213-220, 2005.

FURTADO, A. S.; NUNES, F. B. B. F.; SANTOS, A. M.; CALDAS, A. J. M. Análise espaço-temporal da leishmaniose visceral no estado do Maranhão, Brasil. *Ciênc saúde coletiva [online]*, v.20 (12), p. 3935-3942, 2015.

GÁLLEGO, M. Emerging parasitic zoonoses: leishmaniosis. *Rev Sci Tech*, v. 23(2), p. 661-76, 2004.

GENARO, O.; DA COSTA, C. A.; WILLIAMS, P.; SILVA, J. E.; ROCHA, N. M.; LIMA, S. L.; MAYRINK, W. Occurrence of kala-azar in the urban area of Grande Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 23(2), p. 121, 1990.

GIBSON, M. The identification of the Kalazar and the discovery of *Leishmania donovani*. *Med Hist*, v. 27(2), p. 203-213, 1983.

GOÉS, M. A.O.; JERALDO, V. L. S.; OLIVEIRA, A. S. Urbanization of visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological aspects in Aracaju, Sergipe state, Brazil. *Rev Bras Med Fam*, v. 9(31), p. 119-126, 2014.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas prospects. *Rev Bras de Epidemiol*, v. 7(3), p. 338-349, 2004.

GUIMARÃES, I. G.; ALMEIDA, A. E. The brazilian scientific production in the last decade about mortslity of elder people by Kalaazar. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*, v. 2(1), p. 237-248, 2011.

GUSMÃO, J. D.; BRITO, P. A.; LEITE, M. T. S. Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v.38, n.3, p.615-624, 2014.

HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. *Trends Parasitol*, v. 27(9), p. 403-9, 2011.

HERCULANO, S. O mapa fantasma : como a luta de dois homens contra o cólera mudou o destino de nossas metrópoles. *Ambiente & Sociedade*, v. 2, p. 429-431, 2010.

HOSMER, D. W. JR.; LEMESHOW, S. Applied Logisitic Regression. *New York: John Wiley & Sons*, 1989.

HURISSA, Z.; GEBRE-SILASSIE , S.; HAILU, W.; TEFERA, T.; LALLOO, D. G.; CUEVAS, L. E.; HAILU, A. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV co-infection in northwest Ethiopia. *Trop Med Int Health*, v. 15(7), p. 848-55, 2010.

BGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico, 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mg>. Acesso junho 2015.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas de populações. Disponível: [http://www.ibge.gov.br/home/mapa\\_site/mapa\\_site.php#populacao](http://www.ibge.gov.br/home/mapa_site/mapa_site.php#populacao). Acesso: 02/02/2016.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice de Desenvolvimento Humano – IDH/2010. Disponível: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?tema=idhm>. Acesso: 04/05/2016.

JOHNSON, Steven. O mapa fantasma: como a luta de dois homens contra a cólera mudou o destino de nossas metrópoles. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2008.

KARAGIANNIS-VOULES, D.; SCHOLTE, R. G. C.; GUIMARÃES, L. H.; UTZINGER, J.; VOUNATSOU, P. Bayesian Geostatistical Modeling of Leishmaniasis Incidence in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 7(5), p. 2213, 2013.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, v. 273(5664), p. 595-600, 1978.

LAINSON, R.; SHAW, J. J. Evolution, classification and geographical distribution. The leishmaniasis in biology and medicine. *Biology and epidemiology*, v. 1, p. 120, 1987.

LAINSON, R.; SHAW, J. J.; SILVEIRA, F. T.; BRAGA, R. R.; RYAN, L.; POVOA, M. M. A *Leishmania* e as leishmanioses. Ministério da Saúde, Fundação serviços de saúde pública v. 1, p. 80-124, 1986.

LARROTE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. *Time series analysis in epidemiology: an introduction to methodological aspects*. *Rev Bras Epidemiol*, v.4 (3), 2001.

LAUGHTON, B. A.; CARDOSO, A. F. Uma análise da Leishmaniose Visceral em Montes Claros, MG. Resumo expandido: 9º Fórum de Ensino, Pesquisa, Extensão e Gestão, 2015.

LEITE, A. I.; ARAÚJO, L. B. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. *Rev Patol Trop*, v. 42 (3), p. 301-308, 2013.

LIMA, I. P.; MÜLLER, M. C.; HOLANDA, T. A.; HARHAY, M.; COSTA, C. H.; COSTA, D. L. Human immunodeficiency virus/Leishmania infantum in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 46(2), p. 156-60, 2013.

LOMTADZE, M. L.; KHOCHAVA, M. A.; SHALAMBERIDZE, I. A.; KHARAISHVILI, V. I.; VOROB'eva, E. O. Study of intravascular coagulation activation markers in patients with visceral leishmaniasis. *Georgian Med News*, v. 124-125, p. 47-50, 2005.

LOPES, E.G.P; MAGALHÃES, D.F.; SILVA, J. A.; HADDAD, J. P. A.; MOREIRA, E.C. Temporal and spatial distribution of leishmaniasis in humans and dogs from Belo Horizonte-MG, 1993-2007. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.62, n.5, p.1062-1071, 2010.

LOPEZ-VELEZ, R.; PEREZ-MOLINA, J. A.; GUERRERO, A.; BAQUERO, F.; VILLARRUBIA, J.; ESCRIBANO, L.; BELLAS, C.; PEREZ-CORRAL, F.; ALVAR, J. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with Human Immunodeficiency Virus and *Leishmania* in the area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg*, v. 58(4), p. 436-43, 1998.

LUTZ, A.; NEIVA, A. Contribuição para o conhecimento das espécies do gênero *Phlebotomus* existentes no Brasil. *Mem Ins Oswaldo Cruz*, v. 4, p. 467-480, 1912.

LUZ, Z. M. P.; PIMENTA, D. N.; CABRAL, A. L. L. V.; FIÚZA, V. O. P.; RABELLO, A. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 34, p. 249-254, 2001.

LYNN, M. A.; MCMASTER, W. R. *Leishmania*: conserved evolution--diverse diseases. *Trends Parasitol*, v. 24(3), p. 103-5, 2008.

MADALOSSO, G.; FORTALEZA, C. M.; RIBEIRO, A. F.; CRUZ, L. L.; NOGUEIRA, P. A.; LINDOSO, J. A. American visceral leishmaniasis: factors associated with lethality in the state of São Paulo, Brazil. *J Trop Med*, p. 281572, 2012.

MAGALHÃES, P. A.; MAYRINK, W.; COSTA, C. A.; MELO, M. N.; BATISTA, S. M.; MICHALICK, M. S. M.; WILLIAMS, P. Calazar na Zona do Rio Doce – Minas Gerais: resultados de medidas profiláticas. *Rev Inst Med Trop*, v. 22(4), p. 197-202, 1980.

MAHAJAN, R.; DAS, P.; ISAAKIDIS, P.; SUNYOTO, T.; SAGILI, K. D.; LIMA, M. A.; MITRA, G.; KUMAR, D.; PANDEY, K.; VAN GEERTRUYDEN, J. P.; BOELAERT, M.; BURZA, S. Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with *Human Immunodeficiency Virus* in India. *Clin Infect Dis*, v. 61(8), p. 1255-62, 2015.

MAIA-ELKHOURY, A. N.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cad. Saúde Pública* v. 24(12), p. 2941-2947, 2008.

MALAFIA, G. Leishmaniose visceral no estado de Minas Gerais: panorama, desafios e perspectivas. *Rev Saúde e Biol*, v. 4(1), p. 1-11, 2009.

MALAQUIAS, L. C. C.; DO CARMO ROMUALDO, R.; DOS ANJOS JR., J. B.; GIUNCHETTI, R. C.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; REIS, A. B. Serological screening confirms the re-emergence of canine leishmaniosis in urban and rural areas in Governador Valadares, Vale do Rio Doce, Minas Gerais, Brazil. *Parasitol Res*, v. 100(2), p. 233-9, 2007.

MARQUES, L. H. S.; ROCHA, I. C. M.; REIS, I. A.; CUNHA, G. M. R.; OLIVEIRA, E.; PFEILSTICKER, T. R.; ARAÚJO, V. E. M.; MORAIS, M. H. F.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. *Leishmania infantum*: illness, transmission profile and risk factors for asymptomatic infection in an endemic metropolis in Brazil. *Parasitology*, v. 29, p. 1-11, 2016.

- MARTINS-MELO, F. R.; LIMA, M. S.; ALENCAR, C. H.; RAMOS JR, A. N.; HEUKELBACH J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v. 106(6), p. 338-47, 2014.
- MARTINS-MELO, F. R.; LIMA, M. S.; RAMOS JR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH J. Mortality and Case Fatality Due to Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Nationwide Analysis of Epidemiology, Trends and Spatial Patterns. *PLoS ONE*, v. 9(4), p. 93770, 2014.
- MEDRONHO, R. A.; WERNECK, G. L.; PEREZ, M. A. Epidemiologia. In: Distribuição das doenças no espaço e no tempo. MEDRONHO, R. A.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R. WERNECK, G. L. São Paulo: Editora Atheneu, 2ª Edição, 2009.
- MIGONE, L. E. Un caso de kala-zar a Asunción (Paraguay). *Bull Soc Path Exot*, v. 6, p. 118-20, 1913.
- MONTEIRO, E. M.; SILVA, J. C. F. D.; COSTA, R. T. D.; COSTA, D. C., BARATA, R. A.; PAULA, E. V. D.; MACAHADO-COELHO, G. L L.; ROCHA M. F.; FOTES-DIAS C. L.; DIAS, E. S. Leishmaniose visceral: estudo de flebotômíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 38(2), p.147-152, 2005.
- MORAIS, M. H. F.; FIUZA, V. O. P.; ARAÚJO, V. O. M.; MENEZES, F. C.; CARNEIRO, M. Evaluation of visceral leishmaniasis control activities in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 2006-2011. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 24(3), p. 485-496, 2015.
- MOURA, A. S.; LOPES, H. M. R. O.; MOURÃO, M. V. A.; MORAIS, M. H. F. Performance of a rapid diagnostic test for the detection of visceral leishmaniasis in a large urban setting. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 46(5), p. 589-593, 2013.
- MUELLER, Y.; MBULAMBERI, D. B.; ODERMATT, P.; HOFFMANN, A.; LOUTAN, L.; CHAPPUIS, F. Risk factors for in hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda. *Trop Med Int Health*, v.14(8), p. 910-7, 2009.
- NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society*, v. 135, p. 370-384, 1972.
- NICOLLE, C. Origine canine du kala-azar. *Archives de L'Institut Pasteur de Tunis*, v. 3, p. 59-62, 1908.
- NUNES, C. M.; PIRES, M. M.; DA SILVA, K. M.; ASSIS, F. D.; GONCALVES, J.; PERRI, S. H. V. Relationship between dog culling and incidence of human visceral leishmaniasis in an endemic area. *Vet Parasitol*, v. 170, p. 131-133, 2010.
- NUNES, J. L.; SALDANHA, A. C. R.; COSTA, K. M. L.; GAMA, M. E. Avaliação dos pacientes que evoluíram para óbito por LV (calazar) na Ilha de São Luís no período de junho de 1998 a julho de 1999. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*, v. 34, p. 161, 2001.

- OLIVEIRA, A. C.; BATISTA, S. M.; FALCÃO, A. L. Calazar em Minas Gerais. *O Hospital*, V. 56(4), p. 71-84, 1959.
- OLIVEIRA, C. D. L.; ASSUNÇÃO, R. M.; REIS, I. A.; PROIETI, F. A. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. *Cad Saude Publica*, v. 17(5), p. 1231-9, 2001.
- OLIVEIRA, E. N.; PIMENTA, A. M. Epidemiological profile of people with visceral leishmaniasis in the municipality of Paracatu, Brazil, from 2007 to 2010. *Rev Min Enferm*, v. 18(2), p. 365-370, 2014.
- OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P.; FERNANDES, T. D.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, A. L. L. Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43(2), p. 188-93, 2010.
- OPS/OMS - Organización Panamericana de la Salud: Leishmaniasis: Informe Epidemiológico en las Américas: Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2016. Disponível em: < <http://www.paho.org> >. Acesso em: 10/10/2016.
- ORTIZ, R.C.; ANVERSA, L. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo, Brazil, 2004-2012:a descriptive study. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 24(1), p. 97-104, 2015.
- PALUMBO, E. Visceral leishmaniasis in children: a review. *Minerva Pediatr*, v. 62(4), p. 389-95, 2010.
- PAREDES, R.; LAGUNA, F.; CLOTET, B. Leishmaniasis in HIV-infected persons: a review. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*, v. 3(6), p. 22-39, 1997.
- PENNA, H. Leishmaniose visceral no Brasil. *Brasil Médico*, v. 48, p. 949-950, 1934.
- REITHINGER, R.; DAVIES, C. R. Canine leishmaniasis: novel strategies for control. *Trends in Parasitology*, v. 19(7), p. 299-300, 2002.
- RESENDE, S. Leishmaniose Visceral em Minas Gerais. *Boletim Epidemiológico: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais*, 2007.
- ROMERO, G. A.; BOELAERT, M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 4(1): e584, 2010.
- ROSE, K.; CURTIS, J.; BALDWIN, T.; MATHIS, A.; KUMAR, B.; SAKTHIANANDESWAREN, A.; SPURCK, T.; LOW CHOY, J.; HANDMAN, E. Cutaneous leishmaniasis in red kangaroos: isolation and characterisation of the causative organisms. *Int J Parasitol*, v. 34(6), p. 655-64, 2004.
- ROSS, R. Further Notes on Leishmania's bodies. *British Medical Journal* (11): 1401, 1903.

RYAN, J. R.; MBUI, J.; RASHID, J. R.; WASUNNA, M. K.; KIRIGI, G.; MAGIRI, C.; KINOTI, D.; NGUMBI, P. M.; MARTIN, S. K.; ODERA, S. O.; HOCHBERG, L. P.; BAUTISTA, C. T.; CHAN, AS. Spatial clustering and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in two endemic villages, Baringo District, Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 74(2), p. 308–317, 2006.

SALOMÓN O.D.; MASTRÁNGELO A.V.; SANTINI M.S.; LIOTTA D.J.; YADÓN Z.E. La eco-epidemiología retrospectiva como herramienta aplicada a la vigilancia de la leishmaniasis en Misiones, Argentina, 1920-2014. *Rev Panam Salud Publica*, v. 40(1), p. 29–39, 2016.

SAMPAIO, M. J. A. Q.; CAVALCANTI, N. V.; ALVES, J. G. B.; FILHO, M. J. C. F.; CORREIA, J. B. Risk factors for death in children with visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 4, p. 877, 2010.

SANTANA, J. S.; SILVA, A. R.; CAVALCANTE, M. N. S.; DA SILVA, B. T. F.; MACHADO, S. P.; GONÇALVES, E. G. R. Condições socioeconômicas, estado nutricional e consumo alimentar de crianças com Leishmaniose visceral atendidas em serviço público de saúde da cidade de São Luís, Maranhão. *Cad Pesquisa*, v. 16, p. 55-62, 2009.

SANTINI, M. S.; UTGÉS, M. E.; BERROZPE, P.; ACOSTA, M. M.; CASAS, N.; HEUER, P.; SALOMÓN, O. D. *Lutzomyia longipalpis* presence and abundance distribution at different micro-spatial scales in an urban scenario. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 9(8), p. 3951, 2015.

SANTOS, S. M.; SOUZA W. V.; organizadores. Introdução à Estatística espacial para a Saúde Pública / Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde. *Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz*, v. 3, 2007. Disponível em: <http://www.capacita.geosaude.icict.fiocruz.br/referencia.php>. Acesso em janeiro de 2017.

SANTOS, S. M.; SOUZA-SANTOS R.; organizadores. Sistema de Informações Geográficas e análise espacial na saúde pública / Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde. *Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz*, v. 2, 2007. Disponível em: <http://www.capacita.geosaude.icict.fiocruz.br/referencia.php>. Acesso em janeiro de 2017.

SANTOS, S. O.; ARIAS, J.; RIBEIRO, A. A.; PAIVA HOFFMANN. M.; FREITAS, R. A.; MALACCO, M. A. Incrimination of *Lutzomyia cruzi* as a vector of American visceral leishmaniasis. *Med Vet Entomol* v.12(3), p. 315-7, 1998.

SARAIVA L.; ANDRADE FILHO J.D.; FALCÃO A.L.; DE CARVALHO D.A.; DE SOUZA C.M.; FREITAS C.R.; GOMES LOPES C.R.; MORENO E.C.; MELO M.N. Phlebotominae fauna (Diptera: Psychodidae) in an urban district of Belo Horizonte, Brazil, endemic for visceral leishmaniasis: characterization of favored locations as determined by spatial analysis. *Acta Trop*, v. 117(2), p. 137-45, 2011.

SEAMAN, J.; MERCER, A. J.; SONDORP, H. E.; HERWALDT, B. L. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under

wartime conditions and with limited resources. *Ann Intern Med*, v. 124(7), p. 664-72, 1996.

SEN GUPTA, B. C. History of kala-azar in India. 1947. *Indian J Med Res*, v. 123(3), p. 281-6, 2006.

SES - Secretaria de Saúde de Minas Gerais 2015. Dados de Leishmaniose Visceral. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/component/search/?all=leishmaniose&area=all>. Acesso em setembro 2015.

SEVÁ, A. P.; MAO, L.; GALVIS-OVALLOS, F.; LIMA, J. M. T.; VALLE, D. Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 11(2), p. 5353, 2017.

SHERLOCK, I. A. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 91(6), p. 671-83, 1996.

SINAN- Sistema de Informação de Agravos de Notificação 2015. Coeficiente de incidência de Leishmaniose Visceral, por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2013. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>. Acesso novembro 2015.

SMSA-PBH “Secretaria Municipal de Saúde - Prefeitura de Belo Horizonte” 2016. Vigilância Epidemiológica da leishmaniose visceral. Disponível em: <http://portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/comunidade.do?app=saude&idConteudo=188390>. Acesso em setembro 2015.

SOUSA, R. G.; SANTOS, J. F.; RODRIGUES, H. G.; AVERSI-FERREIRA, T. A. Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais. *Acta Sci. Health Sci*, v. 30(2), p. 155-159, 2008.

SOUZA, D.S.; TAKEDA, S.M.P; NADER, E.K.; FLÔRES, R.; SANTOS, S.M.; GIACOMAZZI, M.C.G. Sistema de Informações Georreferenciadas no Planejamento dos Serviços de Saúde. *Momento & Perspectivas em Saúde*, v. 9(2), p. 10-15, 1996.

SOUZA, V. A. F.; CORTEZ, L. R. P. B.; DIAS, R. A.; AMAKU, M.; NETO, J. S. F.; KURODA, R. B. S.; FERREIRA, F. Space-time cluster analysis of American visceral leishmaniasis in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*, v. 28(10), p. 1949-1964, 2012.

SZKLO, M; NIETO, F. J. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Jones & Bartlett Publishers, 3<sup>rd</sup> edition, 2014.

TEIXEIRA-NETO, R. G.; DA SILVA, E. S.; NASCIMENTO, R. A.; BELO, V. S.; DE OLIVEIRA, C. D. L.; PINHEIRO, L. C.; GONTIJO, C. M. F. Canine visceral leishmaniasis in an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. *Parasites & vectors*, v. 7(1), p. 1. 2014.

TELES, E. B. T.; ARAÚJO, J. G.; SILVA, A.; CIPOLOTTI, R. Manifestações hemorrágicas e leishmaniose visceral. *Prática Hospitalar*, Ano XV, Nº 85, 2013. Disponível em: <http://docplayer.com.br/33830323-Introducao-os-fenomenos.html>. Acesso em janeiro de 2017.

TOURINHO, B. D.; FERRAZ, M. L.; AMÂNCIO, F. F.; CARNEIRO, M. Decentralization and expansion of visceral leishmaniasis (VL) treatment with liposomal amphotericin B in Minas Gerais, 2008-2012. *Gerai: SUS/MG Journal of Public Health*, v. 4 (1), p.68-77, 2016.

URSINE, R. L.; DIAS, J. V. L.; MORAIS, H. A.; PIRES H. H. P. Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 111(8), p. 505-511, 2016.

VIANNA, E. N.; MORAIS, M. H. F.; ALMEIDA, A. S.; SABROZA, P. C.; REIS, I. A.; DIAS, E. S.; CARNEIRO, M. Abundance of *Lutzomyia longipalpis* in urban households as risk factor of transmission of visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 111(5), p. 302-310, 2016.

VIEIRA, C. P.; OLIVEIRA A. M.; RODAS, L. A. C.; DIBO, M. R.; GUIRADO, M. M.; CHIARAVALLI-NETO, F. Temporal, spatial and spatiotemporal analysis of the occurrence of visceral leishmaniasis in humans in the City of Birigui, State of São Paulo, from 1999 to 2012. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 47(3), p. 350-358, 2014.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Caderno de Saúde pública*, v. 26(4), p. 644-645, 2010.

WERNECK, G. L. Forum: geographic spread and urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Introduction. *Cad Saude Publica*, v. 24(12), p. 937-40, 2008.

WERNECK, G. L.; BATISTA, M. S. A.; GOMES, R. B.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Prognostic Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*, v. 31(3), p. 174-177, 2003.

WHO - World Health Organization 2015. Leishmaniasis. Disponível em: <http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en/>. Acesso em outubro 2015.

WHO - World Health Organization 2013. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases / Leishmaniasis. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases](http://www.who.int/neglected_diseases). Acesso em agosto de 2015.

ZIJLSTRA, E. E.; MUSA, A. M.; KHALIL, E. A.; EL-HASSAN, I. M.; EL-HASSAN, A. M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*, v. 3(2), p. 87-98, 2003.

## XI. ANEXOS

### Anexo 1 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 45497015.3.0000.5149

Interessado(a): **Profa. Mariângela Carneiro**  
Departamento de Parasitologia  
ICB- UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 05 de agosto de 2015, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação do perfil clínico-epidemiológico de casos de leishmaniose visceral e fatores associados ao óbito, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in blue ink, reading "Telma Campos Medeiros Lorentz".

Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz  
Coordenadora do COEP-UFMG

## Anexo 2 – Ficha de Notificação Leishmaniose Visceral – Versão Windows (2002-2006)

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2- Individual		2 Data da Notificação
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)		
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código		
Dados do Caso	5 Agravamento	LEISHMANIOSE VISCERAL		6 Data dos Primeiros Sintomas
	7 Nome do Paciente	Código (CID10)	B 5 5 0	
	9 (ou) Idade	D - dias M - meses A - anos	10 Sexo	M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado
	11 Raça/Cor	1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado		
12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos)	1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6- Não se aplica 9-Ignorado			
13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe			
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	16 Número	
	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Ponto de Referência	19 UF	
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	Distrito	
	21 Bairro	Código (IBGE)	22 CEP	
	23 (DDD) Telefone	24 Zona	25 País (se residente fora do Brasil)	
		1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	Código	
<b>Dados Complementares do Caso</b>				
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação	27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica		
	28 Caso Novo	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		29 Município Endêmico
Dados Clínicos	30 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)	<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Aumento do Baço <input type="checkbox"/> Fraqueza <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Aumento do Fígado		
	31 Infecções Intercorrentes	<input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> Outras		
Dados Labor.	32 Diagnóstico Parasitológico	33 Diagnóstico Imunológico		
	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> ELISA <input type="checkbox"/> Outro		
Tratamento	34 Droga Inicial Administrada	35 Administração das Doses		
	1 - Antimonial Pentavalente    4 - Outras 2 - Anfotericina    5 - Não Utilizada 3 - Pentamidina    9 - Ignorada	<input type="checkbox"/> 1 - Supervisionada    3 - Não Se Aplica <input type="checkbox"/> 2 - Não Supervisionada    9 - Ignorado		
	36 Duração do Tratamento com Antimoniato Pentavalente	37 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial		
	1 - < 20 Dias    4 - > 40 Dias 2 - 20 Dias    5 - Não se Aplica 3 - 21 a 40 Dias    9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> 1 - Antimonial Pentavalente    4 - Outras <input type="checkbox"/> 2 - Anfotericina    5 - Não Utilizada <input type="checkbox"/> 3 - Pentamidina    9 - Ignorada		



## Anexo 3 – Ficha de Notificação Leishmaniose Visceral – Versão Net (2007-2013)

República Federativa do Brasil  
Ministério da SaúdeSINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **LEISHMANIOSE VISCERAL**

Nº

**CASO SUSPEITO:**

Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia.  
 Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2 - Individual		2 Agravo/doença <b>LEISHMANIOSE VISCERAL</b>		Código (CID10) B 5 5.0	3 Data da Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação			Código (IBGE)		
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código	7 Data dos Primeiros Sintomas		
Notificação Individual	8 Nome do Paciente					9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano		11 Sexo M - Masculino F - Feminino 1 - Ignorado		12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado		13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado
	14 Escolaridade 0-Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª à 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica						
	15 Número do Cartão SUS			16 Nome da mãe			
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 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)		
	<b>Dados Complementares do Caso</b>						
	Antec. Epidem.	31 Data da Investigação		32 Ocupação			
Dados Clínicos	33 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado						
	<input type="checkbox"/> Febre		<input type="checkbox"/> Emagrecimento		<input type="checkbox"/> Aumento do Baço		
Dados Labor. /Class. do caso	<input type="checkbox"/> Fraqueza		<input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia		<input type="checkbox"/> Quadro infeccioso		
	<input type="checkbox"/> Edema		<input type="checkbox"/> Palidez		<input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos		
	<input type="checkbox"/> Aumento do Fígado		<input type="checkbox"/> Icterícia		<input type="checkbox"/> Outros _____		
Tratamento	34 Co - infecção HIV			1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
	35 Diagnóstico Parasitológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		36 Diagnóstico Imunológico 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		37 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3-Transferência 9- Ignorado		
Tratamento	38 Data do Início do Tratamento		39 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b		3 - Pentamidina 4 - Anfotericina b lipossomal 5 - Outras 6 - Não Utilizada		
	40 Peso _____ Kg		41 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb <sup>+5</sup> 1-Maior ou igual a 10 e menor que 15 2-Maior ou igual a 15 e menor que 20 3-Maior ou igual a 20		42 Nº Total de Ampolas Prescritas _____ Ampolas		
	43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica						

Leishmaniose Visceral

Sinan NET

SVS

27/09/2005



## Anexo 4: Saídas do software STATA 12.0 – Modelo Linear Generalizado – Regressão de Poisson

### MESORREGIÃO CAMPO DAS VERTENTES → 2002-2013

```
. glm n_casos ano2, family (poisson) link(log) offset( LOGPOP2 )
```

```
Iteration 0: log likelihood = -11.989651
Iteration 1: log likelihood = -11.925841
Iteration 2: log likelihood = -11.925703
Iteration 3: log likelihood = -11.925703
```

```
Generalized linear models          No. of obs   =       12
Optimization      : ML              Residual df   =       10
                                      Scale parameter =       1
Deviance          =  8.623994505    (1/df) Deviance =  .8623995
Pearson          =  7.263812524      (1/df) Pearson =  .7263813
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -11.92570289      AIC           =    2.32095
                                      BIC           =   -16.22507
```

n_casos	OIM					
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ano2	.133606	.1035116	1.29	0.197	-.069273	.3364849
_cons	-281.8331	207.9665	-1.36	0.175	-689.44	125.7739
LOGPOP2	1	(offset)				

```
. glm n_casos ano2, family (poisson) link(log) offset( LOGPOP2 ) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -11.989651
Iteration 1: log likelihood = -11.925841
Iteration 2: log likelihood = -11.925703
Iteration 3: log likelihood = -11.925703
```

```
Generalized linear models          No. of obs   =       12
Optimization      : ML              Residual df   =       10
                                      Scale parameter =       1
Deviance          =  8.623994505    (1/df) Deviance =  .8623995
Pearson          =  7.263812524      (1/df) Pearson =  .7263813
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -11.92570289      AIC           =    2.32095
                                      BIC           =   -16.22507
```

n_casos	OIM					
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ano2	1.142942	.1183078	1.29	0.197	.9330719	1.400018
_cons	4.0e-123	8.3e-121	-1.36	0.175	3.8e-300	4.20e+54
LOGPOP2	1	(offset)				

**MESORREGIÃO CENTRAL MINEIRA → 2002-2013**

```
. glm n_casos ano2, family (poisson) link(log) offset( LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -30.83353
Iteration 1: log likelihood = -30.831265
Iteration 2: log likelihood = -30.831265
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                          Scale parameter =      1
Deviance          =  6.418084907    (1/df) Deviance =  .6418085
Pearson          =  6.46244471      (1/df) Pearson =  .6462445
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -30.83126455      AIC           =  5.471877
                                          BIC           = -18.43098
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
ano2	-.0177926	.0209068	-0.85	0.395	-.0587691	.0231839
_cons	25.57418	41.96798	0.61	0.542	-56.68156	107.8299
LogPop	1	(offset)				

```
. glm n_casos ano2, family (poisson) link(log) offset( LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -30.83353
Iteration 1: log likelihood = -30.831265
Iteration 2: log likelihood = -30.831265
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                          Scale parameter =      1
Deviance          =  6.418084907    (1/df) Deviance =  .6418085
Pearson          =  6.46244471      (1/df) Pearson =  .6462445
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -30.83126455      AIC           =  5.471877
                                          BIC           = -18.43098
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.				
ano2	.9823647	.0205381	-0.85	0.395	.9429244	1.023455
_cons	1.28e+11	5.37e+12	0.61	0.542	2.42e-25	6.76e+46
LogPop	1	(offset)				

**MESORREGIÃO JEQUITINHONHA**→**2002-2005**

```
. glm n_casos ano2, family (poisson) link(log) offset( LOGPOP2 )
```

```
Iteration 0: log likelihood = -12.89211
Iteration 1: log likelihood = -12.774674
Iteration 2: log likelihood = -12.774617
Iteration 3: log likelihood = -12.774617
```

```
Generalized linear models                No. of obs    =         4
Optimization      : ML                   Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = 5.323191407          (1/df) Deviance = 2.661596
Pearson           = 5.574462267          (1/df) Pearson  = 2.787231

Variance function: V(u) = u              [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)         [Log]

Log likelihood    = -12.77461651         AIC            = 7.387308
                                                BIC            = 2.550603
```

n_casos	OIM					
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ano2	.5092064	.0900572	5.65	0.000	.3326975	.6857153
_cons	-1030.377	180.4836	-5.71	0.000	-1384.118	-676.6358
LOGPOP2	1	(offset)				

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LOGPOP2) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -12.89211
Iteration 1: log likelihood = -12.774674
Iteration 2: log likelihood = -12.774617
Iteration 3: log likelihood = -12.774617
```

```
Generalized linear models                No. of obs    =         4
Optimization      : ML                   Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = 5.323191407          (1/df) Deviance = 2.661596
Pearson           = 5.574462267          (1/df) Pearson  = 2.787231

Variance function: V(u) = u              [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)         [Log]

Log likelihood    = -12.77461651         AIC            = 7.387308
                                                BIC            = 2.550603
```

n_casos	OIM					
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ano2	1.66397	.1498525	5.65	0.000	1.394725	1.985191
_cons	0	0	-5.71	0.000	0	1.4e-294
LOGPOP2	1	(offset)				

## MESORREGIÃO JEQUITINHONHA

→2005-2008

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -11.360232
Iteration 1: log likelihood = -11.308525
Iteration 2: log likelihood = -11.308495
Iteration 3: log likelihood = -11.308495
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          4
Optimization      : ML              Residual df   =          2
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 2.38903634      (1/df) Deviance = 1.194518
Pearson           = 2.345556327     (1/df) Pearson = 1.172778
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -11.30849516     AIC            = 6.654248
                                          BIC            = -.3835524
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
ano2	-.3954955	.0908556	-4.35	0.000	-.5735692	-.2174218
_cons	783.3175	182.2597	4.30	0.000	426.095	1140.54
LogPop	1	(offset)				

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -11.360232
Iteration 1: log likelihood = -11.308525
Iteration 2: log likelihood = -11.308495
Iteration 3: log likelihood = -11.308495
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          4
Optimization      : ML              Residual df   =          2
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 2.38903634      (1/df) Deviance = 1.194518
Pearson           = 2.345556327     (1/df) Pearson = 1.172778
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -11.30849516     AIC            = 6.654248
                                          BIC            = -.3835524
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.				
ano2	.6733463	.0611773	-4.35	0.000	.5635105	.8045905
_cons	.	.	4.30	0.000	1.1e+185	.
LogPop	1	(offset)				

**MESORREGIÃO JEQUITINHONHA****→2008-2013**

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -19.173739
Iteration 1: log likelihood = -19.148426
Iteration 2: log likelihood = -19.148424
Iteration 3: log likelihood = -19.148424
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          6
Optimization      : ML              Residual df   =          4
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 7.517772427      (1/df) Deviance = 1.879443
Pearson          = 8.284536502        (1/df) Pearson = 2.071134
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -19.14842372      AIC            = 7.049475
                                          BIC            = .3507346
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]
	Coef.	Std. Err.	z	P> z		
ano2	.1590226	.0457026	3.48	0.001	.0694471	.2485981
_cons	-329.8826	91.90614	-3.59	0.000	-510.0154	-149.7499
LogPop	1	(offset)				

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -19.173739
Iteration 1: log likelihood = -19.148426
Iteration 2: log likelihood = -19.148424
Iteration 3: log likelihood = -19.148424
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          6
Optimization      : ML              Residual df   =          4
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 7.517772427      (1/df) Deviance = 1.879443
Pearson          = 8.284536502        (1/df) Pearson = 2.071134
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -19.14842372      AIC            = 7.049475
                                          BIC            = .3507346
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]
	IRR	Std. Err.	z	P> z		
ano2	1.172364	.0535801	3.48	0.001	1.071915	1.282227
_cons	5.4e-144	5.0e-142	-3.59	0.000	3.2e-222	9.21e-66
LogPop	1	(offset)				

## MESORREGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE

→2002-2008

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -42.114138
Iteration 1: log likelihood = -42.095034
Iteration 2: log likelihood = -42.095034
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          7
Optimization      : ML              Residual df   =          5
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 32.82013213      (1/df) Deviance = 6.564026
Pearson          = 32.88415822      (1/df) Pearson  = 6.576832
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -42.09503437      AIC              = 12.59858
                                          BIC              = 23.09058
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.0531505	.0120619	4.41	0.000	.0295096 .0767913
_cons	-116.684	24.1874	-4.82	0.000	-164.0905 -69.27761
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -42.114138
Iteration 1: log likelihood = -42.095034
Iteration 2: log likelihood = -42.095034
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          7
Optimization      : ML              Residual df   =          5
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 32.82013213      (1/df) Deviance = 6.564026
Pearson          = 32.88415822      (1/df) Pearson  = 6.576832
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -42.09503437      AIC              = 12.59858
                                          BIC              = 23.09058
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	1.054588	.0127203	4.41	0.000	1.029949 1.079817
_cons	2.11e-51	5.11e-50	-4.82	0.000	5.45e-72 8.19e-31
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE

→2008-2013

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -33.181842
Iteration 1: log likelihood = -33.061365
Iteration 2: log likelihood = -33.061358
Iteration 3: log likelihood = -33.061358
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          6
Optimization      : ML              Residual df   =          4
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 22.46462007      (1/df) Deviance = 5.616155
Pearson          = 22.89262578      (1/df) Pearson = 5.723156
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -33.06135809      AIC            = 11.68712
                                          BIC            = 15.29758
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	-.1633899	.0156842	-10.42	0.000	-.1941304 - .1326494
_cons	318.2733	31.52574	10.10	0.000	256.4839 380.0626
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -33.181842
Iteration 1: log likelihood = -33.061365
Iteration 2: log likelihood = -33.061358
Iteration 3: log likelihood = -33.061358
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          6
Optimization      : ML              Residual df   =          4
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 22.46462007      (1/df) Deviance = 5.616155
Pearson          = 22.89262578      (1/df) Pearson = 5.723156
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -33.06135809      AIC            = 11.68712
                                          BIC            = 15.29758
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.84926	.01332	-10.42	0.000	.8235505 .8757721
_cons	1.7e+138	5.3e+139	10.10	0.000	2.5e+111 1.1e+165
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO NOROESTE DE MINAS

→ 2002-2005

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -37.79911
Iteration 1: log likelihood = -35.960795
Iteration 2: log likelihood = -35.957381
Iteration 3: log likelihood = -35.957381
```

```
Generalized linear models                    No. of obs    =         4
Optimization      : ML                      Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = 53.59019516             (1/df) Deviance = 26.7951
Pearson           = 55.60507073             (1/df) Pearson  = 27.80254

Variance function: V(u) = u                 [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)            [Log]

Log likelihood    = -35.95738104            AIC           = 18.97869
                                                BIC           = 50.81761
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.9238979	.0899757	10.27	0.000	.7475487 1.100247
_cons	-1860.438	180.352	-10.32	0.000	-2213.921 -1506.954
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -37.79911
Iteration 1: log likelihood = -35.960795
Iteration 2: log likelihood = -35.957381
Iteration 3: log likelihood = -35.957381
```

```
Generalized linear models                    No. of obs    =         4
Optimization      : ML                      Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = 53.59019516             (1/df) Deviance = 26.7951
Pearson           = 55.60507073             (1/df) Pearson  = 27.80254

Variance function: V(u) = u                 [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)            [Log]

Log likelihood    = -35.95738104            AIC           = 18.97869
                                                BIC           = 50.81761
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	2.51909	.226657	10.27	0.000	2.111817 3.004908
_cons	0	0	-10.32	0.000	0 0
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO NOROESTE DE MINAS

→ 2005-2013

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -35.96153
Iteration 1: log likelihood = -35.887089
Iteration 2: log likelihood = -35.887084
Iteration 3: log likelihood = -35.887084
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          9
Optimization      : ML              Residual df   =          7
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 18.86145166      (1/df) Deviance = 2.694493
Pearson          = 18.79673606      (1/df) Pearson = 2.685248
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -35.88708398      AIC            = 8.419352
                                          BIC            = 3.48088
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z			
ano2	-.1299607	.0169929	-7.65	0.000	-.1632662	-.0966553	
_cons	252.348	34.12534	7.39	0.000	185.4635	319.2324	
LogPop	1	(offset)					

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -35.96153
Iteration 1: log likelihood = -35.887089
Iteration 2: log likelihood = -35.887084
Iteration 3: log likelihood = -35.887084
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          9
Optimization      : ML              Residual df   =          7
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 18.86145166      (1/df) Deviance = 2.694493
Pearson          = 18.79673606      (1/df) Pearson = 2.685248
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -35.88708398      AIC            = 8.419352
                                          BIC            = 3.48088
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.	z	P> z			
ano2	.8781299	.014922	-7.65	0.000	.8493651	.9078689	
_cons	3.9e+109	1.3e+111	7.39	0.000	3.51e+80	4.4e+138	
LogPop	1	(offset)					



**MESORREGIÃO NORTE DE MINAS****→2004-2013**

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -54.20761
Iteration 1: log likelihood = -53.890156
Iteration 2: log likelihood = -53.890068
Iteration 3: log likelihood = -53.890068
```

```
Generalized linear models                    No. of obs    =      10
Optimization      : ML                      Residual df   =       8
                                                Scale parameter =       1
Deviance          =  44.62393468            (1/df) Deviance =  5.577992
Pearson          =  45.7191496              (1/df) Pearson  =  5.714894

Variance function: V(u) = u                  [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)             [Log]

AIC = 11.17801
Log likelihood = -53.89006826                BIC = 26.20325
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
ano2	-.1367403	.0117728	-11.61	0.000	-.1598146	-.113666
_cons	264.8363	23.63342	11.21	0.000	218.5156	311.157
LogPop	1	(offset)				

```
Iteration 0: log likelihood = -54.20761
Iteration 1: log likelihood = -53.890156
Iteration 2: log likelihood = -53.890068
Iteration 3: log likelihood = -53.890068
```

```
Generalized linear models                    No. of obs    =      10
Optimization      : ML                      Residual df   =       8
                                                Scale parameter =       1
Deviance          =  44.62393468            (1/df) Deviance =  5.577992
Pearson          =  45.7191496              (1/df) Pearson  =  5.714894

Variance function: V(u) = u                  [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)             [Log]

AIC = 11.17801
Log likelihood = -53.89006826                BIC = 26.20325
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.				
ano2	.8721967	.0102682	-11.61	0.000	.8523018	.892556
_cons	1.0e+115	2.5e+116	11.21	0.000	7.95e+94	1.4e+135
LogPop	1	(offset)				

## MESORREGIÃO OESTE DE MINAS

→2002-2007

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -8.7520918
Iteration 1: log likelihood = -8.7509997
Iteration 2: log likelihood = -8.7509996
```

```
Generalized linear models          No. of obs   =         6
Optimization      : ML              Residual df   =         4
                                      Scale parameter =         1
Deviance          = .9209128039     (1/df) Deviance = .2302282
Pearson          = .9198400323     (1/df) Pearson = .22996
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -8.750999634     AIC           = 3.583667
                                      BIC           = -6.246125
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	-.1415566	.1537949	-0.92	0.357	-.442989 .1598759
_cons	270.9358	308.2256	0.88	0.379	-333.1752 875.0469
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -8.7520918
Iteration 1: log likelihood = -8.7509997
Iteration 2: log likelihood = -8.7509996
```

```
Generalized linear models          No. of obs   =         6
Optimization      : ML              Residual df   =         4
                                      Scale parameter =         1
Deviance          = .9209128039     (1/df) Deviance = .2302282
Pearson          = .9198400323     (1/df) Pearson = .22996
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -8.750999634     AIC           = 3.583667
                                      BIC           = -6.246125
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.8680061	.1334949	-0.92	0.357	.6421143 1.173365
_cons	4.6e+117	1.4e+120	0.88	0.379	2.0e-145 .
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO OESTE DE MINAS

→2007-2010

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -7.4592773
Iteration 1: log likelihood = -7.3716162
Iteration 2: log likelihood = -7.3712964
Iteration 3: log likelihood = -7.3712964
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          4
Optimization      : ML              Residual df   =          2
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 1.824354911      (1/df) Deviance = .9121775
Pearson          = 1.944082805      (1/df) Pearson = .9720414
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -7.371296404      AIC            = 4.685648
                                          BIC            = -.9482338
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.7311644	.230557	3.17	0.002	.279281 1.183048
_cons	-1480.875	463.2592	-3.20	0.001	-2388.846 -572.9034
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -7.4592773
Iteration 1: log likelihood = -7.3716162
Iteration 2: log likelihood = -7.3712964
Iteration 3: log likelihood = -7.3712964
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          4
Optimization      : ML              Residual df   =          2
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 1.824354911      (1/df) Deviance = .9121775
Pearson          = 1.944082805      (1/df) Pearson = .9720414
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -7.371296404      AIC            = 4.685648
                                          BIC            = -.9482338
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	2.077498	.4789817	3.17	0.002	1.322179 3.264308
_cons	0	0	-3.20	0.001	0 1.6e-249
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO OESTE DE MINAS

→ 2010-2013

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -8.7314404
Iteration 1: log likelihood = -8.7153878
Iteration 2: log likelihood = -8.7153834
Iteration 3: log likelihood = -8.7153834
```

```
Generalized linear models                    No. of obs    =         4
Optimization      : ML                      Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = 2.470877062             (1/df) Deviance = 1.235439
Pearson          = 2.345908192             (1/df) Pearson  = 1.172954

Variance function: V(u) = u                [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)           [Log]

Log likelihood    = -8.715383408           AIC            = 5.357692
                                                BIC            = -0.3017117
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	-.4059957	.1705815	-2.38	0.017	-.7403293 - .0716621
_cons	804.8248	343.045	2.35	0.019	132.469 1477.181
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -8.7314404
Iteration 1: log likelihood = -8.7153878
Iteration 2: log likelihood = -8.7153834
Iteration 3: log likelihood = -8.7153834
```

```
Generalized linear models                    No. of obs    =         4
Optimization      : ML                      Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = 2.470877062             (1/df) Deviance = 1.235439
Pearson          = 2.345908192             (1/df) Pearson  = 1.172954

Variance function: V(u) = u                [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)           [Log]

Log likelihood    = -8.715383408           AIC            = 5.357692
                                                BIC            = -0.3017117
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.666313	.1136607	-2.38	0.017	.4769568 .9308453
_cons	.	.	2.35	0.019	3.39e+57 .
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO SUL/SUDOESTE DE MINAS → 2002-2013

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -19.353013
Iteration 1: log likelihood = -19.06782
Iteration 2: log likelihood = -19.067476
Iteration 3: log likelihood = -19.067476
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                      Scale parameter =      1
Deviance          = 21.07194171      (1/df) Deviance = 2.107194
Pearson          = 21.26451718      (1/df) Pearson  = 2.126452
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -19.0674764      AIC            = 3.511246
                                      BIC            = -3.777125
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	-.2240186	.0800229	-2.80	0.005	-.3808605 - .0671766
_cons	435.1547	160.4594	2.71	0.007	120.6601 749.6492
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -19.353013
Iteration 1: log likelihood = -19.06782
Iteration 2: log likelihood = -19.067476
Iteration 3: log likelihood = -19.067476
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                      Scale parameter =      1
Deviance          = 21.07194171      (1/df) Deviance = 2.107194
Pearson          = 21.26451718      (1/df) Pearson  = 2.126452
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -19.0674764      AIC            = 3.511246
                                      BIC            = -3.777125
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.7993003	.0639623	-2.80	0.005	.6832732 .93503
_cons	9.7e+188	1.6e+191	2.71	0.007	2.52e+52 .
LogPop	1	(offset)			



**MESORREGIÃO TRIÂNGULO MINEIRO / ALTO PARANAÍBA**→ **2009-2013**

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -10.868883
Iteration 1: log likelihood = -10.860421
Iteration 2: log likelihood = -10.860419
Iteration 3: log likelihood = -10.860419
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          5
Optimization      : ML              Residual df   =          3
                                      Scale parameter =          1
Deviance          =  4.107945656    (1/df) Deviance =  1.369315
Pearson          =  3.749964357    (1/df) Pearson  =  1.249988
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -10.86041883    AIC            =  5.144168
                                      BIC            = - .7203681
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z			
ano2	-.1299392	.1317729	-0.99	0.324	-.3882094	.128331	
_cons	248.4514	264.9636	0.94	0.348	-270.8678	767.7706	
LogPop	1	(offset)					

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -10.868883
Iteration 1: log likelihood = -10.860421
Iteration 2: log likelihood = -10.860419
Iteration 3: log likelihood = -10.860419
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          5
Optimization      : ML              Residual df   =          3
                                      Scale parameter =          1
Deviance          =  4.107945656    (1/df) Deviance =  1.369315
Pearson          =  3.749964357    (1/df) Pearson  =  1.249988
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -10.86041883    AIC            =  5.144168
                                      BIC            = - .7203681
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.	z	P> z			
ano2	.8781488	.1157163	-0.99	0.324	.6782703	1.136929	
_cons	8.0e+107	2.1e+110	0.94	0.348	2.3e-118	.	
LogPop	1	(offset)					

**MESORREGIÃO VALE DO MUCURI → 2002-2013**

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -13.633572
Iteration 1: log likelihood = -13.605406
Iteration 2: log likelihood = -13.605368
Iteration 3: log likelihood = -13.605368
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                          Scale parameter =      1
Deviance          =  6.755914194    (1/df) Deviance =  .6755914
Pearson           =  5.766794459    (1/df) Pearson  =  .5766794
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -13.60536837    AIC            =  2.600895
                                          BIC            = -18.09315
```

n_casos	OIM				
	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	.1183403	.0846046	1.40	0.162	-.0474817 .2841622
_cons	-250.4289	169.9643	-1.47	0.141	-583.5528 82.69496
LogPop	1	(offset)			

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -13.633572
Iteration 1: log likelihood = -13.605406
Iteration 2: log likelihood = -13.605368
Iteration 3: log likelihood = -13.605368
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                          Scale parameter =      1
Deviance          =  6.755914194    (1/df) Deviance =  .6755914
Pearson           =  5.766794459    (1/df) Pearson  =  .5766794
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -13.60536837    AIC            =  2.600895
                                          BIC            = -18.09315
```

n_casos	OIM				
	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ano2	1.125627	.0952332	1.40	0.162	.953628 1.328648
_cons	1.7e-109	3.0e-107	-1.47	0.141	3.7e-254 8.20e+35
LogPop	1	(offset)			

## MESORREGIÃO VALE DO RIO DOCE

→ 2002-2006

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -10.544754
Iteration 1: log likelihood = -10.53591
Iteration 2: log likelihood = -10.535908
Iteration 3: log likelihood = -10.535908
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          5
Optimization      : ML              Residual df   =          3
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 4.503008062      (1/df) Deviance = 1.501003
Pearson           = 5.334822813      (1/df) Pearson  = 1.778274
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -10.53590829     AIC            = 5.014363
                                          BIC            = -.3253057
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z			
ano2	-.0717486	.1478711	-0.49	0.628	-.3615706	.2180735	
_cons	131.0399	296.3145	0.44	0.658	-449.7259	711.8056	
LogPop	1	(offset)					

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -10.544754
Iteration 1: log likelihood = -10.53591
Iteration 2: log likelihood = -10.535908
Iteration 3: log likelihood = -10.535908
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =          5
Optimization      : ML              Residual df   =          3
                                          Scale parameter =          1
Deviance          = 4.503008062      (1/df) Deviance = 1.501003
Pearson           = 5.334822813      (1/df) Pearson  = 1.778274
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -10.53590829     AIC            = 5.014363
                                          BIC            = -.3253057
```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.	z	P> z			
ano2	.9307649	.1376332	-0.49	0.628	.6965814	1.243678	
_cons	8.13e+56	2.41e+59	0.44	0.658	4.9e-196	.	
LogPop	1	(offset)					

**MESORREGIÃO VALE DO RIO DOCE**→ **2006-2010**

. glm n\_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)

Iteration 0: log likelihood = -17.066114  
 Iteration 1: log likelihood = -16.149829  
 Iteration 2: log likelihood = -16.148009  
 Iteration 3: log likelihood = -16.148009

```

Generalized linear models                    No. of obs    =          5
Optimization      : ML                      Residual df   =          3
                                                Scale parameter =          1
Deviance          =  7.804502709            (1/df) Deviance =  2.601501
Pearson          =  7.479423119            (1/df) Pearson  =  2.493141

Variance function: V(u) = u                [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)           [Log]

Log likelihood    = -16.14800862           AIC            =  7.259203
                                                BIC            =  2.976189

```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
ano2	.64445	.067381	9.56	0.000	.5123857	.7765143
_cons	-1305.161	135.3756	-9.64	0.000	-1570.493	-1039.83
LogPop	1	(offset)				

. glm n\_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform

Iteration 0: log likelihood = -17.066114  
 Iteration 1: log likelihood = -16.149829  
 Iteration 2: log likelihood = -16.148009  
 Iteration 3: log likelihood = -16.148009

```

Generalized linear models                    No. of obs    =          5
Optimization      : ML                      Residual df   =          3
                                                Scale parameter =          1
Deviance          =  7.804502709            (1/df) Deviance =  2.601501
Pearson          =  7.479423119            (1/df) Pearson  =  2.493141

Variance function: V(u) = u                [Poisson]
Link function     : g(u) = ln(u)           [Log]

Log likelihood    = -16.14800862           AIC            =  7.259203
                                                BIC            =  2.976189

```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.				
ano2	1.904939	.1283567	9.56	0.000	1.669269	2.173881
_cons	0	0	-9.64	0.000	0	0
LogPop	1	(offset)				

**MESORREGIÃO VALE DO RIO DOCE**→ **2010-2013**

. glm n\_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)

Iteration 0: log likelihood = -12.32484

Iteration 1: log likelihood = -12.319079

Iteration 2: log likelihood = -12.319079

```

Generalized linear models                No. of obs    =         4
Optimization      : ML                   Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = .8751637638          (1/df) Deviance = .4375819
Pearson           = .8745254079          (1/df) Pearson  = .4372627

```

Variance function: V(u) = u [Poisson]

Link function : g(u) = ln(u) [Log]

```

Log likelihood = -12.31907894          AIC           = 7.159539
                                                BIC           = -1.897425

```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.	z	P> z			
ano2	-.2108758	.0575918	-3.66	0.000	-.3237535	-.097998	
_cons	413.9672	115.8317	3.57	0.000	186.9413	640.9931	
LogPop	1	(offset)					

. glm n\_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform

Iteration 0: log likelihood = -12.32484

Iteration 1: log likelihood = -12.319079

Iteration 2: log likelihood = -12.319079

```

Generalized linear models                No. of obs    =         4
Optimization      : ML                   Residual df   =         2
                                                Scale parameter =         1
Deviance          = .8751637638          (1/df) Deviance = .4375819
Pearson           = .8745254079          (1/df) Pearson  = .4372627

```

Variance function: V(u) = u [Poisson]

Link function : g(u) = ln(u) [Log]

```

Log likelihood = -12.31907894          AIC           = 7.159539
                                                BIC           = -1.897425

```

n_casos	OIM					[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.	z	P> z			
ano2	.8098747	.0466421	-3.66	0.000	.7234285	.9066507	
_cons	6.1e+179	7.0e+181	3.57	0.000	1.54e+81	2.4e+278	
LogPop	1	(offset)					

**MESORREGIÃO ZONA DA MATA → 2002-2013**

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop)
```

```
Iteration 0: log likelihood = -17.561466
Iteration 1: log likelihood = -17.552745
Iteration 2: log likelihood = -17.552744
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                          Scale parameter =      1
Deviance          =  4.918850484    (1/df) Deviance =  .491885
Pearson           =  4.777881735    (1/df) Pearson  =  .4777882
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -17.5527439      AIC           =  3.258791
                                          BIC           = -19.93022
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	Coef.	Std. Err.				
ano2	.0287285	.0594213	0.48	0.629	-.0877352	.1451922
_cons	-71.57279	119.3133	-0.60	0.549	-305.4225	162.2769
LogPop	1	(offset)				

```
. glm n_casos ano2, family(poisson) link(log) offset(LogPop) eform
```

```
Iteration 0: log likelihood = -17.561466
Iteration 1: log likelihood = -17.552745
Iteration 2: log likelihood = -17.552744
```

```
Generalized linear models          No. of obs    =      12
Optimization      : ML              Residual df   =      10
                                          Scale parameter =      1
Deviance          =  4.918850484    (1/df) Deviance =  .491885
Pearson           =  4.777881735    (1/df) Pearson  =  .4777882
```

```
Variance function: V(u) = u          [Poisson]
Link function      : g(u) = ln(u)     [Log]
```

```
Log likelihood    = -17.5527439      AIC           =  3.258791
                                          BIC           = -19.93022
```

n_casos	OIM		z	P> z	[95% Conf. Interval]	
	IRR	Std. Err.				
ano2	1.029145	.0611532	0.48	0.629	.9160034	1.156262
_cons	8.25e-32	9.84e-30	-0.60	0.549	2.3e-133	2.99e+70
LogPop	1	(offset)				

## Anexo 5: Saídas do software STATA 12.0 – Modelo 1 - Regressão Logística Multivariada, 2002-2013.

```
. xi: logistic Levolcaso2 i.IDADE4 Lfebre Lfraqueza Lhiv
i.IDADE4      _IIDADE4_0-5      (naturally coded; _IIDADE4_0 omitted)
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       3462
                                   LR chi2(8)         =       316.61
                                   Prob > chi2         =       0.0000
Log likelihood = -890.05352        Pseudo R2       =       0.1510
```

Levolcaso2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_IIDADE4_1	3.115506	1.118904	3.16	0.002	1.541089 6.298387
_IIDADE4_2	2.029856	.6595085	2.18	0.029	1.073758 3.837285
_IIDADE4_3	3.706215	.8924998	5.44	0.000	2.311806 5.941689
_IIDADE4_4	8.571307	1.979447	9.30	0.000	5.450943 13.47791
_IIDADE4_5	20.99488	5.098667	12.54	0.000	13.04357 33.79326
Lfebre	3.225296	1.066249	3.54	0.000	1.687219 6.165493
Lfraqueza	2.364044	.6455649	3.15	0.002	1.384243 4.037371
Lhiv	2.302185	.4442116	4.32	0.000	1.577245 3.360326
_cons	.0032899	.0014283	-13.17	0.000	.0014048 .0077044

## Anexo 6: Saídas do software STATA 12.0 – Modelo 2 - Regressão Logística Multivariada, 2007-2013.

```
. xi: logistic Levolcaso2 i.IDADE4 Lbc2_Edema_2vez Lbc2_ICTERICIA_2vez Lbc2_FEN_HEMORR_2vez Lhiv
i.IDADE4      _IIDADE4_0-5      (naturally coded; _IIDADE4_0 omitted)
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       1643
                                   LR chi2(9)        =       192.40
                                   Prob > chi2        =       0.0000
Log likelihood = -412.63939        Pseudo R2      =       0.1891
```

Levolcaso2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
_IIDADE4_1	2.898902	1.813729	1.70	0.089	.8504923 9.880907
_IIDADE4_2	2.138303	1.183151	1.37	0.170	.7229163 6.324851
_IIDADE4_3	5.757793	2.338852	4.31	0.000	2.597123 12.76496
_IIDADE4_4	8.835947	3.513072	5.48	0.000	4.053452 19.2611
_IIDADE4_5	28.43755	11.34486	8.39	0.000	13.01111 62.15413
Lbc2_Edema_2vez	1.946229	.3998794	3.24	0.001	1.301077 2.911287
Lbc2_ICTERICIA_2vez	2.062072	.4223855	3.53	0.000	1.380217 3.080776
Lbc2_FEN_HEMORR_2vez	2.139917	.4809966	3.38	0.001	1.377429 3.324485
Lhiv	1.802916	.5045519	2.11	0.035	1.041751 3.120233
_cons	.0098574	.0036355	-12.53	0.000	.0047844 .0203094

## Anexo 7: Ficha de Investigação de óbitos por Leishmaniose Visceral – Estudo descritivo

1- Caso 2- Óbito 

### FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE CASOS E ÓBITOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL

Nº

Dados Gerais	1 Nome do paciente (sem abreviações)						2 Data de nascimento							
	3 Idade 1-Dia 2-Mês 3-Ano			4 Sexo 1-Masculino 2-Feminino		5 Gravidez 1-Sim 2-Não		6 Município de residência						
	7 UF		8 Código IBGE			9 Distrito (A ser preenchido pelo serviço de epidemiologia do município)						10 Zona de residência 1-Urbana 2-Rural		
	11 N° da notificação no Sinan				12 N° da Declaração de Óbito				13 Nome da mãe (sem abreviações)					
Histórico Clínico	14 Tipo de entrada 1-Caso novo 2-Recidiva 3-Transferência						15 Autóctone de Belo Horizonte? (A ser preenchido pelo serviço de epidemiologia do município) 1-Sim 2-Não							
	16 Histórico clínico anterior a LV 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						LV prévia <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Doença hepática <input type="checkbox"/> Neoplasia maligna <input type="checkbox"/> Aids/HIV <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Doença cardíaca <input type="checkbox"/>							
	Tuberculose <input type="checkbox"/> Doença renal <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> Outra imunossupressão <input type="checkbox"/> Qual imunossupressão? <input type="checkbox"/>													
Menor que 1 ano	17 Preencher caso o óbito seja em menor que 1 ano 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						A mãe da criança teve LV durante a gestação? <input type="checkbox"/> Criança nasceu com peso menor do que 2.500g? <input type="checkbox"/> Criança nasceu com idade gestacional menor do que 37 semanas? <input type="checkbox"/>							
	18 Data do início dos sintomas						19 Sinais e sintomas desenvolvidos durante a evolução 1-Sim 2-Não 9-Ignorado							
Sinais e Sintomas a suspeita diagnóstica de LV	Febre <input type="checkbox"/> Dor abdominal <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Desnutrição <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Sinais hemorrágicos <input type="checkbox"/>						Aumento do volume abdominal <input type="checkbox"/> Edema Localizado <input type="checkbox"/> Anasarca <input type="checkbox"/> Astenia <input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Taquidispnéia <input type="checkbox"/> Perda de peso <input type="checkbox"/>							
	Hepatomegalia <input type="checkbox"/> Esplenomegalia <input type="checkbox"/> Outras, quais? <input type="checkbox"/>													
	20 Data do diagnóstico						21 Critério de confirmação 1-Clinico-laboratorial 2-Clinico-epidemiológico		22 Teste rápido 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado					
Diagnóstico	23 Parasitológico Cultura 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado						24 Parasitológico Esfregaço 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado							
	25 Imunofluorescência indireta 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado						26 Sorologia-ELISA 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado							
	27 PCR Sangue Periférico 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado						28 PCR Medula Óssea 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado							
Acesso aos Serviços de Saúde	29 O paciente procurou assistência médica com estes sintomas em momentos anteriores a este episódio? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						30 Onde procurou assistência médica pela 1ª vez? 1- UBS ou Posto de Saúde 2- Ambulatório 3- Pronto atendimento ou Hospital 8-Não se aplica 9-Ignorado							
	31 Onde procurou assistência médica pela 2ª vez? 1- UBS ou Posto de Saúde 2- Ambulatório 3- Pronto atendimento ou Hospital 8-Não se aplica 9-Ignorado						32 Onde procurou assistência médica pela 3ª vez? 1- UBS ou Posto de Saúde 2- Ambulatório 3- Pronto atendimento ou Hospital 8-Não se aplica 9-Ignorado							
	33 Foi referida hipótese diagnóstica de LV em algum destes atendimentos? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						34 Em caso afirmativo, qual? 1-1ª vez 2-2ª vez 3-3ª vez							
Internação	35 O paciente precisou ser internado? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado						36 Quantas vezes o paciente foi internado pelo agravo?		37 Data da internação atual ou última anterior					
	38 Município da internação						39 Unidade de internação							
	40 Número do prontuário				41 UF		42 Código IBGE		43 Tempo da última internação em dias					
Tratamento	44 Recebeu tratamento específico para LV? 1-Sim 2-Não						45 Data do início do tratamento		46 Peso					
	47 Qual foi o medicamento de 1ª escolha para o tratamento da LV? 1- Antimoniato 2- Pentamidina 3- Anf. B desoxicolato 4- Anf. B lipossomal 5- Não realizado 9-Ignorado						48 Total de dias de tratamento realizado?							
	49 Via de administração 1- intramuscular 2- intravenosa 9-Ignorado						50 Qual a quantidade prescrita em mg/kg/dia?		51 Apresentou reações adversas ao medicamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					

Tratamento	52	Precisou interromper o tratamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	53	Data da interrupção do tratamento	54	Arritmias cardíacas e/ou outras manifestações de cardiotoxicidade? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	55	Insuficiência renal aguda, elevação dos níveis séricos de ureia ou creatinina ou outras manifestações de nefrotoxicidade? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	56	Icterícia e/ou elevação de enzimas hepáticas e/ou outras manifestações de hepatotoxicidade? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			
	57	Pancreatite aguda e/ou hiperamilasemia? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	58	Outras reações			
	59	Realizou 2ª tratamento? 1-Sim 2-Não	60	Qual foi o medicamento de 2ª escolha para o tratamento da LV? 1-Antimoniato 2-Pentamidina 3-Anf. B desoxicolato 4-Anf. B lipossomal 5-Não realizado 9-Ignorado	61	Total de dias de tratamento realizado?	
	62	Via de administração 1-intramuscular 2-intravenosa 9-Ignorado	63	Qual a quantidade prescrita em mg/kg/dia?	64	Apresentou reações adversas ao medicamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	65	Precisou interromper o tratamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	66	Data da interrupção do tratamento	67	Arritmias cardíacas e/ou outras manifestações de cardiotoxicidade? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	68	Insuficiência renal aguda, elevação dos níveis séricos de ureia ou creatinina ou outras manifestações de nefrotoxicidade? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	69	Icterícia e/ou elevação de enzimas hepáticas e/ou outras manifestações de hepatotoxicidade? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado			
	70	Pancreatite aguda e/ou hiperamilasemia? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	71	Outras reações			
	Complicações durante a evolução da doença	72	Sinais hemorrágicos 1-Sim (se sim especificar) 2-Não 9-Ignorado	Epistaxe <input type="checkbox"/> Gengivorragia <input type="checkbox"/> Sangramento em pele <input type="checkbox"/> Trato respiratório <input type="checkbox"/> Trato digestivo <input type="checkbox"/> Não especificado <input type="checkbox"/>			
		73	Infecção bacteriana 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Pneumonia <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> IVAS <input type="checkbox"/> Infecção de pele <input type="checkbox"/> Infecção do SNC <input type="checkbox"/> Sem foco definido <input type="checkbox"/>			
74		Outras complicações 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Dispneia <input type="checkbox"/> Arritmia cardíaca <input type="checkbox"/> Insuficiência Renal Aguda <input type="checkbox"/> Insuficiência hepática <input type="checkbox"/> Choque <input type="checkbox"/> Edema localizado <input type="checkbox"/> Anasarca <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/>				
Exames Laboratoriais		75	Últimos resultados antes do início do tratamento 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Albumina < 2,5 <input type="checkbox"/> Amilase > 4 vezes o valor de referência <input type="checkbox"/> Bilirrubina total (>2 ou > que o valor de referência) <input type="checkbox"/> Creatinina > 1,5 <input type="checkbox"/> Neutrófilos < 500 <input type="checkbox"/> Leucócitos < 1500 <input type="checkbox"/> Leucócitos >7000 <input type="checkbox"/> Plaquetas < 50000 <input type="checkbox"/> Hemoglobina < ou = 7 <input type="checkbox"/> Atividade protrombina < 70% ou RNI > 1,14 <input type="checkbox"/> TGO ou TGP > 100 <input type="checkbox"/> Inversão da onda T <input type="checkbox"/> Achatamento da onda T <input type="checkbox"/> Aumento do intervalo QT <input type="checkbox"/>			
	76	Houve alterações nos seguintes resultados laboratoriais após o início do tratamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Albumina < 2,5 <input type="checkbox"/> Amilase > 4 vezes o valor de referência <input type="checkbox"/> Bilirrubina total (>2 ou > que o valor de referência) <input type="checkbox"/> Creatinina > 1,5 <input type="checkbox"/> Neutrófilos < 500 <input type="checkbox"/> Leucócitos < 1500 <input type="checkbox"/> Leucócitos >7000 <input type="checkbox"/> Plaquetas < 50000 <input type="checkbox"/> Hemoglobina < ou = 7 <input type="checkbox"/> Atividade protrombina < 70% ou RNI > 1,14 <input type="checkbox"/> TGO ou TGP > 100 <input type="checkbox"/> Inversão da onda T <input type="checkbox"/> Achatamento da onda T <input type="checkbox"/> Aumento do intervalo QT <input type="checkbox"/>				
	Suporte	77	Medidas de suporte 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Diálise ou Hemodiálise <input type="checkbox"/> Ventilação Mecânica <input type="checkbox"/> CTI / UTI <input type="checkbox"/> Antibióticos <input type="checkbox"/> Transfusão <input type="checkbox"/> Se sim, especificar uma ou mais opções: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Hemácias 2-Plaquetas 3-Plasma fresco			
		Evolução	78	Evolução do caso	1- Alta por cura ou cura de caso 2- Abandono 3- Óbito por LV 4- Óbito por outras causas 5- Transferência		
Investigação	79		Nome do responsável pela investigação	80 Função			
	81	Município onde trabalha	82 UF	83 Código IBGE	84 Data da investigação		

Informações complementares e observações


## Anexo 8: Ficha de Investigação de casos e óbitos por Leishmaniose Visceral - Estudo de Caso- Controle

### FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE CASO DE LEISHMANIOSE VISCERAL

Nº

Dados Gerais	1 Nome do paciente (sem abreviações)					2 Data de nascimento		
	3 Idade 1-Dia <input type="checkbox"/> 2-Mês <input type="checkbox"/> 3-Ano <input type="checkbox"/>		4 Sexo 1-Masculino <input type="checkbox"/> 2-Feminino <input type="checkbox"/>		5 Gravidez 1-Sim 2-Não 3-Não se aplica <input type="checkbox"/>		6 Município de residência	
	7 Código IBGE		8 UF	9 Distrito (A ser preenchido pelo serviço de epidemiologia do município)			10 Zona de residência 1-Urbana 2-Rural <input type="checkbox"/>	
	11 Nº da notificação no Sinan			12 Nº da Declaração de Óbito		13 Nome da mãe (sem abreviações)		
Histórico Clínico	14 Tipo de entrada 1-Caso novo 2-Recidiva <input type="checkbox"/>		15 Autóctone do município de residência? (A ser preenchido pelo serviço de epidemiologia do município) 1-Sim 2-Não <input type="checkbox"/>					
	16 Histórico clínico anterior a LV 1-Sim 2-Não 3-Não se aplica 9-Ignorado							
	Hipertensão Arterial <input type="checkbox"/>		Se hipertenso, uso de dois ou mais medicamentos? <input type="checkbox"/>		Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/>		Se diabético. Uso de insulina? <input type="checkbox"/>	
Sinais e sintomas até o início do tratamento de LV.	Neoplasia maligna <input type="checkbox"/>		Doença cardíaca <input type="checkbox"/>		Tuberculose <input type="checkbox"/>		Doença renal <input type="checkbox"/>	
	Outra imunossupressão <input type="checkbox"/> Qual?		Outras comorbidades <input type="checkbox"/> Quais?					
	17 Data do início dos sintomas		18 Sinais e sintomas desenvolvidos até o início do tratamento. 1-Sim 2-Não 9-Ignorado					
	Febre <input type="checkbox"/>		Dor abdominal <input type="checkbox"/>		Náusea <input type="checkbox"/>		Vômito <input type="checkbox"/>	
	Aumento do volume abdominal <input type="checkbox"/>		Anasarca <input type="checkbox"/>		Astenia <input type="checkbox"/>		Cefaleia <input type="checkbox"/>	
Diagnóstico de LV	Hepatomegalia <input type="checkbox"/>		Esplenomegalia <input type="checkbox"/>		Edema Localizado <input type="checkbox"/>		Desnutrição <input type="checkbox"/>	
	19 Sinais hemorrágicos 1-Sim 2-Não 9-Ignorado							
	Epistaxe <input type="checkbox"/>		Gengivorragia <input type="checkbox"/>		Petéquias e Ecimoses <input type="checkbox"/>		Hemorragia digestiva <input type="checkbox"/>	
	Hemorragia respiratória <input type="checkbox"/>		Outros <input type="checkbox"/>					
20 Infecção bacteriana 1-Sim 2-Não 9-Ignorado								
Pneumonia <input type="checkbox"/>		ITU <input type="checkbox"/>		Infecção de pele <input type="checkbox"/>		Sem foco definido <input type="checkbox"/>		
Outros? <input type="checkbox"/> Quais?								
Diagnóstico de LV	21 Data do diagnóstico atual de LV			22 Critério de confirmação 1-Clinico-laboratorial 2-Clinico epidemiológico <input type="checkbox"/>			23 Teste rápido 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>	
	24 Parasitológico Cultura 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>			25 Parasitológico Esfregaço 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>			26 Imunofluorescência indireta 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>	
	27 Sorologia-ELISA 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>			28 PCR - Sangue Periférico 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>			29 PCR Medula Óssea 1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 4-Não realizou 9-Ignorado <input type="checkbox"/>	
Acesso aos Serviços de Saúde	30 O paciente procurou assistência médica, devido ao quadro atual? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>							
	31 Onde procurou assistência médica pela 1ª vez? 1- UBS ou Posto de Saúde 2- Ambulatório 3- Pronto atendimento ou Hospital 8-Não se aplica 9-Ignorado <input type="checkbox"/>							
	32 Último local de atendimento antes da internação? 1- UBS ou Posto de Saúde 2- Ambulatório 3- Pronto atendimento ou Hospital 8-Não se aplica 9-Ignorado <input type="checkbox"/>							
	33 Foi referida hipótese diagnóstica de LV em algum destes atendimentos? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado <input type="checkbox"/>				34 Em caso afirmativo, em qual local de atendimento houve a suspeita? 1- UBS ou Posto de Saúde 2- Ambulatório 3- Pronto atendimento ou Hospital 8-Não se aplica 9-Ignorado <input type="checkbox"/>			

Internação	35 O paciente foi internado? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	36 Data da internação
	37 Município da internação	38 Código IBGE
	39 UF	40 Número do prontuário
	41 Local de internação	42 CNES
Tratamento	43 Recebeu tratamento específico para LV? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não	44 Data do início do tratamento
	45 Peso	
	46 Qual o primeiro medicamento utilizado para tratamento de LV? 1- Antimoniato de Meglumina 2- Pentamidina 3- Anf. B desoxicolato 4- Anf. B liossomal 5- Não realizado 9-Ignorado	47 Total de dias de tratamento realizado?
	48 Via de administração <input type="checkbox"/> 1- intramuscular 2- intravenosa 9-Ignorado	49 Qual a dose prescrita em mg/dia?
	50 Precizou interromper o tratamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	51 Data da interrupção do tratamento	52 Realizou 2º tratamento? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não
	53 Qual o segundo medicamento utilizado para tratamento de LV? 1- Antimoniato 2- Pentamidina 3- Anf. B desoxicolato 4- Anf. B liossomal 5- Não realizado 9-Ignorado	54 Total de dias de tratamento realizado?
	55 Via de administração <input type="checkbox"/> 1- intramuscular 2- intravenosa 9-Ignorado	56 Qual a dose prescrita em mg/dia?
	57 Precizou interromper o tratamento? 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	58 Data da interrupção do tratamento	
Complicações após o início do tratamento	59 Sinais desenvolvidos após o início do tratamento. 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	Dispneia <input type="checkbox"/>	Arritmia cardíaca <input type="checkbox"/>
	Choque <input type="checkbox"/>	Edema localizado <input type="checkbox"/>
	Anasarca <input type="checkbox"/>	Flebite <input type="checkbox"/>
	Rash cutâneo <input type="checkbox"/>	ITU <input type="checkbox"/>
	Insuficiência cardíaca <input type="checkbox"/>	Epistaxe <input type="checkbox"/>
	Gengivorragia <input type="checkbox"/>	Sangramento de pele <input type="checkbox"/>
	Pancreatite Aguda <input type="checkbox"/>	Mialgia <input type="checkbox"/>
	Sangramento Trato respiratório <input type="checkbox"/>	Sangramento Trato digestivo <input type="checkbox"/>
	Não especificado <input type="checkbox"/>	Pneumonia <input type="checkbox"/>
Hiperamilasemia <input type="checkbox"/>	Hipocalcemia <input type="checkbox"/>	
IVAS <input type="checkbox"/>	Infecção de pele <input type="checkbox"/>	
Infecção sem foco definido <input type="checkbox"/>	Icterícia <input type="checkbox"/>	
Insuficiência Renal Aguda <input type="checkbox"/>	Insuficiência Hepática <input type="checkbox"/>	
Artralgia <input type="checkbox"/>		
Hiperglicemia <input type="checkbox"/>	Hipoglicemia <input type="checkbox"/>	
Exames laboratoriais	60 Últimos resultados <b>ANTES</b> do <b>INÍCIO</b> do tratamento (Colocar o valor absoluto, com suas respectivas unidades de medida).	
	Albumina	Amilase
	Bilirrubina total	Creatinina
	TGO	TGP
	Neutrófilos	Leucócitos
Hemoglobina	Atividade protrombina	
Plaquetas		
Inversão da onda T <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Achatamento da onda T <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Valor do QTc (em seg)
Exames Laboratoriais	61 Último resultado <b>ANTES DO ÓBITO</b> (Colocar o valor absoluto, com suas respectivas unidades de medida).	
	Albumina	Amilase
	Bilirrubina total	Creatinina
	Neutrófilos	
	Leucócitos	Plaquetas
Hemoglobina	Atividade protrombina	
TGO	TGP	
Inversão da onda T <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Achatamento da onda T <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Valor do QTc (em seg)



## Anexo 9: Saídas do software STATA 12.0 – Modelos de Regressão Logística Multivariada (Caso – Controle)

### Modelo 1- SINAN (Caso – Controle)

```
. logistic CCCasoContr idade60 CCHemorrGer CCIcteri CCTbc
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       262
                                   LR chi2(4)       =       46.05
                                   Prob > chi2      =       0.0000
Log likelihood = -141.33359         Pseudo R2     =       0.1401
```

CCCaseContr	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
idade60	5.614609	2.188248	4.43	0.000	2.615596 12.05226
CCHemorrGer	2.472557	.8101416	2.76	0.006	1.30091 4.699432
CCIcteri	3.052335	.988542	3.45	0.001	1.617925 5.758454
CCTbc	7.508618	4.220669	3.59	0.000	2.495118 22.59586
_cons	.1701409	.0400979	-7.52	0.000	.1072018 .2700319

### Modelo 2- Sinais e Sintomas (Caso – Controle)

```
. logistic CCCasoContr CCAuVoAbd CCDisp idade60
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       285
                                   LR chi2(3)       =       111.93
                                   Prob > chi2      =       0.0000
Log likelihood = -132.12597         Pseudo R2     =       0.2975
```

CCCaseContr	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
CCAuVoAbd	4.552697	1.480312	4.66	0.000	2.407132 8.61068
CCDisp	7.086786	2.227819	6.23	0.000	3.827045 13.12306
idade60	6.733448	2.838097	4.52	0.000	2.947559 15.38199
_cons	.0992683	.0270003	-8.49	0.000	.0582491 .1691733

### Modelo 3- Sinais e Sintomas + Comorbidades (Caso – Controle)

```
. logistic CCCasoContr CCAuVoAbd CCDisp CCTbc idade60
```

```
Logistic regression                Number of obs   =       282
                                   LR chi2(4)       =       118.06
                                   Prob > chi2      =       0.0000
Log likelihood = -126.06976         Pseudo R2     =       0.3189
```

CCCaseContr	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
CCAuVoAbd	5.192388	1.765076	4.85	0.000	2.666942 10.10929
CCDisp	7.007289	2.268022	6.02	0.000	3.715737 13.21463
CCTbc	7.2285	4.544711	3.15	0.002	2.108044 24.78658
idade60	7.224256	3.122344	4.58	0.000	3.096716 16.8533
_cons	.0796348	.0234989	-8.57	0.000	.044661 .1419966

## Modelo 4- Exames laboratoriais

```
. logistic CCCasoContr idade60 CCBilirrubina CCTGO_TGP CCLeuMai CCHemoglob CCPlaquetas
```

```
Logistic regression                               Number of obs   =       297
                                                    LR chi2(6)      =       196.67
                                                    Prob > chi2     =       0.0000
Log likelihood = -105.21798                       Pseudo R2      =       0.4831
```

CCCaseContr	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
idade60	9.463731	4.587457	4.64	0.000	3.659739 24.47229
CCBilirrubina	6.381957	2.696833	4.39	0.000	2.787792 14.6099
CCTGO_TGP	3.556521	1.467429	3.08	0.002	1.584227 7.984233
CCLeuMai	7.427437	4.338529	3.43	0.001	2.363924 23.33697
CCHemoglob	11.99917	4.869971	6.12	0.000	5.416063 26.58392
CCPlaquetas	4.352801	1.534983	4.17	0.000	2.180715 8.688378
_cons	.0364055	.0141343	-8.53	0.000	.0170094 .0779191

## Modelo 5 - Sinais e Sintomas + Comorbidades + Exames laboratoriais (Caso – Controle)

```
. logistic CCCasoContr idade60 CCAuVoAbd CCDesnut CCTbc CCBilirrubina CCTGO_TGP CCLeuMai CCHemoglob CCPlaquetas
```

```
Logistic regression                               Number of obs   =       256
                                                    LR chi2(9)      =       170.86
                                                    Prob > chi2     =       0.0000
Log likelihood = -79.944062                       Pseudo R2      =       0.5166
```

CCCaseContr	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
idade60	16.12834	9.50124	4.72	0.000	5.083294 51.17223
CCAuVoAbd	4.127884	1.835688	3.19	0.001	1.726611 9.868711
CCDesnut	2.682771	1.264981	2.09	0.036	1.064693 6.759935
CCTbc	6.802218	5.553662	2.35	0.019	1.373056 33.69868
CCBilirrubina	5.114479	2.599208	3.21	0.001	1.88893 13.848
CCTGO_TGP	4.252487	1.991194	3.09	0.002	1.698535 10.64662
CCLeuMai	9.513765	6.614544	3.24	0.001	2.435262 37.16714
CCHemoglob	13.35504	6.326917	5.47	0.000	5.277046 33.79868
CCPlaquetas	3.484485	1.454693	2.99	0.003	1.53738 7.897611
_cons	.0096677	.0057679	-7.78	0.000	.0030025 .0311289

## Modelo 6- Sinais e Sintomas + Comorbidades + Exames laboratoriais + Complicações da doença (Caso – Controle)

```
. logistic CCCasoContr idade60 CCCitISFD CCCithemor CCPlaquetas CCHemoglob
```

```
Logistic regression                               Number of obs   =       317
                                                    LR chi2(5)      =       275.09
                                                    Prob > chi2     =       0.0000
Log likelihood = -80.852261                       Pseudo R2      =       0.6298
```

CCCaseContr	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
idade60	6.431476	3.395076	3.53	0.000	2.285466 18.09867
CCCitISFD	27.33968	28.74225	3.15	0.002	3.482763 214.6164
CCCithemor	53.00973	26.34666	7.99	0.000	20.01221 140.4158
CCPlaquetas	6.312473	2.66323	4.37	0.000	2.761073 14.43182
CCHemoglob	6.672428	2.969849	4.26	0.000	2.788819 15.96421
_cons	.0281746	.0118621	-8.48	0.000	.0123448 .0643028