

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

LUCIANA SILAMI CARVALHO

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: LETALIDADE E FATORES  
ASSOCIADOS À COINFECÇÃO *Leishmania infantum* E O VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - ESTUDO RETROSPECTIVO (2007-2018)**

Belo Horizonte  
2022

LUCIANA SILAMI CARVALHO

**LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: LETALIDADE E FATORES ASSOCIADOS À COINFECÇÃO *Leishmania infantum* E O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - ESTUDO RETROSPECTIVO (2007-2018)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, na linha de pesquisa de Medicamentos em Populações.

Orientadora: Profa. Dra. Micheline Rosa Silveira

Coorientadora: Profa. Dra. Maria das Graças Braga

Belo Horizonte  
2022

C3311 Carvalho, Luciana Silami.  
Leishmaniose visceral no Brasil: letalidade e fatores associados à  
coinfecção leishmania e o vírus da imunodeficiência humana - estudo  
retrospectivo (2007-2018) / Luciana Silami Carvalho. – 2022.  
160 f. : il.

Orientadora: Micheline Rosa Silveira.  
Coorientadora: Maria das Graças Braga.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em  
Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Leishmaniose visceral – Teses. 2. HIV (Vírus) – Teses. 3.  
Letalidade – Teses. 4. Sobrevivência – Teses. 5. Coinfecção – Teses.  
6. Métodos Epidemiológicos – Teses. I. Silveira, Micheline Rosa. II.  
Braga, Maria das Graças. III. Universidade Federal de Minas Gerais.  
Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.9364



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: LETALIDADE E FATORES ASSOCIADOS À COINFEÇÃO LEISHMANIA E VÍRUS DA  
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA-ESTUDO RETROSPECTIVO (2007-2018).

LUCIANA SILAMI CARVALHO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em  
MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora  
em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E  
ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 25 de FEVEREIRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Micheline Rosa Silveira - Orientadora (FAFAR-UFMG)  
Profa. Maria das Graças Braga Ceccato - Coorientadora (FAFAR-UFMG)  
Prof. Vitor Márcio Ribeiro (PUC-Minas)  
Profa. Cíntia Aparecida de Jesus Pereira (ICB-UFMG)  
Profa. Denise Fonseca Cortes (Centro Universitário de Caratinga/UNEC)  
Profa. Renata Aline de Andrade (UFVJM).



Documento assinado eletronicamente por Vitor Marcio Ribeiro, Usuário Externo, em 25/02/2022, às 13:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Maria das Graças Braga Ceccato, Professora do Magistério Superior, em 25/02/2022, às 13:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Renata Aline de Andrade, Usuário Externo, em 25/02/2022, às 13:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade, em 25/02/2022, às 13:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Denise Fonseca Côrtes, Usuário Externo, em 25/02/2022, às 13:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Cintia Aparecida de Jesus Pereira, Professora do Magistério Superior, em 25/02/2022, às 14:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 1168813 e o código CRC 8A85F486.

**Dedico esse trabalho aos usuários do Sistema Único de Saúde que vivem com HIV e/ou com leishmaniose visceral no Brasil.**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir desfrutar desse momento ímpar em minha vida, tendo me concedido até aqui saúde, disposição e entusiasmo.

À memória de meus pais, José Carvalho e Nadia pela abdicação de suas vidas em favor da minha e por terem me proporcionado oportunidade de estudo.

Ao meu irmão, José Paulo, pela confiança e apoio ao desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus filhos, Gabriel e Débora, pela oportunidade de aprender gerar, criar, educar e conduzir pelos melhores caminhos na vida.

À memória da minha madrinha, Maria Sylvia, pela presença, acompanhamento e apoio em minha vida até bem pouco tempo.

Aos meus padrinhos Toninho e Margareth pelo apoio incondicional em todas as fases da minha vida pessoal e profissional.

À minha prima, Sallyzinha, pelo amparo psicológico constante e participação nos trabalhos de extensão durante o período de doutorado.

À minha prima Wilma, pelo acompanhamento e apoio contínuo a mim e a meu irmão José Paulo.

À minha orientadora, Professora Micheline, por acreditar em meu potencial e pela participação ativa e brilhante na orientação desse trabalho. Pelo carinho e acompanhamento da minha caminhada pessoal.

À Denise Côrtes, pela amizade e orientação nos momentos mais difíceis.

À Professora Maria das Graças Braga, pela oportunidade de participar desse projeto maravilhoso e por acompanhar o desenvolvimento dos trabalhos de forma tão dedicada, dispensando carinho e atenção a mim.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) da UFMG pelos excelentes trabalhos prestados em suas áreas de atuação.

À Taynãna, Dário, Mariana e Izabel pelas colaborações no desenvolvimento desse trabalho.

Aos colegas de curso pela parceria e excelente convivência durante a realização das matérias do PPGMAF.

Aos amigos do grupo ECOART pelos ensinamentos, carinho e dedicação ao desenvolvimento dos trabalhos.

## APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui a tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica (PPGMAF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa de Medicamentos em Populações, como requisito à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato de artigo conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica no seu Capítulo VIII, Art. 64, Parágrafo 1º.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer No. CAAE - 31192914.3.0000.5149).

Este volume contém:

1. Introdução;
2. Revisão de Literatura;
3. Objetivo geral e específicos da tese;
4. Estudo I “Letalidade entre indivíduos infectados com leishmaniose visceral no Brasil: um estudo retrospectivo”;
5. Estudo II - “Fatores associados à coinfeção *Leishmania* e o vírus da imunodeficiência humana: um estudo de coorte (2007-2018)”
6. Considerações finais;
7. Referências Bibliográficas;
- 8- Apêndice;
- 9- Anexos.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 (Estudo I) - Seleção entre os indivíduos notificados no Sistema de Informação Notificação de Agravos de (SINAN) por critério de inclusão e exclusão, de 2007 a 2018, no Brasil .....	45
Figura 2 (Estudo I) - Análise de sobrevida, utilizando o método de Kaplan-Meier, de indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral, estratificado pela infecção por HIV, de 2007 a 2018, no Brasil (n=28.265).....	51
Figura 1 (Estudo II) - Total de casos notificados entre 2007 a 2018, no SINAN, Brasil .....	66

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (Estudo I) - Análise descritiva de indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)	46
Tabela 2 (Estudo I) - Análise univariada de óbitos por leishmaniose visceral e por outras causas, comparada com não óbitos, em indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)	48
Tabela 3 (Estudo I) - Análise multivariada de fatores associados com óbitos por leishmaniose visceral ou outras causas, comparada com não óbitos, em indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), DE 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)	49
Tabela 1 (Estudo II) - Análise descritiva dos indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, estratificado segundo a infecção por HIV, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265)	67
Tabela 2 (Estudo II) - Análise univariada e multivariada dos fatores associados a coinfeção <i>Leishmania</i> /HIV em indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265)	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Carga Viral
DN	Doenças Negligenciadas
DP	Desvio Padrão
DTG	Dolutegravir
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
ECOART	Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral no Brasil
EFV	Efavirenz
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IIQ	Intervalo Inter Quartílico
IRR	Instituto René Rachou
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDC	Proporção de Dias Cobertos
PPGMAF	Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica
PVHIV	Pessoas Vivendo com HIV
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
TDF	Tenofovir
UNAIDS	<i>United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
UDI	Usuários de Drogas Injetáveis
WHO	<i>World Health Organization</i>

## RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são problemas de saúde pública com alta incidência de casos e de letalidade no mundo. O objetivo com este estudo foi estimar a letalidade da LV no Brasil, avaliar os fatores associados a essa letalidade e o tempo de sobrevivência em indivíduos com LV. Objetivou-se também avaliar os fatores associados a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV no Brasil. Foram dois estudos retrospectivos, o primeiro com 37.583 indivíduos e o segundo com 28.265 indivíduos, notificados e confirmados com LV no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2018 (Brasil). A letalidade foi avaliada considerando óbitos por LV, óbitos por outras causas (OC) e não óbitos. Foram realizadas análises univariada e multivariada e análise de sobrevivência (método de Kaplan-Meier). A maioria dos indivíduos com LV era jovem, do sexo masculino, pardo, de baixa escolaridade e moradores de áreas urbanas. A letalidade foi de 10,2% considerando-se óbitos por LV e OC e 7,8% considerando-se óbitos por LV. A taxa de infecção pelo HIV em indivíduos com LV foi de 8,81%. Maiores chances de óbitos por LV e por outras causas (OC) foram observadas em faixas etárias mais avançadas, em indivíduos do sexo feminino e com maior número de sintomas. Maior chance de óbito por OC foi identificada em indivíduos com HIV. Uma menor chance de óbitos por LV e OC foi observada para indivíduos em terapia para LV. O tempo médio de sobrevivência foi maior para os indivíduos com a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV, mas, com uma taxa de sobrevivência menor. A maioria dos indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV era jovem, do sexo masculino, da raça não branca, moradores da zona urbana, com até oito anos de escolaridade e que foram notificados no SINAN como caso novo. Maiores chances de coinfeção foram observadas para indivíduos de faixas etárias de onze a dezenove anos (OR=1,74), vinte a trinta e nove anos (OR=13,06) e acima de quarenta anos (OR=6,96), que fizeram uso de antimonialato de N-metilglucamina (OR=4,36), anfotericina B desoxicolato (OR=6,21) e anfotericina B lipossomal (OR=1,60), que apresentaram recidiva (OR=3,99), cujos casos evoluíram para abandono de tratamento (OR=2,00), e óbitos por outras causas que não LV (OR=4,00) e transferência (OR=1,50). Menores chances de coinfeção foram observadas em mulheres (OR=0,80),

moradores da zona rural (OR=0,54), que apresentaram de cinco a seis sintomas (OR=0,82). Os dados apontam para a necessidade de atenção ao diagnóstico oportuno da LV e da infecção pelo HIV e para o tratamento farmacológico adequado nessa população, bem como para a necessidade de melhoria no acompanhamento de indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV, no intuito de diminuir recidivas, transferências e abandono ao tratamento.

Palavras-chave: leishmaniose visceral; HIV; letalidade; sobrevivência; coinfecção; métodos epidemiológicos.

## ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) and human immunodeficiency virus (HIV) infection are public health problems with a high incidence of cases and lethality in the world. The objective of this study was to estimate the lethality of VL in Brazil, to evaluate the factors associated with this lethality and the survival time in individuals with VL. The objective was also to evaluate the factors associated with *Leishmania infantum*/HIV coinfection in Brazil. There were two retrospective studies, the first with 37,583 individuals and the second with 28,265 individuals, notified and confirmed with VL in the Notifiable Diseases Information System (SINAN) between 2007 and 2018 (Brazil). Lethality was evaluated considering deaths from VL, deaths from other causes (OC) and non-deaths. Univariate and multivariate analyzes and survival analysis (Kaplan-Meier method) were performed. Most individuals with VL were young, male, brown, with low education and living in urban areas. The lethality was 10.2% considering deaths from VL and OC and 7.8% considering deaths from VL. The HIV infection rate in individuals with VL was 8.81%. Higher chances of deaths from VL and from other causes (OC) were observed in more advanced age groups, in female individuals and with a greater number of symptoms. A higher chance of death from OC was identified in individuals with HIV. A lower chance of deaths from VL and OC was observed for individuals undergoing VL therapy. The median survival time was longer for individuals with *Leishmania infantum*/HIV co-infection, but with a lower survival rate. Most individuals coinfecting with *Leishmania infantum*/HIV were young, male, non-white, urban residents, with up to eight years of schooling and who were reported in SINAN as a new case. Higher chances of co-infection were observed for individuals aged from eleven to nineteen years (OR=1.74), twenty to thirty-nine years (OR=13.06) and over forty years (OR=6.96), who used N-methylglucamine antimoniate (OR=4.36), amphotericin B deoxycholate (OR=6.21) and liposomal amphotericin B (OR=1.60), who had relapse (OR=3.99), whose cases evolved to treatment abandonment (OR=2.00), and deaths from causes other than VL (OR=4.00) and transfer (OR=1.50). Lower chances of co-infection were observed in women (OR=0.80), living in rural areas (OR=0.54), who had five to six symptoms (OR=0.82). The data point to the need for attention to the timely diagnosis of VL and HIV infection and to the appropriate pharmacological treatment in this population, as

well as the need to improve the follow-up of individuals co-infected with *Leishmania infantum*/HIV, in order to reduce relapses, transfers and treatment dropout.

Keywords: visceral leishmaniasis; HIV; lethality; survival; coinfection; epidemiological methods.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
2.1 Epidemiologia do HIV/aids .....	20
2.2 Epidemiologia da leishmaniose visceral .....	26
2.3 Epidemiologia da coinfeção HIV/ <i>Leishmania infantum</i> .....	30
2.4 Fatores associados à coinfeção <i>Leishmania infantum</i> e o vírus HIV .....	32
2.5 Sistemas de notificação e diagnóstico de leishmaniose visceral no Brasil .....	33
2.6 Fatores associados à letalidade por LV em indivíduos coinfectados .....	34
<b>3 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>37</b>
3.1 Objetivos específicos .....	37
3.1.1 Estudo I: “Letalidade entre indivíduos acometidos por leishmaniose visceral no Brasil: um estudo retrospectivo (2007-2018)” .....	37
3.1.2 Estudo II: “Fatores associados à coinfeção <i>Leishmania</i> e o vírus da imunodeficiência humana: um estudo de coorte (2007-2018)” .....	37
<b>4 ESTUDO I: Letalidade entre indivíduos infectados com leishmaniose visceral no Brasil: um estudo retrospectivo (2007-2018)</b> .....	<b>38</b>
4.1 Introdução .....	39
4.2 Material e Métodos .....	41
4.3 Resultados .....	44
4.4 Discussão .....	51
4.5 Conclusão .....	58
Referências .....	59
<b>5 ESTUDO II: Fatores associados a coinfeção <i>Leishmania</i>/Vírus da Imunodeficiência Humana: um estudo de coorte (2007-2018)</b> .....	<b>61</b>
5.1 Introdução .....	63
5.2 Metodologia .....	64
5.3 Resultados .....	66
5.4 Discussão .....	70
5.5 Conclusão .....	73
Referências .....	74
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>77</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>79</b>
<b>8 APÊNDICE</b> .....	<b>84</b>

<b>Parecer Consubstanciado do CEP .....</b>	<b>84</b>
<b>9 ANEXOS .....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo I - Ficha de notificação de Leishmaniose Visceral - SINAN.....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo II - Dicionário de variáveis .....</b>	<b>89</b>
<b>Anexo III - Correspondência dos campos classificação final, critério de confirmação e evolução.....</b>	<b>111</b>
<b>Anexo IV - Dicionário de variáveis complementar .....</b>	<b>119</b>
<b>Anexo V - Artigos científicos publicados .....</b>	<b>139</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) atinge cerca de 44 milhões de pessoas no mundo e 1,1 milhão de óbitos por causas relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) ocorreram até o fim de 2018 (UNAIDS, 2019). Com uma prevalência de 0,8% entre pessoas de 15 a 49 anos, essa infecção é considerada um problema de saúde pública pelos danos que causa à saúde, segundo informações da Organização Mundial de Saúde - *World Health Organization* (WHO, 2020).

No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV e 37.308 casos de aids – notificados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), declarados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) e no Sistema de Controle de Logística de Medicamentos (SICLOM), com uma taxa de detecção de 17,8/100 mil habitantes, totalizando, no período de 1980 a junho de 2020, 1.011.617 casos de aids detectados no país (BRASIL, 2020).

Dentre os principais danos causados pela infecção pelo HIV, destaca-se a ocorrência de infecções oportunistas que são normalmente Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) causadas por agentes infecciosos ou parasitas, sendo consideradas endêmicas em populações de baixa renda como África, Ásia e América Latina. As medidas preventivas e o tratamento para algumas dessas doenças são conhecidos, mas não são disponíveis universalmente nas áreas mais pobres do mundo. Em alguns casos, o tratamento é relativamente barato, embora recebam menos recursos, em comparação com os recursos empregados para outras enfermidades, inclusive para pesquisa e no controle das DTN (VALVERDE, 2013).

Estas doenças são responsáveis por 11,4% da carga global de doenças. Dos 1.556 novos medicamentos registrados entre 1975 e 2004 apenas 21 (1,3%) foram desenvolvidos especificamente para DTN (BRASIL, 2018), portanto, 1.535 medicamentos foram registrados para outras doenças. Resultados sobre vigilância revelaram também que as DTN são causas de milhares de mortes, uma vez que,

anualmente, nas regiões endêmicas mundiais de cada doença, são registradas cerca de 10 mil mortes por doença de Chagas, 50 mil por leishmaniose visceral (LV), 41 mil por esquistossomose e 55 mil por hidrofobia também chamada raiva (ROSÁRIO *et al.*, 2017). Nos últimos anos as DTN vêm se associando ao HIV trazendo desafios à saúde pública, tornando a aids e a LV mais letais (DIRO, 2014).

A LV tem importância clínica como infecção oportunista em Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV) em áreas onde as duas infecções são endêmicas (COTA *et al.*, 2021). Entretanto, a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV tem sido pouco estudada no Brasil e no mundo, apesar de ser considerada sério problema de saúde pública (BRASIL, 2008; BRASIL, 2011; SOUSA-GOMES *et al.*, 2011; MALAFAIA, 2009; LOUREIRO *et al.*, 2008; XAVIER, 2008), e de representar fatores de riscos adicionais para a complexidade do tratamento, para a não adesão medicamentosa e consequente para a não efetividade da terapia antirretroviral (TARV).

A LV em pessoas coinfectadas com HIV é caracterizada, significativamente, por menor taxa de cura e maior toxicidade medicamentosa, maior número de recaída e maior taxa de mortalidade que naquelas pessoas monoinfectadas por *Leishmania infantum* (BRASIL, 2016). De acordo com Costa *et al.* (2007) pessoas com idade inferior a um e superior a 40 anos com a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV têm maiores chances de óbito.

A taxa de indivíduos infectados por HIV em população de LV no Brasil é de 7,8% tendo sido encontrada variação de 3 a 25 % em uma coorte de PVHIV, realizada no Brasil (LINDOSO *et al.*, 2018).

A coinfeção *Leishmania infantum*/HIV por si só é um fator associado à letalidade por LV (Coura-Vital *et al.*, 2014a). Entretanto, não foram encontrados estudos sobre os fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* e o HIV.

Estudar a letalidade da leishmaniose visceral bem como os fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* e HIV no Brasil é importante para fornecer indicadores que melhorem as ações profiláticas, terapêuticas e o planejamento de intervenções relacionadas à essa coinfeção visando reduzir a letalidade no Brasil e no mundo. Neste sentido, têm-se como objetivo geral nesta tese avaliar a letalidade

da LV e os fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* e HIV, em dois estudos retrospectivos, no período de 2007 a 2018.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia do HIV/aids

No Brasil, de acordo com o Sistema de Informações de Agravos de Notificações (SINAN) foram notificados, de 2007 até junho de 2020, 342.459 casos de infecção pelo HIV, sendo 152.029 (44,4%) na região Sudeste, 68.385 (20,0%) na região Sul, 65.106 (19,0%) na região Nordeste, 30.943 (9,0%) na região Norte e 25.966 (7,6%) na região Centro-Oeste. Somente em 2019, foram notificados 41.919 casos de infecção pelo HIV, sendo 4.948 (11,8%) casos na região Norte, 10.752 (25,6%) no Nordeste, 14.778 (35,3%) no Sudeste, 7.639 (18,2%) no Sul e 3.802 (9,1%) no Centro-Oeste (BRASIL, 2020).

Entre os anos de 2007 e 2019 foram 3.113 casos de aids notificados no SINAN, nos quais prevaleceram homens (72,3%), faixa etária entre 30-59 anos (60,9%), com ensino médio completo (39,5%) e raça/etnia branca (67,3%) (GONÇALES *et al.*, 2021).

Com relação à raça/cor autodeclarada, entre os casos de HIV registrados no SINAN, de 2007 a 2020, 40,1% ocorreram entre brancos e 50,7% entre negros (pretos e pardos, sendo as proporções estratificadas 10,7% e 40,0%, respectivamente). Para o sexo masculino, 41,7% dos casos ocorreram entre brancos e 49,2% entre negros (pretos 9,8% e pardos, 39,4%); para o sexo feminino, 36,6% dos casos se deram entre mulheres brancas e 54,3% entre não brancas. Em indivíduos maiores de 13 anos de idade, segundo a categoria de exposição verificou-se entre os homens que 51,6% dos casos foram decorrentes de exposição homossexual ou bissexual e 31,3% heterossexual, e 1,9% se deram entre Usuários de Drogas Injetáveis (UDI). Entre as mulheres, nota-se que 86,6% dos casos se inserem na categoria de exposição heterossexual e 1,3% na de UDI. A notificação compulsória da infecção pelo HIV foi implantada somente em 2014, o que impede uma análise

epidemiológica mais rigorosa com relação às tendências da infecção no Brasil (BRASIL, 2020).

No Brasil, desde 2016, a infecção pelo HIV durante a gestação é considerada um agravo de notificação compulsória, pois se não identificada e tratada poderá ocorrer a transmissão vertical do HIV, entre mãe e filho, durante a gestação, no parto ou na amamentação. Dentre as principais medidas profiláticas estão: a administração de antirretrovirais (ARV); suspensão do aleitamento materno e cesárea como via de parto (SOUZA *et al.*, 2021). Com relação aos casos de infecção por HIV em gestantes no Brasil, no período de 2000 até junho de 2020, foram notificados 134.328 casos, das quais 8.312 no ano de 2019, com uma taxa de detecção de 2,8/mil nascidos vivos (BRASIL, 2020).

A doença aids no Brasil apresenta um perfil de diminuição na taxa de detecção, que passou de 22,2/100 mil habitantes em 2011 para 17,8/100 mil habitantes em 2019, configurando um decréscimo de 18,7% (BRASIL, 2020). Esse decréscimo provavelmente decorre da instituição pelo MS do tratamento para todos os indivíduos que vivem com HIV, independente de critérios clínicos ou imunológicos, desde 2013, (PINTO NETO *et al.*, 2021).

Nas regiões Sudeste e Sul ocorreram tendência de queda das taxas de detecção da doença aids nos últimos dez anos. Em 2009, as taxas de detecção dessas regiões eram de 23,2 e 32,7, passando para 15,4 e 22,8 casos por 100 mil habitantes em 2019: queda de 33,6% e 30,3%, respectivamente. As regiões Norte e Nordeste apresentaram tendência de crescimento na detecção da infecção. Em 2009, as taxas registradas dessas regiões foram de 20,9 (Norte) e 14,1 (Nordeste) casos por 100 mil habitantes, enquanto em 2019 foram de 26,0 (Norte) e 15,7 (Nordeste), representando aumentos de 24,4% (Norte) e 11,3% (Nordeste). A região Centro-Oeste, apesar de ter apresentado menores variações nas taxas anuais, também exibiu aumento de 2,7% na taxa de detecção de aids nos últimos dez anos, que passou de 18,6 casos por 100 mil habitantes em 2009 para 19,1 em 2019 (BRASIL, 2020).

A infecção pelo HIV e a aids fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças (Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de

2017), sendo que a aids é de notificação compulsória desde 1986; a infecção pelo HIV em gestantes, desde 2000; e a infecção pelo HIV, desde 2013 (BRASIL, 2017). Assim, na ocorrência de casos de infecção pelo HIV ou de aids, estes devem ser reportados às autoridades de saúde. Apesar dessa obrigatoriedade, com o emprego do método probabilístico de relacionamento de bancos de dados utilizado na geração das informações, tem-se observado ao longo dos anos uma diminuição do percentual de casos de aids oriundos do SINAN; assim, no ano de 2019, dos 37.308 casos de aids detectados, 48,5% provieram do SINAN, 8,2% do SIM e 43,3% do SISCEL. A observada subnotificação de casos no SINAN traz relevantes implicações para a resposta ao HIV/aids, visto que permanecem desconhecidas informações importantes no âmbito da epidemiologia, tais como número total de casos, comportamentos e vulnerabilidades, entre outros. Além disso, a ausência de registro pode comprometer a racionalização do sistema para o fornecimento contínuo de medicamentos e as ações prioritárias às populações-chave e populações mais vulneráveis. Isso posto, reforça-se a necessidade da notificação no SINAN de todos os casos de HIV/aids, bem como a melhoria da qualidade do preenchimento da ficha de notificação e investigação de casos (BRASIL, 2020).

Outro aspecto importante com relação à notificação é descrito por Silva *et al.* (2019) que afirmaram que a maioria das notificações são realizadas em hospitais e em centros de referências públicas, com pouco envolvimento do setor primário do sistema de saúde em notificar HIV/aids. Ramos (2014) afirmou que os dados de HIV/aids obtidos por meio do SINAN não se mostravam fidedignos com a realidade clínica do município estudado, o que foi uma dificuldade diante das análises estatísticas, apesar dos resultados terem acompanhado a tendência nacional de evolução em municípios pequenos (interiorização, pauperização, feminização).

Como a notificação da infecção pelo HIV encontra-se em fase de absorção pela rede de vigilância em saúde, não estão sendo calculadas as taxas referentes a esses dados atualmente (BRASIL, 2020). O dado mais recente do Brasil foi de que havia 900 mil pessoas vivendo com HIV até junho de 2018, o que resultou em taxa de detecção de 18,3 por 100 mil habitantes ( $n = 982.129$ ), e uma prevalência aproximada de 0,4% da população (população cerca de 210 milhões) (UNAIDS, 2019b). Nesse mesmo ano, 2018, 85% das PVHIV no Brasil conheciam o *status* da infecção pelo HIV, 77% das PVHIV diagnosticadas recebiam TARV e 94% de todas

as pessoas recebendo TARV atingiram a supressão viral. Desta forma, estima-se que 62% das PVHIV no Brasil atingiram a supressão viral (UNAIDS, 2019b).

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) e o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (UNAIDS) o número de novas infecções por HIV não diminuiu em uma década na América Latina. Essas duas organizações pediram mais ações para alcançar a meta de eliminação da aids até 2030 após dois anos de interrupção devido à pandemia de covid-19 (OPAS, 2021).

A epidemia de HIV/aids no Brasil é concentrada em grupos populacionais mais vulneráveis, que apresentam prevalência de infecção pelo HIV superior à população geral: com mais de 12 anos de escolaridade, que usam drogas ilícitas, entre homens que fazem sexo com homens, que possuem menores informações sobre doenças sexualmente transmissíveis, com maiores comportamentos sexuais de risco, que realizam sexo anal receptivo desprotegido e que fazem sexo com múltiplos parceiros (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

O relatório da *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) de 2019 descreveu o risco de infecção por HIV 26 vezes maior entre homens que fazem sexo com homens, 29 vezes maior entre pessoas que usam drogas ilícitas injetáveis, 30 vezes maior para trabalhadoras do sexo e 13 vezes maior para pessoas transexuais (UNAIDS, 2019). A prevalência em subgrupos superior a 5%, aliada à prevalência na população geral inferior à 1%, caracteriza a epidemia no Brasil como concentrada (UNAIDS, 2013).

Quanto à categoria de exposição entre os indivíduos menores de 13 anos, em 2019, a maioria dos casos (88,8%) teve como via de infecção a transmissão vertical. Entre indivíduos com 13 anos ou mais de idade, a principal via de transmissão em 2019 foi a sexual, tanto em homens (79,3%) quanto em mulheres (87,3%). Entre os homens, observou-se o predomínio da categoria de exposição homo/bissexual (39,8%), levemente maior que a proporção de casos notificados como exposição heterossexual (39,5%). Em 2019, a principal via de exposição foi a homossexual/bissexual entre homens na região Sudeste e Centro-oeste (46,5% e 41,5% respectivamente) e heterossexual nas demais regiões do país, enquanto

entre as mulheres a exposição sexual foi predominante (maior de 80%) em todas as regiões (BRASIL, 2020). Como visto e relatado por Moura e Faria (2017) destacou-se a relação sexual quanto ao tipo de exposição ao HIV, com crescimento de casos entre as mulheres e categoria de exposição heterossexual, além de prevalência de parceria sexual entre homens e mulheres, com um e dois parceiros.

A proporção de Usuários de Drogas Injetáveis (UDI) vem diminuindo ao longo dos anos em todo o Brasil, representando 2,3% dos casos entre homens e 1,3% dos casos entre mulheres no ano de 2019. A maior concentração de casos de infecção por HIV ocorreu entre indivíduos com escolaridade de 5<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> série incompleta (21,0%), embora haja uma tendência de redução dos casos nesse grupo ao longo dos anos (BRASIL, 2020).

Observaram-se diferenças nas proporções de casos segundo sexo entre os níveis de escolaridade: os homens que vivem com HIV apresentaram grau de instrução mais elevado que as mulheres. Em 2019, a proporção de casos entre homens analfabetos foi de 2,0%, enquanto entre as mulheres foi de 2,8%. No mesmo ano, a proporção de homens que tinham pelo menos o ensino médio completo foi de 38,6%, enquanto entre as mulheres esse mesmo grupo representou 25,0%. Ressalta-se que a proporção de notificações sem informação de escolaridade permanece elevada (24,6% em 2019) (BRASIL, 2020). Gonçalves *et al.* (2021) descreveram a associação entre baixa escolaridade e óbito e a necessidade de educação em saúde de modo simples. Os mesmos autores descreveram também maior mortalidade em homens reforçando a importância de políticas direcionadas a esse público.

Em Minas Gerais, de acordo com as informações da Secretaria Estadual de Saúde (SES), estima-se que cerca de 40 mil pessoas viviam com HIV até 2018. Nos últimos 10 anos o estado observou um declínio de 11,9% na taxa de detecção da infecção sendo identificados, em 2015, 13,4 casos para cada 100 mil habitantes, abaixo da média nacional. Apesar disso, Belo Horizonte ocupa o 18<sup>o</sup> lugar no *ranking* das capitais, registrando em 2015 uma taxa de detecção da infecção por HIV de 26,3 casos por 100 mil habitantes (MINAS GERAIS, 2016).

A partir de dados obtidos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) é possível observar que entre 1980 e 2016 foram notificados 58.927 casos de PVHIV em Minas Gerais (MG), dos quais a maioria ocorreu entre jovens de 20 e 39 anos (58,8%), do sexo masculino (66,0%) e com escolaridade entre a 5ª a 8ª série incompleta (32,3%). Esses dados de MG diferiram do perfil nacional apenas em relação a proporção de brancos acometidos (49,7%) (MINAS GERAIS, 2018).

Das 38 milhões de PVHIV no mundo, 25,4 milhões de pessoas estão em tratamento. Sendo assim 12,6 milhões de pessoas ainda estão sem tratamento. Novas infecções por HIV reduziram em 23% desde 2010, devido ao substancial decréscimo de 38% no leste e sul da África. Entretanto as infecções por HIV aumentaram em 72% no leste da Europa e na Ásia central, em 22% no oriente médio e norte da África e em 21% na América Latina, segundo informações do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS - *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS, 2020).

Desde o início da epidemia de aids (1980) até 31 de dezembro de 2019, foram notificados no Brasil 349.784 óbitos tendo o HIV/aids como causa básica, sendo 10.879 óbitos em 2019 (BRASIL, 2020). Entre 2008 e 2019, houve um decréscimo do coeficiente de mortalidade por HIV/aids, que passou de 5,8 para 4,8 óbitos por 100.000 habitantes em 2017 (BRASIL, 2017a), para 4,4 óbitos por 100.000 habitantes em 2018 (BRASIL, 2019a), e para 4,1/100 mil habitantes em 2019 (BRASIL, 2020).

A taxa de mortalidade padronizada sofreu decréscimo de 28,1% entre 2014 e 2019 o que foi atribuído à instituição do tratamento para todos os indivíduos infectados pelo vírus HIV independente de terem a doença aids, a partir de 2014. Ressalta-se a importância da testagem na redução da mortalidade por aids e na redução da transmissão vertical da infecção por HIV, da sífilis e das hepatites virais. O diagnóstico precoce também tem grande importância na redução da mortalidade, o resultado do teste de HIV é liberado em 15 minutos atualmente, e a sobrevivência de um indivíduo que vive com HIV é a mesma de indivíduo sem essa infecção, desde que se faça o tratamento adequado (BRASIL, 2020).

A acessibilidade ao tratamento e aos avanços no desenvolvimento de testes diagnósticos da doença, de acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)/OMS, fizeram do Brasil um país de referência no tratamento da doença, que por meio do SUS, garantiu medicamentos para as PVHIV mesmo em época de pandemia (BRASIL, 2020).

Uma pessoa vivendo com HIV que inicia a terapia antirretroviral (TARV) hoje terá a mesma expectativa de vida que uma pessoa sem infecção por HIV da mesma idade. A TARV resulta em melhores resultados quando iniciada logo após o diagnóstico da infecção pelo HIV. A TARV previne doenças e incapacidades relacionadas ao HIV e salva vidas. As mortes relacionadas à aids diminuíram globalmente em 43% desde 2003. A TARV também tem um benefício de prevenção. O risco de transmissão do HIV a um parceiro sexual sem infecção pelo HIV é reduzido em 96% se o parceiro que vive com HIV estiver utilizando a TARV (UNAIDS, 2021).

Entretanto, em outros países os recursos, medicamentos, equipe de saúde e equipamentos de HIV estão sendo transferidos para enfrentar a pandemia da COVID-19 o que pode impactar seriamente na resposta à aids (a estimativa é de adição de mais de 500.000 mortes na África Subsaariana durante o ano de 2021, trazendo a região de volta aos níveis de mortalidade por aids de 2008), caso haja interrupção total da distribuição da TARV por seis meses (UNAIDS, 2020).

## **2.2 Epidemiologia da leishmaniose visceral**

Leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, é doença parasitária, sistêmica, crônica e fatal se não tratada em mais de 95% dos casos. É caracterizada por crises irregulares de febre, perda de peso, aumento do baço e do fígado e anemia. A maioria dos casos ocorre no Brasil, na África Oriental e na Índia. Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorram anualmente em todo o mundo, com apenas 25 a 45% relatados à OMS. Continua a ser uma das principais doenças parasitárias com potencial de surto e mortalidade. Em 2020, mais de 90% dos novos casos notificados à OMS ocorreram em 10 países: Brasil, China, Etiópia, Eritreia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul, Sudão e Iêmen (WHO, 2022).

Nas Américas a LV é um problema de saúde pública devido a sua morbidade e mortalidade além de ampla distribuição geográfica. Afeta principalmente a população mais pobre e pessoas com dificuldades de acesso aos serviços de saúde (WHO, 2017). De ampla distribuição geográfica, o Brasil é responsável por 96% dos casos notificados nas Américas (VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021).

A LV é causada por parasitos intracelulares do gênero *Leishmania*, nas Américas, a espécie *Leishmania infantum* é a mais comumente envolvida na transmissão. Reservatórios urbanos (cão) e silvestres (raposas, marsupiais), além de vetores, flebotomíneo da espécie (*Lutzomyia longipalpis*), envolvem-se no ciclo de transmissão dessa doença, atribuindo-lhe a característica de uma antropozoonose (BRASIL, 2021). Historicamente reconhecida como uma endemia rural, a partir da década de 1980 registrou-se um paulatino processo de urbanização da LV (WERNECK, 2010).

Essa expansão e o aumento significativo no número de casos, fez com que passasse a ser considerada pela OMS uma das prioridades dentre as doenças tropicais negligenciadas (BRASIL, 2021). As mudanças no padrão de transmissão ocorreram devido às destruições ambientais, como o desmatamento e o processo migratório caracterizado pelo êxodo rural, levando o homem para as periferias das grandes cidades, pobreza, precárias condições sanitárias e de moradia, assentamentos urbanos não planejados e má nutrição (WERNECK, 2010).

O programa nacional de controle da LV baseia sua estratégia na detecção e tratamento de casos humanos, controle dos reservatórios domésticos e controle de vetores. Entretanto, após anos de investimento, nota-se que estas medidas foram insuficientes para impedir a disseminação da doença. A introdução da LV nas cidades configurou uma realidade epidemiológica diversa daquela previamente conhecida, requerendo uma nova racionalidade para os sistemas de vigilância e de controle (WERNECK, 2010).

A infecção por *Leishmania infantum* pode ser transmitida também por sangue contaminado entre PVHIV usuários de drogas ilícitas por via endovenosa e que compartilham seringas (LINDOSO *et al.*, 2018). A LV uma doença protozoária, espectral, cuja apresentação clínica varia de formas assintomáticas até o quadro da

parasitose, evidenciado pela tríade clássica presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia (BRASIL, 2016), além de tosse seca, leucopenia e hipogamaglobulinemia (WHO, 2018).

Outras manifestações clínicas se desenvolvem com a progressão da doença, em especial a diarreia, icterícia, vômito e o edema periférico que dificultam o diagnóstico diferencial com outras patologias, retardando sua identificação (PASTORINO, 2002; PEDROSA & ROCHA, 2004) e sendo necessário o diagnóstico laboratorial para a infecção por *Leishmania infantum*, seja ele parasitológico ou sorológico (ASSIS *et al.*, 2010).

A associação de comorbidades como a desnutrição, o diagnóstico tardio da doença e a presença de complicações, como as infecções bacterianas principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e as hemorragias concorrem para o aumento da letalidade por este agravo (WERNECK, 2003) sendo os principais fatores associados à morte na LV (BRASIL, 2011b).

Observa-se que a letalidade da doença no Brasil vem aumentando gradativamente, passando de 3,2% em 2000 para 5,7% em 2009 (BRASIL, 2011), para 6,9% no período entre 2003 a 2012 (LINDOSO *et al.*, 2018), para 8,9% no período entre 2017 a 2019 (BRASIL, 2020) e para 9,0% em 2019 (BRASIL, 2021). Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS), de 2021, (BRASIL, 2021), a letalidade da LV no Brasil em 2019 (9%), foi a mais elevada dos últimos dez anos, com destaque para letalidade em indivíduos acima de 50 anos que foi de 19,2% e para indivíduos com menos de um ano de idade que foi de 10,3%. Leite e Araújo (2013) realizaram um estudo em Mossoró (RN) de 2007 a 2011, e encontraram uma letalidade de 11%, superior à média nacional que foi de 5,8% para o período de 2006 a 2009 (BRASIL, 2011).

Em 2019 foram confirmados 2.529 casos novos de LV no Brasil, com uma taxa de incidência de 1,2 casos a cada 100 mil habitantes. A autoctonia da doença foi confirmada em 24 Unidades Federativas, distribuídas nas cinco regiões brasileiras, sendo a região Nordeste responsável pelo maior registro de casos do país (49,1%) (BRASIL, 2021).

Nos últimos anos a doença vem se expandindo para as regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste, sendo que, até o final da década de 1990, a região Nordeste concentrava 90% dos casos e em 2009 registrou 47,5% do total de casos do país. De acordo com Lindoso *et al.* (2018), que apresentaram o número de casos e coeficiente de incidência de LV por região do Brasil no período entre 2013 a 2018, a região Nordeste apresentou maior número de casos, seguida da região Norte, Sudeste, Centro Oeste e Sul. O Brasil mantém um platô de casos de LV, apresentando uma média anual de 3.800 novos casos.

O coeficiente de incidência no mesmo período foi maior para a região Norte (que a partir de 2017 superou a região Sudeste em número de casos), seguido da região Nordeste, Sudeste, Centro Oeste e Sul respectivamente (LINDOSO *et al.*, 2018). A incidência geral da LV em 2019 foi de 1,20 e incidência na população de risco de 3,08 em 100.000 habitantes. Sendo as maiores incidências tanto geral, quanto na população de risco encontradas nas regiões Norte (2,60 e 6,43) e Nordeste (2,17 e 3,74) respectivamente (BRASIL, 2021). A LV acomete principalmente adultos jovens, na faixa etária de 20 a 49 anos, do sexo masculino, sendo que em 2019, esses percentuais foram de 36,7% dos casos na citada faixa etária e 65,4% dos casos em indivíduos do sexo masculino. As crianças menores de cinco anos também estão em uma faixa etária que apresenta elevado registro de casos, sendo responsáveis por 26,8% do total registrado em 2019. A taxa de letalidade por LV em 2019 foi de 9%, sendo a mais elevada dos últimos 10 anos. Nesse período, apesar da maior taxa de letalidade da LV ter sido registrada em adultos acima de 50 anos de idade (19,2%), destaca-se o elevado percentual nos menores de um ano (10,3%) (BRASIL, 2021).

Os métodos de controle e vigilância para a LV implementadas no Brasil ainda são ineficientes e desatualizados, desconsiderando o cão como animal que vive em ambiente familiar, tratando-o unicamente como hospedeiro reservatório. Portanto é fundamental uma revisão no Programa de Controle e Vigilância que inclua a Saúde Única na forma de lidar com as leishmanioses: hospedeiros, vetores e parasitos, dentro de um mesmo ambiente para dirigir recursos em medidas eficientes, com o cão sendo utilizado como sentinela da LV (LEAL-LIMA *et al.*, 2021).

### 2.3 Epidemiologia da coinfeção HIV/*Leishmania infantum*

A associação das infecções causadas pelo vírus HIV e pelo protozoário *Leishmania infantum* caracteriza a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV. Essa coinfeção é considerada uma doença emergente de alta gravidade em várias regiões do mundo, onde a distribuição geográfica das duas infecções se sobrepõe (COTA *et al.*, 2021).

O aumento expressivo do número de casos da coinfeção *Leishmania infantum*/HIV tem sido observado desde o início da década de 1990 e há projeções de seu crescimento contínuo, devido à sobreposição geográfica das duas infecções, como consequência da urbanização das leishmanioses e da interiorização da infecção por HIV (COTA *et al.*, 2021).

Na América Latina, principalmente no Brasil, os registros de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV têm aumentado. A prevalência de HIV em indivíduos com LV foi de 9% em 2018. Entretanto, sabe-se que 40% dos indivíduos com LV não fazem sorologia para HIV, alguns deles apresentam recidivas de LV devido à imunossupressão que é comum em PVHIV e na LV (LINDOSO, 2018). O registro da coinfeção *Leishmania infantum*/HIV vem aumentando ao longo dos anos em todo o país, chegando a 11,1% do total de casos confirmados em 2019. Apesar do maior número de casos serem confirmados na região Nordeste, em 2019 houve aumento do registro de coinfectados em outras regiões, principalmente no Norte e Centro-Oeste (BRASIL, 2021a). De acordo com estudo realizado por Leite *et al.* (2020), a partir de dados do SINAN, no período de 2007 a 2017, no Brasil, 10% do total dos indivíduos com LV apresentaram a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV.

A situação é particularmente preocupante no sudoeste da Europa, sul da Ásia, África Subsaariana e América do Sul, em que o Brasil surge como o país que mais requer atenção devido ao grande número de casos das duas infecções. Mais de dois mil casos de coinfeção foram notificados à OMS até 2001, em 34 países, sendo a maioria registrada na Espanha, Itália, França e em Portugal. A OMS estimou que 2% a 9% dos indivíduos com aids no sudeste da Europa desenvolveram LV. No período de 1998 a 2009, a média anual de indivíduos com a coinfeção *Leishmania infantum* /HIV no Brasil foi de 3.349 e a incidência de 1,97 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2011).

Do ponto de vista epidemiológico, dois aspectos chamam a atenção, principalmente nos países da região do Mediterrâneo: a maior frequência de LV entre indivíduos infectados pelo HIV, comparada à ocorrência na população geral, e a predominância da coinfeção entre usuários de drogas injetáveis. Na Europa, 71,1% das pessoas coinfectadas com *Leishmania infantum*/HIV são usuários de drogas injetáveis e o compartilhamento de agulhas é o fator de risco responsável pela transmissão das duas infecções (BRASIL, 2011).

Não há um perfil clínico definido associado à coinfeção em PVHIV. Existem, no entanto, casos de pessoas coinfectadas cuja LV evolui sem nenhum impacto aparente da infecção pelo HIV. Todas as formas de apresentação da infecção por *Leishmania infantum* foram descritas em pessoas infectadas pelo HIV. A tríade clássica da LV, febre, anemia e hepatoesplenomegalia, é também a manifestação mais comum na coinfeção *Leishmania infantum*/HIV, sendo observada em 75% dos casos.

O diagnóstico de HIV tem implicações na abordagem da LV em relação ao diagnóstico, à indicação terapêutica e ao monitoramento de efeitos adversos, à resposta terapêutica e à ocorrência de recidivas. Portanto, recomenda-se oferecer a sorologia para HIV para todos os indivíduos com LV, independentemente da idade. Ressalta-se a importância de obter o resultado da sorologia para HIV o mais rápido possível, para orientar a conduta clínica específica. Crianças com LV cujas mães apresentaram testes negativos para HIV durante a gravidez poderão ser consideradas como potenciais exceções, desde que se exclua o risco de contrair o HIV após o nascimento. Em crianças menores de 18 meses com infecção por *Leishmania infantum*, deverá ser seguido o algoritmo de diagnóstico específico para essa faixa etária, apresentado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes (2014).

Em estudo realizado em PVHIV acompanhadas em um hospital de nível terciário, no Distrito Federal, foi identificada prevalência de infecção assintomática por *Leishmania infantum* em 16% dos indivíduos revelando a importância da coinfeção nesse cenário (CUNHA, 2017).

Em 2006, o MS realizou o levantamento dos casos da coinfeção *Leishmania infantum/aids*, a partir do relacionamento de bancos de dados utilizando o aplicativo RecLink. Foram relacionados 16.210 casos de LV no período de 2001 a 2005 notificados no SINAN e 403.145 casos de aids, de 1980 a 2005, registrados no SINAN e no SICLOM. Após *linkage* dos bancos de dados da LV e da aids, foi possível identificar 176 casos com coinfeção *Leishmania infantum/aids* o que representa 1,1% dos casos no banco de LV. Apesar da não disponibilidade de um banco de dados com as informações sobre a infecção pelo HIV, esta avaliação permitiu conhecer a magnitude da coinfeção *Leishmania infantum/aids* no Brasil, apontando para a necessidade e aprimoramento da vigilância desta coinfeção (BRASIL, 2011).

#### **2.4 Fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* e o vírus HIV**

Existem poucos estudos que tratam de fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* e o HIV. No período de 2013 a 2017 foram utilizados por Souza *et al.* (2020), como fonte para resultados e discussão, artigos nacionais e internacionais, disponíveis e publicados nos idiomas português, espanhol e inglês, os quais encontraram uma média 4,9% de coinfectados dentre os pacientes analisados, sendo 83,5% desta população pertencente ao sexo masculino e entre as manifestações clínicas, mais pertinentes encontradas na população adscrita destacaram a presença de febre, perda de peso, anemia e a esplenomegalia, as quais estiveram presentes em 12,5% da população estudada. Tais resultados norteiam os profissionais a fim de que os sintomas supracitados sejam investigados à luz da infectologia, principalmente em um país onde não sabemos a real prevalência de tal coinfeção.

Em outro estudo realizado por Santos *et al.* (2018) em Sergipe, Nordeste do Brasil, de 1999 a 2015, houve predomínio de pacientes com baixa escolaridade (59,2%). Homens foram mais propensos a ter coinfeção por *Leishmania infantum* /HIV. Pacientes com coinfeção *Leishmania infantum*/HIV foram mais propensos a ter perda de peso (34/41 vs 637/876; P= 0,008), tosse (28/41 vs 478/876; P= 0,006), falha ou abandono do tratamento ou perda seguimento (19/41 vs 198/876; P <0.001)

e morte (10/41 vs 32/875;  $P= 0,009$ ) do que pacientes com LV não infectados pelo HIV, respectivamente.

Barbosa *et al.* (2013) em estudo descritivo realizado na região Nordeste do Brasil, com casos de *Leishmania infantum*/HIV registrados no SINAN, verificaram que dos 9.615 casos de LV: 5,08% eram coinfectedados com HIV; o Estado da Paraíba apresentou os maiores percentuais de coinfeccção; o sexo masculino representou 81,3% desses casos; os pardos 84,2% e a faixa etária 20 a 39 anos 56%; a taxa de letalidade foi de 10,6%; e o percentual de cura foi de 62%. Foi notória a magnitude da coinfeccção *Leishmania infantum*/HIV no Nordeste do Brasil, pois, embora o perfil dos pacientes coinfectedados por *Leishmania infantum*/HIV não seja diferente daqueles com LV clássica, a maior letalidade aponta para a necessidade de estruturação dos serviços de assistência ao paciente e de vigilância em saúde.

## **2.5 Sistemas de notificação e diagnóstico de leishmaniose visceral no Brasil**

A LV é uma doença de notificação compulsória em que todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde. O seu registro em “Ficha de Investigação da leishmaniose visceral” (anexo I) é compulsório e importante para a investigação, bem como para a classificação epidemiológica (caso autóctone ou importado), conhecimento da evolução, da classificação final, da data da notificação, do tipo de diagnóstico, do tratamento, da data de óbito, entre outros (BRASIL, 2019).

O diagnóstico deve ser feito de forma precisa e o mais precocemente possível por se tratar de doença de características clínicas de evolução grave e que pode levar o indivíduo à morte em 90% dos casos, caso não seja tratada (BRASIL, 2019).

O diagnóstico de LV, realizado conforme disposto no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (Brasil, 2006), pode ser realizado no âmbito ambulatorial (BRASIL, 2019). As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos necessitam ser implantadas obrigatoriamente em todas as áreas com transmissão ou em risco de transmissão. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por exames imunológicos e/ou parasitológicos (BRASIL, 2019).

O diagnóstico imunológico baseia-se em pesquisa de anticorpos contra *Leishmania spp* por meio da imunofluorescência indireta (RIFI), testes rápidos imunocromatográficos e ensaio imunoenzimático (ELISA). O diagnóstico parasitológico é o diagnóstico de certeza feito pelo encontro de formas amastigotas do parasito, em material biológico obtido preferencialmente da medula óssea, do linfonodo ou do baço. Pode ser necessário a avaliação de coinfeção com enterobacteriose de curso prolongado (associação de esquistossomose com salmonela ou outra enterobactéria), malária, brucelose, febre tifoide, esquistossomose hepatoesplênica, forma aguda da doença de Chagas, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme, entre outras (BRASIL, 2019).

## **2.6 Fatores associados à letalidade por LV em indivíduos coinfectados**

No Brasil, a letalidade da LV é alta e poucos estudos têm abordado fatores prognósticos. Um estudo de coorte histórica projetado para investigar os fatores prognósticos para morte por LV em Belo Horizonte identificou indivíduos vulneráveis que estão em maior risco de morte por LV e que se beneficiariam da previsão inicial do prognóstico. Assim, o conhecimento sobre os fatores associados com a morte pode contribuir para o manejo clínico e para a redução das mortes por LV (ARAÚJO *et al.*, 2013).

Nesse sentido, Gomes (2012) comparou indivíduos coinfectados com HIV com não coinfectados, em um estudo descritivo realizado com dados secundários notificados no SINAN, no período de 2001 a 2010, no Brasil. Foi observado que fraqueza, emagrecimento, tosse, quadro infeccioso associado e fenômenos hemorrágicos foram as características mais frequentes nos indivíduos coinfectados, que apresentaram uma letalidade três vezes maior que naqueles não coinfectados. A proporção de recidivas também foi duas vezes maior em indivíduos coinfectados que naqueles não coinfectados. De acordo com o estudo de Costa *et al.* (2016) a mortalidade de indivíduos por LV, entre indivíduos com HIV, foi 16,7%, mais que o dobro que a mortalidade entre indivíduos sem HIV (7%) (RR=2,3; p=0,03).

A coinfeção apresenta aspectos peculiares na apresentação clínica, no perfil de diagnóstico laboratorial e na resposta ao tratamento específico. O seu diagnóstico

precoce é crucial para reduzir a gravidade e a mortalidade nas pessoas coinfetadas. A coinfeção *Leishmania infantum*/ HIV por si só é um fator associado à letalidade por LV segundo Coura-Vital *et al.* (2014a) que realizaram o primeiro estudo nacional de fatores prognósticos da morte de LV no Brasil. A partir dos fatores prognósticos encontrados, um sistema de pontuação prognóstico para morte por LV foi desenvolvido e validado. Com esse sistema de pontuação, no momento da suspeita clínica de LV, a morte foi prevista de forma confiável pela presença de infecção por HIV, esplenomegalia, edema, fraqueza, sangramento, icterícia, idade (um ano ou mais jovens e mais velhos que 19 anos de idade) e presença de infecção bacteriana.

Para o MS, deve ser considerado grave todo paciente de LV com idade inferior a 6 meses ou superior a 65 anos que apresente desnutrição grave, comorbidades ou uma das seguintes manifestações clínicas: icterícia, fenômenos hemorrágicos (exceto epistaxe), edema generalizado, sinais de toxemia (letargia, má perfusão, cianose, taquicardia ou bradicardia, hipoventilação ou hiperventilação e instabilidade hemodinâmica) (BRASIL, 2006).

Segundo um estudo de caso-controle realizado por Werneck *et al.* (2003), anemia intensa, febre por mais de 60 dias, diarreia e icterícia foram fatores de risco de morte por LV.

Em um estudo Costa *et al.* (2007) descreveram que PVHIV com idade inferior a um ano e superior a 40 anos, com dispneia, icterícia, reação neutrofílica, plaquetopenia, infecções, sangramentos, sepse e hemotransfusões apresentaram maior chance de óbito por LV.

Costa *et al.* (2016) também descreveram um conjunto de pontuação composto por quatro escalas e software para avaliação rápida da probabilidade de morte por LV, no momento de atendimento, buscando a identificação precoce de pacientes com maior risco de evolução para doença na forma grave e óbito e implementação de medidas terapêuticas e preventivas que poderiam reduzir a morbidade e mortalidade por LV.

A LV em PVHIV é caracterizada, significativamente, por menor taxa de cura e maior toxicidade medicamentosa, maior número de recaída e maior taxa de mortalidade em relação àquelas com LV e sem HIV (BRASIL, 2016).

O crescente número de casos de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV é alarmante uma vez que um estudo indicou uma letalidade três vezes maior em coinfectados que naqueles sem a coinfeção (SOUSA-GOMES *et al.*, 2017).

### 3 OBJETIVO GERAL

Avaliar a letalidade da leishmaniose visceral e os fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* e o vírus da imunodeficiência humana, em dois estudos retrospectivos, no período de 2007 a 2018.

#### 3.1 Objetivos específicos

3.1.1 Estudo I: “Letalidade entre indivíduos acometidos por leishmaniose visceral no Brasil: um estudo retrospectivo (2007-2018)”:

- Avaliar a prevalência de infecção por HIV em pessoas acometidas com leishmaniose visceral;
- Avaliar a letalidade da leishmaniose visceral e os fatores independentemente associados;
- Avaliar o tempo de sobrevivência dos indivíduos com leishmaniose visceral e leishmaniose visceral/HIV.

3.1.2 Estudo II: “Fatores associados à coinfeção *Leishmania* e o vírus da imunodeficiência humana: um estudo de coorte (2007-2018)”

- Avaliar as características sociodemográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento farmacológico em indivíduos acometidos com *Leishmania infantum* e o vírus da imunodeficiência humana;
- Avaliar os fatores independentemente associados à coinfeção *Leishmania infantum* e o vírus da imunodeficiência humana.

#### **4 ESTUDO I: Letalidade entre indivíduos infectados com leishmaniose visceral no Brasil: um estudo retrospectivo (2007-2018)**

**Luciana Silami Carvalho<sup>1,2</sup>, Maria das Graças Braga <sup>1</sup>, Dário Alves da Silva Costa<sup>2</sup>, Taynãna César Simões<sup>2</sup>, Mariana Dias Lula<sup>1</sup>, Micheline Rosa Silveira<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; <sup>2</sup> Instituto René Rachou, Fiocruz Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

\*Correspondência do autor: [lucianacarvalho1803@gmail.com](mailto:lucianacarvalho1803@gmail.com); 55(31) 996322670

[mgbceccato@gmail.com](mailto:mgbceccato@gmail.com); (31) 998911111; [dario.costa@fiocruz.br](mailto:dario.costa@fiocruz.br); (31) 981075080; [taynana.simoese@fiocruz.br](mailto:taynana.simoese@fiocruz.br); (31) 985274987; [maridlula@gmail.com](mailto:maridlula@gmail.com); (31) 985440034; [michelinerosa@gmail.com](mailto:michelinerosa@gmail.com); (31) 999977943

Artigo publicado na versão em inglês na revista *Parasitology Research*. 2022 Jan 11. <https://doi.org/10.1007/s00436-022-07429-3>

#### **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos ao grupo técnico de Leishmanioses da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, especialmente à Márcia Sousa Gomes pela assistência.

#### **RESUMO**

A leishmaniose visceral (LV) é um problema de saúde pública com alta prevalência e letalidade no Brasil. Este estudo tem como objetivo estimar a letalidade e fatores associados em indivíduos com LV e avaliar o tempo de sobrevivência, enfatizando a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV. Este estudo retrospectivo conta com 37.583 indivíduos notificados e confirmados com LV no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2018, Brasil. A letalidade foi avaliada considerando óbitos por LV, óbitos por outras causas (OC) e não óbitos. Realizamos uma regressão logística multinomial, com não morte como categoria de referência. Realizamos uma análise de sobrevivência (método de Kaplan-Meier), enfatizando a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV. A maioria dos indivíduos era jovem, do sexo masculino, pardo, de baixa escolaridade e moradores de áreas urbanas. A letalidade foi de 10,2% (óbitos por LV e OC) e 7,8% (óbitos por LV). A taxa de infecção pelo HIV foi de 8,8%. Maior probabilidade de óbitos por LV e

OC foi observada em faixas etárias mais avançadas do sexo feminino e com maior número de sintomas. Maior probabilidade de óbitos por OC foi identificada em indivíduos com HIV. Uma menor probabilidade de óbitos por LV e OC foi observada para indivíduos em terapia para LV. O tempo médio de sobrevivência foi maior para os indivíduos LV/HIV, que tiveram uma taxa de sobrevivência menor do que aqueles com LV. Os dados apontam para a necessidade de atenção ao diagnóstico oportuno da LV e HIV e tratamento farmacológico adequado nessa população.

Palavras-chave: leishmaniose visceral; HIV; prevalência; letalidade; sobrevivência.

#### 4.1 Introdução

Leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose generalizada de evolução crônica e sistêmica, com altas taxas de incidência e letalidade apesar de existir tratamento e cura (Leite *et al.*, 2021). É uma doença infecciosa causada pelo protozoário do gênero *Leishmania spp*, prevalente em regiões tropicais, subtropicais e com temperatura temperada (Martins *et al.*, 2021). É clinicamente caracterizada por febre, perda de peso, esplenomegalia e hepatomegalia e se não for tratada, pode progredir para morte em mais de 90% dos casos (Sousa-Gomes *et al.*, 2011).

De acordo com a World Health Organization (Who, 2001), LV era endêmica em 62 países, e aproximadamente 90% dos casos ocorreram em cinco países: Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. LV é atualmente endêmica em 102 países, com maiores incidências em países em desenvolvimento, principalmente em regiões tropicais e subtropicais. Cerca de 90% da LV que acomete o mundo está concentrada no Brasil, Índia, Sudão, Sul do Sudão, Etiópia e Kenya. Aproximadamente 350 milhões de pessoas estão em situação de risco de contrair a infecção. Nas Américas, 96% dos 2018 casos foram notificados no Brasil, com uma taxa de incidência de 5,05 casos por 100.000 habitantes (Batista *et al.*, 2021).

LV é doença potencialmente fatal se o diagnóstico e tratamento não forem feitos oportunamente. A letalidade da LV no Brasil é a maior do mundo, atingindo 7% e mais que 15% em algumas regiões (Cota *et al.*, 2021).

Foram registradas um total de 4.158 mortes por LV no Brasil, entre 2001 e 2015, resultando numa taxa de mortalidade de 0,15/100.000 habitantes. A maior taxa de mortalidade foi registrada na região Nordeste (0,30/100.000 habitantes) seguido pela região Norte (0,26/100.000 habitantes) e centro oeste (0,25/100.000 habitantes). As menores taxas foram registradas na região Sul e Sudeste. A região Sul notificou a menor taxa de mortalidade de LV (<0,01/100.000 habitantes) (Nunes *et al.*, 2020).

A letalidade total no Brasil era 9,2% e 21,2% em crianças menores de um ano de idade (Rey *et al.*, 2005). Além disso a letalidade por LV tem sido observada em diversas regiões brasileiras, parcialmente atribuída ao diagnóstico tardio, comorbidades, complicações, apesar dos cuidados e estabelecimentos de rotinas para o tratamento específico da desnutrição em indivíduos com LV, e infecção por HIV (Leite e Araújo 2013). O Ministério da Saúde (Brasil, 2011) observou um aumento de mais de 67% na mortalidade por LV de 1994 a 2009 no Brasil, o que foi atribuído por Aguiar *et al.* (2017) à resistência a medicamentos, toxicidade a medicamento de primeira linha e fatores já mencionados, como as complicações causadas pela infecção e diagnóstico tardio. Desnutrição protéico-calórica associada com LV é um importante problema de saúde pública no mundo, com aproximadamente 500 mil novos casos de LV sendo notificados anualmente, principalmente em países como Índia, Sudão e Brasil (Who, 2015). Entretanto, mortes por LV ocorrem principalmente em indivíduos de baixo nível socioeconômico, nos quais a doença progride rapidamente para o óbito (Leite e Araújo 2013).

Na África oriental, a maior taxa de letalidade foi observada em 2002 (4,8%), com um decréscimo em 2014 (1,1%) e 2015 (1,7%) e um aumento entre 2002-2011 (3,7%). Residência rural foi estatisticamente associada com relato de morte por LV naquele continente (Adam *et al.*, 2016).

O número de casos de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV tem aumentado globalmente, onde a distribuição geográfica das duas infecções é endêmica. O número de recidivas é maior e a resposta ao tratamento para LV é menor em indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV (Lindoso *et al.*, 2018). Gontijo e Melo (2004) descreveram esse evento como resposta irregular ao tratamento e uma mudança no diagnóstico da LV na coinfeção com HIV. Então, a taxa de mortalidade de LV tende a ser maior e taxa de cura menor nessa população

coinfectedada. Indivíduos com coinfeção *Leishmania infantum*/HIV têm chance três vezes maior de morrer que a população geral, e a taxa de mortalidade pode atingir 25% nessa população. Portanto, é necessário fazer diagnóstico e tratar a LV oportunamente em pessoas infectadas por HIV, devido a esses pacientes terem pior resposta ao tratamento e aumento na taxa de mortalidade por LV (Furtado *et al.*, 2021).

Entretanto, o tempo de sobrevivência de indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV comparado àqueles monoinfectados por LV não foi suficientemente estudado no Brasil.

Nosso objetivo principal é estimar a letalidade (óbitos por LV, óbitos por outras causas e não óbitos) em indivíduos com LV e seus fatores associados. Como objetivo secundário propomos avaliar o tempo de sobrevivência desses indivíduos, enfatizando a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV.

## 4.2 Material e Métodos

**Delineamento e local de estudo:** Este estudo integra o Projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV (PVHIV), HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral no Brasil) que é um estudo de coorte prospectivo e retrospectivo no qual são avaliadas pessoas que vivem com HIV (PVHIV) em uso da terapia antirretroviral (TARV) no Brasil. O presente estudo retrospectivo consiste de indivíduos notificados e confirmados com LV, no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 2007 a 2018, no Brasil. O SINAN é utilizado para notificar casos de HIV/aids, hepatites virais dentre outras doenças de notificação compulsória. Os dados dos indivíduos foram acompanhados até a ocorrência de óbito ou censurados por não óbito até o término do estudo.

**População e critérios de elegibilidade:** A população elegível foi constituída por todos os indivíduos notificados com LV no SINAN, durante o período de janeiro/2007 a dezembro/2018, residentes no território brasileiro.

**Critérios de inclusão:** Primeiro registro de indivíduos notificados no SINAN, no período proposto de estudo, residentes no território brasileiro, de todas as idades inclusive bebês, crianças e idosos, com diagnóstico confirmado de LV e com o registro da resposta para a variável *evolução* (que poderia ser: óbito por LV, óbito por OC, cura, transferências e abandono).

**Critérios de exclusão:** Registro dos indivíduos notificados após a primeira vez, no período, os casos não confirmados com LV por meio de diagnóstico laboratorial (parasitológico e/ou sorológico) e aqueles que não apresentaram resposta para a variável *evolução* do caso. Na análise de sobrevida foram excluídos os indivíduos que não apresentaram resposta para infecção por HIV.

**Obtenção e coleta de dados:** O banco do SINAN com dados nominais dos indivíduos notificados com LV de todo território brasileiro relativo ao período entre 02 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2018 foi disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Os dados foram anonimizados e desidentificados previamente para a análise. Os indivíduos receberam um código de identificação. Para a análise descritiva foram elaboradas tabelas de frequência e proporção. A descritiva foi apresentada para toda a amostra, após observados os critérios de exclusão. Nas tabelas os valores de “n” em cada variável são diferentes devidos aos dados faltantes *missings*.

**Seleção da amostra:** A amostra foi selecionada do banco de dados que inicialmente apresentava 113.495 indivíduos. Foram excluídos 3.475 valores múltiplos, restaram 110.020 valores únicos (96,93%). Consideraram-se como valores múltiplos aqueles indivíduos que apresentavam nome, data de nascimento e nome da mãe iguais. Ainda, dos valores únicos foram excluídos 66.657 indivíduos que não apresentaram confirmação diagnóstica de LV, sendo selecionados 43.363 indivíduos com diagnóstico confirmados (38,21%). Dentre esses, foram excluídos 5.780 indivíduos que não apresentaram resposta para a variável *evolução* no SINAN. Portanto, foram analisados 37.583 indivíduos (33,11%) do total de casos notificados entre 2007 a 2018, no SINAN, Brasil (Figura 1). Para análise de sobrevida foram selecionados 28.265 indivíduos que apresentaram resposta para a variável ter ou não ter infecção por HIV no banco do SINAN.

**Variáveis: De medida de resultado:** A letalidade foi obtida no campo do registro da evolução do caso no banco do SINAN. As opções para o preenchimento neste campo eram: óbito por LV, óbito por OC, cura, abandono e transferência. Considerou-se como variável de medida de resultado, letalidade, o registro de óbito, categorizada como óbito por LV, óbito por OC e não óbito (cura, transferência e abandono). Foi calculado o tempo de sobrevida para a população com diagnóstico confirmado por LV com registro de óbitos por LV ou óbito por OC. O tempo de sobrevida foi calculado em dias, com base na data de entrada na coorte (data da notificação de LV) e na data da saída da coorte (fim do seguimento) por morte ou censura.

**Covariáveis:** As covariáveis descritas a seguir foram obtidas do banco de dados de indivíduos notificados e confirmados com LV, de 2007 a 2018, no SINAN, Brasil, no qual constavam os seguintes campos: informações relacionadas ao indivíduo e informações clínicas e relacionadas ao tratamento farmacológico. Variáveis relacionadas ao indivíduo: sociodemográficas: data de nascimento, idade na data de notificação, sexo, raça, gestante, escolaridade, estado de moradia, zona de moradia e ocupação. Variáveis clínicas: data da notificação, tipo de diagnóstico, número e tipos de sintomas, casos autóctones, ter ou não infecção por HIV, data do óbito, classificação final, critério de confirmação, data de encerramento, tipo de entrada. Variáveis relacionadas ao tratamento farmacológico: uso de medicamentos e medicamentos iniciais administrados.

**Análise dos dados:** Foi realizada a análise descritiva por distribuição de frequências, absoluta e relativa, para variáveis estratificadas pelas categorias do desfecho, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para analisar a associação entre as variáveis foi utilizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson. Na análise univariada e multivariada utilizou-se o modelo de regressão logística multinomial devido ao desfecho apresentar três categorias (não óbito, óbito por LV, óbito por OC). Considerou-se a categoria não óbito como referência. Consideramos para o modelo multivariado todas as variáveis que apresentaram  $p < 0,20$  na análise univariada, a partir de um modelo completo com descarte sucessivo das variáveis que foram ajustadas em relação às demais (método de backward). Permaneceram no modelo logístico multinomial final as variáveis que apresentaram nível de significância estatística ( $p < 0,05$ ), *Odds Ratio* (OR) significativa de acordo com

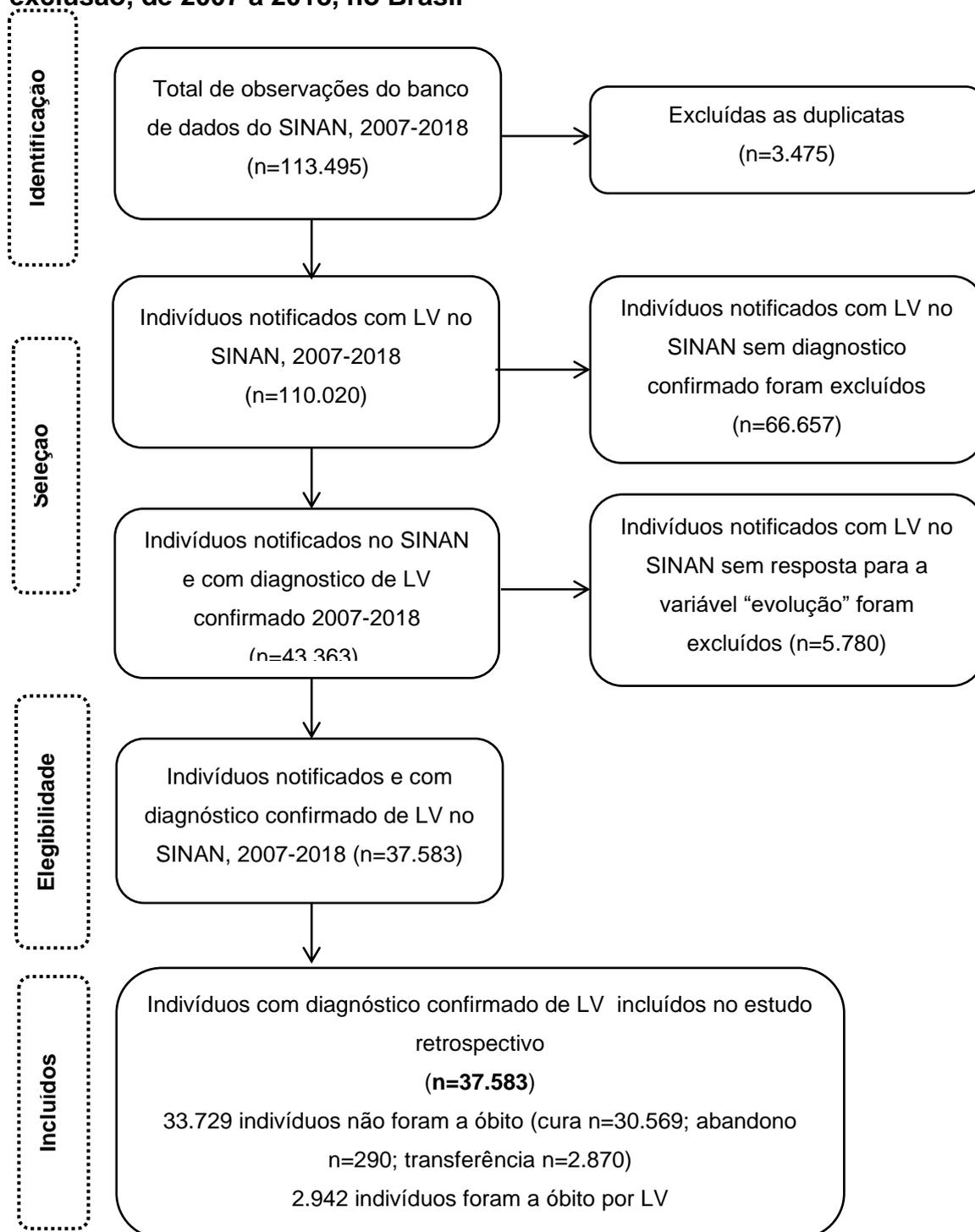
intervalo de confiança de 95%. Para a adequação dos modelos finais, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança. Para as análises de sobrevida dos indivíduos, foram consideradas falhas aqueles indivíduos cujos óbitos estiveram relacionados a qualquer causa, com os dados obtidos no SINAN incluindo a data de óbito. Foram censurados os indivíduos que não foram a óbito até o término do estudo classificados como cura, transferência ou abandono. Para estimar a probabilidade acumulada dos tempos de sobrevida dos indivíduos, estratificada por óbito por LV e óbito por OC, utilizou-se método não paramétrico de Kaplan-Meier. A comparação das diferentes curvas para os subgrupos, com a infecção por HIV e sem a infecção por HIV, foi baseada no teste de log-rank. O nível de significância a considerado foi de 0,05. Todas as análises foram realizadas no software Stata 12.0.

**Ética:** Este estudo integra o projeto ECOART que obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética de 31192914.3.0000.5149. O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

### 4.3 Resultados

**Análise descritiva:** A amostra foi selecionada do banco de dados que inicialmente tinha 113.495 indivíduos. Um total de 3.475 valores múltiplos foram excluídos, permanecendo 110.020 valores unitários (96,93%). Valores múltiplos foram aqueles cujos indivíduos tinham o mesmo nome, mesma data de nascimento e mesmo nome da mãe. Dos valores simples, 66.657 indivíduos que não possuíam diagnóstico confirmado de LV, foram excluídos e 43.363 indivíduos com diagnóstico confirmado de HIV foram selecionados (38,21%). Entre esses, 5.780 indivíduos que não responderam para a variável evolução no SINAN foram excluídos. Então 37.583 indivíduos foram analisados (33,11%) do total do número de casos notificados no SINAN entre 2007 e 2018 no Brasil. Nas análises de sobrevida foram selecionadas 28.265 indivíduos que responderam a variável ter ou não ter infecção por HIV no banco de dados do SINAN (Figura 1- Estudo I).

**Figura 1 (Estudo I) - Seleção entre os indivíduos notificados no Sistema de Informação Notificação de Agravos de (SINAN) por critério de inclusão e exclusão, de 2007 a 2018, no Brasil**



Foram analisados um total de 37.583 indivíduos notificados com LV no banco do SINAN e com diagnóstico confirmado, de 2007 a 2018, no Brasil. A maioria dos indivíduos (54,9%) incluídos no estudo retrospectivo apresentavam idade entre zero a 19 anos, sendo que na faixa etária de zero a quatro anos houve maior percentual

(35,5%). A maioria era do sexo masculino (63,5%), da raça não branca (83,8%), com até oito anos de escolaridade (78,6%), moradores da zona urbana (74,7%). Houve percentual elevado de indivíduos que apresentaram de 7 a 12 sintomas (41,8%). Dentre os sintomas, os mais relatados foram: febre (93,8%), fraqueza (80,8%), alterações no baço (78,9%), palidez (73,9%), emagrecimento (73,0%) e alterações hepáticas (68,8%). Quanto ao tipo de entrada no banco do SINAN, a maioria foi de casos novos (95,9%). Em relação ao tratamento da LV, a maioria utilizou antimoniato de n-metilglucamina (63,4%) e menor parte utilizou anfotericina B (29,9%). Quanto ao ano de notificação, observou-se que a proporção de notificações variou entre 8,2% a 9,7%, entre 2007 a 2018. A região nordeste apresentou o maior número de notificações (51,1%) seguida pela sudeste e norte. Observou-se taxa de letalidade de 10,2%, considerando-se os óbitos por LV e por OC. Ao considerar apenas óbitos por LV, a mesma taxa foi de 7,8%. A prevalência de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV foi 8,8% (tabela 1).

**Tabela 1 (Estudo I) - Análise descritiva de indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)**

Variáveis	Óbitos							
	Não óbito		Óbito LV		Óbito outras causas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Idade (anos)								
0-4	12.527	37.1	711	24.2	91	10	13.329	35.5
5-19	7.040	20.9	197	6.7	45	4.9	7.282	19.4
20-39	7.299	21.6	605	20.6	258	28.3	8.162	21.7
40-59	4.940	14.6	770	26.2	296	32.5	6.006	16
60+	1.923	5.7	659	22.4	222	24.3	2.804	7.5
Gênero								
Masculino	21.277	63.1	1.944	66.1	655	71.8	23.876	63.5
Feminino	12.450	36.9	998	33.9	257	28.2	13.705	36.5
Etnia								
Branco	5.045	16.2	455	17.1	122	14.7	5.622	16.2
Não brancos	26.163	83.8	2.206	82.9	708	85.3	29.077	83.8
Escolaridade (anos)								
Até 8 anos	9.745	78	1.053	83.4	374	82.7	11.172	78.6
9 to 12 anos	2.421	19.4	188	14.9	67	14.8	2.676	18.8
12 anos e mais	329	2.6	21	1.7	11	2.4	361	2.5
Area de residência								
urbana	24.374	74.3	2.157	76.2	723	82.3	27.254	74.7
rural	8.083	24.7	641	22.7	145	16.5	8.869	24.3
periurbana	330	1	32	1.1	10	1.1	372	1
Tipo de sintomas								
Febre	31.211	94.2	2.644	92.2	757	85.4	34.612	93.8
Fraqueza	26.189	80.1	2.454	87	766	86.7	29.409	80.8
Edema	7.670	24.2	1.315	47.7	352	41.8	9.337	26.4
Perda de peso	23.689	72.6	2.120	75.9	680	78.5	26.489	73
Tosse	14.745	45.5	1.428	51.5	436	50.9	16.609	46.1
Palidez	23.664	73.5	2.201	79.3	619	72.3	26.484	73.9

**Tabela 1 (Estudo I) - Análise descritiva de indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)**

Variáveis	Óbitos							
	Não óbito		Óbito LV		Óbito outras causas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alteração no baço	25.530	79	2.195	79.4	604	71.4	28.329	78.9
Infecção	7.129	23.1	1.165	43.7	361	44	8.655	25.2
Hemorragia	2.759	8.8	852	31.5	178	21.4	3.789	10.8
Alterações no fígado	21.950	68.5	2.019	73	563	66.5	24.532	68.8
Icterícia	7.472	23.7	1.160	42.6	302	36	8.934	25.4
Outros	6.963	23	855	33.3	271	34.1	8.089	24.1
Número de sintomas								
0 a 4	8.153	24.2	444	15.1	177	19.4	8.774	23.3
5 a 6	12.050	35.7	769	26.1	268	29.4	13.087	34.8
7 a 12	13.526	40.1	1.729	58.8	467	51.2	15.722	41.8
Tipo de entrada								
Caso novo	31.475	95.9	2.728	96.2	835	95.3	35.038	95.9
Recidiva	846	2.6	57	2	28	3.2	931	2.5
Transferência	511	1.6	52	1.8	13	1.5	576	1.6
Medicação usada para LV								
Não usou	732	2.3	371	14.1	185	23.7	1.288	3.7
Antimoniato*	21.100	66.7	884	33.7	230	29.5	22.214	63.4
Anfotericina B	8.846	27.9	1.308	49.9	341	43.8	10.495	29.9
Outras	976	3.1	59	2.3	23	3	1.058	3
HIV								
Não	23.433	92.3	1.893	87.4	451	64.5	25.777	91.2
Sim	1.967	7.7	274	12.6	248	35.5	2.489	8.8
Notificação anual LV								
2007	2.817	8.4	192	6.5	60	6.6	3.069	8.2
2008	3.141	9.3	217	7.4	51	5.6	3.409	9.1
2009	2.940	8.7	230	7.8	62	6.8	3.232	8.6
2010	2.925	8.7	229	7.8	76	8.3	3.230	8.6
2011	3.284	9.7	259	8.8	79	8.7	3.622	9.6
2012	2.453	7.3	211	7.2	74	8.1	2.738	7.3
2013	2.546	7.5	226	7.7	64	7	2.836	7.5
2014	2.644	7.8	239	8.1	73	8	2.956	7.9
2015	2.549	7.6	265	9	75	8.2	2.889	7.7
2016	2.466	7.3	264	9	86	9.4	2.816	7.5
2017	3.220	9.5	327	11.1	115	12.6	3.662	9.7
2018	2.744	8.1	283	9.6	97	10.6	3.124	8.3
Notificação mensal								
Janeiro	3.036	9	265	9	81	8.9	3.382	9
Fevereiro	2.611	7.7	214	7.3	94	10.3	2.919	7.8
Março	2.943	8.7	264	9	74	8.1	3.281	8.7
Abril	2.696	8	251	8.5	72	7.9	3.019	8
Maio	2.934	8.7	277	9.4	70	7.7	3.281	8.7
Junho	2.994	8.9	234	8	63	6.9	3.291	8.8
Julho	2.994	8.9	252	8.6	73	8	3.319	8.8
Agosto	3.086	9.1	282	9.6	75	8.2	3.443	9.2
Setembro	2.901	8.6	225	7.6	83	9.1	3.209	8.5
Outubro	2.727	8.1	251	8.5	83	9.1	3.061	8.1
Novembro	2.498	7.4	232	7.9	85	9.3	2.815	7.5
Dezembro	2.309	6.8	195	6.6	59	6.5	2.563	6.8
Região geográfica								
Norte	6.817	20.2	382	13	145	15.9	7.344	19.6
Nordeste	17.234	51.1	1.516	51.6	426	46.8	19.176	51.1
Sudeste	6.856	20.3	765	26	204	22.4	7.825	20.8
Sul	69	0.2	11	0.4	2	0.2	82	0.2

**Tabela 1 (Estudo I) - Análise descritiva de indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)**

Variáveis	Óbitos							
	Não óbito		Óbito LV		Óbito outras causas		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Centro-oeste	2.737	8.1	264	9	133	14.6	3.134	8.3

\*Antimoniato de n-metil glucamina

**Análise univariada:** As seguintes variáveis aumentam a chance de óbito e foram independentemente associadas ao óbito por LV: maior faixa etária, maior número de sintomas e ter infecção por HIV. As seguintes variáveis diminuem a chance de óbito e foram associadas ao óbito por LV: faixa etária de 5 a 19 anos, sexo feminino, maior escolaridade, entrada por recidiva, uso de medicamentos. As seguintes variáveis aumentam a chance de óbito e foram associadas ao óbito por OC: faixa etária acima de 60 anos, acréscimo do número de sintomas e ter infecção por HIV. As seguintes variáveis diminuem a chance de óbito e foram associadas ao óbito por OC: faixa etária de cinco a 19 anos, sexo feminino, maior escolaridade, residência na zona rural e uso de medicamentos (Tabela 2).

**Tabela 2 (Estudo I) - Análise univariada de óbitos por leishmaniose visceral e por outras causas, comparada com não óbitos, em indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)**

Variáveis	Óbito por LV					Óbito por outras causas				
	“n”	OR	Desvio padrão	P-valor	95% IC OR	“n”	OR	Desvio padrão	P-valor	95% IC OR
Faixa etária (0-4)	711	1.00	-			91	1.00	-		
5-19	197	0.49	0.04	<0.001	0.42 0.57	45	0.90	0.16	0.552	0.63 1.28
20-39	605	1.41	0.08	<0.001	1.26 1.58	258	4.83	0.60	<0.001	3.79 6.16
40-59	770	2.62	0.15	<0.001	2.35 2.92	296	8.13	1.00	<0.001	6.39 10.33
60+	659	5.73	0.35	<0.001	5.09 6.46	222	15.54	2.01	<0.001	12.06 20.01
Gênero	1.944					655				
(Masculino)		1.00	-				1.00	-		
Feminino	998	0.89	0.04	0.006	0.83 0.97	257	0.68	0.05	<0.001	0.59 0.79
Etnia (brancos)	455	1.00	-			122	1.00	-		
Não brancos	2.206	1.01	0.06	0.828	0.91 1.13	708	1.22	0.13	0.053	1 1.5
Escolaridade	1.053					374				
(até 8 anos)		1.00	-				1.00	-		
9-12 anos	188	0.70	0.06	<0.001	0.59 0.82	67	0.68	0.09	0.005	0.53 0.89
12+	21	0.58	0.13	0.016	0.37 0.9	11	0.79	0.25	0.448	0.43 1.46
Residência	2.157					723				
(urbana)		1.00	-				1.00	-		
Rural	641	0.94	0.05	0.191	0.85 1.03	145	0.64	0.06	<0.001	0.53 0.77
Periurbana	32	1.10	0.21	0.599	0.76 1.59	10	1.04	0.34	0.914	0.55 1.95
Número de sintomas (contínuos)	2.942	1.25	0.01	<0.001	1.23 1.28	912	1.13	0.02	<0.001	1.09 1.16
Número de sintomas (0-4)	444	1.00	-			177	1.00	-		



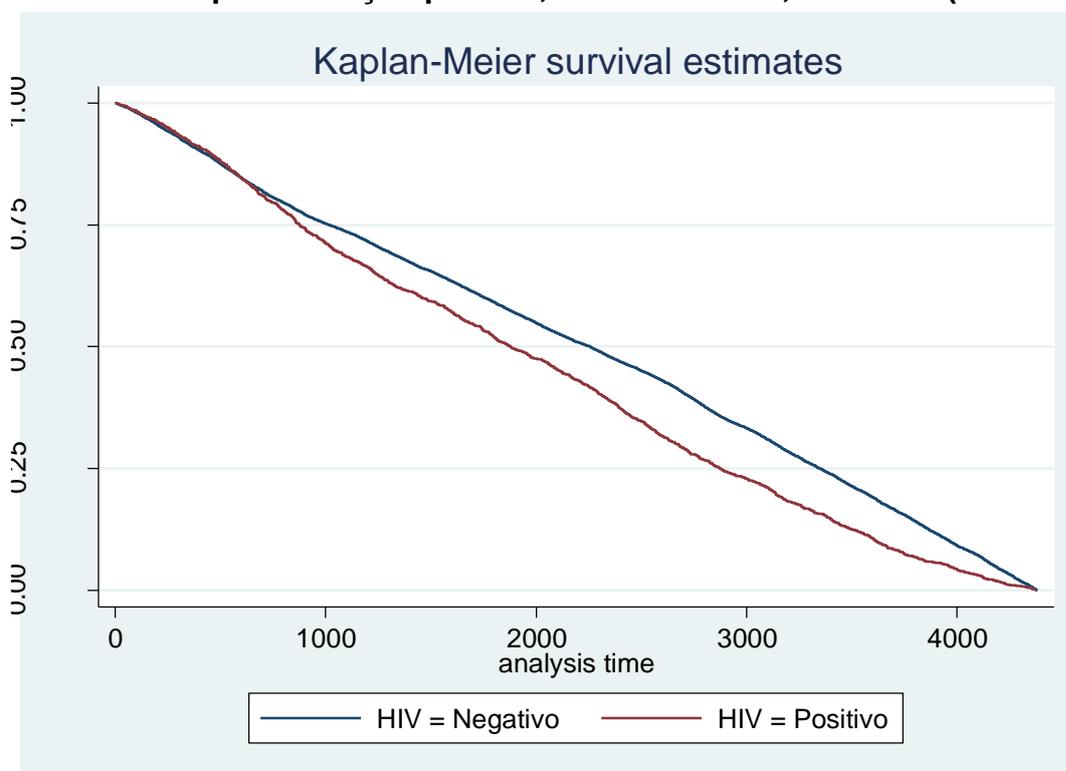
**Tabela 3 (Estudo I) - Análise multivariada de fatores associados com óbitos por leishmaniose visceral ou outras causas, comparada com não óbitos, em indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), DE 2007 a 2018, Brasil (n=37.583)**

s (Não)										
Antimoniato*	0.09	0.01	0.000	0.07	0.11	0.06	0.01	0.000	0.05	0.08
Anfotericina										
B	0.24	0.02	0.000	0.20	0.28	0.11	0.01	0.000	0.08	0.14
Outros	0.12	0.02	0.000	0.08	0.17	0.11	0.03	0.000	0.07	0.19
HIV										
(Negativo)										
Positi										
vo	1.06	0.08	0.441	0.91	1.24	4.22	0.44	0.000	3.45	5.17

\*Antimoniato de n-metil glucamina

**Análise de sobrevida:** O tempo médio de sobrevida da população estudada (n=28.265) foi 2.303 dias, IC95% (135-4.270 dias), com taxa de sobrevida de 89,75%. Para indivíduos sem a infecção por HIV (n=25.776), observou-se um tempo médio de sobrevida de 1.879 dias, IC95% (124-4.277), com taxa de sobrevida de 90,91%. Para indivíduos com a infecção por HIV (n=2.489), foi observado tempo médio de sobrevida de 2.254 dias, IC95% (131-4.128), com uma taxa de sobrevida de 79,03%. Na análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier, observou-se diferença significativa pelo teste de Log-rank (p=0,000), entre os indivíduos com e sem infecção por HIV na população em estudo (Figura 2 – Estudo I).

**Figura 2 (Estudo I) - Análise de sobrevida, utilizando o método de Kaplan-Meier, de indivíduos notificados e confirmados com leishmaniose visceral, estratificado pela infecção por HIV, de 2007 a 2018, no Brasil (n=28.265)**



Legendas: negativo, positivo

#### 4.4 Discussão

Em nosso estudo retrospectivo, realizado de 2007 a 2018, encontramos taxa de letalidade de 10,2% em indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV quando foi considerado óbito por LV e por OC e a taxa de 7,8% quando foi considerado somente óbito por LV. Os fatores independentemente associados ao óbito por LV foram: maior faixa etária, ser do sexo feminino, maior número de sintomas, uso de antimoniató de n-metilglucamina, uso de anfotericina B e ter infecção pelo HIV. Quanto ao óbito por OC os seguintes fatores foram independentemente associados: maior faixa etária, maior número de sintomas, uso do medicamento antimoniató de n-metilglucamina, uso de anfotericina B e ter infecção por HIV. Para os indivíduos com a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV o tempo médio de sobrevida foi maior que naqueles sem a coinfeção, mas com uma taxa de sobrevida menor.

No nosso estudo a taxa de letalidade encontrada para indivíduos que foram a óbito por LV foi maior que aquela encontrada para indivíduos que foram a óbito por OC, resultado esperado uma vez que o banco de dados é formado por indivíduos notificados com LV no Brasil. Um fator que pode ter contribuído para a alta taxa de letalidade de indivíduos infectados por LV no nosso estudo é o longo tempo decorrido dos primeiros sintomas até a confirmação do caso e instituição do tratamento, descrito por Leite e Araújo (2013) como diagnóstico tardio.

Entretanto essa letalidade encontrada em nosso estudo, considerando óbito por LV, foi inferior àquela encontrada por Abreu *et al.* (2021) (14,1%) quando estudaram os aspectos epidemiológicos da LV na região de Picos, no Piauí, região essa que além de estar situada na região Nordeste, possui intenso fluxo de pessoas provenientes de áreas endêmicas para LV. Ademais a taxa de letalidade por LV encontrada por Lima *et al.* (2018) foi 6,4% no Nordeste do Brasil, semelhante a encontrada no nosso estudo (7,8%).

Esse resultado pode demonstrar que a região Nordeste do país continua sendo a região mais afetada como reflexo da suscetibilidade das populações socioeconomicamente vulneráveis às doenças negligenciadas, como a LV (Sousa-Gomes *et al.*, 2017). A prevalência de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV em nossa coorte, 8,81% foi maior que aquela encontrada por Sousa-Gomes *et al.* (2011) (3,7) e por Sousa-Gomes *et al.* (2017) (3,6) em coinfectados, ambos estudos realizados no Brasil.

Entretanto, Lindoso *et al.* (2018) apresentaram valor de prevalência de indivíduos com HIV em população de LV de 9,0%, muito próxima da encontrada no nosso estudo. Ademais, Lindoso *et al.* (2018), observaram um aumento expressivo do número de casos de *Leishmania infantum*/HIV desde o início da década de 1990 e fizeram projeções de seu crescimento contínuo, devido à superposição geográfica das duas infecções, como consequência das expansões da LV e da infecção por HIV.

A predominância, no nosso estudo, de indivíduos de zero a quatro anos de idade com LV é similar àquela observado por Leite *et al.* (2021) os quais atribuíram a maior incidência na primeira infância à fase em que o indivíduo tem o sistema imunológico

imaturo, à presença de subnutrição e desnutrição, além da menor noção quanto a higiene, prevenção e profilaxia em relação a LV.

Ademais, Gontijo e Melo (2004) descreveram que em áreas endêmicas de LV no Brasil 80% dos acometidos são crianças menores de 10 anos. Encontramos nessa coorte, o sexo masculino como maior número de notificados em consonância com os resultados de Abreu *et al.* (2021) que atribuíram os mesmos às causas comportamentais dos homens mais envolvidos em atividades noturnas externas ao domicílio estando mais expostos ao vetor e às causas fisiológicas atribuídas a níveis mais elevados de testosterona que estimulam a resposta imune anti-inflamatória do tipo Th2, tornando-os mais susceptíveis à *Leishmania*.

No nosso estudo, o maior número de notificados pertence à raça não branca (pretos e pardos), resultado que está de acordo com a descrição dos indivíduos da raça preta como os maiores notificados entre os coinfectados *Leishmaniose visceral*/HIV durante os estudos, no período entre os anos de 2010 a 2019 (Costa *et al.*, 2021). Ademais, Oliveira (2021) descreveu predominância da raça parda entre os indivíduos notificados por LV no Brasil.

Os dados de raça são obtidos por autodeclaração, podendo haver declarações diferentes da realidade dos indivíduos das raças preta e pardas às quais podem ser facilmente confundidas, razão pela qual chamamos de não branca. Importante lembrar que LV é doença negligenciada que acomete principalmente indivíduos em condições socio econômicas desfavoráveis nas quais ainda se encontram a maioria das pessoas da raça preta e parda, descritos por (Leite *et al.*, 2021) como afrodescendentes.

Descrevemos em nosso estudo predominância de indivíduos com até oito anos de escolaridade estando de acordo com os achados de Costa *et al.* (2021) que descreveram maior número de indivíduos acometidos por LV como de baixo nível de escolaridade o que faz deles mais susceptíveis, necessitando de ações que melhorem a qualidade de vida deles para controlar a doença e fazer com que as medidas de controle sejam mais efetivas. Observamos maior número de notificação de moradores da zona urbana o que se deve ao fato de a LV ser doença, inicialmente de transmissão silvestre, mas que apresenta mudanças no padrão de

transmissão em decorrência das modificações socioambientais e do êxodo rural já observado a vários anos.

Esses dados se assemelham aos obtidos por Leite *et al.* (2021), que descreveram o advento de transformações ambientais antropogênicas e de acelerado êxodo rural para os subúrbios urbanos, acarretando o deslocamento e a adequação do vetor e dos reservatórios do protozoário, a partir de meados da década de 1970. Entretanto, segundo Lima *et al.* (2018), apesar da LV estar mais frequente na zona urbana, trata-se de áreas urbanas de periferia as quais são desprovidas de infraestrutura como coleta de lixo e tratamento de esgoto. Maiores números de sintomas agrupados (7 a 12) predominaram nos indivíduos notificados em nosso estudo em que se observou principalmente febre, fraqueza, alterações no baço, palidez, emagrecimento e comprometimento hepático.

Queiroz *et al.* (2004) descreveram resultados similares em crianças de áreas endêmicas nas quais os sintomas esplenomegalia e febre estavam presentes em 97% e 95,6% dos casos respectivamente. Ademais, Rigo *et al.* (2009) descreveram as seguintes manifestações clínicas mais frequentemente relatadas pelos pacientes com LV: febre, esplenomegalia, hepatomegalia, emagrecimento e aumento do volume abdominal, com diferentes percentuais entre adultos e crianças, sintomas esses mais observados devido ao acometimento do baço, fígado, tecido hemocitopoiético, pulmões e rins pela LV (Souza *et al.*, 2012).

O medicamento antimoniato de n-metilglucamina foi o mais usado em nossa coorte, seguido pela anfotericina B, resultados similares foram observados por Sousa-Gomes *et al.* (2011) que descreveram o mesmo medicamento como de escolha e aumento do uso de anfotericina B no final do estudo. Costa *et al.* (2021) relataram maior uso de anfotericina B em idades de 20 a 39 anos, nas quais prevalecem indivíduos com a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV o que vale pesquisar em estudo posterior. O número de notificação de indivíduos com LV se manteve estável ao longo dos anos do estudo e dados similares foram encontrados por Leite *et al.* (2021) que descreveram variação pouco heterogênea de LV entre os anos estudados. Esse resultado sugere que não houve melhoria na política de saúde direcionada à doença, seja quanto ao aumento da detecção de possíveis casos não

diagnosticados oportunamente ou quanto ao controle da infecção por meio de medidas educativas de prevenção.

Encontramos maior número de notificações na região Nordeste, região que de acordo com Leite *et al.* (2021) apresentou maior incidência da doença, sendo o estado do Maranhão o principal atingido. Esse resultado é condizente com a situação da LV como doença negligenciada que atinge principalmente populações desfavorecidas do ponto de vista econômico, social e cultural.

Considerando as chances de óbito obtidas no nosso estudo, tanto por LV como por OC, verificamos que são ascendentes com a idade assemelhando-se aos resultados obtidos por Leite *et al.* (2013) que descreveram aumento da taxa de letalidade com a idade, sendo de 100% para pessoas acima de 65 anos. Os mesmos autores evidenciaram como fatores associados ao aumento da letalidade o diagnóstico tardio, a associação de comorbidades e a presença de complicações. Ser do sexo feminino, no nosso estudo, aumentou a chance de óbito por LV e resultados similares foram descritos por Leite *et al.* (2021) os quais demonstraram que a doença apesar de acometer principalmente a população masculina apresentou maior letalidade entre as mulheres.

Ademais esse resultado se assemelha aos achados de Leite *et al.* (2013) que descreveram maior letalidade por LV entre as mulheres (13,7%), que em homens (10,3%). Nosso trabalho é inédito, até onde sabemos quanto ao estudo de sintomas agrupados na população de LV e foram descritas maiores chances de óbito por LV e OC em indivíduos que apresentaram maior número de sintomas (7 a 12) os quais também apresentaram maior número de notificações na análise descritiva.

É necessária a continuação dos estudos para verificar se o maior agrupamento de sintomas encontrado nesse estudo também é encontrado em pacientes coinfectados *Leishmania infantum*/HIV e determinar os sintomas comuns na mono e na coinfeção que implicam em maior chance de óbitos por LV e/ou por OC. Maiores chances de óbito, por OC, foram observadas em indivíduos com a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV, o que reforça a afirmação de Machado *et al.* (2020) quanto a importância clínica da LV como infecção oportunista em PVHIV em áreas onde as duas infecções são endêmicas. Os mesmos autores destacaram a relevância do

diagnóstico clínico, laboratorial e molecular além do monitoramento da resposta ao tratamento específico na coinfeção *Leishmania infantum*/HIV. Além disso, é importante o diagnóstico precoce na redução da gravidade da doença e da mortalidade dos indivíduos por OC. Ademais Sousa-Gomes *et al.* (2017) descreveram maior potencial de transmissão, recidiva e letalidade da LV devido ao comprometimento do sistema imunológico e da resposta deficitária ao tratamento em indivíduos com infecção por HIV.

Menores chances de óbito, por LV e por OC, foram observadas no nosso estudo nas faixas etárias de 5 a 19 anos, diferentemente Maia-Elkhoury *et al.* (2019) descreveram que pacientes com LV abaixo de cinco anos de idade são diagnosticados mais cedo e têm tempo de sobrevivência menor provavelmente pela menor resistência à severidade da doença apesar do diagnóstico oportuno. Entretanto, Lima *et al.* (2018), descreveram a incidência de LV em crianças como decrescente associada à melhoria do estado nutricional e inclusão de vacinas na recuperação do estado imunológico dessas, o que pode estar contribuindo para diminuição da chance de óbito por LV nessa população encontrada em nosso estudo. O acréscimo da educação formal medida em anos de escolaridade, no nosso estudo, diminuiu a chance de óbito dos indivíduos por LV e por OC.

Contexto semelhante foi percebido por Jayme *et al.* (2016) que atribuíram maiores casos de óbito à menor escolaridade. Os mesmos autores consideraram que a carência de informações quanto a padrões de higiene, prevenção de doenças e educação em saúde estão diretamente associadas aos indivíduos de menor escolaridade. Menores chances de óbito por OC foram encontradas em nosso estudo por indivíduos moradores da zona rural, estando de acordo com o relato de ocorrência da maioria dos casos de LV na zona urbana dos principais estados e regiões de fronteira do Brasil (Oliveira, 2021). Ademais esse achado está de acordo com a análise descritiva do nosso estudo que relata maior número de casos de LV na área urbana.

O uso dos dois medicamentos (antimoniato de n-metilglucamina e anfotericina B) apresentou, no nosso estudo, menor chance de óbito por LV e por OC. Resultados semelhantes foram obtidos por Lindoso *et al.* (2018) e publicados em Brasil (2011) e

Brasil (2006) nos quais foram descritos antimoníaco de n-metilglucamina como medicamento de primeira linha na infecção por LV.

Outras causas de morte por LV são relatadas além do que encontramos como fatores independentemente associados em nosso estudo, sendo o primeiro citado por Rocha e Oliveira (2021) como as maiores causas de risco de morte por LV são crianças menores de cinco anos, desnutridos e imunodeficientes. Outra causa de mortalidade por LV é a pobreza, pois é uma doença que atinge principalmente populações empobrecidas e socialmente vulneráveis (Werneck *et al.*, 2016), razão pela qual é uma doença mais concentrada em países como Brasil, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia, Índia e Quênia. É importante destacar que o diagnóstico tardio da doença, que já é uma condição sistêmica, grave e fatal, segundo Santos (2021) desafia a redução de sua letalidade. Afinal, como encontrado em nosso estudo e em outros como o de Cota *et al.* (2021), o tratamento com uso de medicamentos é o principal fator associado ao menor número de óbitos por LV e por OC em pacientes com diagnóstico de LV.

O menor tempo de sobrevida para os indivíduos mono infectados com LV, no início do acompanhamento, em relação ao tempo de sobrevida de indivíduos co infectados *Leishmania infantum*/HIV, que observamos no nosso estudo, pode estar associado à alta taxa de mortalidade por LV nos primeiros dias após a confirmação da doença onde os sintomas, considerados graves, são observados de forma muito aguda conforme citado no Manual de Vigilância e Controle da LV (BRASIL 2006).

Além disso, podemos destacar a importância da TARV na diminuição da taxa de letalidade e consequente aumento da sobrevida da população co infectada com *Leishmania infantum*/HIV (SOUSA-GOMES *et al.*, 2011). Ademais Maia-Elkhoury *et al.* (2019) em seus estudos de coorte brasileira nomeiam as mortes por LV como prematuras e descreveram o tempo médio de nove dias entre a notificação do caso e morte por LV.

Esses mesmos autores atribuíram maior tempo de sobrevida dos indivíduos co infectados *Leishmania infantum*/HIV aos cuidados dispensados em centros de tratamento de referência para HIV/aids por infectologistas que são especialistas em HIV, oferecendo oportunidade de tratamento, controle e monitoramento da

toxicidade, o que não é comum em outros centros de tratamento. Ademais o uso de profilaxia secundária usada no tratamento de coinfectados *Leishmania infantum*/HIV é esperado que evitasse recidivas e prolongue a sobrevida (Lindoso *et al.*, 2018), embora não evite o óbito posteriormente conforme demonstrado em nosso estudo. Após a fase aguda da doença, a sobrevida dos coinfectados *Leishmania infantum*/HIV foi menor que a daqueles com infecção por *Leishmania infantum*, justificando a maior chance de óbitos por OC encontrada para os primeiros e nenhum outro trabalho relatou a sobrevida de indivíduos acometidos por *Leishmania infantum* e *Leishmania infantum*/HIV após a fase aguda da LV.

### **Limitação do Estudo**

Observamos um número de indivíduos com diagnóstico confirmado para LV muito menor que o número total de casos notificados, o que pode indicar perda de casos ativos, dificuldades de acesso ao sistema de saúde, falta de capacitação dos profissionais de saúde e outras limitações do sistema de saúde, antes da confirmação do caso, o que nos permitiu avaliar somente 33% do total de notificados no SINAN no período de estudo. Importante a continuação dos estudos com abordagem dos fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum*/HIV uma vez que esses apresentaram maior chance de óbitos por OC nesse estudo.

### **4.5 Conclusão**

Diante dos dados encontrados nesse estudo sugerimos atenção dos profissionais de saúde no cuidado à saúde dos indivíduos com LV, em especial ao diagnóstico oportuno de LV e HIV e ao tratamento farmacológico adequado.

### **Conflito de Interesse**

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

## Referências

- Abreu MS, Siqueira, JMMT, Maia JCS *et al* (2021) Aspectos epidemiológicos e distribuição espacial da leishmaniose visceral em Picos, Piauí, Brasil. *Saúde Coletiva* (Barueri) 11:5846-5857. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i65p5846-5857>
- Adam GK, Ali KM, Abdella YH *et al* (2016) Trend in cumulative cases and mortality rate among visceral leishmaniasis patients in Eastern Sudan: a 14-year registry, 2002-2015. *International Journal Of Infectious Diseases*, 51:81–84, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.021>
- Batista, FMA, Sousa, RA *et al* (2021) Perfil epidemiológico e tendência temporal da leishmaniose visceral: Piauí, Brasil, 2008 a 2018. *Cadernos de Saúde Pública*, 37 (11). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00340320>.
- Brasil. (2012) Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União* 59: 59-73.
- Brasil. (2011) *Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade*. Brasília, Ministério da Saúde.
- Brasil. (2006) *Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral*, 1ª ed. Brasília, Ministério da Saúde.
- Brasil. (2019). SINAN – Sistema de Agravos de Notificação. Brasília, Ministério da Saúde. <http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/login.jsf>.
- Costa RKE, Holanda EC, Andrade SM *et al* (2021) Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: epidemiological profile of cases reported in São Luís-Maranhão, Brazil. *Research, Society and Development* 10: e2310413317. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13317>.
- Cota GF, Sousa MR, Demarqui FN *et al* (2012) The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 6:01-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001665>.
- Cota G, Erber AC, Schernhammer E *et al* (2021) Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 15:e0009567. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009567>
- Furtado JJD, Trevelin LT, Favaro GR, *et al* (2021) Reativação de leishmaniose visceral (LV) em paciente imunodeprimido por HIV: Relato de caso e revisão de literatura. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 25:S1. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101306>
- Gontijo CMF, Melo MN (2004) Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 7: 338-349. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>
- MS, Wanderlei CL, Moura FFM *et al* (2016) Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose visceral em Palmas, Tocantins no período de 2007-2014. *Revista da Patologia do Tocantins* 3: 61-69. <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/1947>
- Leite AI, Araújo LB (2013) Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. *Journal of Tropical Pathology* 42: 10-21. <https://doi.org/10.5216/rpt.v42i3.26928>

- Leite NC, Garcia JL, Gonçalves IM (2021) Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. *Revista de Patologia do Tocantins* 7: 17-22. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2020v7n4p29>
- Lima ID, Lima ALM, Mendes-Aguiar CO *et al* (2018) Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Lessons for the future. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 12: e0006164. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006164>
- Lindoso JAL, Moreira CHV, Cunha MA *et al* (2018) Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 10: 193-201. <https://doi.org/10.2147/HIV.S143929>
- Machado AS, Ramos FF, Oliveira-Da-Silva JÁ *et al* (2020). An immunoproteomics approach to identify *Leishmania infantum* proteins to be applied for the diagnosis of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus co-infection. *Parasitology* 147: 932-939. <https://doi.org/10.1017/S0031182020000578>
- Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, Valadas SYOB *et al* (2019) Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? *PLoS Neglected Tropical Diseases* 13: e0007841. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007841>
- Martins IM, Silva JS, Campos DKO, *et al* (2021). Leishmaniose visceral: série histórica de pacientes hospitalizados e correlação com o clima em área endêmica de Minas Gerais, Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 57:1-7. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20210045>
- Nunes BEBR, Leal TC, Paiva JPS *et al* (2020) Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001-2015): an ecological study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 53: 01-04. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0262-2019>
- Oliveira LC (2021) Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos. Dissertação, Universidade Estadual do Oeste do Paraná
- Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB (2004) Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *Jornal de Pediatria* 80: 12-27. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000200012C>
- Rigo, R. S.; Rigo, L.; Honer, M. R (2009) Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 31: 48-54. [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn\\_v31n2a9.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn_v31n2a9.pdf)
- Rocha A, Oliveira E (2021). Análise do perfil epidemiológico de pacientes pediátricos de leishmaniose visceral do Pará (Brazil). *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente* 8(3):348–360. <https://doi.org/10.17564/2316-3798.2021v8n3p348-360>
- Santos MP (2021) Leishmaniose visceral humana: análise do tempo da suspeição ao tratamento dos casos positivos no município de Araguaína- TO. 2021. Dissertação, Universidade Federal do Tocantins.
- Souza MA, Nunes RFF, Viana TC *et al* (2012) Leishmaniose visceral humana: do diagnóstico ao tratamento. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança* 10: 61-69. <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/Revista-2012-N.2-COMPLETA.pdf>
- Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury ANS, Pelissari DM, Lima JFEF, Sena JM, Chechinél MP (2011) Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 20: 519-526. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400011>

- Sousa-Gomes ML, Romero GAS, Werneck GL (2017) Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? PLoS Neglected Tropical Diseases 11: e0005772. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005772>
- Werneck GL (2016) Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? Cadernos de Saúde Pública 32: eED010616. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00ED010616>.
- World Health Organization (2001) The optimal duration of exclusive breast feeding report of an expert consultation. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization (2005) Program for the surveillance and control of leishmaniasis. World Health Organization, Geneva.

## **5 ESTUDO II: Fatores associados a coinfeção *Leishmania*/Vírus da Imunodeficiência Humana: um estudo de coorte (2007-2018)**

### **Factors associated with *Leishmania*/Human Immunodeficiency Virus co-infection: a cohort study (2007-2018)**

### **Factores asociados con la coinfección por *Leishmania*/Virus de la Inmunodeficiencia Humana: un estudio de cohorte (2007-2018)**

Artigo publicado *Research, Society and Development*, v. 10, n. 17, e03101724545, 2021. Em 20/12/2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24545>

#### **Resumo**

Introdução: Leishmaniose visceral (LV) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são problemas de saúde pública, com altos números de casos e letalidade no mundo. Objetivo: Avaliar os fatores associados a coinfeção *Leishmania*/HIV no Brasil. Metodologia: Estudo de coorte retrospectiva com análise univariada e multivariada de 28.265 indivíduos, notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, no Brasil. Resultados: A maioria dos indivíduos coinfectados era jovem, homem, da raça não branca, moradores da zona urbana, com até oito anos de escolaridade e que entraram nesse estudo como caso novo. Maiores chances de coinfeção foram observadas para indivíduos de faixas etárias de onze a dezenove anos (OR=1,74), vinte a trinta e nove anos (OR=13,06) e acima de quarenta anos (OR=6,96), que fizeram uso de antimoniato de N-metilglucamina (OR=4,36), anfotericina B desoxicolato (OR=6,21) e anfotericina B lipossomal (OR=1,60), que apresentaram recidiva (OR=3,99), cujos casos evoluíram para abandono de tratamento (OR=2,00), e óbitos por outras causas que não LV (OR=4,00) e transferência (OR=1,50). Menores chances de coinfeção foram observadas em mulheres (OR=0,80), moradores da zona rural (OR=0,54), que apresentaram de cinco a seis sintomas (OR=0,82). Conclusão: Os resultados apontam para a necessidade de melhoria no acompanhamento de indivíduos coinfectados com

LV/HIV, no intuito de diminuir recidivas, transferências e abandono ao tratamento. Atenção especial deve ser dada para a realização do diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV em indivíduos com LV, especialmente em homens jovens que residem na zona urbana.

Palavras-chaves: leishmaniose visceral; HIV; coinfeção; métodos epidemiológicos.

## Abstract

**Introduction:** Visceral leishmaniasis (VL) and human immunodeficiency virus (HIV) infection are public health problems, with high numbers of cases and fatality worldwide. **Objective:** To assess factors associated with leishmania/HIV co-infection in Brazil. **Methodology:** Retrospective cohort study with univariate and multivariate analysis of 28,265 individuals, notified and with confirmed diagnosis of VL, in the National System of Notifiable Diseases (SINAN), from 2007 to 2018, in Brazil. **Results:** Most of the co-infected individuals were young, male, non-white, living in urban areas, with up to eight years of schooling, and who entered this study as a new case. Greater chances of coinfection were observed for individuals aged from eleven to nineteen years (OR=1.74), twenty to thirty-nine years (OR=13.06) and over forty years (OR=6.96), who used N-methylglucamine antimoniate (OR=4.36), amphotericin B deoxycholate (OR=6.21) and liposomal amphotericin B (OR=1.60), who had recurrence (OR=3.99), whose cases evolved to treatment dropout (OR=2.00), and deaths from causes other than VL (OR=4.00) and transfer (OR=1.50). Lower chances of co-infection were observed in women (OR=0.80), living in rural areas (OR=0.54), who had five to six symptoms (OR=0.82). **Conclusion:** The results point to the need for improvement in the follow-up of individuals co-infected with VL/HIV, in order to reduce relapses, transfers and treatment abandonment. Special attention should be given to the timely diagnosis of HIV infection in individuals with VL, especially in young men living in urban areas.

**Keywords:** visceral leishmaniasis; HIV; coinfection; epidemiological methods.

## Resumen

**Introducción:** La leishmaniasis visceral (LV) y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son problemas de salud pública, con un elevado número de casos y mortalidad en todo el mundo. **Objetivo:** Evaluar los factores asociados a la coinfección por leishmania / VIH en Brasil. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo con análisis univariado y multivariado de 28.265 individuos, notificados y con diagnóstico confirmado de LV, en el Sistema Nacional de Enfermedades Notificables (SINAN), de 2007 a 2018, en Brasil. **Resultados:** La mayoría de los coinfectados eran jóvenes, varones, no blancos, residentes en zonas urbanas, con hasta ocho años de escolaridad, y que ingresaron a este estudio como un caso nuevo. Se observaron mayores posibilidades de coinfección en personas de once a diecinueve años (OR = 1,74), de veinte a treinta y nueve años (OR = 13,06) y mayores de cuarenta años (OR = 6,96), que usaban antimonio de N-metilglucamina (OR = 4,36), desoxicolato de anfotericina B (OR = 6,21) y anfotericina B liposomal (OR = 1,60), que presentaron recidiva (OR = 3,99), cuyos casos evolucionaron a abandono del tratamiento (OR = 2,00), y muertes por causas distintas a la LV (OR = 4,00) y transferencia (OR = 1,50). Se observaron menores probabilidades de coinfección en mujeres (OR = 0,80), que vivían en áreas rurales (OR = 0,54), que tenían de cinco a seis síntomas (OR = 0,82). **Conclusión:** Los

resultados apuntan a la necesidad de mejorar el seguimiento de las personas coinfectadas con LV / VIH, con el fin de reducir las recurrencias, los traslados y el abandono del tratamiento. Se debe prestar especial atención al diagnóstico oportuno de la infección por VIH en personas con LV, especialmente en hombres jóvenes que viven en áreas urbanas.

Palabras llave: leishmaniasis visceral; HIV; coinfección; métodos epidemiológicos.

## 5.1 Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma antropozoonose generalizada, de evolução crônica e sistêmica, que apesar de ser passível de tratamento e cura, possui elevadas taxas de incidência e letalidade (Leite *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021). É caracterizada clinicamente por febre, emagrecimento, esplenomegalia e hepatomegalia, e que, quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (Sousa-Gomes *et al.*, 2011).

Apesar dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se, nos últimos anos, aumento na letalidade da doença em diversas regiões do Brasil. Um dos principais fatores que contribuiu para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio (Leite *et al.*, 2013). Observou-se que a letalidade da LV no Brasil aumentou, passando de 3,6% em 1994 para 6,7% em 2003 e para 8,4 em 2004 (Alvarenga *et al.*, 2010). Na região de Picos, Piauí, nordeste do Brasil, foi encontrada letalidade de 14,1%, no período de 2007 a 2019 (Abreu *et al.*, 2021). Ressalta-se que o nordeste do Brasil é a região que apresenta maior porcentagem de notificação de LV (Nunes *et al.*, 2020).

O número de casos de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV é crescente em várias partes do mundo, inclusive no Brasil, onde a distribuição geográfica das duas infecções é endêmica (Cota *et al.*, 2012). Leite *et al.* (2021) encontraram 10% de coinfectados *Leishmania infantum*/HIV no Brasil em seu estudo realizado entre os anos de 2007 e 2017, enquanto Costa *et al.* (2021) encontraram 16,09% de 2010 a 2019. Essa coinfeção é caracterizada por menor taxa de cura e maior taxa de mortalidade que a monoinfecção por *Leishmania infantum*. Foi encontrada letalidade três vezes maior em coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV que naqueles sem a coinfeção (Sousa-Gomes *et al.*, 2011). Nos indivíduos coinfectados o número de recidivas é maior e a resposta ao tratamento de LV é menor (Lindoso *et al.*, 2018).

Foi descrita associação entre sexo masculino, idade avançada, cor da pele preta e parda e baixa escolaridade com a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV (Couto *et al.* 2021).

Foram encontrados poucos estudos na literatura avaliando os fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum*/HIV no Brasil, portanto, pretende-se com esta coorte, avaliar a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV no Brasil e os seus fatores associados com intuito de fornecer subsídios que poderão ser utilizados na melhoria das ações profiláticas, terapêuticas e no planejamento de intervenções relacionadas a essa coinfeção.

## 5.2 Metodologia

Este estudo integra o Projeto ECOART (Efetividade da Terapia Antirretroviral em Pessoas Vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral no Brasil), que é um estudo de coorte prospectivo e retrospectivo no qual são avaliadas pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em uso de terapia antirretroviral (TARV) no Brasil. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de 31192914.3.0000.5149, sendo conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

O presente estudo é uma coorte retrospectiva que consiste na análise de dados de todos os indivíduos notificados com LV no Sistema Nacional de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018, com diagnóstico laboratorial (parasitológico e/ou molecular) de LV confirmado, residentes no território brasileiro, de todas as idades inclusive bebês, crianças e idosos, com respostas para as variáveis evolução (óbito por LV, óbito por outras causas, cura, transferências e abandono), infecção por HIV (sim e não).

O banco do SINAN com dados nominais dos indivíduos foi disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Todos os indivíduos receberam um código de identificação, sendo, posteriormente, anonimizados e desidentificados para a análise. Foram excluídas as múltiplas entradas, isto é,

registros no banco com o mesmo nome do indivíduo, da mãe e da data de nascimento.

A variável de medida de resultado foi ter a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV. Essa informação foi obtida no banco de dados de indivíduos notificados e confirmados com LV, de 2007 a 2018, no SINAN, Brasil, por meio da resposta sim ou não à pergunta ter infecção por HIV no questionário de notificação.

As covariáveis descritas a seguir também foram obtidas do SINAN no qual constavam os seguintes campos: (i) informações relacionadas ao indivíduo e (ii) informações clínicas e relacionadas ao tratamento farmacológico, conforme descritas nos dicionários de dados – (Ministério da Saúde, SINAN). Para interpretação do banco foram consultados dois dicionários do Ministério da Saúde (Brasil, 2018).

Variáveis relacionadas ao indivíduo: sociodemográficas: data de nascimento, idade na data de notificação, sexo, raça, gestante, escolaridade, estado de moradia, zona de moradia e ocupação. Variáveis clínicas: data da notificação, tipo de diagnóstico, número e tipos de sintomas, data do óbito, classificação final, critério de confirmação, data de encerramento, tipo de entrada (caso novo, recidiva e transferência) e evolução (óbito, cura, abandono e transferência). Variáveis relacionadas ao tratamento farmacológico: uso e tipos de medicamentos iniciais administrados.

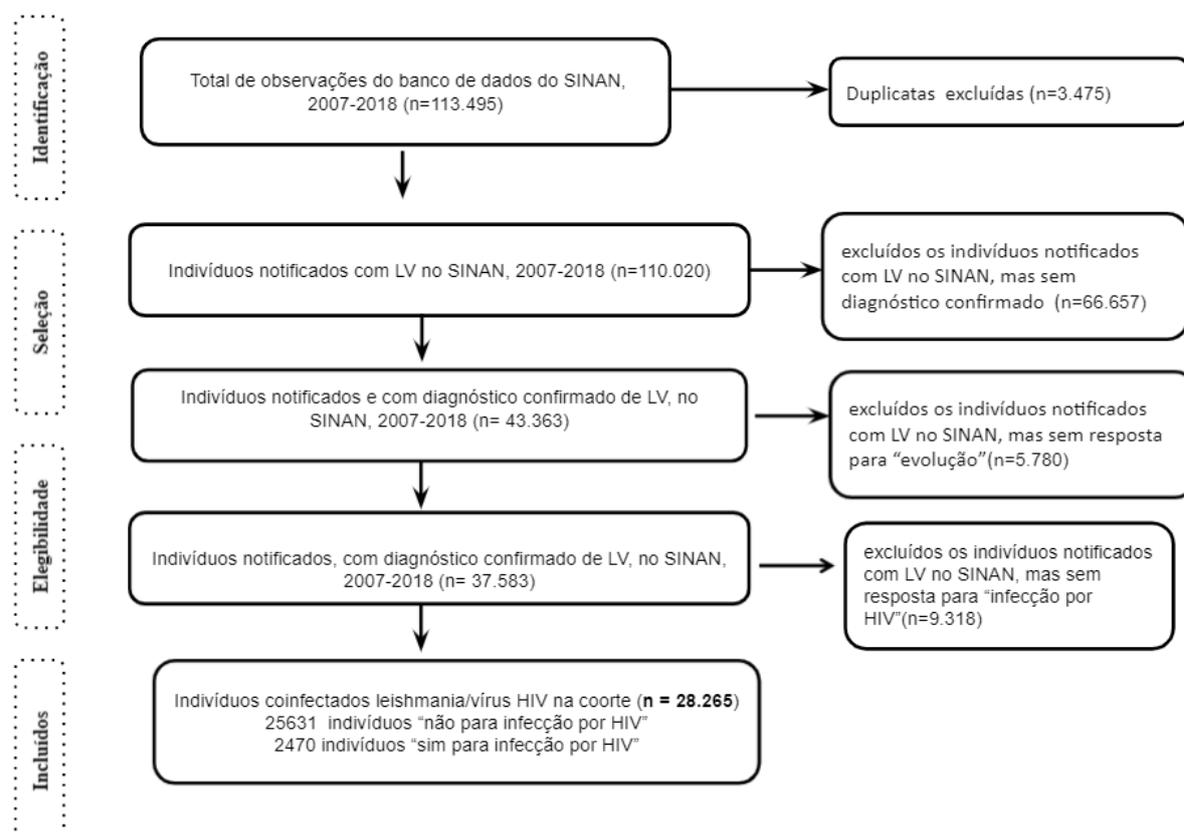
Foi realizada a análise descritiva por distribuição de frequências, absoluta e relativa, para variáveis estratificadas pelas categorias do desfecho, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para analisar a associação entre as variáveis foi utilizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson. Na análise univariada e multivariada utilizou-se o modelo de regressão logística binomial. Consideramos para o modelo multivariado todas as variáveis que apresentaram valor “p” inferior a 0,20 na análise univariada. Partiu-se do modelo completo com descarte sucessivo das variáveis que ajustadas em relação às demais (método de *backward*) não apresentaram nível de significância de  $p < 0,05$ . Permaneceram no modelo logístico binomial final as variáveis que apresentaram nível de significância estatística

( $p < 0,05$ ). Para definição dos modelos finais, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (Hosmer, Lemeshow, 1989).

### 5.3 Resultados

A população de estudo foi selecionada do banco de dados que inicialmente apresentava 113.495 indivíduos. Foram excluídos 3.475 registros múltiplos, restando 110.020 registros únicos (96,93%). Dos registros únicos foram excluídos 66.657 registros de indivíduos que não apresentaram confirmação diagnóstica de LV, sendo selecionados, 43.363 indivíduos com diagnóstico confirmados (38,21%). Dentre esses, foram excluídos 5.780 registros de indivíduos que não apresentaram resposta para a variável “evolução” no SINAN. Dos 37.583 indivíduos (33,11%) foram excluídos 9.318 que não responderam a variável infecção por HIV. O número de registros analisados foi 28.265 (25,69%) do total de indivíduos notificados entre 2007 a 2018, no SINAN, Brasil (Figura 1 – Estudo II).

**Figura 1 (Estudo II) - Total de casos notificados entre 2007 a 2018, no SINAN, Brasil**



Dentre os 28.265 indivíduos da coorte que apresentaram resposta para a variável infecção por HIV, 2.489 (8,81%) indivíduos relataram ter infecção por HIV. O maior percentual de indivíduos coinfectedados estava na faixa etária entre 20 a 39 anos (49,3%), a maioria era do sexo masculino (77,6%), raça não branca (83,5%), com até oito anos de escolaridade (75,6%), moradores da zona urbana (87,3%). Houve um percentual elevado de indivíduos que apresentaram de sete a doze sintomas (45,5%). Dentre os sintomas, os mais relatados foram febre (87,3%), fraqueza (84,6%), emagrecimento (81,5%), alterações no baço (72,6%), palidez (72,5%) e alterações hepáticas (66,5%). Quanto ao tipo de entrada no banco do SINAN, a maioria (89,0%) foi de casos novos. Em relação ao tratamento da LV, 69,4% utilizaram Anfotericina B e 24,6% utilizaram Antimoniato de N-Metilglucamina. A maioria (72,1%) evoluíram para cura. Quanto ao ano de notificação, observou-se que a proporção de indivíduos coinfectedados era de 4,0% em 2007, aumentando gradativamente até 10,1% em 2012, com redução em 2013 (7,9%), 2014 (8,6) e 2015 (8,5%). Houve maior aumento de notificação nos anos de 2016 e 2017 (11,1% e 11,5% respectivamente). Quanto às regiões, a região nordeste apresentou o maior número de notificações (54,8%) seguido pela região sudeste (23,7%), região centro oeste (13,9%) e região norte (7,3%) (Tabela 1- Estudo II).

**Tabela 1 (Estudo II) - Análise descritiva dos indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, estratificado segundo a infecção por HIV, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265)**

Variável	HIV					
	Negativo		Positivo		Total	
	n	%	n	%	n	%
Idade (anos)						
0 a 4	10.998	37,5	143	5,1	11.141	34,7
5 a 19	5.937	20,2	138	4,9	6.075	18,9
20 a 39	5.949	20,3	1.381	49,3	7.330	22,8
40 a 59	4.248	14,5	1.004	35,9	5.252	16,3
60 +	2.195	7,5	133	4,8	2.328	7,2
Sexo						
Masculino	18.534	63,2	2.171	77,6	20.705	64,5
Feminino	10.792	36,8	627	22,4	11.419	35,5
Raça						
Branca	4.369	15,9	427	16,5	4.796	16,0
Não branca	23.093	84,1	2.155	83,5	25.248	84,0
Escolaridade (anos)						
Até 8	8.933	78,6	1.200	75,6	10.133	78,2
9 a 12	2.184	19,2	323	20,3	2.507	19,3
12 ou mais	252	2,2	65	4,1	317	2,4
Zona						

**Tabela 1 (Estudo II) - Análise descritiva dos indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, estratificado segundo a infecção por HIV, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265)**

Urbana	20.926	73,5	2.358	87,3	23.284	74,7
Rural	7.242	25,4	321	11,9	7.563	24,3
Periurbana	289	1,0	23	0,9	312	1,0
Tipos de Sintoma						
Febre	27.600	94,4	2.409	87,3	30.009	93,8
Fraqueza	23.510	81,2	2.318	84,6	25.828	81,5
Edema	7.244	25,6	606	23,0	7.850	25,4
Emagrecimento	20.536	71,1	2.236	81,5	22.772	72,0
Tosse	12.563	43,7	1.493	55,3	14.056	44,7
Palidez	21.304	74,5	1.947	72,5	23.251	74,3
Alterações no baço	23.044	80,2	1.949	72,6	24.993	79,6
Infecioso	6.637	23,9	945	36,5	7.582	25,0
Fenômeno hemorrágico	2.838	10,1	392	15,1	3.230	10,5
Alterações no fígado	19.735	69,2	1.784	66,5	21.519	68,9
Icterícia	7.004	24,8	474	18,2	7.478	24,2
Outros	6.017	22,2	716	28,4	6.733	22,7
Sintomas						
0 a 4	6.381	21,8	654	23,4	7.035	21,9
5 a 6	10.716	36,5	871	31,1	11.587	36,1
7 a 12	12.230	41,7	1.274	45,5	13.504	42,0
Entrada						
Novo	27.944	96,4	2.459	89,0	30.403	95,7
Recidiva	636	2,2	269	9,7	905	2,8
Transferência	419	1,4	34	1,2	453	1,4
Medicamento						
Não	878	3,2	97	3,7	975	3,2
Antimoniato Pentavalente	18.118	65,2	653	24,6	18.771	61,6
Anfotericina	7.878	28,3	1.839	69,4	9.717	31,9
Outras	926	3,3	61	2,3	987	3,2
Evolução						
Cura	21.366	82,9	1.795	72,1	23.161	81,9
Abandono	191	0,7	32	1,3	223	0,8
Óbito LV	1.892	7,3	274	11,0	2.166	7,7
Óbito Outras Causa	451	1,7	248	10,0	699	2,5
Transferência	1.876	7,3	140	5,6	2.016	7,1
Ano de notificação						
2007	2.453	8,4	112	4,0	2.565	8,0
2008	2.473	8,4	156	5,6	2.629	8,2
2009	2.548	8,7	211	7,5	2.759	8,6
2010	2.387	8,1	206	7,4	2.593	8,1
2011	2.564	8,7	233	8,3	2.797	8,7
2012	2.069	7,1	284	10,1	2.353	7,3
2013	2.268	7,7	220	7,9	2.488	7,7
2014	2.350	8,0	241	8,6	2.591	8,1
2015	2.262	7,7	241	8,6	2.503	7,8
2016	2.214	7,5	312	11,1	2.526	7,9
2017	3.050	10,4	321	11,5	3.371	10,5
2018	2.689	9,2	262	9,4	2.951	9,2
Mês de notificação						
Janeiro	2.594	8,8	259	9,3	2.853	8,9
Fevereiro	2.172	7,4	219	7,8	2.391	7,4
Março	2.439	8,3	241	8,6	2,68	8,3
Abril	2.349	8,0	212	7,6	2.561	8,0
Mai	2.528	8,6	233	8,3	2.761	8,6
Junho	2.517	8,6	238	8,5	2.755	8,6

**Tabela 1 (Estudo II) - Análise descritiva dos indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, estratificado segundo a infecção por HIV, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265)**

Julho	2.662	9.1	247	8.8	2,909	9.1
Agosto	2.764	9.4	261	9.3	3,025	9.4
Setembro	2.558	8.7	249	8.9	2,807	8.7
Outubro	2.441	8.3	233	8.3	2,674	8.3
Novembro	2.226	7.6	217	7.8	2,443	7.6
Dezembro	2.077	7.1	190	6.8	2,267	7.1
Região geográfica						
Norte	5.314	18.1	205	7.3	5,519	17.2
Nordeste	15.790	53.9	1.530	54.8	17,333	54.0
Sudeste	5.803	19.8	662	23.7	6,465	20.1
Sul	78	0.3	8	0.3	86	0.3
Centro Oeste	2.326	7.9	388	13.9	2,714	8.5

\* valores variam devido à dados faltantes

Na análise univariada (Tabela 2 – Estudo II) foram observadas maiores chances de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV para indivíduos na faixa etária entre 20 a 39 anos (OR=15,64), sexo feminino (OR=1,05), com escolaridade acima de 12 anos de estudo (OR=1,83), que utilizaram anfotericina B desoxicolato (OR=7,8), que apresentaram recidiva (OR=4,73), que evoluíram para óbito por outras causas que não LV (OR=6,18). Observaram-se, ainda, menores chances da coinfeção *Leishmania infantum*/HIV para os indivíduos moradores das zonas rural (OR=0,4), para aqueles que apresentaram de cinco a seis sintomas (OR=0,80).

Na análise multivariada (Tabela 2- Estudo II), os fatores significativamente associados a maiores chances de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV foram faixa etária acima de 10 anos (11 a 19 anos OR=1,74; entre 20 a 39 anos OR=13,06 e acima de 40 anos OR=6,96), uso de medicamentos antimoniatos pentavalentes, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal ou outros medicamentos (OR=4,36; 6,21; 1,60 e 1,73 respectivamente), que tiveram entrada como recidiva (OR=3,99) e que evoluíram para abandono do tratamento, óbito por outras causas que não LV ou transferência (OR=2,00; 4,00 e 1,50 respectivamente).

Os fatores significativamente associados a menores chances de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV foram ser do sexo feminino (OR=0,80) e residir em zona rural (OR=0,54).

**Tabela 2 (Estudo II) - Análise univariada e multivariada dos fatores associados a coinfeção LV/HIV em indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265)**

VARIÁVEIS	n (%)	UNIVARIADA		MULTIVARIADA	
		HIV	p	HIV	p
		OR (IC 95%)		OR (IC 95%)	
Faixa etária					
0 a 10	12.676 (1.40)	1		1	
11 a 19	2.393 (2.67)	1.88 (1.41-2.51)	<0.001	1.74 (1.27-2.40)	0,001
20 a 39	6.427 (19.09)	15.64 (13.31-18.37)	<0.001	13.06 (11.00-15.51)	<0.001
40 +	6.770 (15.07)	11.26 (9.56-13.25)	<0.001	6.96 (5.84-8.29)	<0.001
		UNIVARIADA		MULTIVARIADA	
		HIV		HIV	
VARIÁVEIS	n (%)	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Raça					
Branca	4.357 (8.84)	1			
Não_Branca	22.066 (8.65)	1.07 (0.95-1.21)	0,262		
Escolaridade (em anos)					
Até 8	8.749 (12.04)	1			
9 a 12	2.197 (12.84)	1.05 (0.91-1.21)	0,491		
12 +	286 (20.63)	1.83 (1.36-2.46)	<0.001		
Zona					
Urbana	20.871 (10.11)	1		1	
Rural	6.344 (4.35)	0.40 (0.35-0.46)	<0.001	0.54 (0.47-0.63)	<0.001
Periurbana	278 (7.55)	0.69 (0.44-1.08)	0,102	0.78 (0.48-1.29)	0,340
Sintomas					
0 a 4	6.096 (9.24)	1			
5 a 6	9.965 (7.66)	0.80 (0.71-0.89)	<0.001	0.82 (0.71-0.93)	0,003
7 a 12	12.205 (9.53)	1.00 (0.90-1.12)	0,955	0.89 (0.78-1.01)	0,067
Medicamentos					
Não	16.492 (3.38)	1		1	
Antimoniato	3.524 (17.11)	5.80 (5.13-6.56)	<0.001	4.36 (3.81-5.00)	<0.001
Pentavalente					
Pentamidina	53 (7.55)	2.30 (0.82-6.41)	0,112	2.24 (0.77-6.52)	0,138
Anfotericina	5.276 (20.41)	7.80 (6.93-8.77)	<0.001	6.21 (5.45-7.08)	<0.001
Desoxicolato					
Anfotericina b lipossomal	809 (5.81)	1.65 (1.21-2.25)	0,001	1.60 (1.15-2.22)	0,005
Outras	873 (9.85)	3.22 (2.53-4.11)	<0.001	1.73 (1.31-2.28)	<0.001
Entrada					
Novo	26.786 (8.17)	1		1	
Recidiva	787 (30.11)	4.73 (4.03-5.55)	<0.001	3.99 (3.27-4.88)	<0.001
Transferência	413 (7.51)	0.86 (0.59-1.24)	0,407	1.16 (0.76-1.78)	0,488
Evolução					
Cura	23.161 (7.75)	1		1	
Abandono	223 (14.35)	2.09 (1.43-3.07)	<0.001	2.00 (1.30-3.09)	0,002
Óbito LV	2.167 (12.64)	1.61 (1.40-1.85)	<0.001	1.06 (0.91-1.24)	0,465
Óbito Outras Causa	699 (35.48)	6.18 (5.24-7.29)	<0.001	4.00 (3.26-4.90)	<0.001
Transferência	2.016 (6.94)	0.94 (0.78-1.12)	0,490	1.50 (1.20-1.86)	<0.001

## 5.4 Discussão

A maioria dos indivíduos coinfectados era homem, jovem, da raça não branca, moradores da zona urbana, com até oito anos de escolaridade e que apresentavam caso novo de infecção por *Leishmania infantum*. Os fatores significativamente associados a maiores chances de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV foram faixa etária acima de 10 anos, uso de anfotericina, apresentaram recidiva de adoecimento

por LV e que evoluíram para abandono do tratamento, óbito por outras causas que não LV ou transferência. Os fatores significativamente associados a menores chances de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV foram ser do sexo feminino e residir em zona rural.

Indivíduos da raça/cor de pele não brancas foram a maioria dentre os coinfectados no estudo, semelhante ao estudo de Costa *et al.* (2021) desenvolvido em São Luís do Maranhão, no qual a maioria dos indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV, entre os anos de 2010 a 2019, era da raça/cor de pele preta. Oliveira *et al.* (2021) descreveram predominância da raça parda entre os indivíduos notificados por LV no Brasil.

Indivíduos com faixas etárias maiores que 11 anos apresentaram maiores chances de serem coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV, no estudo. Estes dados estão consonantes com outro estudo onde foi observado que o aumento da idade, o decréscimo da resposta terapêutica, e a presença de comorbidades são fatores associados à reincidência de infecções oportunistas como LV, em indivíduos diagnosticados com HIV (Dembelu & Woseneleh, 2021). Ademais, Alvarenga *et al.* (2010) observaram que indivíduos com maior idade apresentaram maior percentual de comorbidades e que a maior sobrevivência foi observada nos indivíduos que não possuíam comorbidades associadas à LV.

No presente estudo os indivíduos que utilizaram anfotericina B apresentaram a maior chance de serem coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV, em consonância com as recomendações do Ministério da Saúde, estabelecidas a partir de 2009, que passou a recomendar a utilização de anfotericina B como medicamento de escolha para indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV (Brasil, 2009). Souza-Gomes *et al.* (2011) observaram um aumento no uso de anfotericina B em relação ao então medicamento de escolha, antimoniato de n-metilglucamina, já no ano de 2008, quando esse uso foi comparado com o do ano de 2007, no Brasil. Dembelu e Woseneleh (2021) relataram que a adesão ao tratamento antirretroviral foi fator associado à reincidência de infecções oportunistas, como LV, em indivíduos diagnosticados com HIV.

Indivíduos com recidiva de infecção por *Leishmania infantum* apresentaram maiores chances de terem a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV, no estudo, resultado semelhante ao de Silva *et al.* (2021) que observou presença de recidiva duas vezes maior em indivíduos coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV. As recidivas de infecção por *Leishmania infantum* foram associadas à alta letalidade em indivíduos coinfectados por Sousa-Gomes *et al.* (2017). Portanto maior atenção precisa ser dada ao acompanhamento dos indivíduos com LV com relação ao diagnóstico oportuno de HIV.

Os indivíduos que evoluíram para abandono do tratamento, óbito por outras causas que não LV ou transferência foram significativamente associados a maiores chances de coinfeção *Leishmania infantum*/HIV. A dificuldade dos indivíduos de aceitarem o diagnóstico da infecção por HIV pode relacionar-se com abandono de tratamento, óbitos por abandono e transferência de serviço de saúde (Gomes *et al.*, 2021).

No presente estudo a chance de indivíduos do sexo feminino serem coinfectados com *Leishmania infantum*/HIV foi menor. Provavelmente, devido a maior incidência de HIV no sexo masculino. A infecção por HIV iniciou-se, na década de 80, em indivíduos do sexo masculino, por via sexual desprotegida (Batista *et al.*, 2021) e mantém até o período do estudo maior número de notificações para indivíduos do sexo masculino. Ademais os homens apresentam atividades comportamentais de maior risco o que os tornam mais susceptíveis à infecção por HIV (Mazon-Silva *et al.*, 2021).

Indivíduos que residem em zonas rurais apresentaram menores chances de terem a coinfeção *Leishmania infantum*/HIV, estando de acordo com os estudos de Carvalho *et al.* (2013) e Silva *et al.* (2021) que reportaram em seus estudos que os indivíduos infectados com HIV, sem ou com LV, eram procedentes da área urbana. Entretanto, Monteiro *et al.* (2021), afirmaram que está infecção tem expandido ao longo dos últimos anos para as periferias das grandes cidades, pequenas cidades e zona rural, com permanência no meio urbano.

No presente estudo os indivíduos com cinco a seis sintomas de LV apresentaram menores chances de coinfeção, o que pode ser decorrente da utilização de banco de dados de notificação de indivíduos com LV. Os principais sintomas de LV

notificados são febre, perda de peso, anemia e esplenomegalia conforme revisão integrativa de literatura (Souza *et. al.*, 2020).

Como limitações, os dados deste estudo foram obtidos de banco administrativo do Ministério da Saúde e, portanto, o banco não foi desenvolvido para pesquisa científica, não sendo possível a coleta de informações clínicas relacionadas aos sintomas e à severidade da infecção, bem como os motivos das transferências dos indivíduos entre unidades de saúde. Observou-se, também, incompletude de dados para algumas variáveis. Como pontos fortes do trabalho relata-se a robustez das análises estatísticas realizadas, abrangência do banco por ser nacional e o extenso período de acompanhamento dos indivíduos.

## **5.5 Conclusão**

Os fatores independentemente associados e que aumentam a chance dos indivíduos com LV terem infecção por HIV, quais sejam entradas por recidiva e que evoluíram para abandono do tratamento, óbitos por outras causas que não LV e transferência, podem sugerir a necessidade de melhorias na qualidade do acompanhamento desses indivíduos nos serviços de saúde. Necessário se faz também, buscar a vinculação dos indivíduos ao tratamento e ao serviço de saúde em consonância com os princípios de universalidade, integralidade e equidade do Sistema Único de Saúde. Atenção especial deve ser dada para a realização do diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV em indivíduos com LV, especialmente em homens jovens que residem na zona urbana.

## **Agradecimentos**

Ao grupo técnico de leishmanioses da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde pela disponibilidade do banco de dados nominais da leishmaniose visceral referente ao período de 2007 a 2018. À Marcia Sousa Gomes pela presteza em esclarecer as dúvidas acerca do banco de dados.

## Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências

Abreu, M. S., Siqueira, J. M. M. T., Maia, J. C. S., Nepomuceno, D. B., Luz, E. B. A. L., & Mendes-Sousa, A. F. (2021). Aspectos epidemiológicos e distribuição espacial da leishmaniose visceral em Picos, Piauí, Brasil. *Saúde Coletiva (Barueri)*, 11(65), 5846-5857. [https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i65p5\\_846-5857](https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i65p5_846-5857)

Alvarenga, D. G., Escalda, P. M. F., Costa, A. S. V., & Monreal, M. T. F. D. (2010). Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(2), 194-197. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000200017>

Batista, R. M., Andrade, S. S., & Souza, T. F. M. P. Prevalence of HIV / AIDS cases in the last 10 years in Brazil. *Research, Society and Development*, 10(14), 01-08. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22149>

Brasil. (2009) Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

Brasil. (2012). Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, 12(1), 59-63.

Brasil. (2018). Ministério da Saúde. *SINAN – Sistema de Agravos de Notificação*. Ministério da Saúde, Brasília. <http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/login.jsf>

Carvalho, F. L., Aires, D. L. S., Segunda, Z. F., Azevedo, C. M. P. S., Corrêa, R. G. C. F., Aquino, D. M. C., & Caldas, A. J. M. (2013). Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e coinfeção HIV-Leishmania em um serviço de referência em São Luís, MA, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(5), 1305-1312. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000500015>.

Costa, R. K. E., Holanda, E. C., Andrade, S. M., Nascimento, M. S. V., Soares, L. F., & Oliveira, E. H. (2021). Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: epidemiological profile of cases reported in São Luís-Maranhão, Brazil. *Research, Society and Development*, 10(4), 01-10. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13317>.

Cota, G. F., Sousa, M. R., Demarqui, F. N., & Rabello, A. (2012). The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(5), 01-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001665>.

Couto, F. M., Santos, A. B., Domiciano, L. S., Reis, L. E. S. (2021). Vínculo fatal - Leishmania infantum e HIV: uma revisão sistemática de literatura. *Revista da Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS*, 4(4), 01-13.

Gomes MP, Barbosa D, Gomes AMT, Silva G, Souza FA, & Silva ALB. (2021). A vivência do preconceito após a revelação da soropositividade para HIV. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*, 15(1), 47-56.

Hosmer, D. W., Jovanovic, B., & Lemeshow, S. (1989). Best Subsets Logistic Regression. *Biometrics*, 45(4), 1265-1270. <https://doi.org/10.2307/2531779>

Leite, A. I., & Araújo, L. B. (2013). Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. *Revista de Patologia Tropical*, 42(3), 301-308. <https://doi.org/10.5216/rpt.v42i3.26928>

Leite, N. C., Garcia, J. L., & Gonçalves, I. M. (2021). Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. *Revista de Patologia do Tocantins*, 7(4), 29-33. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2020v7n4p29>

Lindoso, J. A. L., Moreira, C. H. V., Cunha, M. A.; & Queiroz, I. T. (2018). Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*, 10(1), 193-201. <https://doi.org/10.2147/HIV.S143929>

Dembelu, M., & Woseneleh, T. (2021). Prevalence of and Factors Associated with Reoccurrence of Opportunistic Infections Among Adult HIV/AIDS Patients Attending the ART Clinic at Public Health Facilities in Arba Minch Town, Southern Ethiopia. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 13(1), 867-876. <https://doi.org/10.2147/HIV.S328362>

Mazon-Silva, S. L., Oliveira, N. A., Aguiar, A. S., Guimarães, N. S., & Figueiredo, S. M. Consumo alcoólico de homens soropositivos para o HIV. *Health and Biosciences*, 2(1), 05-15. <https://doi.org/10.47456/hb.v2i1.32459>

Monteiro, I. O. P., Leite, E. H. C. A. M., Costa, M. S. S., Souza, L. S., Pinto, E. O., Almeida, G. S., & Cordeiro, P. M. (2021). The Human Immunodeficiency Virus in rural areas: reflections from the perspective of access to health services. *Research, Society and Development*, 10(11), 01-16. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19620>

Nunes BEBR, Leal TC, Paiva JPS, Silva LF, Carmo RF, Machado MF, Araújo MDP, Santos VS, & Souza CDF. (2020). Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001-2015): an ecological study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53(1): e20190262. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0262-2019>

Oliveira, L. C. (2021). *Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos*. [Dissertação de mestrado, Universidade Estadual do Oeste do Paraná]. <http://tede.unioeste.br/handle/tede/5540>

Silva, B. B. L., Alves, A. K. R., Almeida, B. C., Pereira, R. B., Castro, M. R., Santos, V. A. P. P., Fontenele, M. J. A., Silva, L. S., Oliveira, A. C., Nogueira, F. D., Alves, F. R. O., Veras, I. L., Silveira, E. M. Q. F. B., Mello, G. W. S., & Farias, D. R. (2021). Análise dos perfis epidemiológicos da leishmaniose visceral e da coinfeção leishmaniose visceral-HIV no Piauí, 2007 a 2019. *Research, Society and Development*, 10(12), 01-08. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20247>

Sousa-Gomes, M. L., Maia-Elkhoury, A. N. S., Pelissari, D. M.; Lima Júnior, F. E. F., Sena, J. M., Chechinel, M. P. (2011). Coinfeção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 20(4), 519-526. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400011>

Sousa-Gomes, M. L., Romero, G. A. S., & Werneck, G. L. (2017). Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(9), 01-12. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005772>

Souza, E. C., Braga, K. L., Silva, T. K., Silva, M. L. (2020). Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: Análise dos Fatores Relacionados ao Aparecimento da Doença. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 1766-1777. DOI:10.34119/bjhrv3n2-037

Valadares, A. L. R., Pinto-Neto, A. M., Abdo, C., & Melo, V. H. (2010). HIV em mulheres de meia-idade: fatores associados. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56(1), 112-1015. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100025>

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças a que as PVHIV estão mais susceptíveis dentre elas, tuberculose, hanseníase e leishmaniose visceral assumem uma importância nas preocupações das autoridades sanitárias e nas formulações de políticas públicas no Brasil.

Os resultados obtidos no estudo I demonstram que a letalidade por LV é alta, no Brasil, e que ter a infecção por HIV é fator associado ao óbito por LV. Portanto, há necessidade de mudanças nas políticas públicas de saúde no sentido de intensificar o diagnóstico oportuno de HIV em indivíduos com LV. Sugerindo-se a testagem para HIV em todos os indivíduos notificados com LV.

Para evitar perda de casos ativos e iniciar o tratamento para LV, a sugestão é que o diagnóstico da LV seja oportuno e que a notificação dessa doença seja intensificada no nível primário de atenção à saúde do SUS para se tornar mais completa e fidedigna. Atualmente é realizada, principalmente em nível hospitalar e em centros especializados de saúde do SUS.

No estudo II, no qual se buscou avaliar os fatores associados à coinfeção *Leishmania infantum* com HIV, os resultados apontam para a necessidade de melhor acompanhamento, nos serviços de saúde, dos adultos jovens do sexo masculino coinfectados.

Como implicações práticas dos resultados encontrados sugere-se a revisão das medidas de controle da LV, uma vez que não houve diminuição do número de casos nas últimas duas décadas. Nesse sentido, tratar a epidemiologia da doença como saúde única pode contribuir na solução desse problema. Atualmente a prevenção, o controle e o tratamento da LV são centrados na saúde humana. Felizmente a prática de eutanásia em animais foi proibida a partir de 18 de fevereiro de 2022, sendo necessárias práticas de saúde pública que considerem o cão e o gato como animais que vivem em ambiente familiar e que, portanto, precisam ser tratados e não sacrificados como forma de controle do ciclo da *Leishmania infantum*. Medidas de controle da LV já estão sendo realizadas no sentido de prevenir a doença em animais, como é o caso da distribuição de colares impregnados com deltametrina em Unidades de Saúde do SUS para os cães e gatos e o desenvolvimento de

vacinas contra *Leishmania* spp, o que poderá representar um avanço na profilaxia e no controle epidemiológico da doença. As medidas precisam atingir o controle do inseto-vetor e o tratamento deve ser direcionado aos hospedeiros vertebrados e invertebrados. Uma sugestão para complementar as medidas de controle da leishmaniose visceral na perspectiva de saúde única é tornar compulsória a notificação dessa doença em animais no Brasil e em outros países.

Sugere-se o reforço contínuo das ações de controle, profilaxia e tratamento da infecção pelo HIV como medidas de controle da transmissibilidade do vírus HIV. Ressalta-se a importância da instituição da TARV para todos os indivíduos que vivem com HIV, a partir de 2014, que representou um avanço na melhoria da qualidade e expectativa de vida dessas pessoas.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, V. E. *et al.* Relative risk of visceral leishmaniasis in Brazil: a spatial analysis in urban area. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 7, n. 11, p. e2540, nov. 2013.

ASSIS, T. S. M. *et al.* Multi-centric prospective evaluation of rk39 rapid test and direct agglutination test diagnosis of visceral leishmaniasis in Brasil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 2, p. 81-85, mar. 2010.

BARBOSA, I. R. *et al.* Aspectos da Coinfecção Leishmaniose visceral e HIV no Nordeste do Brasil. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 672-687, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: volume 3**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 604 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico - HIV Aids - 2018**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hivaids-2018>. Acesso em: 21 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças tropicais negligenciadas**. Brasília, 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/3/boletim.br/media/pdf/2021/marco/3/boletim\\_especial\\_doencas\\_negligenciadas.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/3/boletim.br/media/pdf/2021/marco/3/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf). Acesso em: 21 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas 30 de janeiro – Dia mundial de combate às Doenças tropicais negligenciadas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. 76 p.

BRASIL. Ministério da Saúde **Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Número Especial**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 85 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde: [recurso eletrônico]**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde: 2016. 773 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV – 2008: Suplemento III - Tratamento e prevenção**. Brasília, 2010. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pub/2016/59204/suplemento\\_consenso\\_adulto\\_01\\_24\\_01\\_2011\\_web\\_pdf\\_13627.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pub/2016/59204/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf). Acesso em: 21 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b. 106 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 78 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaid-2019>. Acesso em: 05 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 007/2017-DDAHV/SVS/MS**. Brasília, 2017a. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-0072017-ddahv-svs-ms>. Acesso em: 08 mai. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose visceral**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde: 2017. 25 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SINAN – Sistema de Agravos de Notificação**. Brasília, 2019. Disponível em: <http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/login.jsf>. Acesso em: 15 maio 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SICLOM – Sistema de Controle Logístico de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/sistemas-de-informacao/sistema-de-controle-logistico-de-medicamentos-siclom>. Acesso em: 09 mar. 2020.

COSTA, C. H. N. *et al.* **Kala-azar is a slow-motion systemic inflammatory response syndrome: lessons from death**. *In: International Congress of Immunology*, 13, Aug. 21-25, Rio de Janeiro, Brazil, 2007.

COSTA, D. L. *et al.* Predicting death from kala-azar: construction, development, and validation of a score set and accompanying software. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, n. 1, p. 728-740, jun. 2016.

COTA, G. *et al.* Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 15, n. 1, p. e0009567, jul. 2021.

COURA-VITAL, W. *et al.* Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 8, n. 12, p. e3374, dec. 2014a.

CUNHA, M. A. da. **Frequência da infecção por Leishmania spp em pacientes com HIV/aids vivendo em área urbana**. 2017. 195 f. Tese de Doutorado (Doenças Infecciosas e Parasitárias). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

DIRO, E. *et al.* Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in East Africa. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 8, n. 6, p. e2869, jun. 2014.

GOMES, M. L. S. **Coinfecção leishmaniose visceral e Aids no Brasil, 2001 a 2010**. 2012. 51 f. Dissertação de Mestrado (Epidemiologia em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

GONÇALES, L. F. R. *et al.* Caracterização epidemiológica e clínica do HIV/Aids: associações com a mortalidade. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 1, p. e5293-e5293, 2021.

GUIMARÃES, M. D. C. *et al.* Comparing HIV Risk-Related Behaviors between 2 RDS National Samples of MSM in Brazil, 2009 and 2016. **Medicine**, v. 97, n. 1, p. S62–S68, may 2018.

HOSMER, D. W.; JOVANOVIC, B.; LEMESHOW, S. Best Subsets Logistic Regression. **Biometrics**, v. 45, n. 4, p. 1265-1270, dec. 1989.

LEAL-LIMA, A. *et al.* Tríade canina na Leishmaniose Visceral: Reservatório-vítima-sentinela. **PUBVET**, v. 15, n. 1, p. 180, jul. 2021.

LEITE, AI.; ARAÚJO, L. B. Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. **Rev. Pat. Tropical**, v. 42, n. 3, p. 301-8, jul./set. 2013.

LEITE, N. C. *et al.* Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. **Rev. Patologia Tocantins**, v. 7, n. 4, nov. 2020.

LINDOSO, J. A. L. *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. **HIV/AIDS – Research Palliative Care**, v. 10, n. 1, p. 193-201, nov. 2018.

LOUREIRO, V. B. *et al.* Evolução da moléstia de Hansen (MH) em onze doentes com HIV+ e AIDS. **Rev. Medicina**, v. 87, n. 1, p. 66-75, fev. 2008.

MALAFAIA G. Coinfecção HIV/Leishmania: um sério problema de saúde pública. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 1, p. 195, dez. 2009.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. **Superintendência de Vigilância Mineiro: Análise Epidemiológica de HIV/aids**. Panorama do ano de 2015. Belo Horizonte: SES-MG, 2016. 96 p.

MINAS GERAIS. Secretaria de Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Boletim Epidemiológico Mineiro: Análise Epidemiológica de HIV/aids**. Panorama do ano de 2017. Belo Horizonte: SES-MG, 2018. 25 p.

MOURA, J. P.; FARIA, M. R. Caracterização e perfil epidemiológico das pessoas que vivem com hiv/aids. **Rev. Enferm. UFPE on line**, v. 11, n. 12, p. 5214-20, dez. 2017.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION – PAHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **HIV/aids**. Geneva, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hivaida>. Acesso em: 16 jan. 2022.

PASTORINO, A. C. *et al.* Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J Pediatr.**, v. 78, n. 2, p.120-27, may 2002.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [online]**, v. 37, n. 4, p. 300-4, dec. 2004.

PINTO NETO, L. F. S. *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 30, n. 1, p. e202058, set. 2021.

RAMOS, J. S. **Análise epidemiológica da imunodeficiência adquirida no município de Oiapoque/AP, no período de 2001 a 2011.** 2014. 59 f. Dissertação de Mestrado (Ciências da Saúde). Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2014.

ROSÁRIO, M. S. *et al.* Doenças tropicais negligenciadas: caracterização dos indivíduos afetados e sua distribuição espacial. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde.* Braz. J. Health Research, v. 19, n. 3, p. 118-27, nov. 2017.

SANTOS, V. S. *et al.* **Co-infecção Leishmaniose visceral e HIV em área endêmica do Nordeste do Brasil.** *In:* 54 Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Olinda: Universidade Federal de Alagoas, 2018.

SILVA, R. A. *et al.* Analysis of HIV/Aids notifications in a municipality of national health between 2007 and 2017: gender, age, race, schooling, neighborhood of origin, notifying units and treatment units. **DST J. Bras. Doenças Sex. Transm.**, v. 31, n. 4, p. 118-22, dec. 2019.

SOUSA-GOMES, M. L. *et al.* Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 20, n. 4, p. 519-26, out./dez. 2011.

SOUSA-GOMES, M. L., ROMERO, G. A. S.; WERNECK, G. L. Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. e0005772, dec. 2017.

SOUZA, A. F. *et al.* **Avaliação das práticas preventivas de saúde para redução da transmissão vertical do HIV em gestantes no Brasil.** Projeto Aplicado (Biomedicina). Centro Universitário São Judas Tadeu, Santos, 2021.

SOUZA, E. C. *et al.* Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: Análise dos Fatores Relacionados ao Aparecimento da Doença. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1766-1777, mar. 2020.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS – UNAIDS. **Report on the global Aids Epidemic.** Geneva: WHO, 2013. 32 p.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS – UNAIDS. **UNAIDS data 2019**. Geneva, 2019b. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>. Acesso em: 05 abr. 2020.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. **Global AIDS update: Fact sheet**. Geneva, 2019. Disponível em: [https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2019\\_UNAIDS\\_WAD2019\\_FactSheet.pdf](https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2019_UNAIDS_WAD2019_FactSheet.pdf)[https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2019\\_UNAIDS\\_WAD2019\\_FactSheet.pdf](https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2019/11/2019_UNAIDS_WAD2019_FactSheet.pdf). Acesso em: 15 jan. 2022.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. **Confronting Inequalities: Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS**. Geneva: United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS, 2021. 386 p.

UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS - UNAIDS. **2020 Global AIDS Update — Seizing the moment — Tackling entrenched inequalities to end epidemics**. Geneva: United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS, 2020. 384 p.

VALVERDE, R. **Doenças Negligenciadas**. Agência Fiocruz de Notícias. Fiocruz, Ministério da Saúde, 2013.

VIEIRA, V. P. C.; FIGUEIREDO, N. M. Leishmaniose Visceral Canina: Breve revisão e relatos de casos. **Vet. Zootec**. V. 28, n. 1, p. 01-12, jun. 2021.

WERNECK, G. L. *et al.* Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. **Infection**, v. 31, n. 3, p. 174-77, jun. 2003.

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 4, p. 644-45, abr. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Leishmaniasis**. Geneva, 2020. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 31 mar. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Leishmaniasis**. Geneva, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 31 mar. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Leishmaniasis**. Geneva, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 08 mar. 2022.

XAVIER, M. B. **Estudo Clínico-Epidemiológico da coinfeção HIV/Hanseníase em populações de alta endemicidade para Hanseníase na Amazônia**. Brasília, 2008. Disponível em: <https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/projetoPesquisa/viewProjetoPesquisa.jsf?popup=true&idProjeto=311357>. Acesso em: 05 abr. 2020.

## 8 APÊNDICE

### Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em um centro de referência, Belo Horizonte

**Pesquisador:** Maria das Graças Braga Ceccato

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31192914.3.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Minas Gerais

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 769.085

**Data da Relatoria:** 29/08/2014

##### Apresentação do Projeto:

A infecção pelo HIV atinge 34 milhões de pessoas no mundo, sendo considerado um desafio à saúde pública pelos danos que causa à saúde, dentre eles, a ocorrência de infecções oportunistas (UNAIDS 2012). As coinfeções aumentam a morbidade e mortalidade das pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA), como por exemplo: tuberculose (TB), leishmaniose visceral (LV), hanseníase, hepatite C, sífilis entre outras. A TB é a maior causa de morte entre PVHA, sendo a taxa de óbito na coinfeção de 20%. As coinfeções HIV/hanseníase e HIV/LV têm sido pouco estudadas no Brasil e no mundo, apesar de serem consideradas problemas de saúde pública. Esse estudo será analítico do tipo coorte concorrente, a ser realizado no Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) em Belo Horizonte. O projeto avaliará a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral. Espera-se com este estudo, identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral, no intuito de propor intervenções para aumentar adesão, reduzir o abandono e promover acura das coinfeções.

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:** Avaliar a efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral em um Centro de Referência, Belo

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 769.085

Horizonte.

Objetivos Secundários:

1 Descrever a prevalência das coinfeções em PVHA em tratamento; 2 Avaliar as características sócio demográficas, econômicas, comportamentais, clínicas, laboratoriais, psicossociais e qualidade de vida em relação às coinfeções; 3 Descrever as características relacionadas ao tratamento farmacológico, profissionais de saúde e ao serviço de saúde; 4 Avaliar o nível de compreensão em relação ao tratamento antirretroviral; 5 Descrever a frequência das reações adversas aos medicamentos no tratamento das coinfeções; 6 Validar um questionário de avaliação de dificuldades (escala ADARV) e facilidades (escala AFARV) relacionadas ao uso de antirretrovirais; 7 Avaliar a não adesão ao tratamento antirretroviral; 8 Mensurar a complexidade da farmacoterapia; 9 Avaliar os fatores independentemente associados com a efetividade do tratamento.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os riscos às pessoas participantes estão relacionados aos possíveis desconforto ou constrangimento durante a entrevista. Os participantes do estudo terão seus dados garantidos sob sigilo na informação dos dados e privacidade pela equipe de pesquisadores.

**Benefícios:** •Conhecer a prevalência das principais coinfeções HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/LV no Hospital Eduardo de Menezes que poderá impactar na gestão pública; •Conhecer a qualidade e estilo de vida das PVHIV coinfectadas; •Identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral nas coinfeções; •Propor intervenções para aumentar adesão a TARV; .Implantação de indicadores de qualidade da gestão clínica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo possibilitará identificar os fatores associados com a efetividade da terapia antirretroviral em coinfectados e propor intervenções para o planejamento e organização dos serviços de saúde no sentido de promover o uso racional de medicamento, reduções de custos no âmbito da saúde, proporcionar cuidados a saúde mais eficientes e promover melhores resultados em longo prazo para estes pacientes.

Foi apresentada a carta de anuência da FHEMIG.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Projeto de Pesquisa Plataforma Brasil, projeto de pesquisa original, folha de rosto (preenchida e assinada pela coordenadora da pesquisa e pelo diretor cujo carimbo não especifica Unidade), arquivo único com TCLE, TCLE para pais/responsáveis, TALE-Termo de Assentimento para

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 769.085

menores de 18 anos, parecer consubstanciado com aprovação da Assembleia do Departamento de Farmácia Social, carta de anuência da FHEMIG.

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa. O projeto deverá passar ainda pela Gerência de Pesquisa da FHEMIG e pelo CEP do Hospital Eduardo de Menezes.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em um centro de referência, Belo Horizonte" da Pesquisadora Profa. Dra. Maria das Graças Braga Ceccato.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 28 de Agosto de 2014

---

Assinado por:  
Telma Campos Medeiros Lorentz  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

## 9 ANEXOS

## Anexo I - Ficha de notificação de Leishmaniose Visceral - SINAN

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 freqüentes na região.	
Dados Gerais	<b>1</b> Tipo de Notificação <span style="float:right">2 - Individual</span>
	<b>2</b> Agravado/doença <b>LEISHMANIOSE VISCERAL</b> <span style="float:right">Código (CID10) <b>3</b> Data da Notificação</span> <span style="float:right">B 5 5.0</span>
	<b>4</b> UF <b>5</b> Município de Notificação <span style="float:right">Código (IBGE)</span>
	<b>6</b> Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora) <span style="float:right">Código</span> <b>7</b> Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	<b>8</b> Nome do Paciente <span style="float:right">9 Data de Nascimento         </span>
	<b>10</b> (ou) Idade <small>1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano</small> <b>11</b> Sexo <small>M - Masculino F - Feminino I - Ignorado</small> <b>12</b> Gestante <small>1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado</small> <b>13</b> Raça/Cor <small>1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado</small>
	<b>14</b> Escolaridade <small>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 a 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</small>
	<b>15</b> Número do Cartão SUS <b>16</b> Nome da mãe
Dados de Residência	<b>17</b> UF <b>18</b> Município de Residência <span style="float:right">Código (IBGE)</span> <b>19</b> Distrito
	<b>20</b> Bairro <b>21</b> Logradouro (rua, avenida,...) <span style="float:right">Código</span>
	<b>22</b> Número <b>23</b> Complemento (apto., casa, ...) <b>24</b> Geo campo 1
	<b>25</b> Geo campo 2 <b>26</b> Ponto de Referência <b>27</b> CEP
	<b>28</b> (DDD) Telefone <b>29</b> Zona <small>1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado</small> <b>30</b> País (se residente fora do Brasil)
	<b>Dados Complementares do Caso</b>
Antec. Epidem.	<b>31</b> Data da Investigação <b>32</b> Ocupação
	<b>33</b> Manifestações Clínicas (sinais e sintomas) <small>1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</small> <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Emagrecimento <input type="checkbox"/> Aumento do Baço <input type="checkbox"/> Aumento do Fígado <input type="checkbox"/> Fraqueza <input type="checkbox"/> Tosse e/ou diarreia <input type="checkbox"/> Quadro infeccioso <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Edema <input type="checkbox"/> Palidez <input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos <input type="checkbox"/> Outros _____
Dados Clínicos	<b>34</b> Co - infecção HIV <span style="float:right">1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado</span>
Dados Labor. /Class. do caso	<b>35</b> Diagnóstico Parasitológico <input type="checkbox"/> <b>36</b> Diagnóstico Imunológico <input type="checkbox"/> IFI <input type="checkbox"/> Outro <small>1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado</small> <small>1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado</small>
	<b>37</b> Tipo de Entrada <input type="checkbox"/> <small>1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3-Transferência 9- Ignorado</small>
Tratamento	<b>38</b> Data do Início do Tratamento <b>39</b> Droga Inicial Administrada <small>1 - Antimonial Pentavalente 3 - Pentamidina 5 - Outras 2 - Anfotericina b 4 - Anfotericina b lipossomal 6 - Não Utilizada</small>
	<b>40</b> Peso <input type="checkbox"/> Kg <b>41</b> Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb <sup>+5</sup> <input type="checkbox"/> <b>42</b> N° Total de Ampolas Prescritas <input type="checkbox"/> <small>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</small> Ampolas
	<b>43</b> Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial <input type="checkbox"/> <small>1 - Anfotericina b 2 - Anfotericina b lipossomal 3 - Outras 4 - Não se Aplica</small>



## Anexo II - Dicionário de variáveis

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
GT-SINAN

### SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO DICIONÁRIO DE DADOS – SINAN NET – VERSÃO 5.0

Nº de notificação e campos que correspondem aos campos de 1 a 30 dos blocos “Dados Gerais”, “Notificação Individual” e “Dados de residência” correspondem aos mesmos campos da ficha de notificação (ver dicionário de dados da ficha de notificação), **exceto a data de diagnóstico**.

**CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO** é aquele cuja ausência de dado impossibilita a inclusão da notificação ou da investigação no Sinan.  
**CAMPO ESSENCIAL** é aquele que, apesar de não ser obrigatório, registra dado necessário à investigação do caso ou ao cálculo de indicador epidemiológico ou operacional.

## NOTIFICAÇÃO INDIVIDUAL

Nome do Campo	Campo	Tipo	Categoria	Descrição	Características	DBF
<b>Nº da Notificação</b>	nu_notificacao	varchar2(7)		Número da Notificação	<b>Campo Chave</b> para identificação do registro no sistema	NU_NOTIFIC
<b>1. Tipo de Notificação</b>	tp_notificacao	varchar2(1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Negativa</li> <li>– Individual</li> <li>– Surto</li> <li>– Agregado</li> </ul>	Identifica o tipo da notificação	<b>Campo Obrigatório</b>	TP_NOT
<b>2. Agravos</b>	co_cid	varchar2(4)	Tabela de agravos do sistema com códigos (classificação internacional de doenças – CID 10) e nomes dos agravos classificados como notificação	Nome e código do agravo notificado segundo CID-10 (Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português)	<b>Campo Chave</b> Preenchendo o código, a descrição é preenchida	ID_AGRAVO

			compulsória (nacional, estadual ou municipal) e as síndromes (febre hemorragia aguda; respiratória aguda; diarreia aguda; sanguinolenta;		automaticamente, e vice-versa;  Ao exportar, é retirado o ponto	
--	--	--	--	--	---	--

			nerológica aguda; insuficiência renal aguda; outras síndromes			
<b>Suspeita do Agravado</b>	tp_suspeita	varchar2(1)	a) Doenças Exantemáticas – Sarampo – Rubéola  b) Meningite 1 – Doenças Meningocócicas 2 – Outras Meningites  c) AIDS (banco genérico) - Criança (<13) - Adulto (≥ 13 anos)  AIDS (banco DBF) C- Criança (<13) A- Adulto (≥ 13 anos)	Especifica a suspeição do agravo (Sarampo, Rubéola, Doenças Meningocócicas, Outras Meningites) e identifica se notificação é de AIDS adulto ou criança.	<b>Campo Obrigatório</b>  Campo específico para doenças exantemáticas, meningite e AIDS	CS_SUSPEIT
<b>3. Data da Notificação</b>	dt_notificacao	date	dd/mm/aaaa	Data de preenchimento da ficha de notificação.	<b>Campo Chave</b>	DT_NOTIFIC
<b>Semana epidemiológica da notificação (campo interno)</b>	ds_semana_notificacao	varchar2(6)	Semanas do calendário epidemiológico padronizado.	Semana epidemiológica que o caso foi notificado.	Preenchida automaticamente, a partir da data de notificação (AAAASS)	SEM_NOT
<b>(campo interno)</b>	varchar(4)	varchar(4)		Ano da notificação	Variável interna preenchida pelo sistema a partir da data de notificação	NU_ANO

<b>4. UF de Notificação</b>	co_uf_notificacao	varchar2(2)	Tabela com Códigos e siglas padronizados pelo IBGE	Sigla da Unidade Federativa onde está localizada a unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação. A sigla é uma variável que está associada ao código na tabela.	<b>Campo Obrigatório</b>	SG_UF_NOT
<b>5. Município de Notificação</b>	co_municipio_notificacao	varchar2(6)	Tabela com Código e nome dos municípios do cadastro do IBGE (tabela municipi.dbf)	Código do município onde está localizada a unidade de saúde (ou outra fonte notificadora)	<b>Campo Chave</b> Preenchendo o código, a	ID_MUNICIP

				que realizou a notificação. O nome está associado ao código na tabela de municípios.	descrição é preenchida automaticamente, e vice-versa	
<b>(campo interno)</b>	varchar2(4)	varchar2(4)	Campo com código da regional de saúde da tabela de município do sistema	Regional de saúde onde está localizado o município da unidade de saúde ou outra fonte notificadora	Sistema relaciona o campo município de notificação com o campo regional da tabela de municípios	ID_REGIONA
<b>6. Unidade de saúde ou outra fonte notificadora</b>	co_unidade_notificacao	number (8,0)	Códigos e nomes da tabela do cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES)	Nome completo e código da unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou o atendimento e notificação do caso	<b>Campo Obrigatório</b> Preenchendo o código, a descrição é preenchida automaticamente, e vice-versa;	ID_UNIDADE
<b>7. Data dos primeiros sintomas Diagnóstico</b>	dt_diagnostico_sintoma	date	dd/mm/aaaa	Data dos primeiros sintomas do caso de agravo agudo.  Data do diagnóstico do caso de agravo crônico e DRTs  Data do acidente nos acidentes da saúde do trabalhador	<b>Campo Obrigatório</b>  Data menor ou igual (<=) a Data de Notificação  A partir desta data é preenchido o campo semana epidemiológica dos primeiros sintomas nos agravos agudos.	DT_SIN_PRI

<b>Semana epidemiológica a dos primeiros sintomas/ diagnósticos. (campo interno)</b>	ds_semana_sintoma	varchar2(6)	Semanas do calendário epidemiológico padronizado.	Semana epidemiológica dos números sintomas.	Preenchida automaticamente, a partir da data de primeiros sintomas data do diagnóstico. (AAAASS)	SEM_PRI
<b>8. Nome do Paciente</b>	no_nome_paciente	varchar2(70)		Nome completo do paciente (sem abreviações)	<b>Campo Obrigatório</b>	NM_PACIENT
<b>9. Data de nascimento</b>	dt_nascimento	date	dd/mm/aaaa	Data de nascimento do paciente	<b>Campo Obrigatório</b> Caso a idade não seja preenchida  Uma vez preenchido é calculado automaticamente a idade	DT_NASC
<b>10. Idade</b>	nu_idade	number(4)	A composição da variável obedece o seguinte critério: 1º	quando não há data de nascimento a idade deve ser	<b>Campo Obrigatório</b>	NU_IDADE_N

			<p>dígito:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hora</li> <li>2. Dia</li> <li>3. Mês</li> <li>4. Ano</li> </ol> <p>Ex: 3009 – nove meses, 4018 – dezoito anos</p>	<p>digitada segundo informação fornecida pelo paciente como aquela referida por ocasião da data dos primeiros sintomas ou na falta desse dado é registrada a idade aparente.</p>	<p>Caso a data de nascimento não esteja preenchida</p> <p>Preenchido automaticamente se Data de nascimento for preenchida</p> <p>Calculada entre Data de nascimento e Data de Primeiros Sintomas/Diagnóstico;</p> <p>Campo composto pela unidade de medida de tempo e número da idade.</p> <p>Se campo &lt; 4007 (7 anos), campo escolaridade é preenchido com 10- Não se aplica.</p> <p>Para Rubéola congênita, idade máxima é 2 anos;</p> <p>Para Sífilis Congênita e AIDS Criança, idade máxima é 12 anos;</p>	
<b>11. Sexo</b>	tpsexo	varchar2(1)	<p>M- Masculino F- Feminino I- Ignorado</p>	Sexo do paciente	<p><b>Campo Obrigatório</b></p> <p>Se Sexo = Masculino, desabilitar o campo Gestante;</p>	CS_SEXO

12. Gestante	tp_gestante	varchar2(1)	<p>Gestante</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1º Trimestre</li> <li>2. 2º Trimestre</li> <li>3. 3º Trimestre</li> <li>4. Idade gestacional ignorada</li> <li>5. Não</li> <li>6. Não se aplica</li> <li>9. Ignorado</li> </ol>	Idade gestacional da paciente.	<p><b>Campo Obrigatório</b> se sexo = F</p> <p>Se sexo= Feminino e idade menor ou igual a 10 anos, o campo é preenchido automaticamente com a categoria 6 = Não se aplica</p> <p>Se Sexo=Masculino o campo é preenchido automaticamente</p>	CS_GESTANT
					<p>com 6 Não se Aplica;</p> <p>As notificações dos agravos Tétano Neonatal, Síndrome da Rubéola Congênita, HIV/Crianças Expostas não habilita o campo Gestante;</p>	
13. Raça/Cor	tp_raca_cor	varchar2(1)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- branca</li> <li>2- preta</li> <li>3- amarela</li> <li>4- parda</li> <li>5- indígena</li> <li>9 Ignorado</li> </ol>	<p>Considera-se cor ou raça declarada pela pessoa.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. branca</li> <li>2. preta</li> <li>3. amarela (pessoa que se declarou de raça amarela)</li> <li>4. parda (pessoa que se declarou mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de preto com pessoa de outra cor ou raça)</li> <li>5. indígena (pessoa que se declarou indígena ou índia)</li> </ol>	<b>Campo Essencial</b>	CS_RACA

<b>14. Escolaridade</b>	tp_escolaridade	varchar2(2)	<b>43</b> Analfabeto 1. 1ª a 4ª série incompleta do EF 2. 4ª série completa do EF (antigo 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	Série e grau que a pessoa está frequentando ou frequentou considerando a última série concluída com aprovação ou grau de instrução do paciente por ocasião da notificação.	<b>Campo Essencial</b>  Preenchido automaticamente com a Categoria 10-não se aplica é quando idade menor a 7 anos de idade.  - Quando caso notificado > 7 anos, campo não pode ser preenchido com categoria 10 não se aplica.  - As notificações dos agravos Tétano Neonatal, Síndrome da Rubéola Congênita, não habilita o campo Escolaridade do caso.	CS_ESCOL_N
-------------------------	-----------------	-------------	---	--	---	------------

<b>15. Nº. Cartão SUS</b>	nu_cartao_sus	varchar2(15)		Número do cartão do Sistema Único de Saúde (SUS) do paciente		ID_CNS_SUS
<b>16. Nome da mãe</b>	no_nome_mae	varchar2(60)		Nome completo da mãe do paciente (sem abreviações)	<b>Campo Essencial</b>	NM_MAE_PAC

17. UF	co_uf_residencia	varchar2(2)	Tabela com Códigos e siglas padronizados pelo IBGE (tabela municipi.dbf)	Sigla da Unidade Federada de residência do paciente por ocasião da notificação. A sigla é uma variável que está associada ao código na tabela.	<p><b>Campo Obrigatório</b> se residente no Brasil.</p> <p>Ao digitar sigla da UF, o campo País é preenchido automaticamente com "Brasil".</p> <p>Se nenhuma UF for selecionada, o sistema pula automaticamente para seleção de outro país que não o Brasil.</p>	SG_UF
				Sigla da Unidade Federativa onde está localizada a unidade de saúde (ou outra fonte notificadora) que realizou a notificação. A sigla é uma variável que está associada ao código na tabela.		
18. Município de residência	co_municipio_residencia	varchar2(6)	Tabela com Códigos e nomes padronizados pelo IBGE	Código do município de residência do caso notificado. O nome está associado ao código na tabela de municípios.	<p><b>Campo Obrigatório</b> quando UF é digitada.</p> <p>São exibidos somente os Municípios pertencentes à UF selecionada no campo anterior.</p> <p>Permite digitação do nome do município ou do código IBGE.</p> <p>Quando digitado o nome, o código é preenchido automaticamente e vice-versa.</p>	ID_MN_RESI

<b>(campo interno)</b>		varchar2(4)	Campo com código da regional de saúde da tabela de município do sistema	Regional de saúde onde está localizado o município de residência do paciente por ocasião da notificação	Sistema relaciona o campo município de notificação com o campo regional da tabela de municípios	ID_RG_RESI
<b>19. Distrito</b>	co_distrito_residencia	varchar(9)	Códigos e nomes padronizados	Nome e respectivo código do	<b>Campo Essencial</b>	ID_DISTRIT

	ncia		segundo Tabela disponibilizada pelo sistema para cadastramento pelo gestor municipal do Sinan	distrito de residência do paciente por ocasião da notificação.	Filtra apenas os distritos pertencentes ao Município selecionado no campo anterior.  Retirada observação.	
<b>20. Bairro</b>	co_bairro_residencia	number(8)	Códigos seqüenciais da tabela de localidade	Código do bairro de residência do paciente por ocasião da notificação. Serão exibidos apenas os Bairros pertencentes ao Município selecionado no campo anterior.	<b>Campo Essencial</b>  Se existir bairro cadastrado será gravado o código do bairro no banco.	ID_BAIRRO
<b>20. Nome do Bairro</b>	no_bairro_residencia	varchar2(60)		Nome do bairro de residência	Se o bairro não estiver cadastrado na tabela municipal do Sinan será gravado o nome digitado no campo Bairro e não será gravado nenhum código.	NM_BAIRRO

21. <b>Logradouro (rua, avenida...)</b>	co_logradouro_residencia	number(8)	Tipo e nome do logradouro digitado na entrada de dados ou, se disponível selecionado em tabela de logradouros do município (código e descrição)	Identificação do tipo (avenida, rua, travessa, etc.) título e nome do logradouro Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	<b>Campo Essencial</b>  Se o logradouro for de município diferente do município de residência, será gravado o nome digitado no campo e não será gravado nenhum código.	ID_LOGRADO
	varchar2(60)	varchar2(60)	Descrição digitada quando não há tabela no sistema.	Identificação do tipo (avenida, rua, travessa, etc.) título e nome do logradouro Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação (av., rua, etc.).	<b>Campo Essencial</b>  Esse campo será digitado quando não houver Logradouro	NM_LOGRADO
22. <b>Número do logradouro</b>	nu_residencia	varchar2(6)		Nº. do logradouro (nº. da casa ou do edifício) Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	<b>Campo Essencial</b>	NU_NUMERO
23. <b>Complemento do logradouro</b>	ds_complemento_residencia	varchar2(30)		Complemento do logradouro (ex. Bloco D, apto. casa, etc.) Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	<b>Campo Essencial</b>	NM_COMPLEMENTO
24. <b>Geo campo 1</b>	co_geo_campo_1	number(8)	Selecionado em tabela de localidade (código e descrição) Tabela com Códigos e nomes padronizados segundo Tabela disponibilizada pelo sistema para importação pelo gestor municipal do Sinan de tabela georeferenciada	Campo para GeoReferenciamento		ID_GEO1

<b>25. Geo campo 2</b>	co_geo_campo_2	number(8)	Selecionado em tabela de localidade (código e descrição)  Tabela com Códigos e nomes padronizados segundo Tabela disponibilizada pelo sistema para importação pelo gestor municipal do Sinan de tabela georeferenciada	Campo para GeoReferenciamento		ID_GEO2
<b>26. Ponto de referencia</b>	ds_referencia_residencia	varchar2(70)		Ponto de referência para facilitar a localização da residência do paciente	<b>Campo Essencial</b>	NM_REFEREN
<b>27. CEP de residência</b>	nu_cep_residencia	varchar2(8)		CEP de residência do paciente.	<b>Campo Essencial</b>	NU_CEP
<b>28. (DDD)</b>	nu_ddd_residencia	varchar2(2)		Código de residência do paciente	<b>Campo Essencial</b>	NU_DDD_TEL
<b>28. Telefone</b>	nu_telefone_residencia	varchar2(9)		Telefone de residência do paciente	<b>Campo Essencial</b>	NU_TELEFON
<b>29. Zona</b>	tp_zona_residencia	varchar2(1)	1. urbana 2. rural 3. periurbana 9. ignorado	Zona de residência do paciente por ocasião da notificação	<b>Campo Essencial</b>	CS_ZONA
<b>30. País (se residente fora do Brasil)</b>	co_pais_residencia	varchar(4)	Tabela com código e descrição de países.	País onde residia o paciente por ocasião da notificação	<b>Campo Obrigatório</b>  Se UF for digitada este campo é preenchido automaticamente com "Brasil".	ID_PAIS

<b>Não Listar/ Não Contar</b>	tp_duplicidade	varchar2(1)	0 ou branco – Não identificado 1 – Não é duplicidade (não listar) 2 – Duplicidade (não contar)	Identifica duplicidade	<p>Categorias de 1 e 2 atribuídas pelo usuário do sistema na rotina de duplicidade para identificar duplicidades que não devem ser listadas no relatório de duplicidade ou não devem ser computadas na incidência do agravo.</p> <p>Quando o registro estava marcado para <i>não listar</i> e retornou para a rotina de duplicidade, é atribuída a categoria 0.</p>	NDUPLIC_N
<b>Vinculação</b>	st_vincula	varchar2(1)	0 ou branco – Não Vinculado 1 – Vinculado	Indica se a notificação foi vinculada	Categoria 1 atribuída pelo sistema após vinculação de notificações de hanseníase ou tuberculose.	IN_VINCULA

**DADOS DA INVESTIGAÇÃO PARA AGRAVOS: “NOTIFICAÇÃO / CONCLUSÃO”**

Obs: para os agravos que possuem investigação, seguir o dicionário específico do agravo.

<b>31-Data da investigação</b>	dt_investigacao	date	dd/mm/aaaa	data de início da investigação do caso.	<b>Campo Obrigatório</b> Data => data da notificação	DT_INVEST
<b>32-Classificação final</b>	tp_classificacao_final	varchar2(2)	Anexo I	Classificação final do caso após investigação.	<b>Campo Obrigatório</b> quando o campo data de encerramento estiver preenchido.	CLASSI_FIN
<b>33-Critério confirmação</b>	tp_criterio_confirmação	varchar2(2)	Anexo I	Critério utilizado para confirmação ou descarte do caso notificado.	<b>Campo Essencial</b>	CRITERIO
<b>34-O caso é</b>	Tp_autoctone_re	Varchar2(1)	1 – Sim	Indica se o caso é autóctone	<b>Campo Obrigatório</b> se campo	TPAUTOCTO

<p><b>Autóctone de residência?</b></p>	<p>de residência</p>		<p>2 – Não 3 – Indeterminado</p>	<p>do município de residência.</p>	<p>classificação final=1(confirmado)</p> <p>Se o campo for preenchido com 1 (sim), o sistema preenche automaticamente os campos de autoctonia (UF, País e Município provável da fonte de infecção) com os valores registrados nos campos da notificação e habilita para o usuário preencher os campos distrito e bairro (se país de residência não for Brasil, a UF e município de infecção podem ficar em branco).</p> <p>Se o campo for preenchido com 2 (Não), o sistema habilita para o usuário preencher todos os campos de autoctonia (UF, País e Município, distrito e bairro provável da fonte de infecção).</p> <p>Se o campo for preenchido com 3 (Indeterminado), pular os campos de autoctonia (UF, País, Município, Distrito e Bairro provável da fonte de infecção).</p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Quando a classificação final</p>	
--	----------------------	--	--------------------------------------	------------------------------------	--	--

					for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados  Retirada observação.	
<b>35-UF (provável da fonte de infecção)</b>	co_uf_infeccao	varchar2(2)	Tabela com siglas e código padronizados pelo IBGE	Sigla da unidade federada onde o paciente foi provavelmente infectado.	<b>Campo Obrigatório</b> se país de infecção= Brasil e se campo classificação final=1(confirmado)  Se o campo (O caso é autóctone	COUFINF
					do município de residência) for = 1 (sim), o sistema preenche automaticamente com a UF de residência do caso, se o país de residência for Brasil.  Campo habilitado se classificação final= 1 ou null..  Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados  Retirada observação.	

<p><b>36-País (provável da fonte de infecção)</b></p>	<p>co_pais_infeccao</p>	<p>varchar(4)</p>	<p>Tabela com código e descrição de países.</p>	<p>País onde o paciente foi provavelmente infectado.</p>	<p><b>Campo Obrigatório</b> se campo classificação final=1(confirmado)</p> <p>Se o campo (O caso é autóctone do município de residência) for = 1 (sim), preencher automaticamente com o País de residência do caso.</p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados</p> <p>Retirada observação.</p>	<p>COPAISINF</p>
<p><b>37-Município (provável da fonte de infecção)</b></p>	<p>co_municipio_infeccao</p>	<p>varchar2(6)</p>	<p>Tabela com Códigos e nomes padronizados pelo IBGE</p>	<p>Código do município onde o paciente foi provavelmente infectado. O nome está associado ao código na tabela de municípios.</p>	<p><b>Campo Obrigatório</b> se país de infecção = Brasil e se campo classificaçãofinal=1(confirmado)</p> <p>Se o campo (O caso é autóctone do município de residência do caso) for = 1 (sim), o sistema preenche automaticamente com o Município de residência do</p>	<p>COMUNINF</p>

					<p>caso.</p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados</p> <p>Retirada observação.</p>	
<b>38-Distrito (provável de infecção)</b>	co_distrito_infeccao	varchar2(4)	<p>Tabela com Códigos e nomes padronizados segundo Tabela disponibilizada pelo sistema para cadastramento pelo gestor municipal do Sinan.</p>	Código do Distrito provável de Infecção do caso. O nome está associado ao código em tabela	<p><b>Campo Essencial</b></p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados</p> <p>Retirada observação.</p>	CODISINF

<b>39-Bairro (provável de infecção)</b>	co_bairro_infeccao	number(8)	Tabela Códigos e nomes padronizados segundo Tabela disponibilizada pelo sistema para cadastramento pelo Gestor municipal do Sinan	Código do bairro provável de Infecção do caso	<b>Campo Essencial</b>  Se o bairro não estiver na tabela de distrito provável de infecção do município, gravado o nome digitado no campo Bairro e não gravado nenhum código.  Campo habilitado se a classificação final= 1 ou <i>null</i> .  Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.  Retirada observação.	CO_BAINFC
<b>39-Nome do bairro</b>	no_bairro_infec	varchar2(60)		Nome do bairro provável de	Se o bairro não estiver	NOBAIINF

	ao				infecção do caso.	<p>cadastrado na tabela municipal do Sinan será gravado o nome digitado no campo Bairro e não será gravado nenhum código.</p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados</p> <p>Retirada observação.</p>	
<b>40-Doença relacionada trabalho</b>	ao	st_doenca_trabalho	varchar2(1)	1 – Sim 2 – Não 9 – Ignorado	Indica se a doença esta ou não relacionada ao trabalho	<p><b>Campo Essencial</b></p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Quando a classificação final for preenchida com 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p> <p>Retirada observação.</p>	DOENCA_TRA
<b>41-Evolução caso</b>	do	tp_evolucao_caso	varchar2(1)	Anexo I	Evolução do caso	<p><b>Campo Essencial</b></p> <p>Campo habilitado se Classificação final=1, 2 ou <i>null</i>.</p> <p>Não permite a opção óbito pelo agravo notificado se classificação final= 2 ou <i>null</i>.</p>	EVOLUCAO

<b>42-Data de óbito</b>	dt_obito	Date	Dd/mm/aaaa	Data de óbito	Campo> = data dos primeiros sintomas.  <b>Campo habilitado se campo evolução= 2 ou 3.</b>  Retirada observação.	DT_OBITO
<b>43-Data de encerramento</b>	dt_encerramento	date	Dd/mm/aaaa	Data do encerramento		
					<b>Campo Obrigatório</b> se a classificação final estiver preenchida.  Campo> = data da investigação.	DT_ENCERRA

#### CAMPOS INTERNOS DE ROTINA DO SISTEMA

<b>Chave fonética</b>	ds_chave_fonetic a	varchar2(70)		Primeiro e último nomes do paciente concatenados.		FONETICA_N
<b>Descrição do soundex</b>	ds_soundex	varchar2(70)		Nome do paciente criptografado através do método Soundex	Esse código criptografa o nome do paciente, de acordo com o código soundex	SOUNDEX
<b>Data de digitação</b>	dt_digitacao	date	Dd/mm/aaaa	Data de Digitação da primeira inclusão da notificação no sistema.	Preenchida automaticamente na digitação da ficha. Não é atualizada se houver alterações de dados na notificação	DT_DIGITA
<b>Data de transferência da unidade de saúde</b>	dt_transf_us	date	Dd/mm/aaaa	Data de Transferência do registro da Unidade de Saúde para do nível superior do sistema.	Preenchida quando a unidade de saúde realizar a transferência	DT_TRANSUS
<b>Data de transferência do distrito municipal</b>	dt_transf_dm	date	Dd/mm/aaaa	Data de Transferência do registro do Distrito Municipal para do nível superior do sistema.	Preenchida quando o distrito realizar a transferência	DT_TRANSDM

<b>Data de transferência da secretaria municipal de saúde</b>	dt_transf_sm	date	Dd/mm/aaaa	Data de Transferência do registro da secretaria municipal para do nível superior do sistema.	Preenchida quando a secretaria municipal de saúde realizar a transferência	DT_TRANSSM
<b>Data de transferência da regional municipal</b>	dt_transf_rm	date	Dd/mm/aaaa	Data de Transferência do registro da Regional Municipal para do nível superior do sistema.	Preenchida quando a regional municipal realizar a transferência	DT_TRANSRM
<b>Data de transferência da regional de saúde</b>	dt_transf_rs	date	Dd/mm/aaaa	Data de Transferência do registro da Regional de Saúde para do nível superior do sistema.	Preenchida quando a regional de saúde realizar a transferência	DT_TRANSRS
<b>Data de transferência da secretaria estadual de saúde</b>	dt_transf_se	date	Dd/mm/aaaa	Data de Transferência do registro da Secretaria Estadual para do nível superior do sistema.	Preenchida quando a secretaria estadual de saúde realizar a transferência	DT_TRANSSE
<b>Número do lote vertical</b>	nu_lote_vertical	varchar2(7)	Descrever aqui a estrutura da composição do número do lote.	Identifica o Lote da transferência da notificação um nível do sistema para outro (transferência vertical)	Preenchida quando realizada transferência vertical	NU_LOTE_V
<b>Número do lote horizontal</b>	nu_lote_horizontal	varchar2(7)	Descrever aqui a estrutura da composição do número do lote.	Identifica do Lote da transferência de registros dentro de um mesmo nível do sistema (transferência Horizontal)	Preenchida quando realizada transferência horizontal	NU_LOTE_H
<b>Fluxo de retorno</b>	tp_fluxo_retorno	varchar2(1)	0 - Não 1 - habilitado para envio. 2 - enviado	Identifica se o registro está habilitado ou foi enviado pelo fluxo de retorno para o município de residência	Categoria 1 atribuída manualmente ou automaticamente Pelo sistema categoria 2 atribuída exclusivamente pelo sistema.	CS_FLXRET

<b>Recebida por fluxo de retorno (campo interno)</b>	tp_fluxo_retorno	varchar2(1)	Colocar a estrutura do nº atribuído pelo sistema	Identifica se o registro foi recebido pelo fluxo de retorno	Atribuído pelo sistema na rotina de recebimento do fluxo de retorno, utilizada para resgatar casos notificados fora do município de residência.	FLXRECEBI
<b>Identificação do micro (campo interno)</b>	ds_identificador_registro	varchar(50)	Corresponde ao código de instalação do sistema: código do município (6 dígitos)	Identifica em qual microcomputador foi digitado o registro por ocasião de sua 1ª inclusão no Sinan	O sistema preenche automaticamente com o mesmo dado que está no campo correspondente ao código de instalação atribuído pelo gestor do sistema.	IDENT_MICR
<b>Identifica migração (campo interno)</b>	st_importado	varchar2(1)	1- migrado do Sinan Windows	Identifica se o registro é oriundo da rotina de migração da base Windows.		MIGRADO_W

**LEGENDA:**

Varchar – campo caracter (permite digitação de letra ou número)

Number ou numeric –  
campo numérico

Date –  
campo data

**1.1. RQ003 – Preenchimento Acompanhamento de Hanseníase e Tuberculose.**

Para as notificações de Hanseníase e Tuberculose, alguns campos da ficha de acompanhamento serão inseridos automaticamente através dos campos localizados na notificação e investigação do agravo.

<b>Notificação/Investigação</b>	<b>Acompanhamento</b>
Município de Notificação	Município de Atendimento Atual
Unidade de Saúde Notificadora	Unidade de Saúde Atual
Número da Notificação	Número da Notificação Atual
Data da Notificação	Data da Notificação Atual
Município de Residência (Hanseníase)	Município de Residência Atual (Hanseníase)
Cep (Residência) (Hanseníase)	Cep (Hanseníase)
Distrito (Residência) (Hanseníase)	Distrito de Residência Atual (Hanseníase)
Bairro (Residência) (Hanseníase)	Bairro de Residência Atual (Hanseníase)
Data do Início do Tratamento Atual (Hanseníase)	Data do último comparecimento (Hanseníase)
Classificação Operacional (Hanseníase)	Classificação Operacional Atual (Hanseníase)

Essencial

Importante

Desejável

**1.2. RQ004 – Exclusão de Notificação Individual**

Ao se excluir uma notificação individual, deve-se, além de excluir o registro corrente, incluí-lo como uma notificação de exclusão, na tabela de exclusões, para que, numa próxima transferência, este registro seja excluído também nos níveis superiores.

**Anexo III - Correspondência dos campos classificação final, critério de confirmação e evolução.**

Verificar qual código padrão para inconclusivo, SW =8

AGRAVO	CLASSIFICAÇÃO FINAL	CRITÉRIO DE CONFIRMAÇÃO	EVOLUÇÃO
Acidente de trabalho – Exposição a material biológico	1- Confirmado(*)		1-Alta com conversão sorológica (Especificar vírus:_____) 2-Alta sem conversão sorológica 3-Alta paciente fonte negativo 4- Abandono 5- Óbito por acidente com exposição à material biológico 6- Óbito por Outra Causa 9- Ignorado
Acidente de Trabalho – Grave	1- Confirmado(*)		1 – Cura 2 – Incapacidade temporária 3 – Incapacidade parcial permanente 4 – Incapacidade total permanente 5 – Óbito por acidente de trabalho grave 6 – Óbito por outras causas 7- Outro 9 – Ignorado
Aids Adulto	1- Confirmado (*) 2- Descartado ( se tp_criterio_confirmacao= 900)	100- CDC adaptado 300- Rio de Janeiro/ Caracas 600- Critério Óbito 900- Descartado.	1 - Vivo 2 - Óbito por Aids 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado
Aids Criança	1- Confirmado(*) 2- Descartado (se critério de confirmação=900)	100- CDC adaptado 300- Rio de Janeiro/ Caracas 600- Critério Óbito 900- Descartado.	1 - Vivo 2 - Óbito por Aids 3 - Óbito por outras causas 4 – Transferência para outro município ??? 9 - Ignorado
Animais Peçonhentos	1 - Leve 2 – Moderado 3 - Grave 9 - Ignorado		1-Cura 2-Óbito por acidentes por animais peçonhentos 3-Óbito por outras causas

			9- Ignorado
Atendimento Anti-rábico	1- Confirmado (*)		
Botulismo	1. Confirmado 2. Descartado	1. Laboratorial 2. Clínico-epidemiológico	1-Cura 2-Óbito por botulismo
	8. Inconclusivo (**)		3- Óbito por outras causas 9- Ignorado
Doença de Chagas	1. Confirmado 2. Descartado 8. Inconclusivo (**)	1. Laboratorial 2. Clínico-epidemiológico 3. Clínico	1-Vivo 2-Óbito por doença de Chagas aguda 3-Óbito por outras causas 9-Ignorado
Cólera	1. Confirmado 2. Descartado 8. Inconclusivo (**)	1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	1 - Cura 2 - Óbito por cólera 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado
Coqueluche	1. Confirmado 2. Descartado 8. Inconclusivo (**)	1. Laboratorial 2. Clínico-epidemiológico 3. Clínico	1 - Cura 2 - Óbito por coqueluche 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado
Dengue	5. Descartado 10. Dengue 11. Dengue com sinais de alarme 12. Dengue grave 13. Chikungunya	1. Laboratorial 2. Clínico-epidemiológico 3. Em investigação	1-Cura 2- Óbito por dengue 3- Óbito por outras causas 4 - Óbito em investigação 9- Ignorado
Difteria	1. Confirmado 2. Descartado 8. Inconclusivo (**)	1-Cultura c/ Prova de Toxigenicidade 2-Cultura s/ Prova de Toxigenicidade 3-Clínico-Epidemiológico 4-Morte Pós Clínica Compatível 5-Clínico 6-Necrópsia	1 - Cura com Sequela 2 - Cura sem Sequela 3 - Óbito por difteria 4 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado

Doença Relacionada ao Trabalho - Câncer	1- Confirmado (*)		<ul style="list-style-type: none"> <li>1-Sem evidência da doença (remissão completa)</li> <li>2-Remissão parcial</li> <li>3-Doença estável</li> <li>4-Doença em progressão</li> <li>5-Fora de possibilidade terapêutica</li> <li>6-Óbito por câncer relacionado ao trabalho</li> <li>7-Óbito por outras causas</li> <li>8-Não se aplica</li> <li>9-Ignorado</li> </ul>
Doença Relacionada ao Trabalho– Dermatoses Ocupacionais	1- Confirmado (*)		<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Cura</li> <li>2- Cura não confirmada</li> <li>3- Incapacidade Temporária</li> <li>4- Incapacidade Permanente Parcial</li> <li>5- Incapacidade Permanente Total</li> <li>6- Óbito por doença relacionada ao trabalho</li> <li>7- Óbito por Outra Causa</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>8- Outro</li> <li>9- Ignorado</li> </ul>
Doença Relacionada ao Trabalho - LER	1- Confirmado (*)		<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Cura</li> <li>2- Cura não confirmada</li> <li>3- Incapacidade Temporária</li> <li>4- Incapacidade Permanente Parcial</li> <li>5- Incapacidade Permanente Total</li> <li>6- Óbito por doença relacionada ao trabalho</li> <li>7- Óbito por Outra Causa</li> <li>8- Outro</li> <li>9- Ignorado</li> </ul>

Doença Relacionada ao Trabalho - PAIR	1- Confirmado (*)		<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Cura</li> <li>2- Cura não confirmada</li> <li>3- Incapacidade Temporária</li> <li>4- Incapacidade Permanente Parcial</li> <li>5- Incapacidade Permanente Total</li> <li>6- Óbito por doença relacionada ao trabalho</li> <li>7- Óbito por Outra Causa</li> <li>8- Outro</li> <li>9- Ignorado</li> </ul>
Doença Relacionada ao Trabalho - Pneumoconioses	1- Confirmado (*)		<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Cura</li> <li>2- Cura não confirmada</li> <li>3- Incapacidade Temporária</li> <li>4- Incapacidade Permanente Parcial</li> <li>5- Incapacidade Permanente Total</li> <li>6- Óbito por doença relacionada ao trabalho</li> <li>7- Óbito por Outra Causa</li> <li>8- Outro</li> <li>9- Ignorado</li> </ul>
Doença Relacionada ao Trabalho - Transtornos Mentais Relacionados ao Trabalho	1- Confirmado (*)		<ul style="list-style-type: none"> <li>1- Cura</li> <li>2- Cura não confirmada</li> <li>3- Incapacidade Temporária</li> <li>4- Incapacidade Permanente Parcial</li> <li>5- Incapacidade Permanente Total</li> <li>6- Óbito por doença relacionada ao trabalho</li> <li>7- Óbito por Outra Causa</li> <li>8- Outro</li> <li>9- Ignorado</li> </ul>
Esquistossomose	1 – Confirmado		<ul style="list-style-type: none"> <li>1-Cura</li> <li>2- Não cura</li> <li>3-Óbito por esquistossomose</li> <li>4-Óbito por outras causas</li> </ul>
			9-Ignorado

Doenças Exantemáticas	1 - Sarampo 2 - Rubéola 3 – Descartado 8 – Inconclusivo ( **)	1 – Laboratorial 2.- Clínico-epidemiológico 3 – Clínico 4- Data da última dose da vacina	1-Cura 2-Óbito por doenças exantemáticas 3-Óbito por outras causas 9-Ignorado
Febre por Vírus do Nilo Ocidental	?	?	1-Cura 2-Óbito por FNO 3-Óbito por outras causas (não tem 9-Ignorado na ficha)
Febre Amarela	1 - Febre Amarela Silvestre 2 - Febre Amarela Urbana 3 - Descartado (especificar _____) 8 – Inconclusivo ( **)	1 – Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	1-Cura 2-Óbito por febre amarela 3- Óbito por outras causas 9-Ignorado
Febre Tifóide	1 – Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)	1 – Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	1-Cura 2-Óbito por febre tifóide 3- Óbito por outras causas 9-Ignorado
Febre Maculosa	1 – Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)	1- Laboratório 2- Clínico-Epidemiológico 3- Clínico	1 - Cura 2 - Óbito por febre maculosa 3 - Óbito por outra causa 9 – Ignorado
Gestante HIV	1. Confirmado (*)		
Hanseníase	1. Confirmado (*) 2- Descartado ( se o campo tp_ administrativa = 5 erro diagnostico)		1 - Cura 2 - Óbito 3 - Transferência para outro País.
Hantavirose	1- Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)	1 – Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	1 - Cura 2 - Óbito por hantavirose 3 - Óbito por outra causa 9 – Ignorado
Hepatites Virais	1 - Confirmação laboratorial 2 - Confirmação clínicoepidemiológico 3 - Descartado 4- Cicatriz sorológica 8- Inconclusivo (confirmar nº desta categoria)	1- Laboratorial (se campo tp_classificação_final = 1 2- Clínico-Epidemiológico se tp_classificação_final = 2 confirmação vinculo_ epidemiológico.	

Influenza Humana por novo subtipo (pandêmico)	1- Influenza por novo subtipo viral 2- Outro agente infeccioso 3- Descartado 4- Inconclusivo	1- Laboratorial 2- Clínico-Epidemiológico	1- Cura 2- Óbito por influenza (não deveria ser por novo subtipo?) 3- Óbito por outras causas
			9- Ignorado
Intoxicação Exógena	1 - Intoxicação confirmada 2 - Só Exposição 3 -Reação Adversa 4 -Outro Diagnóstico 5 -Síndrome de abstinência 9 -Ignorado	1 - Clínico laboratorial 2 - Clínico epidemiológico 3- Clínico	1 - Cura sem sequelas 2 - Cura com sequelas 3 - Óbito por intoxicação exógena 4 - Óbito por outra causa 5-Perda de seguimento 9-Ignorado
LV	1 – Confirmado 2 – Descartado 8 – Inconclusivo (**)	1 - Laboratorial 2 -Clínico-Epidemiológico 3- Inconclusivo (**)	1 - Cura 2 - Abandono 3 - Óbito por LV 4- Óbito por outras causas 5 – Transferência
Leptospirose	1 – Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)	1 - Clínico laboratorial 2 - Clínico epidemiológico	1 - Cura 2 - Óbito por leptospirose 3 - Óbito por outras causas 9 – Ignorado
LTA	1- Confirmado (*) 2- Descartado ( se fp_evolucao_caso = 6 mudança de diagnóstico.	1 - Laboratorial 2 -Clínico-Epidemiológico	1-Cura 2-Abandono 3-Óbito por LTA 4-Óbito por outras causas 5-Transferência 6-Mudança de diagnóstico
Malária	1- Confirmado se campo resultado do exame ≠ 1 negativo 2- Descartado se campo resultado do exame = 1. negativo. 8 – Inconclusivo (**) ????????	1- Laboratorial.	

Meningite	1 – Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)	1 - Cultura 2 - CIE 3 - Ag. Látex 4 - Clínico 5 - Bacterioscopia 6 - Quimioatológico 7 - Clínico-Epidemiológico 8- Isolamento Viral 9- PCR - Viral 10 - Outra Técnica Laboratorial	1 - Alta 2 - Óbito por meningite 3 - Óbito por outra causa 9 – Ignorado
Peste	1 - Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)	1 - Laboratorial 2 – Clínico-Epidemiológico 3 - Clínico	1 - Cura 2 - Óbito por peste 3 - Óbito por outras causas 9 – Ignorado
PFA/Poliomielite	1-Confirmado Pólio-virus Selvagem	Critério de classificação (!)	1-Cura com sequela
	2-Compatível 3-Associado à vacina 4-Descartado 5- Confirmado PVDV 6- Inconclusivo	1- Laboratorial 2- Clínico-Epidemiológico 3- Perda de seguimento 3- Óbito 5- Evolução	2-Cura sem sequela 3-Óbito por PFA/Pólio 4-Óbito por outras causas 9-Ignorado
Raiva	1- Confirmado 2- Descartado. 8. Inconclusivo (**)	1 - Laboratório 2 - Óbito com Clínica Compatível + Vínculo Epidemiológico 3 - Evolução Clínica Incompatível	
Sífilis Congênita	1- Confirmado (*)  OBS: O sistema não permite incluir casos que não atendam aos critérios de definição de caso.	?	1 - Vivo 2 - Óbito por Sífilis congênita 3 - Óbito por outra causa 9-Ignorado.
Sífilis em Gestante	1. Confirmado (*)		
Síndrome da Rubéola Congênita	1 - Confirmado 2 - Infecção Congênita 3 – Descartado 4- Inconclusivo ?	1 - Laboratorial 2 - Clínico 9 - Ignorado	1 – Alta 2 - Óbito por SRC 3 - Óbito por outras causas 9 – Ignorado

Tuberculose	1- Confirmado (*) 2- Descartado se tp_encerrado= 5. mudança de diagnóstico.		1 - Cura 2 - Abandono 3 - Óbito por Tuberculose 4 - Óbito por outras causas 5- Transferência 6- Mudança de Diagnóstico 7- TB multiresistente
Tétano Acidental	1 - Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)		1- Cura 2- Óbito por tétano acidental 3-Óbito por outras causas 9- Ignorado
Tétano Neonatal	1 - Confirmado 2 – Descartado 8. Inconclusivo (**)		1- Cura 2- Óbito por tétano neonatal 3-Óbito por outras causas 9- Ignorado

\* Categoria atribuída pelo sistema ao incluir notificação no sistema.

\*\* Categoria atribuída pelo sistema quando ultrapassado o prazo para investigação oportuna desse agravo ( ver prazo no manual de Normas e rotinas do SINAN)

**Anexo IV - Dicionário de variáveis complementar**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA  
CENTRO DE INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE  
GT-SINAN**

**SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO**

**DICIONÁRIO DE DADOS – SINAN NET – VERSÃO 5.0**

Nº de notificação e campos que correspondem aos campos de 1 a 30 dos blocos “**Dados Gerais**”, “**Notificação Individual**” e “**Dados de residência**” correspondem aos mesmos campos da ficha de notificação (ver dicionário de dados da ficha de notificação), **exceto a data de diagnóstico**.

**CAMPO DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO** é aquele cuja ausência de dado impossibilita a inclusão da notificação ou da investigação no Sinan. **CAMPO ESSENCIAL** é aquele que, apesar de não ser obrigatório, registra dado necessário à investigação do caso ou ao cálculo de indicador epidemiológico ou operacional..

**AGRAVO: Leishmaniose Visceral**

Nome	Campo	Tipo	Categorias	Descrição	Características	DBF
31. Data de investigação	dt_investigacao	date		Data em que ocorreu a investigação – informar a data da 1ª visita ao paciente	<b>Campo obrigatório</b>  Data da investigação > ou = data da notificação	DT_INVEST

<b>32. Ocupação/ Ramo de Atividade Econômica</b>	co_cbo_ocupacao	varchar2(6)		Informar a atividade exercida pelo paciente no setor formal, informal ou autônomo ou sua última atividade exercida quando paciente for desempregado. O ramo de atividade econômica do paciente refere-se as atividades econômicas desenvolvidas nos processos de produção do setor primário (agricultura e extrativismo); secundário (indústria) ou terciário (serviços e comércio)		ID_OCUPA_N
<b>33. Sinais e Sintomas Febre</b>	st_sinais_febre	varchar2(1)	1- Sim 2- Não 9- Ignorado	Informar se o paciente apresenta febre	<b>Campo obrigatório</b>	FEBRE
<b>33. Sinais e Sintomas Fraqueza</b>	st_sinais_fraqueza	varchar2(1)	1-Sim 2 Não 9 Ignorado	Informar se o paciente apresenta fraqueza	<b>Campo obrigatório</b>	FRAQUEZA
<b>33. Sinais e Sintomas Edema</b>	st_sinais_edema	varchar2(1)	1- Sim 2- Não 9- Ignorado	Informar se o paciente apresenta edema	<b>Campo obrigatório</b>	EDEMA
<b>33. Sinais e Sintomas Emagrecimento</b>	st_sinais_emagrecimento	varchar2(1)	1- Sim 2-Não 9- Ignorado	Informar se o paciente apresenta emagrecimento	<b>Campo obrigatório</b>	EMAGRA
<b>33. Sinais e Sintomas Tosse e/ou diarreia</b>	st_sinais_tosse	varchar2(1)	1- Sim 2- Não 9-Ignorado	Informar se o paciente apresenta tosse e/ou diarreia	<b>Campo obrigatório</b>	TOSSE
<b>33. Sinais e Sintomas Palidez</b>	st_sinais_palidez	varchar2(1)	1- Sim 2- Não 9- Ignorado	Informar se o paciente apresenta palidez	<b>Campo obrigatório</b>	PALIDEZ

<b>33. Sinais e Sintomas Aumento do Baço</b>	st_sinais_aumento_baco	varchar2(1)	1- Sim 2 - Não 9 - Ignorado	Informar se o paciente apresenta aumento do baço	<b>Campo obrigatório</b>	BACO
<b>33. Sinais e Sintomas Quadro infeccioso</b>	st_sinais_infeccioso	varchar2(1)	1-Sim 2-Não 9- Ignorado	Informar se o paciente apresenta quadro infeccioso	<b>Campo obrigatório</b>	INFECCIOSO
<b>33. Sinais e Sintomas Fenômenos hemorrágicos</b>	st_sinais_hemorragico	varchar2(1)	1- Sim 2 -Não 9 -Ignorado	Informar se o paciente apresenta fenômenos hemorrágicos	<b>Campo obrigatório</b>	FEN_HEMORR
<b>33. Sinais e Sintomas Aumento do Fígado</b>	st_sinais_figado	varchar2(1)	1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Informar se o paciente apresenta aumento do fígado	<b>Campo obrigatório</b>	FIGADO
<b>33. Sinais e Sintomas Icterícia</b>	st_sinais_ictericica	varchar2(1)	1-Sim 2-Não 9 -Ignorado	Informar se o paciente apresenta icterícia	<b>Campo obrigatório</b>	ICTERICIA
<b>33. Sinais e Sintomas Outros</b>	st_sinais_outro	varchar2(1)	1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Informar se o paciente apresenta outros sinais e sintomas	<b>Campo obrigatório</b>	OUTROS
<b>33. Sinais e Sintomas Outros (especificação)</b>	ds_sinal_sintoma_outro	varchar2(30)		Especificar outros sinais e sintomas que o paciente apresenta	<b>Campo essencial</b> se campo Sinais e Sintomas(Outros)=1 (sim).	OUTROS_ESP
<b>34. Co-infecção HIV</b>	st_infeccao_hiv	varchar2(1)	1-Sim 2-Não 9-Ignorado	Informar se o paciente apresenta infecções intercorrentes – HIV	<b>Campo obrigatório</b>	HIV

<b>35. Diagnóstico Parasitológico</b>	st_diagnostico_p arasitologico	varchar2(1)	1. Positivo 2. Negativo 3. Não realizado	Informar o resultado do diagnóstico parasitológico	<b>Campo obrigatório</b>  Se campo Diagnóstico parasitológico = 1, o campo 45Critério de confirmação deverá ser preenchido automaticamente com 1 (Laboratorial).  Se categoria=1 preencher campo 44-classificação final=1confirmado.	DIAG_PAR_N
---------------------------------------	-----------------------------------	-------------	--	--	--	------------

<b>36. Diagnóstico Imunológico IFI</b>	st_diagnostico_i munologico	varchar2(1)	Positivo Negativo Não realizado  1. 2. 3.	Informar o resultado do diagnóstico Imunológico IFI	<b>Campo obrigatório</b>  Se campo Diagnóstico Imunológico = 1, o campo 45-Critério de confirmação deverá ser preenchido automaticamente com 1 (Laboratorial).  Se categoria=1 preencher campo 44-classificação final=1confirmado.	IFI
<b>36. Diagnóstico Imunológico Outro</b>	st_diagnostico_o utro	varchar2(1)	Positivo Negativo Não realizado  1. 2. 3.	Informar o resultado do diagnóstico imunológico OUTRO	<b>Campo obrigatório</b>  Se campo Diagnóstico Imunológico Outro = 1, o campo45- Critério de confirmação deverá ser preenchido automaticamente com 1 (Laboratorial).  Se categoria=1 preencher campo 44-classificação final=1confirmado.	OUTRO

<b>37. Tipo de entrada</b>	tp_tipo_entrada	varchar2(1)	1. Caso novo 2. Recidiva 3. Transferência 9. Ignorado		<b>Campo obrigatório</b>	ENTRADA
<b>38. Data do início do tratamento</b>	dt_inicio_tratamento	date		Informar a data do início do tratamento	<b>Campo essencial</b> Data deve ser >= a data da notificação	TRATAMENTO
<b>39. Droga Inicial Administrada</b>	tp_droga_inicial	varchar2(1)	Antimonial Pentavalente anfotericina b 1. Pentamidina 2. anfotericina b lipossomal 3. outras Não utilizada 4. 5. 6.	Informar o medicamento prescrito para o tratamento inicial	<b>Campo essencial</b> Se = 1 (Antimonial pentavalente), habilitar o campo 40 (Peso). Se ≠ 1 (Antimonial pentavalente), pular para o campo 44 (Classificação final). Se o campo 44 estiver automaticamente preenchido pular para o próximo campo habilitado.	DROGA
<b>40. Peso</b>	nu_peso	number(3)		Informar o peso do paciente em Kg		PESO
<b>41. Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb<sup>+5</sup></b>	tp_dose_prescrita	varchar2(1)	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	Informar a dose prescrita para o tratamento do paciente	<b>Campo essencial</b> Habilitado se campo 39 (Droga Inicial Administrada) =1 (Antimonial Pentavalente).	DOSE
<b>42. Nº total de ampolas prescritas</b>	nu_total_ampola_prescrita	number(3)		Informar o número total de ampolas prescritas no tratamento inicial		AMPOLAS

<b>43. Outra droga utilizada, na falência do tratamento inicial</b>	tp_droga_utilizada	varchar2(1)	1 – Anfotericina B 2 – Anfotericina B lipossomal – Outras – Não se aplica	Informar qual droga foi utilizada na falência do tratamento inicial		FALENCIA
---	--------------------	-------------	--	---	--	----------

<b>44. Classificação final</b>	tp_classificacao_final	varchar2(2)	1. Confirmado 2. Descartado	Identificar a classificação final.	<p><b>Campo obrigatório</b> se o campo 55 (Data de encerramento) estiver preenchido.</p> <p>Se campo 35 (Diagnóstico parasitológico) ou 36 (Diagnóstico imunológico/IFI) ou 36 (Diagnóstico imunológico/outro) = 1; preencher automaticamente com 1 (confirmado).</p> <p>Se todos os itens do campo 33 (Manifestações Clínicas) e 35 (Diagnóstico parasitológico) e 36 (Diagnóstico imunológico) = 2; preencher automaticamente com 2 (Descartado).</p>	CLASSI_FIN
--------------------------------	------------------------	-------------	--------------------------------	------------------------------------	---	------------

<p><b>45. Critério de confirmação</b></p>	<p>tp_criterio_confirmacao</p>	<p>varchar2(2)</p>		<p>Informar o critério de confirmação</p>	<p><b>Campo obrigatório</b> se o campo 44 (Classificação Final) = 1 (Confirmado).</p> <p>Se campo 35 (Diagnóstico parasitológico) ou 36 (Diagnóstico imunológico/IFI) ou 36 (Diagnóstico imunológico/outro) = 1; preencher automaticamente com 1 (Laboratorial).</p> <p>Se campo 35 (Diagnóstico parasitológico) E 36 (Diagnóstico imunológico/IFI) E 36 (Diagnóstico imunológico/outro) &lt;&gt; 1 E o campo 44 (classificação final) =1; preencher automaticamente com 2 (ClínicoEpidemiológico).</p> <p>Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>CRITERIO</p>
---	--------------------------------	--------------------	--	---	---	-----------------

<p><b>46. O caso é autóctone do município de residência?</b></p>	<p>tp_autoctone_residencia</p>	<p>varchar2(1)</p>	<p>1-sim 2-não 3-Indeterminado</p>	<p><b>CAMPO OBRIGATÓRIO</b> se campo classificação final=1(confirmado).</p> <p>Se o campo for preenchido com 1 (sim), o sistema preenche automaticamente os campos de autoctonia (UF, País e Município provável da fonte de infecção) com os valores registrados nos campos da notificação e habilita para o usuário preencher os campos distrito e bairro (se país de residência não for Brasil, a UF e município de infecção podem ficar em branco)</p> <p>Se o campo for preenchido com 2 (Não), o sistema habilita para o usuário preencher todos os campos de autoctonia (UF, País e Município, distrito e bairro provável da fonte de infecção)</p> <p>Se o campo for preenchido com <b>3 (Indeterminado)</b>, pular os campos de autoctonia (UF, País, Município, Distrito e Bairro provável da fonte de infecção)</p>	<p>TPAUTOCTO evisado em julho/2010</p>
--	--------------------------------	--------------------	--	---	--

<p><b>47. Local provável da fonte de infecção UF</b></p>	<p>co_uf_infeccao</p>	<p>varchar2(2)</p>		<p>Informar a unidade federada do local provável da fonte de infecção</p>	<p><b>Campo obrigatório</b> se país de infecção= Brasil e se campo classificação final=1(confirmado)</p> <p>Se o campo (O caso é autóctone do município de residência) for = 1 (sim), o sistema preenche automaticamente com a UF de residência do caso, se o país de residência for Brasil.</p> <p>Campo habilitado se classificação final=1 ou <i>null</i>.</p> <p>Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>COUFINF</p>
--	-----------------------	--------------------	--	---	---	----------------

<p><b>48. Local provável da fonte de infecção País</b></p>	<p>co_pais_infeccao</p>	<p>varchar(4)</p>		<p>Preencher se o caso foi infectado em outro país</p>	<p><b>Campo obrigatório e se campo classificação final=1(confirmado)</b></p> <p>Se o campo (O caso é autóctone do município de residência) for = 1 (sim), preencher automaticamente com o País de residência do caso.</p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1 ou <i>null</i>.</p> <p>Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>COPAISINF</p>
--	-------------------------	-------------------	--	--	---	------------------

<p><b>49. Local provável da fonte de infecção Município</b></p>	<p>co_municipio_infeccao</p>	<p>varchar2(6)</p>		<p>Informar o município do local provável da fonte de infecção</p>	<p><b>Campo obrigatório</b> se país de infecção = Brasil e se campo classificação final=1(confirmado)</p> <p>Se o campo (O caso é autóctone do município de residência do caso) for = 1 (sim), o sistema preenche automaticamente com o Município de residência do caso</p> <p>Campo habilitado se classificação final=1ou null.</p> <p>Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>COMUNINF</p>
---	------------------------------	--------------------	--	--	--	-----------------

<p><b>50. Local provável da fonte de infecção Distrito</b></p>	<p>co_distrito_inf eccao</p>	<p>varchar2(9)</p>		<p>Informar o Distrito do local provável da fonte de infecção</p>	<p><b>Campo Essencial</b> país de infecção = Brasil e o município de infecção for subdividido em distrito e se campo classificação final for igual a 1(confirmado).</p> <p>Campo habilitado se classificação final= 1ou <i>null</i>.</p> <p>Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>CODISINF</p>
--	----------------------------------	--------------------	--	---	--	-----------------

<p><b>51. Local provável da fonte de infecção</b> <b>Bairro</b></p>	<p>co_bairro_infe cca o no_bairro_infe ccao</p>	<p>varchar(8) varchar2(60)</p>		<p>Identificar o Bairro do local provável da fonte de infecção</p>	<p><b>Campo Essencial</b> país de infecção = Brasil e o município de infecção for subdividido em bairro e se campo classificação final for igual a 1(confirmado).</p> <p>Se o bairro não estiver na tabela de distrito provável de infecção do município provável de infecção, será gravado o nome digitado no campo Bairro e não será gravado nenhum código.</p> <p>Campo habilitado se classificação final=1ou <i>null</i>.</p> <p>Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>CO_BAINFC</p> <p>NOBAINF</p>
---	---	------------------------------------	--	--	---	---------------------------------

<p><b>52. Doença relacionada ao trabalho</b></p>	<p>st_doenca_trabalho</p>	<p>varchar2(1)</p>	<p>1. Sim 2. Não 9. Ignorado</p>	<p>Informar se a doença está relacionada ao ambiente de trabalho do paciente</p>	<p>Campo habilitado se classificação final=1 ou <i>null</i>.  Se campo 44 (Classificação final) = 2(descartado) os dados desse campo são automaticamente apagados.</p>	<p>DOENCA_TRA</p>
<p><b>53. Evolução do caso</b></p>	<p>tp_evolucao_caso</p>	<p>varchar2(1)</p>	<p>1. Cura 2. Abandono 3. Óbito por LV 4. Óbito por outras causas 5. Transferência</p>	<p>Informar a evolução do caso</p>	<p><b>Campo essencial</b>  Se campo = 3 ou 4, pular para o campo 54 (Data do Óbito).  Se campo ≠ 3 ou 4, pular para o campo 55 (Data do encerramento).  Campo habilitado se classificação final=1,2 ou <i>null</i>.  Se classificação final=2(descartado) não permitir o preenchimento com a opção 3 (óbito por LV).</p>	<p>EVOLUCAO</p>

54. Data do óbito	dt_obito	date		Informar a data do óbito	<p><b>Campo Obrigatório</b> se campo Evolução do Caso = 3 ou 4 (óbito)</p> <p>Data do Óbito deve ser maior ou igual à Data dos Primeiros Sintomas</p> <p>Campo habilitado se campo Evolução= 3Óbito por LV ou 4-Óbito por outras causas.</p>	DT_OBITO
55. Data do encerramento	dt_encerramento	date		Informar a data do encerramento do caso	<p><b>Campo Obrigatório</b> se campo Classificação final estiver preenchido</p> <p>Data Encerramento deve ser maior ou igual à Data de Investigação</p>	DT_ENCERRA
Informações complementares Data 1	dt_desloca_1	date		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Data		DT_DESLC1

<b>Informações complementares Local/Município 1</b>	ds_desloca_lo cal_municipio _1	varchar2(60)		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Local e Município		DS_MUN_1
<b>Informações complementares UF 1</b>	co_uf_desloca _1	varchar2(2)		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) UF		CO_UF_1
<b>Informações complementares País 1</b>	co_pais_deslo ca_1	number(3)		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) País		CO_PAIS_1

<b>Informações complementares Meio de transporte 1</b>	ds_meio_transporte_1	varchar2(30)		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Meio de transporte 1		DS_TRANS_1
<b>Informações complementares Data 2</b>	dt_desloca_2	date		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Data		DT_DESLC2
<b>Informações complementares Local/Município 2</b>	ds_desloca_local_municipio_2	varchar2(60)		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Local e Município		DS_MUN_2

<b>Informações complementares UF 2</b>	co_uf_desloca_2	varchar2(2)		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) UF	CO_UF_2
<b>Informações complementares País 2</b>	co_pais_desloca_2	number(3)		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) País	CO_PAIS_2
<b>Informações complementares Meio de transporte 2</b>	ds_meio_transporte_2	varchar2(30)		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Meio de transporte 2	DS_TRANS_2
<b>Informações complementares Data 3</b>	dt_desloca_3	date		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Data	DT_DESLC3

<b>Informações complementares Local/Município 3</b>	ds_desloca_lo cal_município _3	varchar2(60)		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Local e Município		DS_MUN_3
<b>Informações complementares UF 3</b>	co_uf_desloca _3	varchar2(2)		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) UF		CO_UF_3
<b>Informações complementares País 3</b>	co_pais_deslo ca_3	number(3)		Informações complementares e observações Deslocamento (datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) País		CO_PAIS_3
<b>Informações complementares Meio de transporte 3</b>	ds_meio_trans porte_3	varchar2(30)		Informações complementares e observações Deslocamento(datas e locais freqüentados nos últimos seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas) Meio de transporte 3		DS_TRANS_3

<b>Informações complementares e observações</b>	ds_observacao	varchar2(255)		Informações complementares e observações Anotar todas as informações consideradas importantes e que não estão nas fichas (ex: outros dados clínicos, dados laboratoriais, laudos de outros exames e necropsia etc.)		DS_OBS
---	---------------	---------------	--	---	--	--------

## Anexo V - Artigos científicos publicados

Parasitology Research  
<https://doi.org/10.1007/s00436-022-07429-3>

PROTOZOOLOGY - ORIGINAL PAPER



### Lethality among individuals infected with visceral leishmaniasis in Brazil: a retrospective study (2007–2018)

Luciana Silami Carvalho<sup>1,2</sup> · Maria das Graças Braga<sup>1</sup> · Dário Alves da Silva Costa<sup>2</sup> · Taynãna César Simões<sup>2</sup> · Mariana Dias Lula<sup>1</sup> · Micheline Rosa Silveira<sup>1</sup>

Received: 1 November 2021 / Accepted: 5 January 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

#### Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is a public health problem with a high prevalence and lethality in Brazil. This study aims to estimate the lethality and associated factors in individuals with VL and assess survival time, emphasizing VL/HIV coinfection. This retrospective study has 37,583 individuals notified and confirmed with VL in the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) between 2007 and 2018 (Brazil). Lethality was evaluated considering VL deaths, deaths from other causes (OC), and non-deaths. We performed a multinomial logistic regression, with non-death as the benchmark category. We conducted a survival analysis (Kaplan–Meier method), emphasizing VL/HIV coinfection. Most individuals were young, male, mixed race, low schooling level, and urban dwellers. The lethality rate was 10.2% (VL and OC deaths) and 7.8% (VL deaths). The prevalence of HIV infection was 8.81%. A higher likelihood of VL and OC deaths was observed in older age groups, females, and with a higher number of symptoms. A higher likelihood of OC deaths was identified in individuals with HIV. A lower likelihood of VL and OC deaths was observed for individuals on VL therapy. The mean survival time was longer for VL/HIV individuals, who had a lower survival rate than those with VL. The data point to the need for attention to the timely diagnosis of VL and HIV and adequate pharmacological treatment in this population.

**Keywords** Visceral leishmaniasis · HIV · Prevalence · Lethality · Survival

Section Editor: Bradford S. McGwire

✉ Luciana Silami Carvalho  
[lucianacarvalho1803@gmail.com](mailto:lucianacarvalho1803@gmail.com)

Maria das Graças Braga  
[mgbceccato@gmail.com](mailto:mgbceccato@gmail.com)

Dário Alves da Silva Costa  
[dario.costa@fiocruz.br](mailto:dario.costa@fiocruz.br)

Taynãna César Simões  
[taynana.simoese@fiocruz.br](mailto:taynana.simoese@fiocruz.br)

Mariana Dias Lula  
[maridlula@gmail.com](mailto:maridlula@gmail.com)

Micheline Rosa Silveira  
[michelinerosa@gmail.com](mailto:michelinerosa@gmail.com)

<sup>1</sup> Social Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

<sup>2</sup> René Rachou Institute, Fiocruz Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

#### Introduction

Visceral leishmaniasis (VL) is a generalized anthroponosis with chronic and systemic evolution, with high incidence and lethality rates despite being treatable and curable (Leite et al. 2021). It is an infectious disease caused by a protozoan of the genus *Leishmania* prevalent in tropical, subtropical and temperate regions (Martins et al., 2021). It is clinically characterized by fever, weight loss, splenomegaly, and hepatomegaly and, if left untreated, it can progress to death in more than 90% of cases (Sousa-Gomes et al. 2011).

According to the World Health Organization (World Health Organization 2001), VL was endemic in 62 countries, and per approximately 90% of cases occurs in 5 countries: India, Bangladesh, Nepal, Sudan, and Brazil. VL is currently endemic in 102 countries, with a higher incidence in developing countries, mostly in tropical and subtropical areas. About 90% of the VL burden in the world is currently concentrated in Brazil, India, Sudan, South Sudan, Ethiopia, and Kenya. Approximately 350 million people are estimated to be at risk of contracting the infection. In the Americas,

96% of 2018 records were notified in Brazil, with an incidence rate of 5.05 cases per 100,000 inhabitants (Batista et al. 2021).

VL is a potentially fatal disease if not diagnosed and treated promptly. VL lethality in Brazil is the highest in the world, with a mean of 7%, and more than 15% in some regions (Cota et al. 2021). A total of 4,158 deaths from VL were registered in Brazil, between 2001 and 2015, resulting in a mortality rate of 0.15/100,000 inhabitants. The highest mortality rates were registered in the Northeast (0.30/100,000 inhabitants), followed by the North (0.26/100,000 inhabitants) and Midwest (0.25/100,000 inhabitants). The lowest rates were registered in the South and Southeast. The South recorded the lowest mortality rate from VL (< 0.01/100,000 inhabitants) (Nunes et al. 2020).

The overall lethality in Brazil was 9.2%, and 21.2% in infants under one year of age (Rey et al. 2005). Increased disease lethality has been observed in several Brazilian regions, partially attributed to late diagnosis, comorbidities, and complications, despite intensive care resources and established routines for the specific treatment of VL malnutrition, and HIV infection (Leite and Araújo 2013). The Ministry of Health (Brasil 2011) had already been observing an increase of more than 67% in mortality from VL from 1994 to 2009 in Brazil, which was attributed by Aguiar et al. (2017) to drug resistance, first-line drugs' toxicity, and factors already mentioned, such as the infection's complications and late diagnosis.

Protein-caloric malnutrition associated with VL is an important public health problem in the world, with approximately 500 thousand new cases of VL being reported annually, mainly in countries such as India, Sudan, and Brazil (World Health Organization 2005). Therefore, deaths from VL occur mainly in individuals of low socioeconomic status for whom the disease rapidly progresses to death (Leite and Araújo 2013).

In East Africa, the highest lethality rate was observed in 2002 (4.8%), with a decrease in 2014 (1.1%) and 2015 (1.7%) and an increase between 2002 and 2011 (3.7%). Rural residence was statistically associated with VL-related death on that continent (Adam et al. 2016).

The number of cases of VL/HIV coinfection has increased globally, where the geographic distribution of the two infections is endemic. The number of relapses is higher and the response to VL treatment is lower in individuals coinfecting with VL/HIV (Lindoso et al. 2018). Gontijo and Melo (2004) described this event as an irregular response to treatment and a change in the diagnostic pattern of VL in HIV coinfection. Thus, the mortality rate from VL tends to be higher and the cure rate lower in this coinfecting population. Individuals with LV/HIV co-infection are three times more likely to die than the general population, and the mortality rate can reach 25% in that population. Thus, it is imperative to diagnose

and treat VL early in HIV-infected patients, as these patients have a worse response to treatment and an increase in the mortality rate due to VL (Furtado et al. 2021).

However, the mean survival time of individuals coinfecting with VL/HIV compared to those monoinfected with VL has not been sufficiently studied in Brazil. We mainly propose to estimate lethality (deaths from VL, deaths from other causes and non-deaths) in individuals with VL and assess associated factors. As a secondary objective, we propose to evaluate the survival time of these individuals, emphasizing the coinfection with LV/HIV.

## Material and methods

### Study design and location

This study is part of the ECOART Project (Efetividade da Terapia Antirretroviral em Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV), HIV/tuberculose, HIV/hanseníase e HIV/leishmaniose visceral no Brasil) which is a prospective and retrospective cohort study that evaluates people living with HIV (PLHIV) using antiretroviral therapy (ART) in Brazil.

This is a retrospective analysis of cumulative data about the death of individuals notified and confirmed with VL to the surveillance system, Sistema Nacional de Notificações de Agravos (SINAN), from 2007 to 2018, in Brazil.

The SINAN is used to notify cases of HIV/AIDS, viral hepatitis, and other notifiable diseases. Individuals were followed up until the occurrence of death. The individual's record was censored when the individual non-death until the end of the study or when the individual was lost during its follow-up time.

### Population and eligibility criteria

The eligible population consisted of all individuals notified with VL in SINAN, residing in Brazilian territory from January 2007 to December 2018.

### Inclusion criteria

First record of individuals notified in SINAN, in the proposed study period, residing in the Brazilian territory, of all ages, including babies, children, and older adults, with a confirmed diagnosis of VL and with the record of the response to the uneven development (which could be death from LV, death from OC, cure, transfers, and abandonment).

### Exclusion criteria

Record of individuals notified after the first time in the period, unconfirmed VL cases through laboratory diagnosis

(parasitological or molecular), and those who did not respond to the variable case development. In the survival analysis, individuals who did not respond to HIV infection were excluded.

### Data retrieval and collection

The SINAN database with nominal data of individuals notified with VL throughout the Brazilian territory from January 2, 2007, to December 31, 2018, was made available by the Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. The data were anonymized and unidentified beforehand for analysis. Subjects received an identification code. Frequency and proportion tables were created for the descriptive analysis. The description was presented for the entire sample after observing the exclusion criteria. The “*n*” values in each variable are different in the tables due to missing data.

### Sample selection

The sample was selected from the database of SINAN. The multiple values were excluded. Multiple values were those with individuals who had the same name, date of birth, and mother's name. From the single values, individuals with no diagnostic confirmation of VL were excluded, and individuals with the confirmed diagnosis were selected. Among these, individuals who did not respond to the variable development in the SINAN were excluded.

### Variable: outcome measure

The lethality was obtained from the field recording the case development in the SINAN database. The options for completing this field were death from LV, death from OC, cure, abandonment, and transfer. Lethality, death registration, categorized as death by VL, death by OC, and non-death (cure, transfer, and abandonment) was considered the outcome measure variable. We calculated the survival time for the population with a confirmed diagnosis of VL with a record of deaths from VL or from OC. Survival time was calculated in days, based on the record date of entry of the individuals in the retrospective study, from 2007 to 2018 (date of notification of VL) and their record date of exit from the study (end of follow-up) due to death or censorship.

### Covariates

The covariates described below were obtained from the database of individuals notified and confirmed with VL in the SINAN from 2007 to 2018, which contained the following fields: information on the individual and clinical information related to pharmacological treatment. Variables on the individual were sociodemographic (date of birth, age at notification

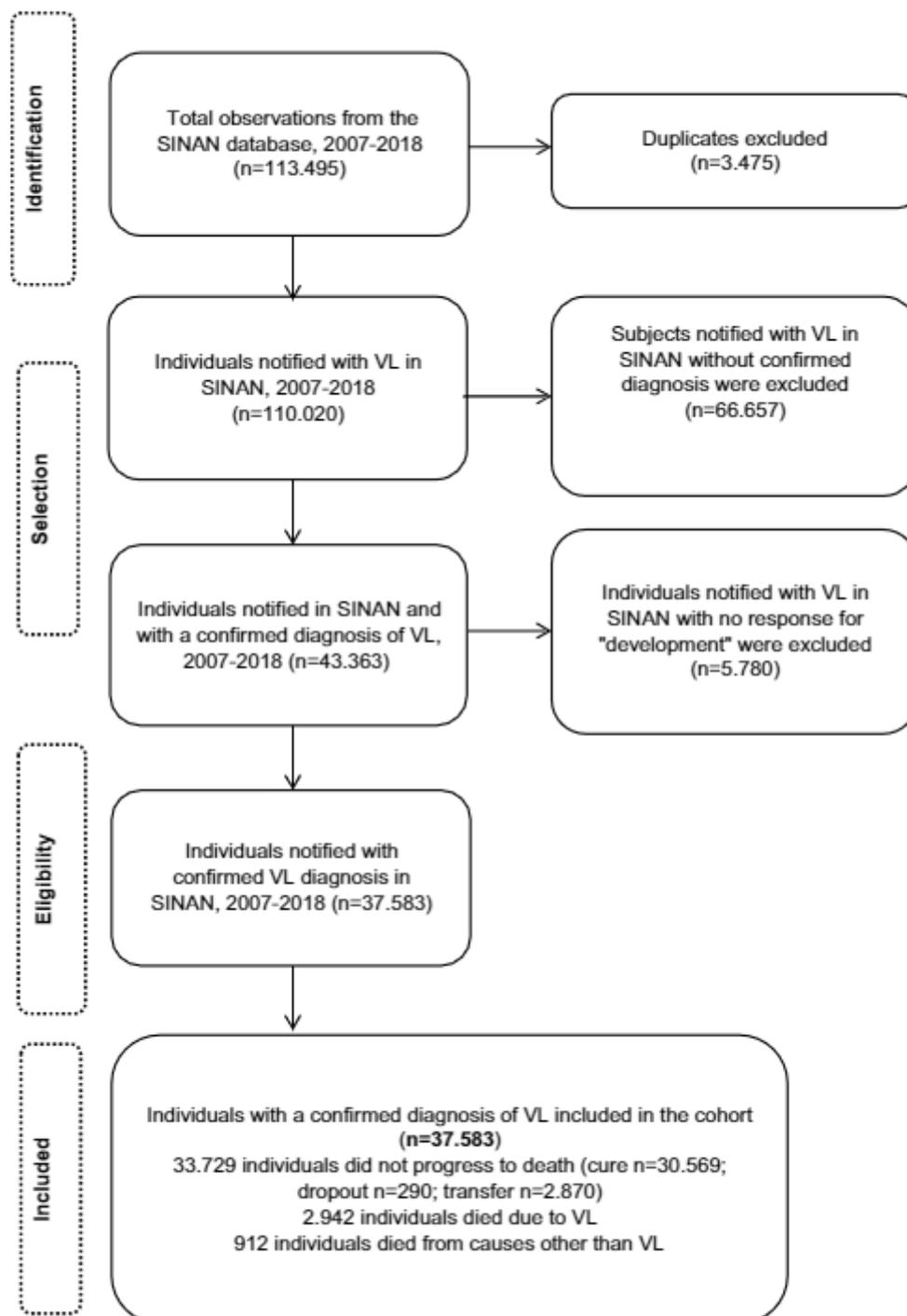
date, gender, ethnicity, pregnancy, schooling, housing status, area of residence, and occupation). Clinical variables were the date of notification, diagnosis type, number and types of symptoms, autochthonous cases, HIV infection or not, date of death, final classification, confirmation criteria, closing date, and database entry type. Variables related to pharmacological treatment were the use of medications and initial medications administered.

### Data analysis

Descriptive analysis was performed by absolute and relative frequency distribution for the variables stratified by outcome categories, considering a 95% confidence interval (95% CI). Pearson's Chi-Square test was employed to analyze the association between variables. We adopted the multinomial logistic regression model in the univariate and multivariate analysis because the outcome has three categories (non-death, death from LV, death from OC). The non-death category was the benchmark. For the multivariate model, we considered all the variables with  $p < 0.20$  in the univariate analysis from a complete model with subsequent discarding of the variables adjusted against the others (backward method). Variables with a statistically significant level ( $p < 0.05$ ) and significant odds ratio (OR) with a 95% confidence interval remained in the final multinomial logistic model. The likelihood ratio test was used for the fit of the final models. For the analysis of survival of individuals, individuals whose deaths were related to any cause were considered failures, with data obtained from SINAN including the date of death. Individuals who did not die by the end of the study, classified as cure, transfer, or abandonment, were censored. The non-parametric Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of individuals' survival times, stratified by death from VL and death from OC. The comparison of the different curves for the subgroups with and without HIV infection was based on the Log-rank test. The significance level considered was 0.05. All analyses were performed using Stata 12.0 software.

### Ethics

This study is nested in the ECOART project, approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais under the Certificate of Presentation of Ethical Appreciation No. 31192914.3.0000.5149. The study is being conducted per Resolution No. 466/2012 of the National Health Council.



**Fig. 1** Selection flow of individuals notified in Notifiable Diseases Information System (SINAN) by inclusion and exclusion criteria, from 2007 to 2018, in Brazil

## Results

### Descriptive analysis

The sample was selected from the database that initially had 113,495 individuals. A total of 3,475 multiple values were excluded, leaving 110,020 single values (96.93%). Multiple values were those with individuals who had the same name, date of birth, and mother's name. From the single values, 66,657 individuals with no diagnostic confirmation of VL were excluded, and 43,363 individuals with the confirmed diagnosis were selected (38.21%). Among these, 5,780 individuals who did not respond to the variable development in the SINAN were excluded. Thus, 37,583 individuals were analyzed (33.11%) of the total number of cases notified in the SINAN between 2007 and 2018 in Brazil. Regarding the survival analysis, 28,265 individuals who responded to the variable having or not having HIV infection in the SINAN database were selected (Fig. 1).

Most individuals (54.9%) included in the retrospective study were between 0 and 19 years old, with a higher percentage in the age group from 0 to 4 years old (35.5%). Most were male (63.5%), non-white (83.8%), with up to eight years of schooling (78.6%), living in urban areas (74.7%). High percentage of individuals had 7 to 12 symptoms (41.8%). The most reported symptoms were fever (93.8%), weakness (80.8%), spleen alterations (78.9%), pallor (73.9%), weight loss (73.0%), and liver alterations (68.8%). As for the type of entry in the SINAN database, most were new cases (95.9%). Most of individuals used n-methylglucamine antimoniate (63.4%), and a smaller part (29.9%) used amphotericin B for the VL treatment. The proportion of notifications ranged from 8.2 to 9.7% from 2007 to 2018. The Northeast region had the highest number of the total notifications (51.1%), followed by the Southeast and North regions. A mortality rate of 10.2% was observed, considering deaths from VL and OC; when considering only VL deaths, the rate was 7.8%. The prevalence of LV/HIV coinfection was 8.81% (Table 1).

### Univariate analysis

The following variables increased the likelihood of death and were associated with death from VL: older age group, a more significant number of symptoms, and HIV infection. The following variables reduced the likelihood of death and were associated with death from VL: 5–19 years age group, being female, higher schooling level, admission due to relapse, and medication use. The following variables

increased the likelihood of death and were associated with death from OC: 60+ years age group, increased number of symptoms, and having HIV infection. The following variables decreased the likelihood of death and were associated with death from OC: 5–19 years age group, being female, higher schooling level, residence in rural areas, and medication use (Table 2).

### Multivariate analysis

In the multivariate analysis, the following variables were independently associated with death from VL: older age group (60+ years), being female, having more symptoms, using n-methylglucamine antimoniate, and amphotericin B, and HIV infection. The following variables were independently associated with death from OC: older age group (60+ years), a higher number of symptoms, use of n-methylglucamine antimoniate and amphotericin B drugs, and HIV infection (Table 3).

### Survival analysis

The mean survival time of the studied population ( $n=28,265$ ) was 2,303 days, 95%CI (135–4,270 days), with a survival rate of 89.75%. For individuals without HIV infection ( $n=25,776$ ), the mean survival time was 1,879 days, 95% CI (124–4,277), with a survival rate of 90.91%. For individuals with HIV infection ( $n=2,489$ ), a mean survival time of 2,254 days, 95%CI (131–4,128) was observed, with a survival rate of 79.03%. In the survival analysis using the Kaplan–Meier method, a significant difference was observed using the Log-rank test ( $p=0.000$ ) between individuals with and without HIV infection in the study population (Fig. 2).

## Discussion

Our Brazilian retrospective study carried out from 2007 to 2018 found a mortality rate of 10.2% in individuals notified and with a confirmed diagnosis of VL when death from VL and OC was considered, and the same rate of 7.8% when only death from VL was considered. Factors independently associated with death from VL were the older age group, being female, a more significant number of symptoms, use of n-methylglucamine antimoniate, use of amphotericin B, and having HIV infection. As for death from OC, the following factors were independently associated: older age group, a more significant number of symptoms, use of n-methylglucamine antimoniate and amphotericin B, and HIV infection. The mean survival time was longer for individuals with HIV/VL coinfection than for those without the HIV/VL coinfection, but with a lower survival rate.

**Table 1** Descriptive analysis of individuals notified and with confirmed diagnosis of visceral leishmaniasis in Notifiable Diseases Information System (SINAN), from 2007 to 2018, Brazil ( $n = 37,583$ )

Variable	Death							
	Non death		Death VL		Death other causes		Total	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<b>Age (years)</b>								
0–4	12,527	37.1	711	24.2	91	10	13,329	35.5
5–19	7,040	20.9	197	6.7	45	4.9	7,282	19.4
20–39	7,299	21.6	605	20.6	258	28.3	8,162	21.7
40–59	4,940	14.6	770	26.2	296	32.5	6,006	16
60+	1,923	5.7	659	22.4	222	24.3	2,804	7.5
<b>Gender</b>								
Male	21,277	63.1	1,944	66.1	655	71.8	23,876	63.5
Female	12,450	36.9	998	33.9	257	28.2	13,705	36.5
<b>Ethnicity</b>								
White	5,045	16.2	455	17.1	122	14.7	5,622	16.2
Non white	26,163	83.8	2,206	82.9	708	85.3	29,077	83.8
<b>Schooling (years)</b>								
Up to 8 years	9,745	78	1,053	83.4	374	82.7	11,172	78.6
9 to 12 years	2,421	19.4	188	14.9	67	14.8	2,676	18.8
12 and over	329	2.6	21	1.7	11	2.4	361	2.5
<b>Area of residence</b>								
Urban	24,374	74.3	2,157	76.2	723	82.3	27,254	74.7
Rural	8,083	24.7	641	22.7	145	16.5	8,869	24.3
Periurban	330	1	32	1.1	10	1.1	372	1
<b>Type of symptoms</b>								
Fever	31,211	94.2	2,644	92.2	757	85.4	34,612	93.8
Weakness	26,189	80.1	2,454	87	766	86.7	29,409	80.8
Edema	7,670	24.2	1,315	47.7	352	41.8	9,337	26.4
Weight loss	23,689	72.6	2,120	75.9	680	78.5	26,489	73
Cough	14,745	45.5	1,428	51.5	436	50.9	16,609	46.1
Pallor	23,664	73.5	2,201	79.3	619	72.3	26,484	73.9
Spleen alterations	25,530	79	2,195	79.4	604	71.4	28,329	78.9
Infectious	7,129	23.1	1,165	43.7	361	44	8,655	25.2
Hemorrhagic event	2,759	8.8	852	31.5	178	21.4	3,789	10.8
Liver alterations	21,950	68.5	2,019	73	563	66.5	24,532	68.8
Jaundice	7,472	23.7	1,160	42.6	302	36	8,934	25.4
Others	6,963	23	855	33.3	271	34.1	8,089	24.1
<b>Number of symptoms</b>								
0 to 4	8,153	24.2	444	15.1	177	19.4	8,774	23.3
5 to 6	12,050	35.7	769	26.1	268	29.4	13,087	34.8
7 to 12	13,526	40.1	1,729	58.8	467	51.2	15,722	41.8
<b>Entry type</b>								
New case	31,475	95.9	2,728	96.2	835	95.3	35,038	95.9
Relapse	846	2.6	57	2	28	3.2	931	2.5
Transfer	511	1.6	52	1.8	13	1.5	576	1.6
<b>Medication used for VL</b>								
Did not use	732	2.3	371	14.1	185	23.7	1,288	3.7
Antimony*	21,100	66.7	884	33.7	230	29.5	22,214	63.4
Amphotericin B	8,846	27.9	1,308	49.9	341	43.8	10,495	29.9
Others	976	3.1	59	2.3	23	3	1,058	3

Table 1 (continued)

Variable	Death							
	Non death		Death VL		Death other causes		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>HIV</b>								
No	23.433	92.3	1.893	87.4	451	64.5	25.777	91.2
Yes	1.967	7.7	274	12.6	248	35.5	2.489	8.8
<b>VL notification year</b>								
2007	2.817	8.4	192	6.5	60	6.6	3.069	8.2
2008	3.141	9.3	217	7.4	51	5.6	3.409	9.1
2009	2.940	8.7	230	7.8	62	6.8	3.232	8.6
2010	2.925	8.7	229	7.8	76	8.3	3.230	8.6
2011	3.284	9.7	259	8.8	79	8.7	3.622	9.6
2012	2.453	7.3	211	7.2	74	8.1	2.738	7.3
2013	2.546	7.5	226	7.7	64	7	2.836	7.5
2014	2.644	7.8	239	8.1	73	8	2.956	7.9
2015	2.549	7.6	265	9	75	8.2	2.889	7.7
2016	2.466	7.3	264	9	86	9.4	2.816	7.5
2017	3.220	9.5	327	11.1	115	12.6	3.662	9.7
2018	2.744	8.1	283	9.6	97	10.6	3.124	8.3
<b>Notification month</b>								
January	3.036	9	265	9	81	8.9	3.382	9
February	2.611	7.7	214	7.3	94	10.3	2.919	7.8
March	2.943	8.7	264	9	74	8.1	3.281	8.7
April	2.696	8	251	8.5	72	7.9	3.019	8
May	2.934	8.7	277	9.4	70	7.7	3.281	8.7
June	2.994	8.9	234	8	63	6.9	3.291	8.8
July	2.994	8.9	252	8.6	73	8	3.319	8.8
August	3.086	9.1	282	9.6	75	8.2	3.443	9.2
September	2.901	8.6	225	7.6	83	9.1	3.209	8.5
October	2.727	8.1	251	8.5	83	9.1	3.061	8.1
November	2.498	7.4	232	7.9	85	9.3	2.815	7.5
December	2.309	6.8	195	6.6	59	6.5	2.563	6.8
<b>Geographic region</b>								
North	6.817	20.2	382	13	145	15.9	7.344	19.6
Northeast	17.234	51.1	1.516	51.6	426	46.8	19.176	51.1
Southeast	6.856	20.3	765	26	204	22.4	7.825	20.8
South	69	0.2	11	0.4	2	0.2	82	0.2
Midwest	2.737	8.1	264	9	133	14.6	3.134	8.3

In our study, the lethality rate found for individuals who died from VL was higher than that found for individuals who died from OC, an expected result since the database consists of individuals notified with VL in Brazil. A factor that may have contributed to the high lethality rate of individuals infected with VL in our study is the long time elapsed from the first symptoms to case confirmation and the onset of treatment, described by Leite and Araújo (2013) as late diagnosis. However, considering death from VL, the lethality found in our study was lower than that found by Abreu et al. (2021) (14.1%) when studying the epidemiological aspects

of VL in the region of Picos, Piauí, a region located in the Northeast with an intense flow of people from VL endemic areas. Furthermore, the VL mortality rate found by Lima et al. (2018) was 6.4% in Northeast Brazil, similar to our study (7.8%). This result shows that the country's Northeast region remains the most affected region, reflecting the susceptibility of socioeconomically vulnerable populations to neglected diseases such as VL (Sousa-Gomes et al. 2017). The prevalence of LV/HIV coinfection (8.81%) in our retrospective study was higher than that found by Sousa-Gomes et al. (2011) (3.7%) and by Sousa-Gomes et al. (2017)

**Table 2** Univariate analysis of deaths from visceral leishmaniasis and other causes, compared with non-deaths, in individuals notified and confirmed with visceral leishmaniasis at Notifiable Diseases Information System (SINAN), from 2007 to 2018, in Brazil (n=37,583)

Variables	VL deaths					Deaths from other causes				
	"n"	OR	Standard error	p value	95% CI OR	"n"	OR	Standard error	p value	95% CI OR
Age group (0-4)	711	1.00	-			91	1.00	-		
5-19	197	0.49	0.04	<0.001	0.42 0.57	45	0.90	0.16	0.552	0.63 1.28
20-39	605	1.41	0.08	<0.001	1.26 1.58	258	4.83	0.60	<0.001	3.79 6.16
40-59	770	2.62	0.15	<0.001	2.35 2.92	296	8.13	1.00	<0.001	6.39 10.33
60+	659	5.73	0.35	<0.001	5.09 6.46	222	15.54	2.01	<0.001	12.06 20.01
Gender (male)	1.944	1.00	-			655	1.00	-		
Female	998	0.89	0.04	0.006	0.83 0.97	257	0.68	0.05	<0.001	0.59 0.79
Ethnicity (white)	455	1.00	-			122	1.00	-		
Non white	2.206	1.01	0.06	0.828	0.91 1.13	708	1.22	0.13	0.053	1 1.5
Schooling (up to 8 years)	1.053	1.00	-			374	1.00	-		
9-12 years	188	0.70	0.06	<0.001	0.59 0.82	67	0.68	0.09	0.005	0.53 0.89
12+	21	0.58	0.13	0.016	0.37 0.9	11	0.79	0.25	0.448	0.43 1.46
Area of residence (urban)	2.157	1.00	-			723	1.00	-		
Rural	641	0.94	0.05	0.191	0.85 1.03	145	0.64	0.06	<0.001	0.53 0.77
Periurban	32	1.10	0.21	0.599	0.76 1.59	10	1.04	0.34	0.914	0.55 1.95
Number of symptoms (continuous)	2.942	1.25	0.01	<0.001	1.23 1.28	912	1.13	0.02	<0.001	1.09 1.16
Number of symptoms (0-4)	444	1.00	-			177	1.00	-		
5-6	769	1.16	0.07	0.017	1.03 1.31	268	1.02	0.10	0.827	0.84 1.24
7-12	1.729	2.33	0.13	<0.001	2.09 2.59	467	1.60	0.14	<0.001	1.34 1.91
Entry type (new case)	2.728	1.00	-			835				
Relapse	57	0.75	0.10	0.041	0.57 0.99	28	1.22	0.24	0.309	0.83 1.79
Transfer	52	1.14	0.17	0.372	0.85 1.52	13	0.96	0.27	0.897	0.55 1.68
Medication (did not use)	371	1.00	-			185	1.00	-		
Antimony*	884	0.08	0.01	<0.001	0.07 0.09	230	0.04	0.00	<0.001	0.04 0.05
Amphotericin B	1.308	0.28	0.02	<0.001	0.24 0.32	341	0.15	0.02	<0.001	0.12 0.18
Others	59	0.11	0.02	<0.001	0.08 0.15	23	0.09	0.02	<0.001	0.06 0.14
HIV (negative)	1.893	1.00	-			451	1.00	-		
Positive	274	1.61	0.11	<0.001	1.4 1.84	248	6.13	0.51	<0.001	5.2 7.22

(3.6%) in coinfecting patients, both studies carried out in Brazil. However, Lindoso et al. (2018) showed a 9.0% prevalence value of individuals with HIV in a VL population, very close to that found in our study. Furthermore, Lindoso et al. (2018) observed a significant increase in the number of VL/HIV cases since the early 1990s and projected its continued growth due to the geographical overlap of the two infections due to the expansion of leishmaniasis and HIV infection.

In our study, the predominance of individuals with VL from zero to four years of age is similar to that observed by Leite et al. (2021), who attributed the highest incidence in early childhood to the stage when the individual has an immature immune system, undernourishment and malnutrition, and lower notion of hygiene, prevention, and prophylaxis concerning VL. Furthermore, Gontijo and Melo (2004) described that 80% of those affected are children under ten years of age in Brazilian VL endemic areas. In this

retrospective study, we found males as the highest number of notified cases, aligned with the results of Abreu et al. (2021), who attributed them to behavioral causes of men more involved in night activities outside the home and more exposed to the insect vector and physiological causes attributed to higher levels of testosterone that stimulate the Th2 anti-inflammatory, immune response, making them more susceptible to *Leishmania*.

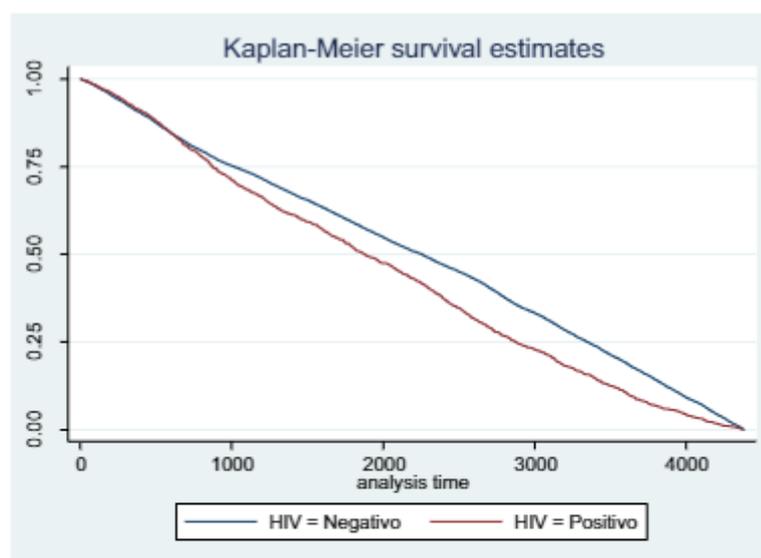
In our study, the most significant number of people notified belong to the non-white race (blacks and browns), which is per the description of black individuals as the highest notified among LV/HIV coinfecting individuals during the studies, from 2010 to 2019 (Cota et al. 2021). Furthermore, Oliveira (2021) described a predominance of browns among individuals notified by VL in Brazil. Ethnicity data are obtained by self-declaration, and there may be statements different from the reality of individuals

**Table 3** Multivariate analysis of factors associated with deaths from visceral leishmaniasis or other causes, compared to non-deaths, in individuals notified and confirmed with visceral leishmaniasis in Notifiable Diseases Information System (SINAN), from 2007 to 2018, in Brazil ( $n=37.583$ )

Variables	VL deaths				Deaths from other causes				
	OR	Standard error	<i>p</i> value	95% CI OR	OR	Standard error	<i>p</i> value	95% CI OR	
<b>Age group (0–4)</b>									
5–19	0.51	0.05	0.000	0.42 0.63	1.18	0.27	0.465	0.76 1.85	
20–39	1.45	0.11	0.000	1.26 1.68	3.91	0.66	0.000	2.80 5.45	
40–59	2.37	0.17	0.000	2.05 2.73	5.68	0.97	0.000	4.07 7.93	
60+	4.66	0.37	0.000	3.99 5.45	12.46	2.23	0.000	8.77 17.70	
<b>Gender (male)</b>									
Female	1.18	0.06	0.002	1.07 1.31	1.03	0.10	0.794	0.85 1.24	
<b>Symptoms (0–4)</b>									
5–6	1.56	0.13	0.000	1.33 1.83	1.46	0.19	0.004	1.13 1.89	
7–12	3.16	0.24	0.000	2.73 3.67	2.35	0.29	0.000	1.85 2.99	
<b>Medications (no)</b>									
Antimony*	0.09	0.01	0.000	0.07 0.11	0.06	0.01	0.000	0.05 0.08	
Amphotericin B	0.24	0.02	0.000	0.20 0.28	0.11	0.01	0.000	0.08 0.14	
Others	0.12	0.02	0.000	0.08 0.17	0.11	0.03	0.000	0.07 0.19	
<b>HIV (negative)</b>									
Positive	1.06	0.08	0.441	0.91 1.24	4.22	0.44	0.000	3.45 5.17	

\*N-Methyl Glucamine Antimony

**Fig. 2** Survival analysis using the Kaplan–Meier method of individuals notified and confirmed with visceral leishmaniasis, stratified by HIV infection, from 2007 to 2018, in Brazil ( $n=28.265$ ). Captions: negative, positive



**Captions:** Negative, Positive

of blacks and browns that can be easily confused, which is why we call them non-white. We should remember that VL is a neglected disease that mainly affects individuals in unfavorable socioeconomic conditions of most black

and mixed-race people, described by Leite et al. (2021) as African descent people.

Our study described a predominance of individuals with up to eight years of schooling, which agrees with the

findings of Costa et al. (2021), who described a more significant number of individuals affected by VL as having a low schooling level, which makes them more susceptible, requiring actions to improve their quality of life to control the disease and make control measures more effective. We observed a more significant number of notifications from urban residents because VL is a disease, initially of wild transmission, but displays a modified transmission pattern from socioenvironmental changes and rural exodus. These data are similar to those obtained by Leite et al. (2021), who described the advent of anthropogenic environmental transformations and accelerated rural exodus to urban suburbs, leading to the relocation and adaptation of the protozoan insect vector and reservoirs, from the mid-1970s. However, according to Lima et al. (2018), although VL is more frequent in urban areas, urban areas on the outskirts lack infrastructures such as garbage collection and sewage treatment. More significant numbers of grouped symptoms (7 to 12) predominated in the individuals reported in our study, in which fever, weakness, spleen alterations, pallor, emaciation, and hepatic impairment were observed. Queiroz et al. (2004) described similar results in children from endemic areas where splenomegaly and fever symptoms were found in 97% and 95.6% of cases, respectively.

Furthermore, Rigo et al. (2009) described the following clinical manifestations most frequently reported by VL patients: fever, splenomegaly, hepatomegaly, emaciation, and increased abdominal volume, with different percentages among adults and children. These symptoms were most frequently observed due to spleen, liver, hemocytopoietic tissue, lungs, and kidneys affected by VL (Souza et al. 2012). Drug n-methylglucamine antimoniate was the most used in our retrospective study, followed by amphotericin B. Similar results were observed by Sousa-Gomes et al. (2011), who described the same drug as their choice and increased use of amphotericin B at the end of the study. Costa et al. (2021) reported greater use of amphotericin B at 20–39 years, in which individuals with LV/HIV coinfection prevail, which is worth investigating in a further study. The number of notifications of individuals with VL remained stable over the years of the study, and similar data were found by Leite et al. (2021), who described a negligible heterogeneous variation in VL between the years studied. This result suggests no improvements in health policies geared to the disease, either in terms of increasing the detection of possible cases that were not timely diagnosed or infection control through educational prevention measures. We found a more significant number of notifications in the Northeast, which, according to Leite et al. (2021), had the highest incidence of the disease, and Maranhão was the primary state affected, which is consistent with the situation of VL as a neglected disease that mainly affects disadvantaged populations from an economic, social, and cultural viewpoint.

Considering the likelihood of death obtained in our study by VL and by OC, we found that they increase with age, similar to the results obtained by Leite and Araújo (2013), who described an increase in the lethality rate with age, which was 100% for people over 65 years of age. The same authors highlighted late diagnosis, an association of comorbidities, and complications as factors associated with increased lethality. Santos (2021) also reported age as a factor associated with death from VL, which was only significant in the age groups of young adults and older adults.

In our study, being female increased the likelihood of death from VL. Similar results were described by Leite et al. (2021), who showed that the disease had higher lethality among women, despite affecting mainly the male population. Furthermore, this result is similar to the findings of Leite and Araújo (2013), who described higher mortality from VL among women (13.7%) than among men (10.3%). To the best of our knowledge, our work is unprecedented in studying grouped symptoms in the VL population. A higher likelihood of deaths from VL and OC was described in individuals with a higher number of symptoms (7 to 12) who also had a more significant number of notifications in the descriptive analysis.

Further studies are required to verify whether the most extensive grouping of symptoms found in this study is also found in VL/HIV coinfecting patients and to determine common symptoms in mono and coinfection that imply a greater likelihood of death from VL or OC. A higher likelihood of death due to OC was observed in individuals with LV/HIV coinfection, which reinforces the statement by Machado et al. (2020) regarding the clinical importance of VL as an opportunistic infection in PLHIV in areas where both infections are endemic. These authors highlighted the relevance of clinical, laboratory, and molecular diagnosis and monitoring the response to specific treatment in LV/HIV coinfection. Also, early diagnosis helps to reduce disease severity and mortality of individuals from OC. Furthermore, Sousa-Gomes et al. (2017) described a more significant potential for VL transmission, relapse, and lethality due to a compromised immune system and impaired response to treatment in individuals with HIV infection.

A lower likelihood of death due to VL and OC was observed in our study in the 5–19 age groups, unlike Maia-Eikhoury et al. (2019), who described that VL patients below five years of age are diagnosed earlier and have a shorter survival time, probably due to the lower resistance to disease severity despite the timely diagnosis. However, Lima et al. (2018) described the decreasing incidence of VL in children associated with improved nutritional status and inclusion of vaccines in the recovery of their immune status, which may be contributing to a lower likelihood of death from VL in this population found in our study. In our work, the addition of formal education measured in years of

schooling reduced the likelihood of death of individuals by VL and OC. A similar context was perceived by Jayme et al. (2016), who attributed greater death cases to lower schooling levels. These authors consider that the lack of information regarding hygiene standards, disease prevention, and health education is directly associated with less-educated individuals. In our study, individuals living in rural areas found a lower likelihood of death from OC, which agrees with the reported occurrence of most cases of VL in urban areas of the primary Brazilian states and border regions (Oliveira 2021). Furthermore, this finding is per the descriptive analysis of our study, which reports a higher number of cases of VL in urban areas.

In our study, the use of both drugs (n-methylglucamine antimoniate and amphotericin B) showed a lower likelihood of death from VL and OC. Similar results were obtained by Lindoso et al. (2018) and published in Brazil (2006 and 2011), in which they describe n-methylglucamine antimoniate as a first-line drug in VL infection.

Other causes of death from VL are reported besides what we found as factors independently associated in our study, the first of which is cited by Rocha and Oliveira (2021) as the greatest causes of risk of death from VL are children with under five years of age, malnourished and immunodeficient patients. Another cause of mortality from VL is poverty because it is a disease that particularly affects impoverished and socially vulnerable populations (Werneck et al., 2021), which is why it is a more concentrated disease in countries like Brazil, Sudan, South Sudan, Ethiopia, India, and Kenya. It is important to highlight that the late diagnosis of the disease, which is already a systemic, severe and fatal condition, according to Santos (2021) challenges the reduction of its lethality. After all, as found in our study and in others such as that by Cota et al. 2021, treatment with the use of medications is the main factor associated with a lower number of deaths from VL and from OC in patients diagnosed with VL.

The shorter survival time for individuals monoinfected with VL at the onset of the follow-up, compared to the survival time of individuals coinfecting with VL/HIV, which we observed in our study, may be associated with the high mortality rate from VL in the first days after the confirmation of the disease where the severe symptoms are very thoroughly observed, as mentioned in the Manual of Surveillance and Control of VL (BRASIL 2006). Moreover, we can highlight the importance of ART in decreasing the lethality rate and increasing the survival of the VL/HIV coinfecting population (Sousa-Gomes et al. 2011). Furthermore, in their Brazilian cohort studies, Maia-Elkhoury et al. (2019) define deaths from VL as premature and describe a mean time of nine days between case notification and death from VL. These same authors attributed a longer survival time of VL/HIV coinfecting individuals to the care provided in HIV/AIDS

reference treatment centers by infectologists who are experts in this coinfection, offering an opportunity for treatment, control, and monitoring of toxicity, which is uncommon in other treatment centers. Furthermore, the use of secondary prophylaxis in the treatment of VL/HIV coinfecting individuals is expected to prevent relapses and prolong survival (Lindoso et al. 2018), although it does not prevent later death, as shown in our study. After the acute phase of the disease, the survival of LV/HIV coinfecting individuals was lower than those with LV, justifying the higher likelihood of death from OC found for the former, and no other work reports the survival of LV and LV/HIV after the phase of LV infection.

## Study limitation

We observed a much lower number of individuals with a confirmed diagnosis for VL than the total number of reported cases, which may indicate the loss of active cases, difficulties in accessing the health system, lack of training of health professionals, and other limitations of the health system before the confirmation of the case, which allowed us to evaluate only 33% of the total number of the cases reported in the SINAN during the study period. It is crucial to continue the studies addressing the factors associated with VL/HIV coinfection since these showed a higher likelihood of death from OC in this study.

## Conclusion

The data point to the need for attention to the timely diagnosis of VL and HIV and adequate pharmacological treatment in this population.

**Acknowledgements** We are grateful to the leishmaniasis technical group of the Health Surveillance Secretariat, Ministry of Health, especially to Márcia Sousa Gomes for their assistance.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

## References

- Abreu MS, Siqueira JMMT, Maia JCS et al (2021) Aspectos epidemiológicos e distribuição espacial da leishmaniose visceral em Picos, Piauí, Brasil. *Saúde Coletiva* (Barueri) 11:5846–5857. <https://doi.org/10.36489/saudede coletiva.2021v11i6Sp5846-5857>
- Adam GK, Ali KM, Abdella YH et al (2016) (2016) Trend in cumulative cases and mortality rate among visceral leishmaniasis patients in Eastern Sudan: a 14-year registry, 2002–2015. *Int J Infect Dis* 51:81–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.021>

- Batista, FMA, Sousa, RA et al (2021) Perfil epidemiológico e tendência temporal da leishmaniose visceral: Piauí, Brasil, 2008 a 2018. *Cadernos de Saúde Pública*, 37 (11). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00340320>
- Brasil (2006) Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, 1ª ed. Brasília, Ministério da Saúde
- Brasil (2011) Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília, Ministério da Saúde
- Brasil (2012) Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União 59: 59-73
- Brasil (2019) SINAN – Sistema de Agravos de Notificação. Brasília, Ministério da Saúde. <http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/togin.jsf>. Accessed 24 May 2021
- Costa RKE, Holanda EC, Andrade SM et al (2021) Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: epidemiological profile of cases reported in São Luis-Maranhão, Brazil. *Res Soc Dev* 10:e2310413317. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13317>
- Cota GF, Sousa MR, Demarqui FN et al (2012) The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 6:01–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001665>
- Cota G, Erber AC, Schernhammer E et al (2021) Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS Negl Trop Dis* 15:e0009567. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009567>
- Furtado JJD, Trevelin LT, Favato GR et al (2021) Reativação de leishmaniose visceral (LV) em pacientes imunodeprimidos por HIV: Relato de caso e revisão de literatura. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 25:S1. <https://doi.org/10.1016/b.jbid.2020.101306>
- Gontijo CMF, Melo MN (2004) Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol* 7:338–349. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>
- Jayne MS, Wanderlei CL, Moura FFM et al (2016) Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose visceral em Palmas, Tocantins no período de 2007–2014. *Revista da Patologia do Tocantins* 3: 61–69. <https://sistemas.ufel.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/1947>. Accessed 16 June 2021
- Leite AI, Araújo LB (2013) Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. *J Trop Pathol* 42:10–21. <https://doi.org/10.5216/rpt.v42i3.26928>
- Leite NC, Garcia JL, Gonçalves IM (2021) Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. *Revista de Patologia do Tocantins* 7: 17–22. <https://doi.org/10.20873/ufel.2446-6492.2020v7n4p29>
- Lima ID, Lima ALM, Mendes-Aguiar CO et al (2018) Changing demographics of visceral leishmaniasis in northeast Brazil: lessons for the future. *PLoS Negl Trop Dis* 12:e0006164. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006164>
- Lindoso JAL, Moreira CHV, Cunha MA et al (2018) Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. *HIV/AIDS-Res Palliat Care* 10:193–201. <https://doi.org/10.2147/HIV.S143929>
- Machado AS, Ramos FF, Oliveira-Da-Silva JÁ et al (2020) An immunoproteomics approach to identify *Leishmania infantum* proteins to be applied for the diagnosis of visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus co-infection. *Parasitology* 147:932–939. <https://doi.org/10.1017/S0031182020000578>
- Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, Valadas SYOB et al (2019) Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: a challenging opportunity? *PLoS Negl Trop Dis* 13:e0007841. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007841>
- Nunes BEBR, Leal TC, Paiva JPS et al (2020) Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001–2015): an ecological study. *Rev Soc Bras Med Trop* 53:01–04. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0262-2019>
- Oliveira LC (2021) Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com enfoque no estado e na cidade gêmea com maior número de casos. Dissertação, Universidade Estadual do Oeste do Paraná
- Queiroz MJA, Alves JGB, Correia JB (2004) Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J Pediatr* 80:12–27. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000200012C>
- Rigo RS, Rigo L, Honer MR (2009) Aspectos Clínicos e Laboratoriais na Leishmaniose Visceral Americana. *J Bras Nefrol* 31: 48–54. [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn\\_v31n2a9.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/08/jbn_v31n2a9.pdf). Accessed 16 June 2021
- Rocha A, Oliveira E (2021) Análise do perfil epidemiológico de pacientes pediátricos de leishmaniose visceral do Pará (Brasil). *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente* 8(3):348–360. <https://doi.org/10.17564/2316-3798.2021v8n3p348-360>
- Santos MP (2021) Leishmaniose visceral humana: análise do tempo da suspeição ao tratamento dos casos positivos no município de Araguaína- TO. 2021. Dissertação, Universidade Federal do Tocantins
- Souza MA, Nunes RFF, Viana TC et al (2012) Leishmaniose visceral humana: do diagnóstico ao tratamento. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança* 10: 61–69. <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/Revista-2012-N.2-COMPLETA.pdf>. Accessed 16 June 2021
- Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury ANS, Pelissari DM, Lima JFEF, Sena JM, Chechin MP (2011) Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiol Serv Saúde* 20:519–526. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742011000400011>
- Sousa-Gomes ML, Romero GAS, Werneck GL (2017) Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? *PLoS Neglected Tropical Diseases* 11: e0005772. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005772>
- Werneck GL (2016) Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? *Cadernos de Saúde Pública* 32: eED010616. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00ED010616>
- World Health Organization (2001) The optimal duration of exclusive breast feeding report of an expert consultation. World Health Organization, Geneva
- World Health Organization (2005) Program for the surveillance and control of leishmaniasis. World Health Organization, Geneva

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Fatores associados à coinfeção *Leishmania*/Vírus da Imunodeficiência Humana: um estudo de coorte (2007-2018)

Factors associated with *Leishmania*/Human Immunodeficiency Virus co-infection: a cohort study (2007-2018)

Factores asociados con la coinfección por *Leishmania* / Virus de la Inmunodeficiencia Humana: un estudio de cohorte (2007-2018)

Recebido: 08/12/2021 | Revisado: 17/12/2021 | Aceito: 19/12/2021 | Publicado: 20/12/2021

**Luciana Silami Carvalho**  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3707-7434>  
 Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
 E-mail: [luciana.silami@fiocruz.br](mailto:luciana.silami@fiocruz.br)

**Maria das Graças Braga Ceccato**  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4340-0659>  
 Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
 E-mail: [mgbceccato@gmail.com](mailto:mgbceccato@gmail.com)

**Dário Alves da Silva Costa**  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5959-0370>  
 Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
 E-mail: [darioalves\\_sc@yahoo.com.br](mailto:darioalves_sc@yahoo.com.br)

**Taynãna César Simões**  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5849-343X>  
 Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
 E-mail: [Taynana.simoese@fiocruz.br](mailto:Taynana.simoese@fiocruz.br)

**Micheline Rosa Silveira**  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7002-4428>  
 Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil  
 E-mail: [michelinerosa@gmail.com](mailto:michelinerosa@gmail.com)

### Resumo

**Introdução:** Leishmaniose visceral (LV) e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) são problemas de saúde pública, com altos números de casos e letalidade no mundo. **Objetivo:** Avaliar os fatores associados a coinfeção *leishmania*/HIV no Brasil. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectiva com análise univariada e multivariada de 28.265 indivíduos, notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), de 2007 a 2018, no Brasil. **Resultados:** A maioria dos indivíduos coinfectados era jovem, homem, da raça não branca, moradores da zona urbana, com até oito anos de escolaridade e que entraram nesse estudo como caso novo. Maiores chances de coinfeção foram observadas para indivíduos de faixas etárias de onze a dezenove anos (OR=1,74), vinte a trinta e nove anos (OR=13,06) e acima de quarenta anos (OR=6,96), que fizeram uso de antimoniatos de N-metilglucamina (OR=4,36), anfotericina B desoxicolato (OR=6,21) e anfotericina B lipossomal (OR=1,60), que apresentaram recidiva (OR=3,99), cujos casos evoluíram para abandono de tratamento (OR=2,00), e óbitos por outras causas que não LV (OR=4,00) e transferência (OR=1,50). Menores chances de coinfeção foram observadas em mulheres (OR=0,80), moradores da zona rural (OR=0,54), que apresentaram de cinco a seis sintomas (OR=0,82). **Conclusão:** Os resultados apontam para a necessidade de melhoria no acompanhamento de indivíduos coinfectados com LV/HIV, no intuito de diminuir recidivas, transferências e abandono ao tratamento. Atenção especial deve ser dada para a realização do diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV em indivíduos com LV, especialmente em homens jovens que residem na zona urbana.

**Palavras-chave:** Leishmaniose visceral; HIV; Coinfeção; Métodos epidemiológicos.

### Abstract

**Introduction:** Visceral leishmaniasis (VL) and human immunodeficiency virus (HIV) infection are public health problems, with high numbers of cases and fatality worldwide. **Objective:** To assess factors associated with *leishmania*/HIV co-infection in Brazil. **Methodology:** Retrospective cohort study with univariate and multivariate analysis of 28,265 individuals, notified and with confirmed diagnosis of VL, in the National System of Notifiable Diseases (SINAN), from 2007 to 2018, in Brazil. **Results:** Most of the co-infected individuals were young, male, non-white, living in urban areas, with up to eight years of schooling, and who entered this study as a new case. Greater chances of coinfection were observed for individuals aged from eleven to nineteen years (OR=1.74), twenty to thirty-

nine years (OR=13.06) and over forty years (OR=6.96), who used N-methylglucamine antimoniate (OR=4.36), amphotericin B deoxycholate (OR=6.21) and liposomal amphotericin B (OR=1.60), who had recurrence (OR=3.99), whose cases evolved to treatment dropout (OR=2.00), and deaths from causes other than VL (OR=4.00) and transfer (OR=1.50). Lower chances of co-infection were observed in women (OR=0.80), living in rural areas (OR=0.54), who had five to six symptoms (OR=0.82). Conclusion: The results point to the need for improvement in the follow-up of individuals co-infected with VL/HIV, in order to reduce relapses, transfers and treatment abandonment. Special attention should be given to the timely diagnosis of HIV infection in individuals with VL, especially in young men living in urban areas.

**Keywords:** Visceral Leishmaniasis; HIV; Coinfection; Epidemiological methods.

### Resumen

**Introducción:** La leishmaniasis visceral (LV) y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son problemas de salud pública, con un elevado número de casos y mortalidad en todo el mundo. **Objetivo:** Evaluar los factores asociados a la coinfección por *leishmania* / VIH en Brasil. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo con análisis univariado y multivariado de 28.265 individuos, notificados y con diagnóstico confirmado de LV, en el Sistema Nacional de Enfermedades Notificables (SINAN), de 2007 a 2018, en Brasil. **Resultados:** La mayoría de los coinfectados eran jóvenes, varones, no blancos, residentes en zonas urbanas, con hasta ocho años de escolaridad, y que ingresaron a este estudio como un caso nuevo. Se observaron mayores posibilidades de coinfección en personas de once a diecinueve años (OR = 1,74), de veinte a treinta y nueve años (OR = 13,06) y mayores de cuarenta años (OR = 6,96), que usaban antimonio de N-metilglucamina (OR = 4,36), desoxicolato de anfotericina B (OR = 6,21) y anfotericina B liposomal (OR = 1,60), que presentaron recidiva (OR = 3,99), cuyos casos evolucionaron a abandono del tratamiento (OR = 2,00), y muertes por causas distintas a la LV (OR = 4,00) y transferencia (OR = 1,50). Se observaron menores probabilidades de coinfección en mujeres (OR = 0,80), que vivían en áreas rurales (OR = 0,54), que tenían de cinco a seis síntomas (OR = 0,82). **Conclusión:** Los resultados apuntan a la necesidad de mejorar el seguimiento de las personas coinfectadas con LV / VIH, con el fin de reducir las recurrencias, los traslados y el abandono del tratamiento. Se debe prestar especial atención al diagnóstico oportuno de la infección por VIH en personas con LV, especialmente en hombres jóvenes que viven en áreas urbanas.

**Palabras clave:** Leishmaniasis visceral; VIH; Coinfección; Métodos epidemiológicos.

## 1. Introdução

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma antropozoonose generalizada, de evolução crônica e sistêmica, que apesar de ser passível de tratamento e cura, possui elevadas taxas de incidência e letalidade (Leite et al., 2021; Silva et al., 2021). É caracterizada clinicamente por febre, emagrecimento, esplenomegalia e hepatomegalia, e que, quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (Sousa-Gomes et al., 2011).

Apesar dos recursos de tratamento intensivo e das rotinas estabelecidas para o tratamento específico da LV, constatou-se, nos últimos anos, aumento na letalidade da doença em diversas regiões do Brasil. Um dos principais fatores que contribuiu para o aumento dessa letalidade é o diagnóstico tardio (Leite et al., 2013). Observou-se que a letalidade da LV no Brasil aumentou, passando de 3,6% em 1994 para 6,7% em 2003 e para 8,4 em 2004 (Alvarenga et al., 2010). Na região de Picos, Piauí, nordeste do Brasil, foi encontrada letalidade de 14,1%, no período de 2007 a 2019 (Abreu et al., 2021). Ressalta-se que o nordeste do Brasil é a região que apresenta maior porcentagem de notificação de LV (Nunes et al., 2020).

O número de casos de coinfeção LV/HIV é crescente em várias partes do mundo, inclusive no Brasil, onde a distribuição geográfica das duas infecções é endêmica (Cota et al., 2012). Leite et al. (2021) encontraram 10% de coinfectados LV/HIV no Brasil em seu estudo realizado entre os anos de 2007 e 2017, enquanto Costa et al. (2021) encontraram 16,09% de 2010 a 2019. Essa coinfeção é caracterizada por menor taxa de cura e maior taxa de mortalidade que a monoinfecção por LV. Foi encontrada letalidade três vezes maior em coinfectados com LV/HIV que naqueles sem a coinfeção (Sousa-Gomes et al., 2011). Nos indivíduos coinfectados o número de recidivas é maior e a resposta ao tratamento de LV é menor (Lindoso et al., 2018). Foi descrita associação entre sexo masculino, idade avançada, cor da pele preta e parda e baixa escolaridade com a coinfeção LV/HIV (Couto et al. 2021).

Foram encontrados poucos estudos na literatura avaliando os fatores associados à coinfeção LV/HIV no Brasil, portanto, pretende-se com esta coorte, avaliar a coinfeção LV/HIV no Brasil e os seus fatores associados com intuito de

fornecer subsídios que poderão ser utilizados na melhoria das ações profiláticas, terapêuticas e no planejamento de intervenções relacionadas a essa coinfeção.

## 2. Metodologia

Este estudo integra o Projeto ECOART (Efetividade da Terapia Antirretroviral em Pessoas Vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/leishmaniose visceral no Brasil), que é um estudo de coorte prospectivo e retrospectivo no qual são avaliadas pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em uso de terapia antirretroviral (TARV) no Brasil. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de 31192914.3.0000.5149, sendo conduzido de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

O presente estudo é uma coorte retrospectiva que consiste na análise de dados de todos os indivíduos notificados com LV no Sistema Nacional de Notificação (SINAN), no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2018, com diagnóstico laboratorial (parasitológico e/ou molecular) de LV confirmado, residentes no território brasileiro, de todas as idades inclusive bebês, crianças e idosos, com respostas para as variáveis “evolução” (óbito por LV, óbito por outras causas, cura, transferências e abandono) “infecção por HIV” (sim e não).

O banco do SINAN com dados nominais dos indivíduos foi disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Todos os indivíduos receberam um código de identificação, sendo, posteriormente, anonimizados e desidentificados para a análise. Foram excluídas as múltiplas entradas, isto é, registros no banco com o mesmo nome do indivíduo, da mãe e da data de nascimento.

A variável de medida de resultado foi ter a coinfeção LV/HIV. Essa informação foi obtida no banco de dados de indivíduos notificados e confirmados com LV, de 2007 a 2018, no SINAN, Brasil, por meio da resposta “sim ou não” à pergunta “ter infecção por HIV” no questionário de notificação.

As covariáveis descritas a seguir também foram obtidas do SINAN no qual constavam os seguintes campos: (i) informações relacionadas ao indivíduo e (ii) informações clínicas e relacionadas ao tratamento farmacológico, conforme descritas nos dicionários de dados – (Ministério da Saúde, SINAN). Para interpretação do banco foram consultados dois dicionários do Ministério da Saúde (Brasil, 2018).

Variáveis relacionadas ao indivíduo: sociodemográficas: data de nascimento, idade na data de notificação, sexo, raça, gestante, escolaridade, estado de moradia, zona de moradia e ocupação. Variáveis clínicas: data da notificação, tipo de diagnóstico, número e tipos de sintomas, data do óbito, classificação final, critério de confirmação, data de encerramento, tipo de entrada (caso novo, recidiva e transferência) e evolução (óbito, cura, abandono e transferência). Variáveis relacionadas ao tratamento farmacológico: uso e tipos de medicamentos iniciais administrados.

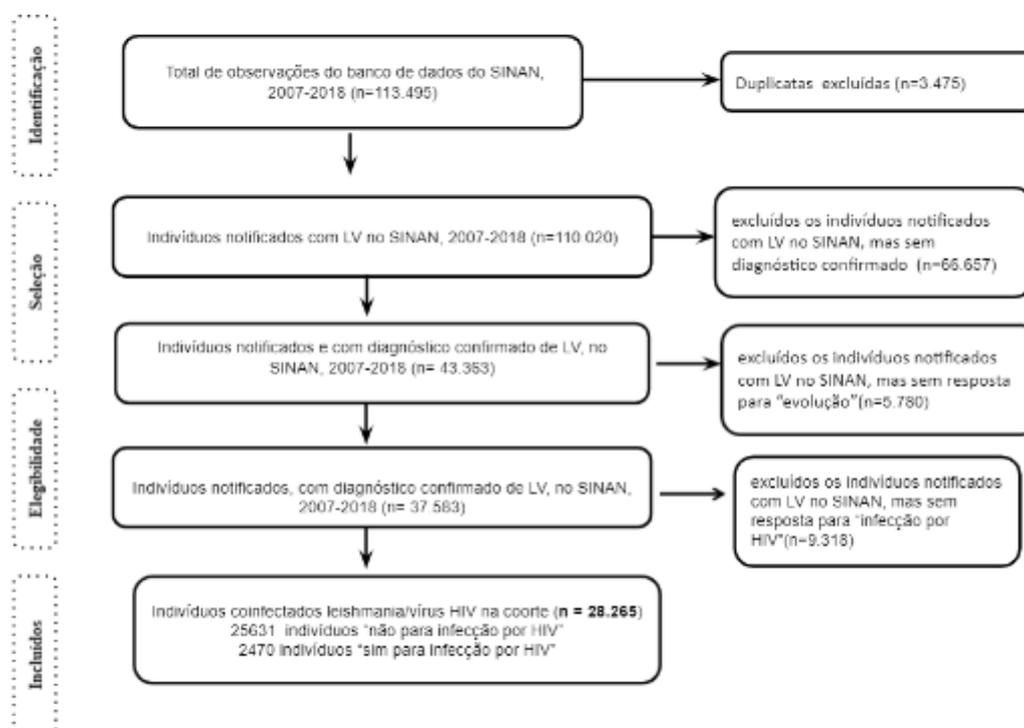
As análises estatísticas foram todas realizadas no software Stata 12.0 com chave de licença EYGZ-H2J4-M5N6-Q8R9-SBUC-VDXF.

Foi realizada a análise descritiva por distribuição de frequências, absoluta e relativa, para variáveis estratificadas pelas categorias do desfecho, considerando um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para analisar a associação entre as variáveis foi utilizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson. Na análise univariada e multivariada utilizou-se o modelo de regressão logística binomial. Consideramos para o modelo multivariado todas as variáveis que apresentaram valor “p” inferior a 0,20 na análise univariada. Partiu-se do modelo completo com descarte sucessivo das variáveis que ajustadas em relação às demais (método de backward) não apresentaram nível de significância de  $p < 0,05$ . Permaneceram no modelo logístico binomial final as variáveis que apresentaram nível de significância estatística ( $p < 0,05$ ). Para definição dos modelos finais, foi utilizado o teste da razão da verossimilhança (Hosmer & Lemeshow, 1989).

### 3. Resultados e Discussão

A população de estudo foi selecionada do banco de dados que inicialmente apresentava 113.495 indivíduos. Foram excluídos 3.475 registros múltiplos, restando 110.020 registros únicos (96,93%). Dos registros únicos foram excluídos 66.657 registros de indivíduos que não apresentaram confirmação diagnóstica de LV, sendo selecionados, 43.363 indivíduos com diagnóstico confirmado (38,21%). Dentre esses, foram excluídos 5.780 registros de indivíduos que não apresentaram resposta para a variável “evolução” no SINAN. Dos 37.583 indivíduos (33,11%) foram excluídos 9.318 que não responderam a variável infecção por HIV. O número de registros analisados foi 28.265 (25,69%) do total de indivíduos notificados entre 2007 a 2018, no SINAN, Brasil (Figura 1).

Figura 1. Total de casos notificados entre 2007 a 2018, no SINAN, Brasil.



Observação: 164 indivíduos são dados faltantes. Fonte: Autores (2021).

Dentre os 28.265 indivíduos da coorte que apresentaram resposta para a variável infecção por HIV, 2.489 (8,81%) indivíduos relataram ter infecção por HIV. O maior percentual de indivíduos coinfetados estava na faixa etária entre 20 a 39 anos (49,3%), a maioria era do sexo masculino (77,6%), raça não branca (83,5%), com até oito anos de escolaridade (75,6%), moradores da zona urbana (87,3%). Houve um percentual elevado de indivíduos que apresentaram de sete a doze sintomas (45,5%). Dentre os sintomas, os mais relatados foram febre (87,3%), fraqueza (84,6%), emagrecimento (81,5%), aumento do baço (72,6%), palidez (72,5%) e aumento do fígado (66,5%). Quanto ao tipo de entrada no banco do SINAN, a maioria (89,0%) foi de casos novos. Em relação ao tratamento da LV, 69,4% utilizaram Anfotericina B e 24,6% utilizaram Antimoniato De N-Metilglucamina. A maioria (72,1%) evoluíram para cura. Quanto ao ano de notificação, observou-se que a proporção de indivíduos coinfetados era de 4,0% em 2007, aumentando gradativamente até 10,1% em 2012, com redução em

2013 (7,9%), 2014 (8,6) e 2015 (8,5%). Houve maior aumento de notificação nos anos de 2016 e 2017 (11,1% e 11,5% respectivamente). Quanto às regiões, a região nordeste apresentou o maior

**Tabela 1.** Análise descritiva dos indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, estratificado segundo a infecção por HIV, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265).

Variável	HIV				Total	
	Negativo		Positivo		n	%
	n	%	n	%		
<b>Idade (anos)</b>						
0 a 4	10.998	37,5	143	5,1	11.141	34,7
5 a 19	5.937	20,2	138	4,9	6.075	18,9
20 a 39	5.949	20,3	1.381	49,3	7.330	22,8
40 a 59	4.248	14,5	1.004	35,9	5.252	16,3
60 +	2.195	7,5	133	4,8	2.328	7,2
<b>Sexo</b>						
Masculino	18.534	63,2	2.171	77,6	20.705	64,5
Feminino	10.792	36,8	627	22,4	11.419	35,5
<b>Raça</b>						
Branca	4.369	15,9	427	16,5	4.796	16,0
Não branca	23.093	84,1	2.155	83,5	25.248	84,0
<b>Escolaridade (anos)</b>						
Até 8	8.933	78,6	1.200	75,6	10.133	78,2
9 a 12	2.184	19,2	323	20,3	2.507	19,3
12 ou mais	252	2,2	65	4,1	317	2,4
<b>Zona</b>						
Urbana	20.926	73,5	2.358	87,3	23.284	74,7
Rural	7.242	25,4	321	11,9	7.563	24,3
Periurbana	289	1,0	23	0,9	312	1,0
<b>Tipos de Sintoma</b>						
Febre	27.600	94,4	2.409	87,3	30.009	93,8
Fraqueza	23.510	81,2	2.318	84,6	25.828	81,5
Edema	7.244	25,6	606	23,0	7.850	25,4
Emagrecimento	20.536	71,1	2.236	81,5	22.772	72,0
Tosse e/ou diarreia	12.563	43,7	1.493	55,3	14.056	44,7
Palidez	21.304	74,5	1.947	72,5	23.251	74,3
Aumento do baço	23.044	80,2	1.949	72,6	24.993	79,6
Quadro infeccioso	6.637	23,9	945	36,5	7.582	25,0
Fenômeno hemorrágico	2.838	10,1	392	15,1	3.230	10,5
Aumento do fígado	19.735	69,2	1.784	66,5	21.519	68,9
Icterícia	7.004	24,8	474	18,2	7.478	24,2
Outros	6.017	22,2	716	28,4	6.733	22,7
<b>Sintomas</b>						
0 a 4	6.381	21,8	654	23,4	7.035	21,9
5 a 6	10.716	36,5	871	31,1	11.587	36,1
7 a 12	12.230	41,7	1.274	45,5	13.504	42,0
<b>Entrada</b>						
Novo	27.944	96,4	2.459	89,0	30.403	95,7
Recidiva	636	2,2	269	9,7	905	2,8

Transferência	419	1,4	34	1,2	453	1,4
<b>Medicamento</b>						
Não	878	3,2	97	3,7	975	3,2
Antimoniato Pentavalente	18.118	65,2	653	24,6	18.771	61,6
Anfotericina	7.878	28,3	1.839	69,4	9.717	31,9
Outras	926	3,3	61	2,3	987	3,2
<b>Evolução</b>						
Cura	21.366	82,9	1.795	72,1	23.161	81,9
Abandonado	191	0,7	32	1,3	223	0,8
Óbito LV	1.892	7,3	274	11,0	2.166	7,7
Óbito Outras Causa	451	1,7	248	10,0	699	2,5
Transferência	1.876	7,3	140	5,6	2.016	7,1
<b>Ano de notificação</b>						
2007	2.453	8,4	112	4,0	2.565	8,0
2008	2.473	8,4	156	5,6	2.629	8,2
2009	2.548	8,7	211	7,5	2.759	8,6
2010	2.387	8,1	206	7,4	2.593	8,1
2011	2.564	8,7	233	8,3	2.797	8,7
2012	2.069	7,1	284	10,1	2.353	7,3
2013	2.268	7,7	220	7,9	2.488	7,7
2014	2.350	8,0	241	8,6	2.591	8,1
2015	2.262	7,7	241	8,6	2.503	7,8
2016	2.214	7,5	312	11,1	2.526	7,9
2017	3.050	10,4	321	11,5	3.371	10,5
2018	2.689	9,2	262	9,4	2.951	9,2
<b>Mês de notificação</b>						
Janeiro	2.594	8,8	259	9,3	2.853	8,9
Fevereiro	2.172	7,4	219	7,8	2.391	7,4
Março	2.439	8,3	241	8,6	2.68	8,3
Abril	2.349	8,0	212	7,6	2.561	8,0
Maio	2.528	8,6	233	8,3	2.761	8,6
Junho	2.517	8,6	238	8,5	2.755	8,6
Julho	2.662	9,1	247	8,8	2.909	9,1
Agosto	2.764	9,4	261	9,3	3.025	9,4
Setembro	2.558	8,7	249	8,9	2.807	8,7
Outubro	2.441	8,3	233	8,3	2.674	8,3
Novembro	2.226	7,6	217	7,8	2.443	7,6
Dezembro	2.077	7,1	190	6,8	2.267	7,1
<b>Região geográfica</b>						
Norte	5.314	18,1	205	7,3	5.519	17,2
Nordeste	15.790	53,9	1.530	54,8	17.33	54,0
Sudeste	5.803	19,8	662	23,7	6.465	20,1
Sul	78	0,3	8	0,3	86	0,3
Centro Oeste	2.326	7,9	388	13,9	2.714	8,5

\* valores variam devido a dados faltantes. Fonte: Autores (2021).

Na análise univariada (Tabela 2) foram observadas maiores chances de coinfeção LV/HIV para indivíduos na faixa etária entre 20 a 39 anos (OR=15,64), sexo feminino (OR=1,05), com escolaridade acima de 12 anos de estudo (OR=1,83), que utilizaram anfotericina B desoxicolato (OR=7,8), que apresentaram recidiva (OR=4,73), que evoluíram para óbito por outras causas que não LV (OR=6,18). Observaram-se, ainda, menores chances da coinfeção LV/HIV para os indivíduos moradores das zonas rural (OR=0,4), para aqueles que apresentaram de cinco a seis sintomas (OR=0,80).

Na análise multivariada (Tabela 2), os fatores significativamente associados a maiores chances de coinfeção LV/HIV foram faixa etária acima de 10 anos (11 a 19 anos OR=1,74; entre 20 a 39 anos OR=13,06 e acima de 40 anos OR=6,96), uso de medicamentos antimoniato pentavalente, anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e outros medicamentos (OR=4,36; 6,21; 1,60 e 1,73 respectivamente), que tiveram entrada como recidiva (OR=3,99) e que evoluíram para abandono do tratamento, óbito por outras causas que não LV ou transferência (OR=2,00; 4,00 e 1,50 respectivamente).

Os fatores significativamente associados a menores chances de coinfeção LV/HIV foram ser do sexo feminino (OR=0,80) e residir em zona rural (OR=0,54).

**Tabela 2.** Análise univariada e multivariada dos fatores associados a coinfeção LV/HIV em indivíduos notificados e com diagnóstico confirmado de LV, no SINAN, no período de 2007 a 2018, Brasil (n=28.265).

VARIÁVEIS	n (%)	UNIVARIADA		MULTIVARIADA	
		HIV		HIV	
		OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Faixa etária</b>					
0 a 10	12.676 (1.40)	1		1	
11 a 19	2.393 (2.67)	1.88 (1.41-2.51)	<0.001	1.74 (1.27-2.40)	0,001
20 a 39	6.427 (19.09)	15.64 (13.31-18.37)	<0.001	13.06 (11.00-15.51)	<0.001
40 +	6.770 (15.07)	11.26 (9.56-13.25)	<0.001	6.96 (5.84-8.29)	<0.001
<b>Sexo</b>					
Masculino	18.146(10.67)	1		1	
Feminino	10.119 (5.46)	1.05 (1.04-1.07)	<0.001	0.80 (0.71-0.90)	<0.001
<b>Raça</b>					
Branca	4.357 (8.84)	1			
Não Branca	22.066 (8.65)	1.07 (0.95-1.21)	0,262		
<b>Educacionalidade (em anos)</b>					
Até 8	8.749 (12.04)	1			
9 a 12	2.197 (12.84)	1.05 (0.91-1.21)	0,491		
12 +	286 (20.63)	1.83 (1.36-2.46)	<0.001		
<b>Zona</b>					
Urbana	20.871 (10.11)	1		1	
Rural	6.344 (4.35)	0.40 (0.35-0.46)	<0.001	0.54 (0.47-0.63)	<0.001
Periurbana	278 (7.55)	0.69 (0.44-1.08)	0,102	0.78 (0.48-1.29)	0,340
<b>Sintomas</b>					
0 a 4	6.096 (9.24)	1			
5 a 6	9.965 (7.66)	0.80 (0.71-0.89)	<0.001	0.82 (0.71-0.93)	0,003
7 a 12	12.205 (9.53)	1.00 (0.90-1.12)	0,955	0.89 (0.78-1.01)	0,067
<b>Medicamentos</b>					
Não	16.492 (3.38)	1		1	
Antimoniato Pentavalente	3.524 (17.11)	5.80 (5.13-6.56)	<0.001	4.36 (3.81-5.00)	<0.001
Pentamidina	53 (7.55)	2.30 (0.82-6.41)	0,112	2.24 (0.77-6.52)	0,138
Anfotericina b Desoxicolato	5.276 (20.41)	7.80 (6.93-8.77)	<0.001	6.21 (5.45-7.08)	<0.001
Anfotericina b lipossomal	809 (5.81)	1.65 (1.21-2.25)	0,001	1.60 (1.15-2.22)	0,005
Outras	873 (9.85)	3.22 (2.53-4.11)	<0.001	1.73 (1.31-2.28)	<0.001
<b>Entrada</b>					
Novo	26.786 (8.17)	1		1	
Recidiva	787 (30.11)	4.73 (4.03-5.55)	<0.001	3.99 (3.27-4.88)	<0.001
Transferência	413 (7.51)	0.86 (0.59-1.24)	0,407	1.16 (0.76-1.78)	0,488
<b>Evolução</b>					
Cura	23.161 (7.75)	1		1	
Abandono	223 (14.35)	2.09 (1.43-3.07)	<0.001	2.00 (1.30-3.09)	0,002
Óbito LV	2.167 (12.64)	1.61 (1.40-1.85)	<0.001	1.06 (0.91-1.24)	0,465
Óbito Outras Causa	699 (35.48)	6.18 (5.24-7.29)	<0.001	4.00 (3.26-4.90)	<0.001
Transferência	2.016 (6.94)	0.94 (0.78-1.12)	0,490	1.50 (1.20-1.86)	<0.001

Fonte: Autores (2021).

A maioria dos indivíduos coinfectados era homem, jovem, da raça não branca, moradores da zona urbana, com até

oito anos de escolaridade e que apresentavam caso novo de infecção por LV. Os fatores significativamente associados a maiores chances de coinfeção LV/HIV foram faixa etária acima de 10 anos, uso de anfotericina, apresentaram recidiva de infecção por LV e que evoluíram para abandono do tratamento, óbito por outras causas que não LV ou transferência. Os fatores significativamente associados a menores chances de coinfeção LV/HIV foram ser do sexo feminino e residir em zona rural.

Indivíduos da raça/cor de pele não brancas foram a maioria dentre os coinfectados no estudo, semelhante ao estudo de Costa et. al. (2021) desenvolvido em São Luis do Maranhão, no qual a maioria dos indivíduos coinfectados com LV/HIV, entre os anos de 2010 a 2019, eram da raça/cor de pele preta. Oliveira et.al. (2021) descreveram predominância da raça parda entre os indivíduos notificados por LV no Brasil.

Indivíduos com faixas etárias maiores que 11 anos apresentaram maiores chances de serem coinfectados com LV/HIV, no estudo. Estes dados estão consonantes com outro estudo onde foi observado que o aumento da idade, o decréscimo da resposta terapêutica, e a presença de comorbidades são fatores associados à reincidência de infecções oportunistas como LV, em indivíduos diagnosticados com HIV (Dembelu & Woseneleh, 2021). Ademais, Alvarenga et. al. (2010) observaram que indivíduos com maior idade apresentaram maior percentual de comorbidades e que a maior sobrevivência foi observada nos indivíduos que não possuíam comorbidades associadas à LV.

No presente estudo os indivíduos que utilizaram anfotericina B apresentaram a maior chance de serem coinfectados com LV/HIV, em consonância com as recomendações do Ministério da Saúde, estabelecidas a partir de 2009, que passou a recomendar a utilização de anfotericina B como medicamento de escolha para indivíduos coinfectados com LV/HIV (Brasil, 2009). Souza-Gomes et al. (2011) observaram um aumento no uso de anfotericina B em relação ao então medicamento de escolha, antimoníato de n-metilglucamina, já no ano de 2008, quando esse uso foi comparado com o do ano de 2007, no Brasil. Dembelu e Woseneleh (2021) relataram que a adesão ao tratamento antirretroviral foi fator associado à reincidência de infecções oportunistas, como LV, em indivíduos diagnosticados com HIV.

Indivíduos com recidiva de infecção por LV apresentaram maiores chances de terem a coinfeção LV/HIV, no estudo, resultado semelhante ao de Silva et al. (2021) que observou presença de recidiva duas vezes maior em indivíduos coinfectados com LV/HIV. As recidivas de infecção por LV foram associadas à alta letalidade em indivíduos coinfectados por Sousa-Gomes et al. (2017). Portanto maior atenção precisa ser dada ao acompanhamento dos indivíduos com LV com relação ao diagnóstico oportuno de HIV.

Os indivíduos que evoluíram para abandono do tratamento, óbito por outras causas que não LV ou transferência foram significativamente associados a maiores chances de coinfeção LV/HIV. A dificuldade dos indivíduos de aceitarem o diagnóstico da infecção por HIV pode relacionar-se com abandono de tratamento, óbitos por abandono e transferência de serviço de saúde (Gomes et al., 2021).

No presente estudo a chance de indivíduos do sexo feminino serem coinfectados com LV/HIV foi menor. Provavelmente, devido a maior incidência de HIV no sexo masculino. A infecção por HIV iniciou-se, na década de 80, em indivíduos do sexo masculino, por via sexual desprotegida (Batista et al., 2021) e mantém até o período do estudo maior número de notificações para indivíduos do sexo masculino. Ademais os homens apresentam atividades comportamentais de maior risco o que os tornam mais susceptíveis à infecção por HIV (Mazon-Silva et al., 2021).

Indivíduos que residem em zonas rurais apresentaram menores chances de terem a coinfeção LV/HIV, estando de acordo com os estudos de Carvalho et al. (2013) e Silva et al. (2021) que reportaram em seus estudos que os indivíduos infectados com HIV, sem ou com LV, eram procedentes da área urbana. Entretanto, Monteiro et al. (2021), afirmaram que esta infecção tem expandido ao longo dos últimos anos para as periferias das grandes cidades, pequenas cidades e zona rural, com permanência no meio urbano.

No presente estudo os indivíduos com cinco a seis sintomas de LV apresentaram menores chances de coinfeção, o que pode ser decorrente da utilização de banco de dados de notificação de indivíduos com LV. Os principais sintomas de LV notificados são febre, perda de peso, anemia e esplenomegalia conforme revisão integrativa de literatura (Souza et. al. 2020).

Como limitações, os dados deste estudo foram obtidos de banco administrativo do Ministério da Saúde e, portanto, o banco não foi desenvolvido para pesquisa científica, não sendo possível a coleta de informações clínicas relacionadas aos sintomas e à severidade da infecção, bem como os motivos das transferências dos indivíduos entre unidades de saúde. Observou-se, também, incompletude de dados para algumas variáveis. Como pontos fortes do trabalho relata-se a robustez das análises estatísticas realizadas, abrangência do banco por ser nacional e o extenso período de acompanhamento dos indivíduos.

#### 4. Conclusão

Os fatores independentemente associados e que aumentam a chance dos indivíduos com LV terem infecção por HIV, quais sejam entradas por recidiva e que evoluíram para abandono do tratamento, óbitos por outras causas que não LV e transferência, podem sugerir a necessidade de melhorias na qualidade do acompanhamento desses indivíduos nos serviços de saúde. Necessário se faz também, buscar a vinculação dos indivíduos ao tratamento e ao serviço de saúde em consonância com os princípios de universalidade, integralidade e equidade do Sistema Único de Saúde. Atenção especial deve ser dada para a realização do diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV em indivíduos com LV, especialmente em homens jovens que residem na zona urbana.

Para trabalhos futuros, tem-se como sugestão realizar o estudo da efetividade do tratamento em indivíduos coinfectados com *Leishmania*/vírus da imunodeficiência humana, por meio da associação entre o banco de dados desse estudo com o banco de dados do Sistema de Controle de Logística de Medicamentos (SICLOM).

#### Agradecimentos

Ao grupo técnico de leishmanioses da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde pela disponibilidade do banco de dados nominais da leishmaniose visceral referente ao período de 2007 a 2018. À Marcia Sousa Gomes pela presteza em esclarecer as dúvidas acerca do banco de dados.

#### Referências

- Abreu, M. S., Siqueira, J. M. M. T., Maia, J. C. S., Nepomuceno, D. B., Luz, E. B. A. L., & Mendes-Souza, A. F. (2021). Aspectos epidemiológicos e distribuição espacial da leishmaniose visceral em Picos, Piauí, Brasil. *Saúde Coletiva (Barueri)*, 11(65), 5846-5857. <https://doi.org/10.36489/szudecoletiva.2021v11i65p5846-5857>
- Alvarenga, D. G., Escalda, P. M. F., Costa, A. S. V., & Monreal, M. T. F. D. (2010). Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43(2), 194-197. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000200017>
- Estista, R. M., Andrade, S. S., & Souza, T. F. M. P. (2021). Prevalence of HIV / AIDS cases in the last 10 years in Brazil. *Research, Society and Development*, 10(14), 01-08 <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22149>
- Brasil. (2009) Ministério da Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. (7ª ed.), Ministério da Saúde.
- Brasil. (2012) Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, 12(1), 59-63. <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- Brasil. (2018) Ministério da Saúde. *SINAN – Sistema de Agravos de Notificação*. Ministério da Saúde, Brasília. <http://sinan.saude.gov.br/sinan/login/login.jsf>
- Carvalho, F. L., Aires, D. L. S., Segunda, Z. F., Azevedo, C. M. P. S., Corrêa, R. G. C. F., Aquino, D. M. C., & Calôas, A. J. M. (2013). Perfil epidemiológico dos indivíduos HIV positivo e coinfeção HIV-*Leishmania* em um serviço de referência em São Luis, MA, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(5), 1305-1312. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000500015>
- Costa, R. K. E., Holanda, E. C., Andrade, S. M., Nascimento, M. S. V., Soares, L. F., & Oliveira, E. H. (2021). Visceral Leishmaniasis and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: epidemiological profile of cases reported in São Luis-Maranhão, Brazil. *Research, Society and Development*, 10(4), 01-10. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13317>

- Cota, G. F., Sousa, M. R., Demarqui, F. N., & Rabello, A. (2012). The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(5), 01-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001665>.
- Couto, F. M., Santos, A. B., Domiciano, L. S., Reis, L. E. S. (2021). Vínculo fatal -*Leishmania infantum* e HIV: uma revisão sistemática de literatura. *Revista da Semana Acadêmica do Curso de Medicina da UFFS*, 4(4), 01-13.
- Dembelu, M., & Wosenaleh, T. (2021). Prevalence of and Factors Associated with Reoccurrence of Opportunistic Infections Among Adult HIV/AIDS Patients Attending the ART Clinic at Public Health Facilities in Arba Minch Town, Southern Ethiopia. *HIV/AIDS (Auckland, N.Z.)*, 13(1), 867-876. <https://doi.org/10.2147/HIV.S328362>
- Gomes MP, Barbosa D, Gomes AMT, Silva G, Souza FA, & Silva ALB. (2021). A vivência do preconceito após a revelação da soropositividade para HIV. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*, 15(1), 47-56.
- Hosmer, D. W., Jovanovic, B., & Lemeshow, S. (1989). Best Subsets Logistic Regression. *Biometrics*, 45(4), 1265-1270. <https://doi.org/10.2307/2531779>
- Leite, A. I., & Araújo, L. B. (2013). Leishmaniose visceral: aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró-RN. *Revista de Patologia Tropical*, 42(3), 301-308. <https://doi.org/10.5216/rpt.v42i3.2.6928>
- Leite, N. C., Garcia, J. L., & Gonçalves, I. M. (2021). Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. *Revista de Patologia do Tocantins*, 7(4), 29-33. <https://doi.org/10.20873/ufv.2446-6492.2020v7n4p29>
- Lindoso, J. A. L., Moreira, C. H. V., Cunha, M. A., & Queiroz, I. T. (2018). Visceral leishmaniasis and HIV coinfection: current perspectives. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*, 10(1), 193-201. <https://doi.org/10.2147/HIV.S143929>
- Mazon-Silva, S. L., Oliveira, N. A., Aguiar, A. S., Guimarães, N. S., & Figueiredo, S. M. (2021). Consumo alcoólico de homens soropositivos para o HIV. *Health and Biosciences*, 2(1), 05-15. <https://doi.org/10.4745/hb.v2i1.32459>
- Monteiro, I. O. P., Leite, E. H. C. A. M., Costa, M. S. S., Souza, L. S., Pinto, E. O., Almeida, G. S., & Cordeiro, P. M. (2021). The Human Immunodeficiency Virus in rural areas: reflections from the perspective of access to health services. *Research, Society and Development*, 10(11), 01-16. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19620>
- Nunes, B. E. B. R., Leal, T. C., Paiva, J. P. S., Silva, L. F., Carmo, R. F., Machado, M. F., Araújo, M. D. P., Santos, V. S., & Souza, C. D. F. (2020). Social determinants of mortality due to visceral leishmaniasis in Brazil (2001-2015): an ecological study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53(1): e20190262. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0262-2019>
- Oliveira, L. C. (2021). *Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral humana no Brasil e estados e cidades gêmeas do país, com ênfase no estado e na cidade gêmea com maior número de casos*. [Dissertação de mestrado, Universidade Estadual do Oeste do Paraná]. <http://tede.unioeste.br/handle/tede/5540>
- Silva, B. B. L., Alves, A. K. R., Almeida, B. C., Pereira, R. B., Castro, M. R., Santos, V. A. P. P., Fontenele, M. J. A., Silva, L. S., Oliveira, A. C., Nogueira, F. D., Alves, F. R. O., Veras, I. L., Silveira, E. M. Q. F. B., Mello, G. W. S., & Farias, D. R. (2021). Análise dos perfis epidemiológicos da leishmaniose visceral e da coinfeção leishmaniose visceral-HIV no Piauí, 2007 a 2019. *Research, Society and Development*, 10(12), 01-08. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20247>
- Souza-Gomes, M. L., Maia-Elkhoury, A. N. S., Pelissari, D. M., Lima Junior, F. E. F., Sena, J. M., Chechinal, M. P. (2011). Coinfecção *Leishmania*-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 20(4), 519-526. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400011>
- Souza-Gomes, M. L., Romero, G. A. S., & Werneck, G. L. (2017). Visceral leishmaniasis and HIV/AIDS in Brazil: Are we aware enough? *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(9), 01-12. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0005772>
- Souza, E. C., Braga, K. L., Silva, T. K., Silva, M. L. (2020). Apresentação clínica da leishmaniose visceral em pacientes portadores do HIV: Análise dos Fatores Relacionados ao Aparecimento da Doença. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 1766-1777. DOI:10.34119/bjhr.v3n2-037