

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

**BRUNA DIAS TOURINHO**

**TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL COM ANFOTERICINA**  
**B LIPOSSOMAL, MINAS GERAIS, 2008-2012**

Belo Horizonte/MG

2015

BRUNA DIAS TOURINHO

**Tratamento da leishmaniose visceral anfotericina B lipossomal, Minas Gerais,  
2008-2012**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Mariângela Carneiro

Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Marcela Lencine Ferraz

Belo Horizonte/MG

2015



**Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Infectologia e Medicina Tropical**

**REITOR**

Prof. Jaime Arturo Ramirez

**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DIRETOR**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**CHEFE DE DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

Prof. Unaí Tupinambás

**COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof<sup>a</sup> Sandhi Maria Barreto

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof<sup>a</sup>. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Prof<sup>a</sup>. Maria do Carmo Pereira Nunes

**REPRESENTANTE DISCENTE**

Lourena Emanuele Costa

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por abençoar minha vida com pessoas e oportunidades maravilhosas e permitir mais esta conquista.

Aos meus amados pais, Fernando e Tainha pelo amor e apoio incondicionais em todos os momentos da minha vida.

A todos os meus queridos amigos e familiares pelo apoio e paciência e por compreenderem minha ausência, por vezes necessária.

À minha orientadora Mariângela Carneiro, pela paciência, confiança e por ter permitido que eu, conciliando trabalho e estudo, tivesse a oportunidade de trabalhar com um grupo tão competente quanto o seu.

À Marcela Lencine Ferraz e Mariana Gontijo de Brito pela impressionante confiança, otimismo e apoio a mim dispensados desde o interesse inicial em fazer mestrado e em todas as etapas que se seguiram desde então. Por permitirem que muitas horas de serviço fossem horas de estudo e por tantos outros momentos que vocês, carinhosamente, estiveram disponíveis e permitiram que eu seguisse em frente para que essa conquista fosse possível, deixo o muito obrigada mais sincero que alguém poderia deixar.

Ao Frederico Figueiredo Amâncio pelo grande apoio durante todas as etapas deste trabalho, por ter me apresentado minha (nossa) orientadora e pelas horas gastas me orientando e ajudando.

Aos amigos da DVA pelo apoio, paciência e principalmente pela colaboração nos diversos momentos em que estive ausente na Secretaria para a produção deste trabalho. Sinto-me muito grata por fazer parte desta equipe e dividir meu tempo, minha vida e carreira com vocês.

À Andrea Temponi, cujo período de mestrado, concomitante ao meu, permitiu que dividíssemos experiências, preocupações e nos apoiássemos, fazendo com que essa etapa fosse um tanto mais leve.

À Kauara Campos, cujas dicas, orientações e conversas sobre mestrado serviram de estímulo para que eu também seguisse esse caminho.

À Rita de Cássia Carneiro pelo acesso às bases de dados utilizadas, pela disponibilidade e carinho nos momentos em que precisei de ajuda.

À equipe do Laboratório de Parasitologia do ICB pelo carinho com que sempre me receberam.

A todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença grave, sistêmica e fatal se não diagnosticada e tratada oportunamente. Nas últimas décadas ela se expandiu para o ambiente urbano, apresentando aumento das taxas de letalidade no Brasil e em Minas Gerais. A anfotericina B lipossomal é a opção menos tóxica para o tratamento da LV e indicada para um grupo especial de pacientes que apresentam risco aumentado para o óbito. É um medicamento de alto custo, adquirido pelo Ministério da Saúde (MS) a preços reduzidos e teve sua distribuição descentralizada em Minas Gerais em 2008. Apesar do aumento crescente do seu uso, pouco se sabe sobre os tratamentos autorizados, a adequação das indicações aos critérios preconizados, as características clínicas e epidemiológicas e fatores associados ao óbito dos pacientes. **Objetivo:** Avaliar o tratamento da LV com a anfotericina B lipossomal no Estado de Minas Gerais no período de 2008 a 2012. **Método:** (i) estudo epidemiológico descritivo e (ii) coorte histórica de pacientes tratados com anfotericina B lipossomal. Foram utilizadas como fonte secundária de dados fichas de solicitação e evolução de tratamento, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). **Resultados:** Foram realizadas 646 solicitações de tratamento e 577 pacientes foram tratados, permitindo que 22,4% dos pacientes com LV no Estado utilizassem o medicamento. A descentralização do tratamento atingiu pacientes residentes em 97 municípios de 20 Unidades Regionais de Saúde (URS's) e 29 municípios de 15 URS's solicitaram o tratamento. O município e a URS de Belo Horizonte apresentaram as maiores proporções de solicitações (77,1% e 79,9%) e de pacientes residentes (41,5% e 68,0%). Cerca de 83,8% das solicitações de tratamento apresentavam critérios para o uso do medicamento, sendo a insuficiência renal (58,4%) e a idade acima de 50 anos (37,8%) as indicações mais frequentes. A anfotericina B lipossomal foi a primeira opção de tratamento em cerca de 45,6% dos pacientes, constituídos por indivíduos do sexo masculino (75,4%), com idade entre de 50-64 (25,5%) e 35-49 anos (23,2%). A taxa de letalidade geral foi de 19,4%, mais elevada em 2009 (32,5%). Os fatores associados ao óbito nos pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal foram: a idade superior a 35 anos (OR: 2,64; IC: 1,46-4,78), icterícia (OR: 2,17; IC: 1,25-3,76), doença renal (OR: 2,83; IC: 1,66-4,85), infecções (OR: 2,46; IC: 1,47-4,09), edema (OR: 1,97; IC: 1,15-3,76), plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$  (OR: 3,56; IC:

2,12-5,96), AST>100U/L (OR: 2,19; IC: 1,26-3,76) e a assistência em instituição não especializada (OR: 1,86; IC: 1,01-3,44). **Conclusão:** O processo de expansão e descentralização do acesso à anfotericina B lipossomal em Minas Gerais reflete uma resposta positiva das equipes de assistência e vigilância tanto dos níveis regionais quanto municipais do Estado. Os fatores associados ao óbito identificados neste estudo poderá permitir a identificação precoce dos pacientes propensos a este desfecho, o que possibilitará o manejo clínico adequado dos mesmos e contribuir para a redução da letalidade da LV. A disponibilidade de um tratamento menos tóxico não constitui a única estratégia necessária para a da redução da letalidade por LV, sendo necessários esforços para a melhoria da qualidade assistencial e a estruturação das atividades relacionadas à vigilância e controle da LV em caráter contínuo.

**Palavras-chave:** Leishmaniose visceral, anfotericina B.

## ABSTRACT

**Background:** Visceral leishmaniasis (VL) is a serious, systemic and fatal disease if not diagnosed and treated in time. In recent decades it expanded into the urban environment, showing an increase of mortality rates in Brazil and in Minas Gerais. Liposomal amphotericin B is the less toxic option for VL treatment, indicated to a special group of patients who are at increased risk of death. It is a high cost drug, purchased by the Health Ministry at reduced prices and had its distribution decentralized in Minas Gerais since 2008. It is a high cost drug, purchased by the Health Ministry at reduced prices and had its distribution decentralized in Minas Gerais since 2008. Despite the growing increase in its use, little is known about authorized treatments, the adequacy of indications to the recommended criteria, the clinical and epidemiological characteristics and factors associated with death of patients. **Objective:** To evaluate the treatment of VL with liposomal amphotericin B in the State of Minas Gerais from 2008 to 2012. **Method:** (i) descriptive epidemiological study and (ii) historical cohort of patients treated with liposomal amphotericin B. Treatment request and evolution forms, National System for Notifiable Diseases (SINAN) and Mortality Information System (SIM) were used as secondary data. **Results:** 646 treatment requests were made and 577 patients were treated, enabling 22.4% of patients with VL in the state to use the product. The decentralization of treatment reached patients residing in 97 municipalities of 20 Regional Health Units (URS's) and 29 municipalities of 15 URS's requested treatment. The municipality and the URS of Belo Horizonte had the highest proportions of requests (77.1% and 79.9%) and resident patients (41.5% and 68.0%). About 83.8% of treatment requests meet the criteria use of the drug. Renal failure (58.4%) and age over than 50 years (37.8%) were the most frequent indications. Liposomal amphotericin B was the first choice of treatment in about 45.6% of patients, consisting of males (75.4%), aged 50-64 (25.5%) and 35-49 years (23.2%). The overall lethality rate was 19.4%, higher in 2009 (32.5%). Factors associated with death in patients treated with liposomal amphotericin B were: age over 35 years (OR: 2,64; CI: 1,46-4,78), jaundice (OR: 2,17; CI: 1,25-3,76), kidney disease (OR: 2,83; CI: 1,66-4,85), infections (OR: 2,46; CI: 1,47-4,09), edema (OR: 1,97; CI: 1,15-3,36), platelets <50,000 / mm<sup>3</sup> (OR: 3,56; CI: 2,12-5,96), AST > 100 U / L (OR: 2,19; CI: 1,26-3,76) and assistance in non-specialized institutions (OR: 1,86; CI: 1,01-3,44). **Conclusion:** The process of



expansion and decentralization of access to liposomal amphotericin B in Minas Gerais reflects a positive response from the assistance and surveillance teams of regional and municipal levels of the state. Factors associated with death identified in this study may allow early identification of patients prone to this outcome, which will enable the appropriate clinical management of them and contribute to the reduction of VL lethality. The availability of a less toxic treatment is not the only strategy required for the reduction of VL lethality. Efforts to improve care quality and the structuring of activities related to VL surveillance and control continuously will contribute for favorable results.

**Keywords:** Visceral leishmaniasis, amphotericin B.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b> - Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo ano de solicitação e episódio de tratamento, Minas Gerais, 2008-2012.....	54
<b>Tabela 02</b> - Casos confirmados de LV (tratados com antimonial, anfotericina B desoxicolato ou pentamidina), solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal e proporção de casos tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.....	55
<b>Tabela 03</b> - Frequência de solicitações de tratamentos com anfotericina B lipossomal segundo URS de residência e URS solicitante, Minas Gerais, 2008-2012 .....	59
<b>Tabela 04</b> - Frequência de solicitações de tratamentos com anfotericina B lipossomal segundo URS solicitante e URS de residência, Minas Gerais, 2008-2012 .....	60
<b>Tabela 05</b> - Principais indicações e condições clínicas descritas nas solicitações de tratamento com a anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.....	62
<b>Tabela 06</b> - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012 .....	64
<b>Tabela 07</b> - Droga inicial utilizada em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, segundo ano de solicitação do tratamento, Minas Gerais, 2008-2012...	65
<b>Tabela 08</b> – Características laboratoriais dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012 .....	65
<b>Tabela 09</b> - Frequência de casos, óbitos e letalidade em casos confirmados de LV e em pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012..	66
<b>Tabela 10</b> - Variáveis clínicas e demográficas segundo evolução dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.....	67
<b>Tabela 11</b> - Variáveis clínico-laboratoriais segundo evolução dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.....	68
<b>Tabela 12</b> - Fatores associados ao óbito por LV em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, segundo variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais, Minas Gerais, 2008-2012 .....	69

<b>Tabela 13</b> - Fatores associados ao óbito por LV em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, segundo variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais e tipo de assistência, Minas Gerais, 2008-2012.....	70
--	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b> - Endemicidade da LV no mundo, 2012 .....	19
<b>Figura 02</b> - Casos, óbitos, incidência e letalidade por LV no Brasil, 2000-2013 .....	23
<b>Figura 03</b> - Classificação das áreas de transmissão para LV segundo município de residência e ano de notificação, Minas Gerais, 2008-2012.....	27
<b>Figura 04</b> - Casos, óbitos, incidência e letalidade por LV em Minas Gerais, 2001-2013 .....	28
<b>Figura 05</b> - Frequência de casos confirmados de coinfeção LV/HIV segundo município de residência e ano de notificação, Minas Gerais, 2008-2012.....	29
<b>Figura 06</b> - Fluxograma da população avaliada no estudo .....	53
<b>Figura 07</b> - Frequência de solicitações, municípios de residência, municípios solicitantes, relação solicitações/municípios de residência e solicitações/municípios solicitantes de tratamento com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012 .....	56
<b>Figura 08</b> - Mapas com frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de residência e ano da solicitação, Minas Gerais, 2008-2012 .....	57
<b>Figura 09</b> - Mapas com frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de solicitação e ano da solicitação, Minas Gerais, 2008-2012 .....	58
<b>Figura 10</b> - Mapas com frequência de solicitações de tratamento realizadas pelas URS's Belo Horizonte, Montes Claros, Uberaba, Uberlândia e Patos de Minas, segundo município de residência dos pacientes tratados, Minas Gerais, 2008-2012 .....	61
<b>Figura 11</b> - Mapas com frequência de casos novos confirmados de LV em Minas Gerais (A) e de pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (B), segundo município de residência, Minas Gerias, 2008-2012.....	62

## LISTA DE APÊNDICES

<b>APÊNDICE A:</b> Casos confirmados, óbitos e letalidade por LV segundo região de residência, Brasil, 2000-2013.....	124
<b>APÊNDICE B:</b> Estados brasileiros com maior ocorrência de casos de LV, Brasil, 2000-2013.....	125
<b>APÊNDICE C:</b> Casos confirmados de coinfeção LV/HIV por Unidade Federada segundo ano de notificação, Brasil, 2008-2012.....	126
<b>APÊNDICE D:</b> Frequência de casos, óbitos e letalidade por LV segundo município de residência, Minas Gerais, 2008-2012.....	127
<b>APÊNDICE E:</b> Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo URS de residência e ano de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.....	128
<b>APÊNDICE F:</b> Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.....	129
<b>APÊNDICE G:</b> Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo URS de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.....	130
<b>APÊNDICE H:</b> Variáveis clínicas analisadas segundo ocorrência de coinfeção LV/HIV em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.....	131

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A</b> - Ficha de solicitação de anfotericina B lipossomal para pacientes com leishmaniose visceral .....	132
<b>ANEXO B</b> - Ficha de evolução de pacientes com leishmaniose visceral tratados com anfotericina B lipossomal .....	135
<b>ANEXO C</b> - Ficha de investigação de leishmaniose visceral .....	136
<b>ANEXO D</b> - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG .....	138
<b>ANEXO E</b> – Ata da defesa da dissertação .....	142
<b>ANEXO F</b> – Folha de Aprovação .....	143

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCL – Anfotericina B Complexo Lipídico  
ABDC – Anfotericina B Dispersão Coloidal  
ALT - Alanina aminotransferase  
AST – Aspartato aminotransferase  
CID – Classificação Internacional de Doenças  
DALY – Anos de Vida Ajustados por Incapacidade  
ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay  
FDA – Food and Drug Administration  
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IFI - Imunofluorescência  
KD – Kalazar Detect  
LV – Leishmaniose Visceral  
LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana  
MS- Ministério da Saúde  
MSF - Médecins Sans Frontières  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde  
OR – Odds Ratio  
PDR – Plano Diretor de Regionalização  
PVCLV – Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral  
SD – Standard Deviation  
SES-MG – Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais  
SIM – Sistema de Informação de Mortalidade  
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde  
TDR - Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases  
URS – Unidade Regional de Saúde.  
WHO – World Health Organization

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	18
2. INTRODUÇÃO .....	19
3. REVISÃO DE LITERATURA .....	22
3.1 A Leishmaniose Visceral no Brasil.....	22
3.2 A Leishmaniose Visceral em Minas Gerais.....	25
3.3 Manifestações clínicas da LV e fatores associados ao óbito .....	29
3.4 Opções de tratamento para a LV .....	31
3.4.1 O antimonial pentavalente .....	32
3.4.2 Anfotericina B .....	35
3.4.3 Formas lipossomais de anfotericina B .....	38
3.4.4 Anfotericina B lipossomal.....	40
3.4.5 As políticas de saúde para o acesso à anfotericina B lipossomal nos países em desenvolvimento .....	44
4. OBJETIVOS .....	46
4.1 Objetivo geral.....	46
4.2 Objetivos específicos .....	46
5. MATERIAL E MÉTODO .....	47
5.1 Área de estudo .....	47
5.2 Fontes de coleta de dados.....	47
5.3 População de estudo .....	47
5.4 Delineamento do estudo .....	47
5.5 Coleta de dados e variáveis analisadas.....	48
5.6 Avaliação de dados.....	49
5.6.1 Avaliação do quantitativo de tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados no estado de Minas Gerais .....	49
5.6.2 Avaliação da adequação das solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal aos critérios de indicação recomendados pelo MS .....	50



5.6.3 Descrição das características clínico-epidemiológicas dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal .....	50
5.6.4 Avaliação dos fatores associados ao óbito entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal .....	52
5.7 Considerações éticas.....	52
6. RESULTADOS .....	53
6.1 Avaliação do quantitativo de tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados no estado de Minas Gerais.....	54
6.1.1 Tratamentos autorizados e dispensados em Minas Gerais .....	54
6.1.2 A descentralização dos tratamentos .....	55
6.2 Avaliação da adequação aos critérios de indicação para uso da anfotericina B lipossomal .....	61
6.3 Análise clínico-epidemiológica dos pacientes que receberam tratamento com anfotericina B lipossomal .....	62
6.4 Avaliação dos fatores associados ao óbito entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal .....	69
7. DISCUSSÃO .....	71
8. ARTIGO ORIGINAL .....	82
9. CONCLUSÕES .....	104
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	106
11. APÊNDICE .....	124
12. ANEXOS .....	132

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença grave, sistêmica e fatal se não diagnosticada e tratada oportunamente. A anfotericina B lipossomal é a opção menos tóxica para seu tratamento. Por ser um medicamento de alto custo, políticas públicas foram estabelecidas no intuito de viabilizar seu acesso para países em desenvolvimento, sem condições econômicas para subsidiar o tratamento.

No Brasil, a pactuação de preços preferenciais ocorreu em 2007 e, conforme os critérios do Ministério da Saúde (MS), o medicamento foi recomendado para pacientes com condições clínicas específicas.

A autorização e distribuição do medicamento eram realizadas pelo MS até meados de 2010. Porém, diante do aumento de solicitações de tratamento, essas etapas foram descentralizadas e realizadas pelas Unidades Federadas, com o objetivo de otimizar o acesso ao medicamento às unidades solicitantes.

Em Minas Gerais, desde 2008, o recebimento, avaliação, autorização e envio do medicamento são realizadas pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), representada pelo nível central e outras 28 Unidades Regionais de Saúde (URS's), distribuídas em todo o Estado.

O presente trabalho foi proposto no intuito de permitir conhecimento sobre os tratamentos da LV com anfotericina B lipossomal realizados em Minas Gerais no período de 2008 a 2012. Acredita-se que a compreensão sobre os tratamentos autorizados, a adequação das indicações aos critérios preconizados, as características clínicas e epidemiológicas e a identificação dos fatores associados ao óbito nos pacientes tratados poderão contribuir positivamente na vigilância e assistência da LV no nível Estadual, permitindo o alcance de resultados favoráveis.

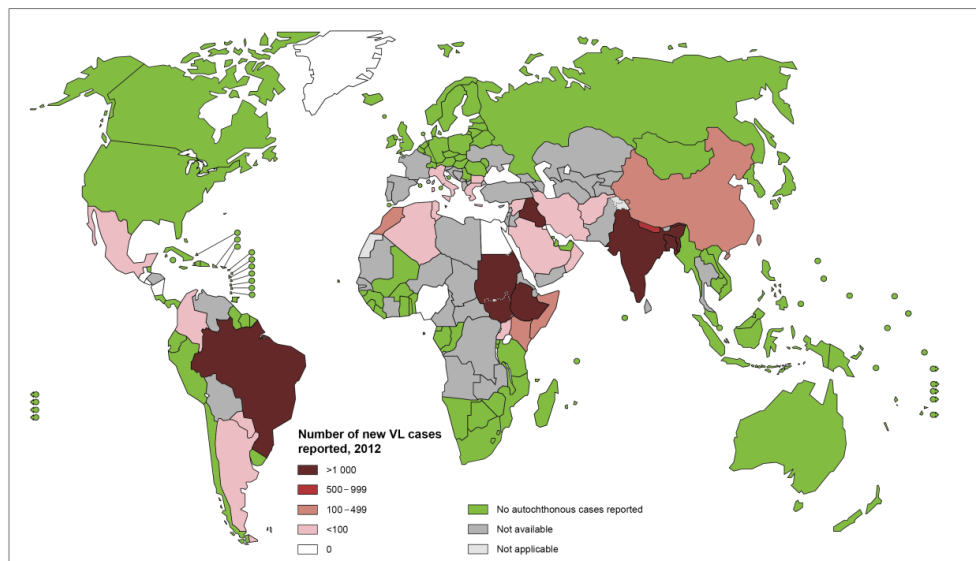
A linha de pesquisa no qual ele se insere é Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias, do Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG.

## 2. INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um grupo de doenças distribuídas em 98 países nos cinco continentes. Estima-se que 1,3 milhões de novos casos e 20.000 a 30.000 óbitos ocorram anualmente no mundo por leishmanioses (WHO, 2014). Elas ocupam o terceiro lugar entre as doenças de transmissão vetorial e o nono lugar na análise global de doenças infecciosas por causarem perda de 2.357.000 anos de vida ajustados por incapacidade (DALY), (WHO, 2010) (CHATTOPADHYAY e JAFURULLA, 2011).

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa grave, sistêmica e fatal se não tratada. Atualmente 70 países são endêmicos para LV e mais de 90% dos casos ocorrem em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão e Sudão do Sul (WHO, 2014). Cerca de 200.000 a 400.000 novos casos e mais de 20.000 óbitos por LV ocorrem a cada ano no mundo (WHO, 2014).

Status of endemicity of visceral leishmaniasis, worldwide, 2012



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2013. All rights reserved

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Control of Neglected  
Tropical Diseases (NTD)  
World Health Organization



Figura 1 - Endemicidade da LV no mundo, 2012.

Fonte: [http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis\\_VL\\_2013.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leishmaniasis_VL_2013.png)

No Brasil a LV é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* e transmitida pelo vetor *Lutzomia longipalpis*, sendo o cão o principal reservatório do parasita na área urbana (BRASIL, 2006a). Era considerada uma doença de caráter rural e restrita em

grande parte à região nordeste e, a partir da década de 80 sofre uma transformação em sua distribuição geográfica, passando a ocorrer em áreas indenes, alcançando a periferia urbana de cidades de médio e grande porte, se tornando uma endemia em franca expansão geográfica e crescente problema de saúde pública (ALENCAR, 1983; VIEIRA, LACERDA e MARSDEN, 1990; WERNECK, 2010).

Atualmente a LV encontra-se distribuída em 21 unidades da federação em todas as regiões do país, com registros de surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA), Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO) (BRASIL, 2009; BRASIL, 2014). Nos últimos dez anos (2004-2013), a média anual de casos de LV foi de 3.553 casos e a incidência de 1,88 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2014a).

A LV ocorre em maior frequência em crianças e adultos jovens e em indivíduos do sexo masculino (BARBOSA e COSTA, 2013; BRASIL, 2014a; WHO, 2014; GÓES et al., 2014) e, quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos (WERNECK, 2003; BRASIL, 2009).

As taxas de letalidade por LV se elevaram nos últimos anos, passando de 3,4% em 1994 para 8,5% em 2003 e 7,1% em 2013 (BRASIL, 2014a). Entre as causas envolvidas no aumento desta taxa destacam-se o diagnóstico tardio da doença, as opções tóxicas disponíveis para o tratamento, a presença de comorbidades como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e inúmeros fatores que dificultam as ações de controle desta doença, relacionadas ao vetor e reservatórios (OLIVEIRA, MORAIS, e MACHADO-COELHO, 2008; GONTIJO E MELO, 2004; SOUSA-GOMES et al., 2011).

O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVCLV), instituído em nível nacional pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS), propõe como principais objetivos a redução das taxas de letalidade e grau de morbidade, alcançados mediante o diagnóstico e o tratamento precoce dos casos humanos e da diminuição dos riscos de transmissão através do controle do reservatório e do agente transmissor da doença (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2009a).

Entre as estratégias relacionadas aos casos humanos de LV que visam à redução da letalidade, destaca-se a possibilidade de tratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal. Esta opção terapêutica possui menor potencial tóxico e é indicada para tratamento de um grupo especial de pacientes com LV que apresentem insuficiência renal, contra indicações, refratariedade ou toxicidade ao uso de outras opções para o tratamento da LV, idade superior a 50 anos e transplantados renais, cardíacos e hepáticos (BRASIL, 2006b; BRASIL, 2011a).

A anfotericina B lipossomal é um medicamento de alto custo e conseqüentemente inacessível para uso nos países em desenvolvimento. Diante deste cenário, foram criadas políticas públicas que permitiram o estabelecimento de um contrato entre a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e o MS e permitiram o acesso ao medicamento a preços reduzidos (BRASIL, 2009b).

Em Minas Gerais, a distribuição da anfotericina B lipossomal foi descentralizada em 2008, no intuito de permitir o acesso e o início do tratamento em um curto período de tempo, tendo em vista o número de casos da doença, a gravidade clínica dos pacientes e a grande extensão territorial do Estado (BRASIL, 2010a).

Apesar do aumento crescente na distribuição da anfotericina B lipossomal no Estado, pouco se conhece sobre a quantidade dos tratamentos autorizados, a adequação das indicações de seu uso segundo os critérios preconizados, as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes tratados e os fatores associados ao óbito por LV neste grupo de pacientes. O conhecimento sobre o uso deste medicamento poderá contribuir para o estabelecimento de estratégias para melhorias no PVCLV, direcionar as capacitações e programas de educação continuada em LV no sentido de evitar equívocos nas prescrições futuras e atraso nas indicações de anfotericina B lipossomal e possivelmente impactar na redução da letalidade da doença.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 A Leishmaniose Visceral no Brasil

O primeiro caso humano de LV no Brasil foi registrado em 1913, em Boa Esperança, Corumbá, Mato Grosso do Sul (MIGONE *apud* MAIA-ELKHOURY et al., 2008), e somente em 1934 outros casos da doença foram identificados, após viscerotomia post-mortem de 41 pacientes com suspeita clínica de febre amarela na região nordeste (PENNA *apud* MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

Na década de 1950 apenas 379 casos de LV distribuídos em 13 estados haviam sido registrados e acreditava-se que sua transmissão ocorria apenas em ambientes rurais ou silvestres (DEANE, 1938; CHAGAS, 1938; ALENCAR *apud* MAIA-ELKHOURY et al., 2008). Entretanto, nesta mesma década, foi demonstrada a ocorrência de casos humanos e caninos da doença em ambiente urbano no município de Sobral, no Ceará, alertando sobre a possibilidade da expansão e urbanização da LV, que se consolidaria anos depois (DEANE e DEANE *apud* MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

A partir da década de 1970, observa-se o início da urbanização da LV no Brasil, especialmente na periferia urbana e nas áreas de transição entre cidades de médio e grande porte (CÉLIO et al., 2009; VIEIRA, LACERDA e MARSDEN, 1990). Na década de 1980 este processo se intensifica, com casos e surtos da doença descritos em municípios nos Estados do Maranhão, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, Ceará, Mato Grosso do Sul e Minas Gerais - em Montes Claros e Sabará (COSTA, PEREIRA e ARAÚJO, 1990; BEVILAQUA, MODENA e GERAIS, 2001; OLIVEIRA, ASSUNÇÃO e PROIETTI, 2001; MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

Aspectos sociais e ambientais relacionam-se à ocorrência e urbanização da LV. Os rápidos e intensos movimentos migratórios da população rural para a periferia urbana, associados à pobreza, a precariedade da infraestrutura habitacional, e das condições higiênico-sanitárias domésticas, peridomésticas e do ambiente periurbano, favorecem a mobilização de reservatórios silvestres e domésticos para

áreas até então sem a transmissão de LV e contribuem, dessa forma, para a manutenção do ciclo da doença (SILVA et al, 1997; TAUIL, 2006).

Alterações ambientais antropogênicas como a degradação da cobertura vegetal, a construção de barragens promovem alterações microecológicas que afetam o vetor, o parasita e o hospedeiro reservatório, assim como o próprio processo de urbanização de médias e pequenas cidades que acabam por domesticar o ciclo de transmissão da leishmaniose, ocasionando surtos e aumento expressivo do número de casos de LV (WHO, 2010; MAIA-ELKHOURY et al, 2008).

No período compreendido entre 2000-2013 foram notificados no Brasil 48.358 casos confirmados e 3151 óbitos por LV, resultando em uma média de 3454 casos e 225 óbitos/ano e coeficiente de incidência médio de 1,8 casos/100.000 habitantes e taxas de letalidade que variam entre 3,2% e 8,6% (BRASIL, 2014a).

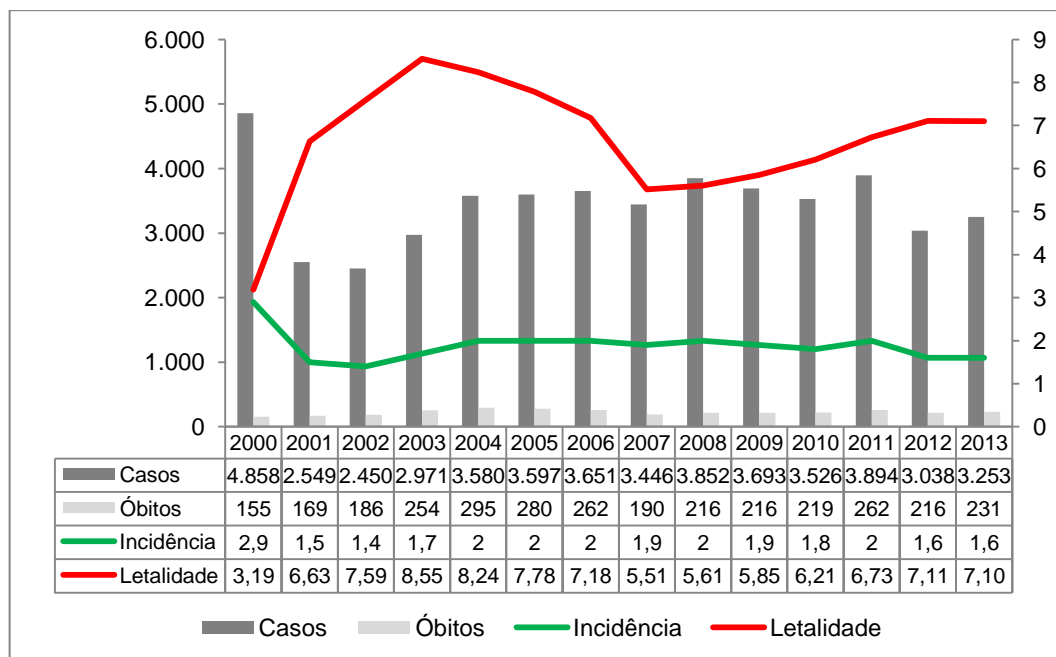


Figura 2 - Casos, óbitos, incidência e letalidade por LV no Brasil, 2000-2013.  
Fonte: BRASIL, 2014a.

A região Nordeste foi responsável por 55,24% dos casos confirmados de LV, seguida das regiões Norte (16,9%), Sudeste (16,2%), Centro-Oeste (7,6%) e Sul (0,1%). Os estados do Maranhão (15,6%), Ceará (12,1%), Minas Gerais (11,0%),

Bahia (10,4%), Pará (8,3%) e Tocantins (8,3%) apresentam as maiores proporções de casos confirmados de LV do país (APÊNDICE A).

A doença acomete principalmente indivíduos menores de 10 anos (41,9%) e o sexo masculino é proporcionalmente o mais afetado (62,8%). Segundo dados do MS, casos de LV ocasionam cerca de 2500 internações/ano, com duração média de 15 dias (BRASIL, 2014a).

Quanto à ocorrência de óbitos, 49,83% deles foram registrados na região nordeste, 22,56% na região sudeste, 12,25% na região Norte e 10,66% na região Centro Oeste. As taxas de letalidade são especialmente expressivas na região Sul (15,15%), Sudeste (9,10%), Centro-Oeste (8,35%), Nordeste (5,88%) e Norte (4,72%) (APÊNDICE A).

Minas Gerais é também o Estado com a maior proporção de óbitos (16,1% dos óbitos por LV registrados no período) e apresenta uma das maiores taxas de letalidade da região sudeste, atingindo, durante alguns anos, valores superiores às médias regionais e nacionais (APÊNDICE B). A letalidade pela LV apresenta tendência crescente e entre as condições relacionadas tem-se o rápido processo de urbanização da doença, a expansão da epidemia da Aids, o acometimento de grupos vulneráveis e o diagnóstico tardio (ARAÚJO, 2011).

A LV e a infecção pelo HIV são consideradas de grande importância para a Saúde Pública devido à sua magnitude, transcendência e expansão geográfica (DESJEUX e ALVAR, 2003; RABELLO, ORSINI e DISCH, 2003). As recentes alterações nos perfis epidemiológicos da Aids e da LV no Brasil, como a interiorização da infecção pelo HIV simultânea à urbanização da LV apontam para maior exposição da população às duas infecções (ALVAR et al., 2008; BRASIL, 2011b).

O Brasil notifica cerca de 90% dos casos de LV da América Latina e possui a maior carga de HIV/Aids do continente. Apesar da tendência do crescimento desta coinfeção tanto no mundo como no Brasil, sua dimensão exata ainda não é completamente conhecida (BRASIL, 2011b; SOUSA-GOMES et al., 2011; MARTINS-MELO et al., 2014; LINDOSO et al., 2014). Em 2001, aproximadamente



0,7% dos casos de LV ocorriam em pacientes HIV positivos, ao passo que em 2012, este percentual aumentou para 8,5% (LINDOSO et al., 2014).

Em uma análise referente ao biênio 2007-2008, Belo Horizonte/MG (11,1%), Campo Grande/MS (7,5%), Fortaleza/CE (6,4%) e Araçatuba/SP (5,7%) eram os municípios com maior frequência de casos da coinfeção (SOUSA-GOMES et al., 2011; MARTINS-MELO et al., 2014). Dados nacionais referentes ao período 2008-2012 indicam a maior frequência de casos da coinfeção em Minas Gerais (17,5%), Ceará (16,6%), Mato Grosso do Sul (11,6%), Maranhão (10,5%) e São Paulo (10,3%) (APÊNDICE C).

### **3.2 A Leishmaniose Visceral em Minas Gerais**

A ocorrência de casos humanos de LV foi inicialmente registrada em Minas Gerais na década de 1940, na região Norte do Estado, e na década de 1960, na região do Vale do Rio Doce (SOUSA et al., 2008; COELHO e FALCÃO *apud* BARATA et al., 2013).

A região metropolitana de Belo Horizonte teve o primeiro caso autóctone de LV registrado em Sabará em 1989 e Belo Horizonte, em 1994 (GENARO, 1990; OLIVEIRA, ASSUNÇÃO e PROIETTI, 2001).

Nesse período verifica-se a rápida expansão da doença na região, principalmente nos municípios de Ibirité, Santa Luzia, Ribeirão das Neves, com o aumento percentual de 17% de municípios com transmissão em 1994-1995 para 42% em 1998-1999 (LUZ et al., 2001).

No período de 2008 a 2012, o município de Belo Horizonte e sua região metropolitana (Ribeirão das Neves, Contagem, Santa Luzia, Ibirité, Betim, Sabará e Vespasiano) foram responsáveis por 47,4% dos casos de LV registrados no Estado. A região Norte do Estado, amplamente acometida pela doença, registrou 14,7% dos casos de LV ocorridos principalmente no município de Montes Claros e região (Janaúba, Matias Cardoso, Jaíba, Bocaiúva). A região do Vale do Jequitinhonha

(2,9%) apresentou surtos de LV nos municípios de Berilo e Araçuaí em 2011 (SES-MG, 2014).

Outras áreas acometidas pela doença incluem as regiões Noroeste (Unaí, Paracatu e João Pinheiro), com 10,84% dos casos, Oeste (Divinópolis, Pará de Minas e Itaúna), com 2,39% dos casos, Nordeste (Almenara, Itaobim, Jequitinhonha) com 2,76% dos casos e Leste do Sul, responsável por 2,27% dos casos e ocorrência de surto no município de Ipanema em 2010 (SES-MG, 2014).

A região do Vale do Rio Doce, localizada na região leste do Estado e considerada área endêmica controlada após a implantação do programa da LV na década de 1960, volta a registrar casos de LV na década de 2000 nos municípios de Governador Valadares, Resplendor e Tumiritinga (BARATA et al., 2013). Nessa mesma região, no município de Ipatinga, silencioso para LV, registra os primeiros casos autóctones em 2011, indicando a expansão da doença na região, responsável por 8,9% dos casos de LV do Estado (SES-MG, 2014).

O PVCLV propõe a classificação de áreas de transmissão para LV a partir da média de casos registrados em séries históricas de três ou cinco anos (BRASIL, 2006; BRASIL, 2009). As áreas são classificadas em silenciosas (sem registro de casos), esporádicas (média  $> 1$  e  $< 2,4$  casos/ano), moderadas (média  $\geq 2,4$  e  $< 4,4$  casos/ano) ou intensas (média  $\geq 4,4$  casos/ano). De acordo com esta classificação, 75,7% dos municípios mineiros são silenciosos ( $n=646$ ), 20,5% esporádicos ( $n=175$ ), 1,17% moderados ( $n=10$ ) e 2,6% intensos ( $n=22$ ) no período de 2008 a 2012 (SES-MG, 2014).

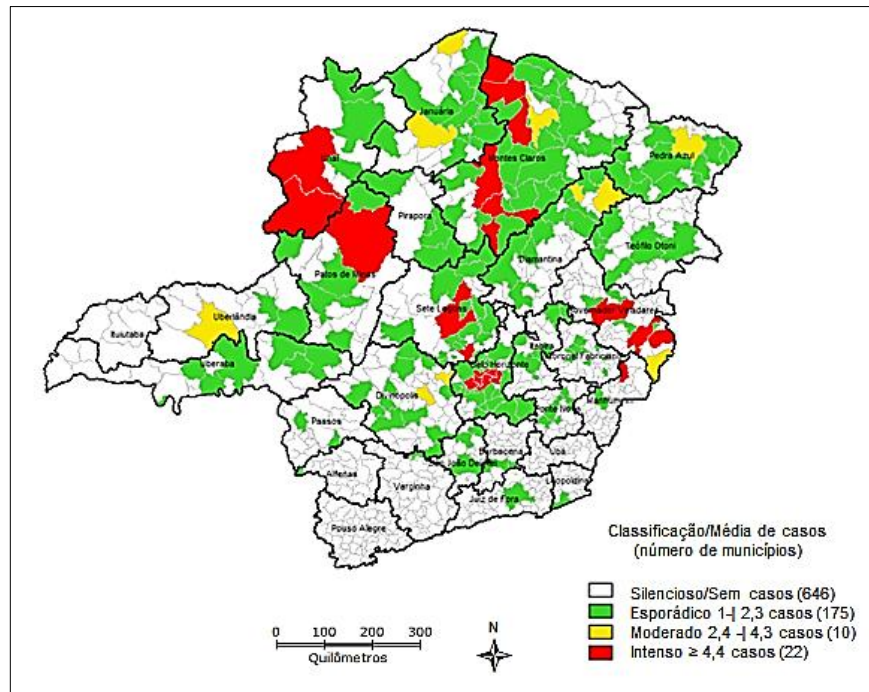


Figura 3 - Classificação de áreas de transmissão para LV, segundo município de residência e ano de notificação, Minas Gerais, 2008-2012.  
Fonte: SES-MG, 2014.

Assim como no Brasil, em Minas Gerais a LV acomete principalmente indivíduos do sexo masculino (62,9%). Cerca de 45,0% dos casos da doença ocorrem nas faixas etárias entre 20 a 64 anos e 27,5% em crianças entre 1-4 anos, que representam parcela significativa deste grupo acometido pela doença (SES-MG, 2014).

Minas Gerais apresenta altas taxas de letalidade por LV. Nos anos de 2001, 2009, 2010 e 2012 as taxas de letalidade do Estado (13,2%, 14,0%, 10,7% e 10,3%) foram superiores às taxas da região Sudeste (6,6%, 5,8%, 6,2% e 7,1%) e também às taxas nacionais (9,2%, 11,7%, 9,2% e 8,8%) (SES-MG, 2014; BRASIL, 2014b).

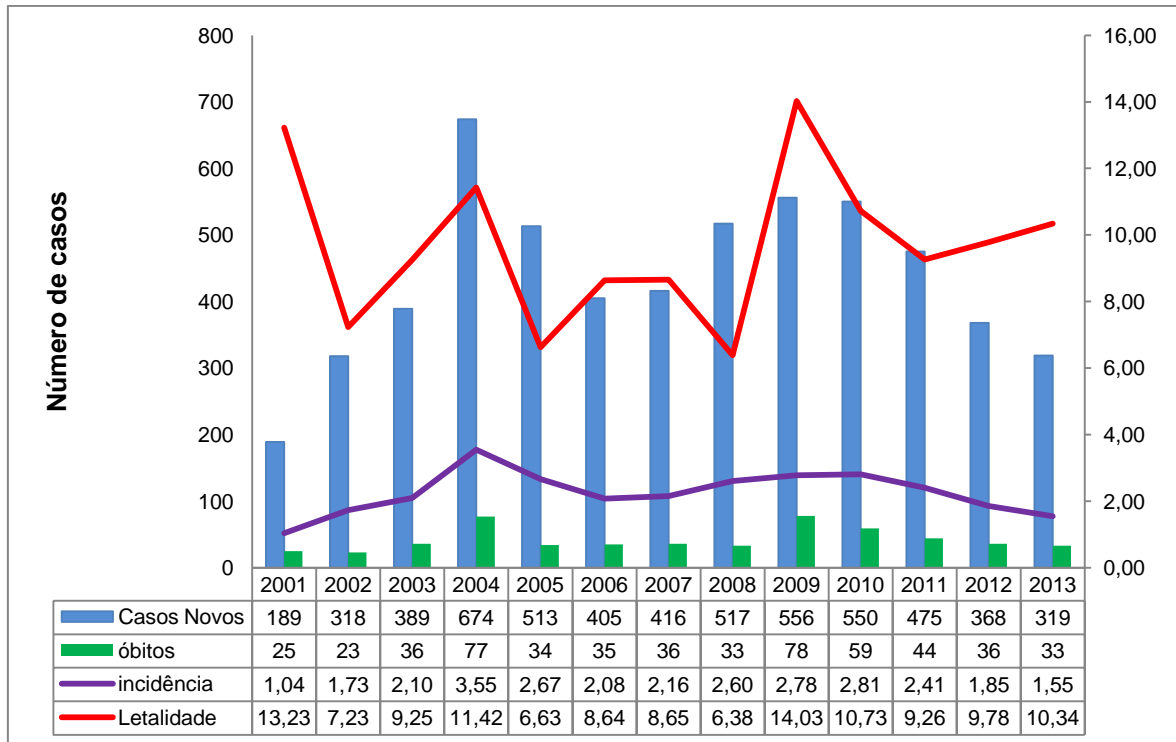


Figura 4 - Casos, óbitos, incidência e letalidade por LV em Minas Gerais, 2001-2013. Fonte: SES-MG, 2014.

O município de Belo Horizonte contribui de forma considerável para este cenário, assim como municípios da região metropolitana, noroeste, leste do estado (APÊNDICE D). Comparando a dados nacionais, Belo Horizonte é o 4º município brasileiro com maior número de casos confirmados de LV no período, seguido por Paracatu (15º lugar), Montes Claros (22º lugar), Governador Valadares (24º lugar) e Ribeirão das Neves (28º lugar) (BRASIL, 2014b).

A infecção pelo HIV ocorre em cerca de 5,7% dos indivíduos com LV no Estado. A maior frequência deles pode ser observada em Belo Horizonte (41,0%), Contagem (5,7%), Ibirité (5,7%), Santa Luzia (4,3%), Betim (3,8%), Ribeirão das Neves (3,3%), Governador Valadares (5,2%) e Montes Claros (2,3%) (SES-MG, 2014). Minas Gerais é a unidade federada com o maior registro de casos desta coinfeção, responsável por 17,5% dos casos registrados no Brasil na série histórica avaliada (BRASIL, 2014b).

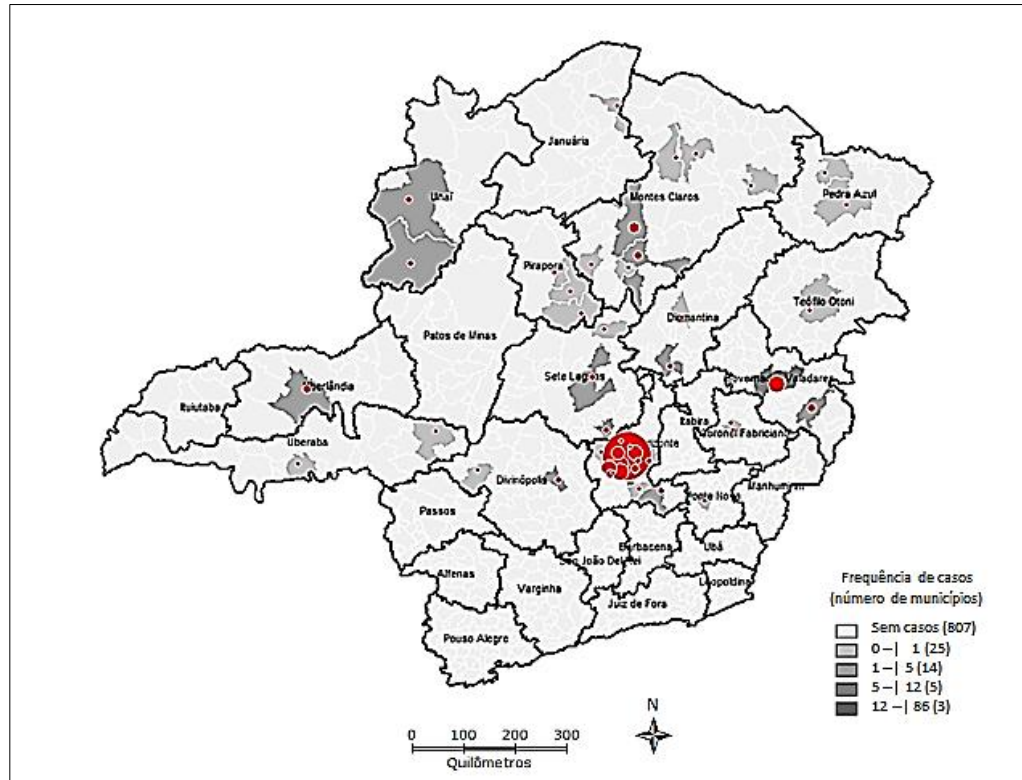


Figura 05 - Frequência de casos confirmados de coinfeção LV/HIV segundo município de residência e ano de notificação, Minas Gerais, 2008-2012.  
Fonte: SES-MG, 2014.

### 3.3 Manifestações clínicas da LV e fatores associados ao óbito

As manifestações clínicas clássicas da LV incluem principalmente a febre prolongada, hepatoesplenomegalia, palidez, fraqueza e perda de peso. O período de incubação dura em torno de dois a seis meses (CHAPPUIS et al., 2007) e a doença pode apresentar-se desde quadros clínicos de curta duração que evoluem para a cura espontânea, ou para formas em que há comprometimento do estado geral do paciente e ainda para manifestações mais graves, caracterizadas por sangramentos, icterícia, infecções bacterianas (MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; BRASIL, 2006a).

As manifestações clínicas em pacientes coinfectados pelo HIV e sem imunossupressão grave são similares às encontradas em não coinfectados. No entanto, em indivíduos com baixa contagem de células T CD4<sup>+</sup> os sinais clássicos da doença, como a esplenomegalia febre e a anemia são encontradas em menor frequência (LIMA apud LINDOSO et al., 2014; COTA, 2014).

Esses indivíduos podem apresentar ainda maior frequência de diarreia e desnutrição (LINDOSO et al., 2014), alta carga parasitária, observada tanto na medula óssea quanto no sangue periférico e formas amastigotas fora do sistema fagocítico mononuclear (BALKHAIR e ADIB, 2008). Manifestações atípicas também podem ocorrer, como o acometimento cutâneo (CARNAÚBA apud LINDOSO et al., 2014), do trato gastrointestinal ou dos rins (CHEHTER e HERNANDEZ apud LINDOSO et al., 2014). Além disso, as recidivas são mais frequentes e as taxas de letalidade mais elevadas (COTA, DE SOUSA e RABELLO et al., 2011; LINDOSO et al., 2014).

A identificação de fatores associados ao óbito em pacientes com LV tem se tornado uma importante estratégia que poderá levar a uma maior compreensão acerca das altas taxas de letalidade atribuídas à doença. Além disso, o conhecimento desses fatores poderá colaborar para o melhor manejo clínico dos pacientes, através da identificação precoce de indivíduos propensos a evoluir para a gravidade e na instituição de medidas terapêuticas oportunas e adequadas, evitando o prognóstico desfavorável (BRASIL, 2011a).

As manifestações hematológicas (anemia, leucopenia e plaquetopenia) e as infecções bacterianas constituem as principais complicações determinantes de óbito descritas na literatura (PASTORINO et al., 2002; WERNECK et al., 2003).

Seaman et al (1996) identificaram que pacientes com idade inferior a 5 anos ou maior a 45 anos, com duração da doença de 5 meses ou mais, além de desnutrição e anemia intensa apresentavam maior risco para evolução para óbito por LV.

Um estudo do tipo caso-controle realizado em Teresina evidenciou maior risco para óbito em pacientes com anemia grave, febre com duração superior a 60 dias, diarreia e icterícia (WERNECK et al., 2003).

Costa et al. (2010) identificaram a ocorrência de infecções bacterianas e sangramentos como os principais eventos relacionados ao óbito em pacientes, em um estudo caso-controle realizado em Teresina. Entre os fatores associados à morte por infecção bacteriana identificou-se a desnutrição, estertores pulmonares, anemia grave, neutropenia absoluta grave e número de leucócitos aumentados. A icterícia,

neutropenia grave, trombocitopenia grave, lesão hepática, insuficiência renal e alta carga parasitária na medula estiveram associadas ao óbito por sangramentos.

Um estudo realizado em um hospital em Campo Grande – MS, os óbitos por LV ocorreram em grande parte devido a infecções bacterianas, predominando em indivíduos do sexo masculino, com idade acima de 40 anos, leucopenia, desnutrição, etilismo, infecções bacterianas e reações adversas decorrentes da utilização do antimonial pentavalente (OLIVEIRA, 2010). No mesmo município, Alvarenga et al. (2010) identificaram em um estudo de utilização de medicamentos, em um Hospital Universitário, a presença de comorbidades e a utilização de antimonial pentavalente associados ao óbito em análise de sobrevida.

Em uma coorte histórica realizada em Belo Horizonte, foram identificados modelos que identificaram fraqueza, coinfeção LV/HIV, hemorragias, infecções associadas, icterícia e a idade igual ou superior a 60 anos como fatores de risco para o óbito (ARAÚJO et al., 2012).

Em uma coorte realizada no Estado de São Paulo a idade acima de 50 anos, sepse, sangramentos, insuficiência cardíaca, icterícia, diarreia, febre por mais de 60 dias e uso de antimicrobianos foram associados ao óbito por LV (MADALOSSO et al., 2012).

Coura et al. (2014), em uma análise realizada com dados nacionais, identificou como fatores de risco para óbito a presença de sangramentos, esplenomegalia, edema, fraqueza, icterícia, coinfeção LV/HIV, infecções bacterianas, idade  $\leq 0,5$  anos;  $> 0,5$  e  $\leq 1$  ano;  $> 19$  e  $\leq 50$  anos;  $> 50$  anos e  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos.

### **3.4 Opções de tratamento para a LV**

A LV, assim como todas as doenças consideradas negligenciadas, é pouco atrativa para investimentos e lucros para a indústria farmacêutica, uma vez que elas acometem populações pobres de países em desenvolvimento. Como consequência, observa-se o baixo investimento no desenvolvimento de novos fármacos (BRASIL, 2010b).

Dessa forma, a ausência de novas opções terapêuticas que promovam a cura clínica, minimizem as recidivas, reduzam o tempo de hospitalização e o custo do tratamento, contribui para as altas taxas de letalidade observadas (WERNECK, 2010; CROFT e OLLIARO, 2011; MONGE-MAILLO e LÓPEZ-VÉLEZ, 2013).

As opções disponíveis para o tratamento das leishmanioses são tóxicas, pouco toleradas e capazes de promover eventos adversos que podem comprometer a evolução clínica do paciente (BRASIL, 2009; OLIVEIRA et al., 2010).

Elas devem ser indicadas e utilizadas considerando-se o perfil clínico do paciente (idade, presença de gravidez, comorbidades e fatores que evidenciem risco para óbito, entre outros aspectos), e também considerar as políticas de medicamentos vigentes no território, com decisões baseadas na relação risco-benefício, na disponibilidade de medicamentos e ainda no padrão de transmissão admitido para a LV (transmissão zoonótica ou antrotopozoonótica) (BRASIL, 2006; BRASIL, 2010; ROATT et al., 2014).

### **3.4.1 Antimonial Pentavalente**

Os compostos antimoniais são conhecidos e utilizados desde a antiguidade, séculos antes da era cristã, em diversas aplicações (WANG, 1919; SUNDAR e CHAKRAVARTY, 2010). Em 1912, Gaspar Oliveira Vianna observou que o tártaro emético era eficaz na terapêutica da LTA. Três anos mais tarde, Di Christina e Caronia também comprovaram a eficácia de seu uso na LV (RATH et al., 2003; WHO, 2010).

Devido aos seus efeitos tóxicos, os antimoniais trivalentes foram substituídos por compostos pentavalentes, como a uréia estibamina em 1922, o gluconato de antimônio (V) sódico (Solustibosan®/Bayer, Pentostan®/Glaxo Wellcome) introduzido em 1936 em países de língua inglesa e o antimoniato de N-metilglucamina ou antimoniato de meglumina (Glucantime®/Aventis), introduzido na França em 1945 e disponível nos países de língua francesa e espanhola (BALAÑA-FOUCE et al., 1998).



Apesar de sua ampla utilização, sua estrutura e composição ainda permanecem indeterminadas e seu mecanismo de ação parece ser bastante amplo e pouco compreendido. Sugere-se que a forma pentavalente seja uma pró-droga, convertida ao antimônio trivalente (responsável tanto pela atividade terapêutica quanto pela toxicidade) interfira nos processos de  $\beta$  oxidação dos ácidos graxos e glicólise do parasita, levando à depleção dos níveis de ATP intracelular nas formas amastigotas e culminando com a morte do mesmo (RATH et al., 2003; SINGH, KUMAR, SINGH, 2012). Eles podem ainda promover a morte do parasita por mecanismos indiretos, através do aumento dos níveis de citocinas da indução de respostas pró-inflamatórias ou ainda promovendo danos no DNA ou inibindo a DNA topoisomerase I (FREITAS-JÚNIOR et al., 2012).

Estas opções terapêuticas permanecem há pelo menos sete décadas como a primeira opção para tratamento da leishmaniose no Brasil e no mundo, exceto no Kenya e em Bihar, na Índia, em virtude da resistência ao medicamento iniciada nas décadas de 1970 e 1980, respectivamente (PETERS, 1981; THAKUR et al., 1984; JHA et al., 1992; SUNDAR et al., 1994).

Efeitos adversos decorrentes da utilização desta classe de medicamentos são bastante comuns e incluem anorexia, vômitos, náuseas, dores abdominais, mal-estar, artralgia, dores de cabeça, gosto metálico e letargia. O aumento da concentração das enzimas hepáticas, leucopenia, anemia, trombocitopenia e o aumento de enzimas pancreáticas são também reações comuns (SUNDAR e CHAKRAVARTY, 2010; WHO, 2010; OLIVEIRA, 2010). A cardiotoxicidade induzida pela sua utilização depende da dose e duração do tratamento e é identificada por alterações eletrocardiográficas, com a inversão da onda T e o prolongamento do intervalo QT (SUNDAR e CHAKRAVARTY, 2010).

Antimoniais são ainda menos tolerados em indivíduos coinfetados pelo HIV (MOORE e LOCKWOOD, 2010). Em uma coorte histórica conduzida na Espanha com este grupo de pacientes, tratados com antimonial pentavalente, reações adversas foram registradas em 56% dos casos e 28% tiveram o tratamento suspenso em decorrência de reações graves como a insuficiência renal aguda e a pancreatite, que foi responsável pelo óbito de 12% dos pacientes tratados

(DELGADO et al., 1999). Um estudo comparativo realizado por Ritmeijer et al. (2006) sugere que a alta letalidade observada neste grupo de pacientes esteja diretamente relacionada ao uso deste medicamento.

O amplo espectro de reações adversas torna o monitoramento clínico e laboratorial fundamental, uma vez que poderá evitar complicações e óbitos (WHO, 2010; OLIVEIRA, 2010). Recomenda-se a realização de exames laboratoriais para avaliação de células sanguíneas, função renal (uréia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina), além de eletrocardiografia quinzenal. Caso sejam verificados efeitos adversos graves, recomenda-se a suspensão da utilização do antimonial e substituição por outras opções disponíveis (WHO, 2010).

O uso dos antimoniais foi inicialmente indicado em baixas doses - 10mg/Kg/dia por 6-10 dias (OLLIARO, 2005; BALAÑA-FOUCE, et al., 1998;). Porém, na década de 1980, diante dos relatos de 30% de falha terapêutica e recidivas na Índia (PETERS, 1981; SUNDAR et al., 2001a; MUNIARAJ et al., 2012), a OMS altera as recomendações de seu uso no país em 1984 e 1990, aumentando as doses (de 10mg/kg para 20mg/Kg), a duração (de 6-10 dias para 20-40 dias) e as doses totais (recomendadas através de protocolos regionais) (WHO, 1984; SUNDAR et al., 1994; BALAÑA-FOUCE et al., 1998; SUNDAR et al., 2001a).

A estratégia não surtiu efeito e as falhas terapêuticas chegam a 40% em 1991-1992 (THAKUR, KUMAR e PANDEY, 1991; JHA et al., 1992) e 65% em 1996 (SUNDAR et al., 1994), quando a utilização de antimoniais em áreas endêmicas na Índia passa a não ser mais recomendada (SUNDAR, 2001; MUNIARAJ et al., 2012).

No Brasil, não se verifica evidência de resistência ao antimonial pentavalente (MELO e FORTALEZA, 2013). O medicamento continua sendo a primeira escolha para tratamento, exceto em condições que contra indiquem seu uso - gravidez, insuficiência cardíaca, hepática e renal, transplantados renais, cardíacos, uso de medicamentos que alteram o intervalo QT corrigido, hipersensibilidade e nas faixas etárias com maior risco para óbito (menores de 1 ano ou maiores de 50 anos) (BRASIL, 2009; BRASIL, 2006a).

O perfil tóxico dos antimoniais, associado a relatos de resistência a seu uso em áreas endêmicas levou à pesquisa de novos compostos e a necessidade de desenvolvimento de opções terapêuticas mais seguras e efetivas, o que levou ao registro da anfotericina B lipossomal em 1996, da mitelfosina em 2004 e da paromomicina em 2006 (WHO, 2010).

### 3.4.2 Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico poliênico, isolado em 1953 da bactéria *Streptomyces nodosus* (DUTCHER et al., 1959; DUTCHER, 1968), amplamente utilizado no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes imunossuprimidos (LANIADO-LABORIN e CABRALES-VARGAS, 2009; CHATTOPADHYAY e JAFURULLA, 2011).

Seu mecanismo de ação relaciona-se à complexação com os esteróis da membrana lipídica do parasita ou fungo, o que leva à criação de poros que alteram a permeabilidade das membranas celulares a íons e pequenas moléculas solúveis, desestruturando sua bicamada lipídica e ocasionando a morte celular (CHATTOPADHYAY e JAFURULLA, 2011; FREITAS JÚNIOR et al., 2012; BALAÑA-FOUCE, 2012).

Além da ação antifúngica, é a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, com ação nas formas promastigotas e amastigotas, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (MISHRA et al, 1992; THAKUR et al., 1993; THAKUR e NARAYAN, 2004). Sua introdução e uso com esta finalidade ocorre na década de 1960, como opção alternativa para o tratamento das leishmanioses (PRATA, 1963; SAMPAIO et al., 1960).

Diante do aumento da resistência aos antimoniais na Índia na década de 1990 e da ocorrência de reações adversas atribuídas ao uso da pentamidina (JHA e SHARMA, 1984) ensaios clínicos passam a ser conduzidos no intuito de avaliar a efetividade da anfotericina B.

Em 1991, 15 pacientes resistentes ao gluconato de antimônio sódico receberam tratamento em dias alternados com anfotericina B desoxicolato. Todos responderam satisfatoriamente e um paciente apresentou recidiva após quatro meses (MISHRA et al., 1991).

Barat et al. (1994) comparou esquemas de tratamento em dias seguidos e alternados, sendo verificada a cura dos pacientes nos dois grupos, sem registro de recidivas após o seguimento em seis meses. O regime de tratamento diário foi recomendado por ser mais custo efetivo em relação à terapia em dias alternados.

Mishra et al. (1994) demonstrou, em um ensaio clínico comparativo, 100% de cura com a anfotericina B desoxicolato e 70% com o gluconato de antimônio sódico em um grupo de pacientes nunca tratados.

Em 2004, Thakur e Narayan demonstraram a cura clínica em apenas 46,6% dos pacientes tratados com o gluconato de antimônio sódico e 100% com a anfotericina B desoxicolato.

Um estudo não comparativo realizado com 938 pacientes indianos, tratados com 1mg/kg/dia de anfotericina B desoxicolato por 20 dias, apresentou 99% de cura, embora quatro pacientes apresentassem recidiva e um apresentasse recidiva dupla. Foram descritas reações adversas decorrentes do uso do medicamento (náuseas, anorexia, alterações na creatinina sérica, insuficiência renal aguda, reações relacionadas à administração do medicamento), demonstrando, além da efetividade do mesmo, a necessidade de precauções para minimização de suas reações tóxicas (THAKUR et al., 1999).

Assim como os antimoniais, a anfotericina B desoxicolato parece induzir um alto nível de toxicidade em pacientes HIV positivos em relação aos não coinfetados (LAGUNA, 2003). No estudo de Laguna et al. (1999), mais de 60% dos pacientes tratados apresentaram reações adversas à anfotericina B desoxicolato, especialmente anemia, nefrotoxicidade, hipocalcemia e toxicidade renal. Em uma coorte histórica realizada em pacientes HIV positivos do sul da França foi identificada a taxa de 50% de cura com o antimonial pentavalente e de 100% com a

anfotericina B desoxicolato, porém com recidivas identificadas nos dois grupos (ROSENTHAL, 1995).

No Brasil, foi instituído que a administração da anfotericina B desoxicolato na dose 1mg/kg/dia, não se devendo ultrapassar a dose máxima diária de 50mg, durante 14 a 20 dias consecutivos. Tem sido demonstrado que a administração de doses menores do medicamento pode ser realizada sem prejuízo de sua eficácia e com consequente redução de sua toxicidade (CARVALHO apud BRASIL 2006b). Seu uso é indicado como primeira opção para tratamento de pacientes que apresentem contraindicações, toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso do antimonial pentavalente (BRASIL, 2009).

Apesar da eficácia demonstrada, a ocorrência de efeitos tóxicos e reações adversas com seu uso são comuns. As reações relacionadas à infusão acometem mais da metade dos pacientes (GOODWIN apud HAMILL, 2013; MUELLER et al., 2008) e incluem náuseas, vômitos, febre, calafrios, hipotensão/hipertensão, hipóxia e tromboflebitas (LANIADO-LABORÍN E CABRALES-VARGAS, 2009) e muitas delas podem ser controladas com terapia de suporte (MISHRA et al, 1991; HOEPRICH, 1992; THAKUR e NARAYAN, 2004).

A infusão rápida do medicamento pode ocasionar efeitos mais graves como a hipercalemia secundária à perda de potássio intracelular, que pode levar ao desenvolvimento de arritmias cardíacas, principalmente em indivíduos com doença cardíaca ou insuficiência renal preexistentes (CRAVEN apud HOEPRICH, 1992). No entanto, relatos de casos indicam que a anfotericina B também produza a cardiotoxicidade por mecanismos diretos (GOOGE apud LANIADO-LABORÍN E CABRALES-VARGAS, 2009, 1988; BOWLER apud HOEPRICH, 1992).

A anemia ocorre em cerca de 75% dos pacientes e relaciona-se à supressão da eritropoiese induzida pelo medicamento, mas é reversível com sua suspensão (DERAY, 2002; ANTONIADOU e DUPONT, 2005).

A nefrotoxicidade é frequente e acomete entre 49-65% dos pacientes (WINGARD et al., 1999). Os mecanismos envolvidos são a vasoconstrição sistêmica e renal e os efeitos tóxicos diretos nas membranas celulares das arteríolas aferentes e túbulos (HOEPRICH, 1992).

Sua detecção precoce pode ser identificada através de alterações frequentes como a hipocalemia (25-75%), hipomagnesemia (30-75%), acidose renal tubular (50-100%) e a poliúria (50-100%). O aumento de 25% dos níveis de creatinina indicam a diminuição da filtração glomerular e nefrotoxicidade, que pode ser reversível ou não com a suspensão do medicamento, a depender das doses cumulativas administradas do medicamento (>4g) (DERAY, 2002; ANTONIADOU e DUPONT, 2005).

Reações neurotóxicas foram relatadas e incluem hipertermia, hipotensão, confusão, incoerência, delírio, depressão, obnubilação, comportamento psicótico, tremores, convulsões, perda de audição, quadriparesia, e leucoencefalopatia (WALKER e ROSENBLUM apud HOEPRICH, 1992; LANIADDO-LABORÍN e CABRALES-VARGAS, 2009).

Os diversos efeitos adversos relacionados ao uso da anfotericina B desoxicolato, a longa duração do tratamento e os custos hospitalares decorrentes do seu uso levaram a busca de opções menos tóxicas.

### **3.4.3 Formas lipossomais de anfotericina B**

A necessidade de opções de tratamento menos tóxicas levou ao desenvolvimento de pelo menos três novas formas de anfotericina B, nas quais o desoxicolato foi substituído por outros lipídeos: a anfotericina B lipossomal, a anfotericina B dispersão coloidal (ABDC) e a anfotericina B complexo lipídico (ABCL).

Desde a década de 1990 elas vêm sendo utilizadas e avaliadas, demonstrando importantes benefícios relacionados à menor toxicidade e taxas de cura comparáveis à anfotericina B desoxicolato. Além disso, essas formulações possuem boa retenção e atividade no sistema reticuloendotelial (local prioritário de ação das

Leishmanias) e regimes de tratamento menores, que reduzem o tempo de internação e custos hospitalares (BERMAN et al., 1998; MURRAY, 2000). A composição lipídica das três formas lipossomais diferem consideravelmente, o que contribui para as diferenças em seus parâmetros farmacocinéticos.

A ABCL é a maior molécula das preparações lipídicas (anfotericina B complexada a duas moléculas de lipídeos), rapidamente reconhecida pelos macrófagos e levada para órgãos como fígado e baço. Comparada à formulação convencional, possui a menor concentração sérica circulante, maior volume de distribuição e clearance. Nos pulmões, atinge níveis consideravelmente maiores dos que as outras preparações lipídicas (ANTONIADOU e DUPONT, 2005; MEHTA, BLAKE e CRADDOCK, 2011; HAMILL, 2013).

Sua eficácia foi demonstrada em estudos realizados em pacientes resistentes aos antimoniais, que apresentaram 100% de cura, com relatos de febre e calafrio que desapareceram ao longo do tratamento (SUNDAR e MURRAY, 1996). O mesmo resultado também foi encontrado com esquemas reduzidos e baixas doses (SUNDAR et al., 1997).

Em um ensaio comparativo realizado com pacientes HIV positivos na Espanha, a ABCL, utilizada em esquemas de 5 e 10 dias de tratamento, apresentou efetividade similar (33% e 42%) ao antimonial pentavalente (37%) e menor toxicidade (Laguna 2003). Seu uso como terapia profilática reduziu as taxas de recidiva de LV (LOPEZ-VÉLEZ et al., 2004).

A ABDC é composta por uma molécula de anfotericina B ligada a uma molécula de sulfato de colesterol, formando um tetrâmero em forma de disco. Após sua administração, é rapidamente removida da circulação por células do sistema fagocítico mononuclear e encontrada com maior predominância nas células hepáticas. Sua concentração máxima é inferior anfotericina B desoxicolato e, devido à toxicidade relacionada à dose e à infusão, este medicamento não deve ser administrado em crianças e nem em esquemas superiores a 2mg/kg/dia (DIETZE et al., 1995; ANTONIADOU e DUPONT, 2005; HAMILL, 2013).

Uma forma de anfotericina B desoxicolato misturada a emulsões lipídicas, foi produzida e utilizada na Índia, onde obteve licença para o tratamento da LV, com taxas de cura de 91,1% (SUNDAR et al., 2008).

#### **3.4.4 Anfotericina B lipossomal**

Considerada a única formulação lipossomal verdadeira, esta forma farmacêutica apresenta a anfotericina B armazenada em um lipossoma, uma pequena vesícula unilamelar, constituída por uma bicamada lipídica, composta por colesterol e outros fosfolípides (ADLER-MOORE e PROFFITT, 2002; BERN et al., 2006, HAMILL, 2013).

O lipossoma age como um sistema de mascaramento para o princípio ativo encapsulado. O colesterol presente em sua estrutura, ao qual o fármaco apresenta-se fortemente ligado, o torna isolado do ambiente, protegido do metabolismo e inativação plasmáticos e pouco disponível para interações com as membranas celulares humanas, o que diminui consideravelmente sua toxicidade (BALASSEGARAM et al, 2012; ADLER-MOORE e PROFFITT, 2003).

O tamanho reduzido e a carga negativa evitam o seu reconhecimento pelo sistema fagocítico mononuclear e ainda desviam o perfil de produção de citocinas pró-inflamatórias, normalmente desencadeado pelos macrófagos, para a produção de citocinas anti-inflamatórias (SIMITSOPOULOU apud HAMILL, 2013). Este mecanismo parece atenuar as reações adversas relacionadas à infusão de todas as formas lipossomais da anfotericina B.

O medicamento apresenta ampla distribuição e penetração nos tecidos, resultando em uma maior concentração plasmática ( $C_{máx}$ ) em relação à anfotericina B desoxicolato e possui alta penetração no baço e no fígado, onde seus níveis terapêuticos persistem várias semanas após a administração (JANKNEGT apud DAVIDSON et al, 1996; SLAIN apud HAMILL, 2013; WHO, 2005; BERN et al., 2006).



A alta temperatura de transição (55°C) comparada a ABCL (25°C) confere estabilidade na corrente sanguínea, macrófagos e tecidos, minimizando a liberação do fármaco até que seja feito o contato com o patógeno (WHO, 2005).

Os relatos de reações adversas com o uso da anfotericina B lipossomal são substancialmente menores do que os da anfotericina B desoxicolato (WALSH et al., 1999; DERAY, 2002; SUNDAR et al., 2004). Aumentos transitórios nos níveis de creatinina podem ocorrer, porém a toxicidade aguda e crônica são incomuns (WALSH et al., 2001; SUNDAR et al., 2004).

Poucos ensaios conseguiram demonstrar a menor toxicidade da anfotericina B lipossomal em relação a outras formas lipossomais (MEHTA, BLAKE e CRADDOCK, 2011). Um deles foi um estudo que comparou a anfotericina B lipossomal com a ABCL no tratamento empírico de 250 pacientes neutropênicos, que demonstrou a proporção de nefrotoxicidade com a ABCL significativamente superior (40%) à anfotericina B lipossomal (15%) (WINGARD et al., 2000).

O primeiro relato de utilização de formulações lipídicas de anfotericina B para o tratamento da LV foi realizado por Davidson et al. (1991), com o uso de anfotericina B lipossomal em um paciente resistente ao antimonial e à pentamidina. Desde então, diversos estudos comparativos e de determinação de dose foram realizados para a melhor avaliação da eficácia do medicamento.

A comparação da anfotericina B lipossomal em dose única de 15mg/kg com anfotericina B desoxicolato por 20 dias na dose de 1mg/kg/dia demonstrou 100% de cura nos dois grupos (THAKUR, 2001).

Um ensaio clínico comparativo conduzido por Sundar et al. (2004) encontrou taxas de cura similares com a anfotericina B desoxicolato, a anfotericina B lipossomal e a ABCL. As reações adversas relacionadas à infusão foram mais frequentes e persistentes com a anfotericina B desoxicolato. Em virtude dos custos substancialmente maiores das formas lipossomais, foi sugerida a negociação de preços reduzidos desses medicamentos.

Thakur et al. (1996) não encontrou diferenças em pacientes tratados na Índia com doses de 2mg/kg/dia por 7, 5 e 3 dias, com taxas de cura de 100%. SUNDAR et al. (2002) encontraram taxas de cura de 89%, 93% e 96% com regimes de 5 dias nas doses de 3,75; 7,5 e 15mg/kg. Regimes de doses totais de 20mg/kg por 4 dias promoveram taxa de cura de 98,8% (SINHA et al., 2010).

A administração em dose única de 7,5mg/kg foi avaliada em um estudo multicêntrico, apresentando 96% de cura (SUNDAR et al., 2003). Um estudo comparativo apresentou 90% de cura em dose única de 5mg/kg e 93% de cura na administração por 5 dias consecutivos (SUNDAR et al., 2001b).

No Brasil, ensaios de eficácia e tolerância foram conduzidos inicialmente por Freire et al. (1997), sugerindo doses de 2mg/kg por 5 a 10 dias. Ensaios clínicos de fase II realizados em países endêmicos para LV sugeriram tratamentos com dose total de 2mg/kg por 10 dias no Brasil e 2mg/kg nos dias 1-4 e 10 na Índia e no Kenya (BERMAN et al., 1998).

Na Europa foi evidenciada 99-100% de eficácia na dose total de 20mg/kg em diferentes regimes (DAVIDSON et al., 1994) e na Itália doses totais de 15, 18 e 24mg/kg promoveram 91, 98 e 100% de cura (DAVIDSON et al., 1996). Neste período, houve a aprovação do uso da anfotericina B lipossomal no tratamento da LV em 1997 pela FDA, assim como para pacientes neutropênicos febris com infecções fúngicas e pacientes com infecções fúngicas sistêmicas refratários a anfotericina B convencional (BERMAN, 1999).

Estudos de comparação indireta em pacientes coinfectados pelo HIV apontam taxas de letalidade três vezes mais altas em pacientes tratados com antimonial pentavalente em relação à anfotericina B lipossomal (COTA et al., 2013). Em uma coorte retrospectiva realizada em pacientes coinfectados pelo HIV na Índia, a tolerância ao medicamento foi excelente, sem relatos de interrupções no tratamento. No entanto, as recidivas permaneceram frequentes (14,5% após 1,3 anos), mas com boa resposta ao retratamento (SINHA et al., 2011).

Em um estudo realizado na Etiópia, as taxas de cura em não coinfectedados e coinfectedados pelo HIV foram 93% e 60% respectivamente e maiores nos coinfectedados tratados pela primeira vez (74%) em relação aos que possuíam histórico prévio de tratamento (38%) (RITMEIJER et al., 2011).

A utilização de esquemas profiláticos promove claro benefício na prevenção de recidivas (PINTADO et al., 2001), que atingem cerca de 67% dos coinfectedados pelo HIV que não recebem este tipo de tratamento, em relação a 31% dos profilaticamente tratados (COTA, SOUSA e RABELLO et al., 2011).

Na última década estudos vêm sendo conduzidos com a finalidade de avaliar a efetividade das formulações lipossomais de anfotericina B em dose única ou em associações (BALASEGARAM et al., 2012). SUNDAR et al. (2011), comparando grupos tratados com anfotericina B, anfotericina B lipossomal com miltefosina ou paromomicina ou miltefosina associada à paromomicina, encontrou resultados de não inferioridade em relação ao tratamento padrão e menos efeitos adversos com terapia combinada.

O estudo de fase III conduzido por Sundar et al. (2010) demonstrou segurança e eficácia superior a 95% com regime de dose única de 10mg/kg, o que foi fundamental para a adoção deste regime como primeira linha de tratamento da LV no sudeste da Ásia pelo comitê da OMS (WHO, 2010).

Diversos ensaios, em sua grande maioria não comparativos, foram realizados no intuito de evidenciar a eficácia das formulações lipídicas ou ainda avaliar o tratamento em dose única (SUNDAR et al., 2004).

Apesar de todas elas apresentarem efetividade no tratamento da LV, apenas a anfotericina B lipossomal foi registrada com esta finalidade e teve seu uso recomendado pelo grupo técnico da OMS, tornando-se a opção extensivamente utilizada em diversos países (BERN et al., 2006; CROFT e OLLIARO, 2011; MELO e FORTALEZA, 2013).

Nenhuma formulação lipídica foi submetida a ensaios de não inferioridade em relação à anfotericina B lipossomal, e assim não receberam aprovação regulatória para seu uso na LV. Dessa forma, sugere-se na literatura que protocolos regulatórios claros sejam estabelecidos nos países endêmicos, com vistas à avaliação de outras formas farmacêuticas existentes (BURZA et al., 2014; BALASEGARAM et al., 2012).

#### **3.4.5 As políticas de saúde para o acesso à anfotericina B lipossomal nos países em desenvolvimento**

A demonstração da eficácia e segurança da anfotericina B lipossomal no tratamento LV foi um resultado relevante, obtido através da colaboração entre setores públicos (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases – TDR/WHO), privados (representados pela companhia farmacêutica produtora do medicamento) e especialistas de instituições de países em desenvolvimento nos quais a LV é endêmica (BERMAN et al., 1998; BERN et al., 2006).

Este cenário permitiu o estabelecimento de políticas públicas que viabilizassem o acesso ao medicamento, de alto custo, para países em desenvolvimento, responsáveis pela grande parte dos casos de LV e sem condições econômicas para subsidiar tratamentos onerosos (BERMAN et al., 1998; THAKUR et al., 2001; OLLIARO et al., 2005).

Em 1992, a negociação entre a OMS e o fabricante da anfotericina B lipossomal permitiu o preço preferencial de 50 dólares/unidade. Em 2004 este valor caiu para 22.30 dólares/unidade, mas contemplavam apenas instituições filantrópicas do leste da África (BERN et al., 2006).

No Brasil, a pactuação de preços preferenciais ocorreu em 2007. O primeiro documento orientando o uso do medicamento foi uma Nota Técnica divulgada em 2009 (BRASIL, 2009b), recomendando seu uso em casos de falha terapêutica ou toxicidade a anfotericina B desoxicolato, transplantados renais ou insuficiência renal. Neste mesmo ano, as recomendações são revisadas, estabelecendo-se como indicação absoluta para tratamento a insuficiência renal e indicações relativas a

idade acima de 50 anos (devido à evidência de maior risco de óbito nesta faixa etária), transplantados e refratariedade à outras opções de tratamento (BRASIL, 2009a).

Em 2011, uma nova Nota Técnica é divulgada, estabelecendo como critérios para o uso do medicamento a idade acima de 50 anos, insuficiência renal, refratariedade ao desoxicolato de anfotericina B e transplantados renais, cardíacos e hepáticos. Além disso, uma análise descritiva de dados nacionais evidencia a baixa adequação do uso das opções terapêuticas disponíveis para tratamento da LV, reforçando a necessidade de utilização do medicamento segundo recomendações preconizadas, com vistas à redução de complicações e óbitos nos pacientes (BRASIL, 2011c).

Os esquemas terapêuticos recomendados no Brasil desde o início da utilização do medicamento para a LV são 3mg/Kg/dia por 7 dias ou 4mg/Kg/dia por 5 dias ou ainda como profilaxia secundária de pacientes coinfectedados pelo HIV, em dose única de 3mg/Kg a cada duas semanas (BRASIL, 2011a).

A autorização e distribuição do medicamento eram realizadas pelo MS até meados de 2010, mediante o preenchimento de formulários padronizados (ficha de solicitação e ficha de evolução). Porém, diante do aumento de solicitações de tratamento, essas etapas foram descentralizadas e realizadas pelas Unidades Federadas, com o objetivo de otimizar o acesso ao medicamento às unidades solicitantes.

O estado de Minas Gerais foi pioneiro neste processo, por ser uma das unidades federadas com maior número de casos e óbitos de LV no país e possuir grande extensão territorial. Dessa forma, o recebimento, avaliação, autorização e envio do medicamento passou a ser controlado e realizado pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) iniciou-se em 2008, representada pelo nível central e outras 28 Unidades Regionais de Saúde (URS's) em todo o Estado (BRASIL, 2010a).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar o tratamento da leishmaniose visceral com a anfotericina B lipossomal no estado de Minas Gerais no período de 2008 – 2012.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Avaliar o quantitativo de tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados no estado de Minas Gerais;
- Avaliar a adequação das solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal aos critérios de indicação recomendados pelo MS;
- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal;
- Avaliar os fatores associados ao óbito entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal.

## **5. MATERIAL E MÉTODO**

### **5.1 Área de estudo**

O estado de Minas Gerais tem população estimada de 20.734.097 habitantes, que representa aproximadamente 24,35% da população da região sudeste e 10,22% da população brasileira (IBGE, 2014).

Possui uma área territorial de 586.522,122 Km<sup>2</sup> e é constituído por 853 municípios, dos quais cerca de 78,0% possuem população menor ou igual a 20.000 habitantes, 13,7% possuem população entre 20.000 e 50.000 habitantes e 7,9% com população igual ou superior a 50.000 habitantes.

De acordo com o Plano Diretor de Regionalização (PDR), Minas Gerais encontra-se subdividida administrativamente em 28 Unidades Regionais de Saúde (URS's).

### **5.2 Fontes de coleta de dados**

Foram utilizados dados presentes nas fichas de solicitação e de evolução de anfotericina B lipossomal, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

### **5.3 População de estudo**

Foram incluídos no estudo 577 pacientes com diagnóstico de LV tratados com anfotericina B lipossomal no período de 2008 a 2012 em Minas Gerais, que totalizaram 646 solicitações para o tratamento com este medicamento.

### **5.4 Delineamento do estudo**

Realizou-se um estudo descritivo das solicitações e distribuição da anfotericina B lipossomal em Minas Gerais no período de 2008 a 2012. Um estudo de coorte histórica foi realizado para avaliar os fatores associados ao óbito nos pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal no período de 2008 a 2012.

## 5.5 Coleta de dados e variáveis analisadas

Foram utilizadas informações das fichas de solicitação e evolução de tratamento com anfotericina B lipossomal (ANEXOS A e B), que consistem em formulários do PVCLV padronizados pelo MS para a solicitação e registo de evolução clínica de pacientes tratados com este medicamento.

Os dados foram transferidos para arquivo em excel e conferidos em três momentos para a correção dos erros. Foram utilizadas as seguintes variáveis:

- Ficha de solicitação: data de solicitação, sexo, data de nascimento, idade, hospital solicitante, município de residência, antecedentes clínicos, data de início de sintomas, exame clínico (febre, palidez, icterícia, vômito, esplenomegalia, hemorragia, diarreia, hepatomegalia, desnutrição, edema), doenças associadas (doença cardíaca, HIV, doença renal, doença hepática, infecção bacteriana), tratamentos específicos para LV (virgem de tratamento, glucantime, anfotericina B), exames complementares atuais (hematócrito, plaquetas, leucócitos, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), albumina, bilirrubina total, uréia e creatinina), exames diagnósticos (exame parasitológico, imunofluorescência (IFI), teste rápido, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)) e indicação da anfotericina B lipossomal (insuficiência renal estabelecida, idade acima de 50 anos, transplantados renais, cardíacos e hepáticos e outras indicações).
- Ficha de evolução: cura, melhora, ignorado, óbito.

Após o levantamento das fichas de solicitação, buscou-se a notificação dos casos de LV (ANEXO C) dos pacientes tratados através de consulta ao SINAN. Foi realizada a busca pelo nome, data de nascimento e, caso verificada necessidade, pelo nome da mãe do paciente. Das notificações identificadas, foram extraídas variáveis que foram incorporadas às informações das fichas de solicitação, no intuito de melhorar a qualidade dos dados.

As variáveis utilizadas foram: data da notificação, gestante (presença de gestação), manifestações clínicas (febre, fraqueza, edema, emagrecimento, tosse, palidez,



esplenomegalia, quadro infeccioso, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia, icterícia, outros), presença de coinfeção com HIV, realização de diagnóstico parasitológico, imunológico (IFI/outro), tipo de entrada (caso novo, recidiva ou transferência), data do início do tratamento, droga inicial administrada, outra droga utilizada na falência do tratamento inicial, critério de confirmação (laboratorial ou clínico-epidemiológico), evolução do caso e data de óbito.

Para a confirmação da evolução clínica dos pacientes, buscou-se o registro de óbitos através de consulta ao SIM. Foi realizada a busca no universo de óbitos cujas causas fossem atribuídas às seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID's): B 55 (Leishmaniose), B 55.0 (Leishmaniose Visceral) e B 55.9 (Leishmaniose não específica). Foi realizada a busca pelo nome, data de nascimento e, caso verificada a necessidade, pelo nome da mãe do paciente.

As variáveis utilizadas foram: data de nascimento, data de óbito, causa básica, causas da morte parte I<sup>1</sup> (linhas A, B, C e D), causa de morte parte II<sup>2</sup> (linha II).

## **5.6 Avaliação de dados**

As análises foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico STATA, versão 12.0 e o software TabWin 32, versão 3.5.

### **5.6.1 Avaliação do quantitativo de tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados no estado de Minas Gerais**

Realizou-se a análise quantitativa das solicitações de tratamento autorizadas e dispensadas (n=646), considerando o tipo do tratamento e o ano da solicitação.

A descentralização dos tratamentos foi avaliada considerando-se as relações entre solicitações de tratamento/municípios de residência (municípios onde os pacientes tratados residem) e solicitações de tratamento/municípios que solicitaram o

---

<sup>1</sup> Referentes aos CID's da(s) doença(s) ou estado(s) mórbido(s) que causaram diretamente a morte

<sup>2</sup> Referente à morte referente a outras condições significativas que contribuíram para a morte e que não entraram outros campos do documento.

tratamento (municípios de onde os tratamentos foram solicitados). Foram avaliados ainda as URS's e municípios envolvidos na solicitação, realização e referenciamento de tratamentos.

Foram realizadas medidas resumos, medidas de proporção e confecção de mapas.

### **5.6.2 Avaliação da adequação das solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal aos critérios de indicação recomendados pelo MS**

Para a avaliação da adequação das solicitações foram considerados os critérios de indicação preconizados pelo MS a idade acima de 50 anos, disfunção renal/insuficiência renal estabelecida, refratariedade/falha terapêutica ou toxicidade a outras opções terapêuticas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos.

A avaliação foi realizada através de consulta às justificativas para o uso do medicamento presentes na variável “Indicação para tratamento” da ficha de solicitação. Na ausência de informações, foi consultada a variável “antecedentes clínicos” ou ainda verificadas as condições clínicas dos pacientes em outros campos das fontes de dados.

As indicações não preconizadas foram elencadas de forma a identificar as condições mais frequentemente descritas para uso do medicamento. A indicação “gravidade clínica” foi criada no intuito de representar condições descritas na literatura como associadas ao óbito por LV como sepse, instabilidade hemodinâmica, instabilidade clínica, infecção, icterícia e insuficiência hepática associada, insuficiência respiratória, sangramento digestivo ou ainda quando o próprio termo gravidade clínica foi utilizado.

Foram realizadas medidas de proporção para a verificação da adequação das indicações aos critérios preconizados.

### **5.6.3 Descrição das características clínico-epidemiológicas dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal**

Foi realizada análise descritiva das características dos pacientes tratados, considerando seu perfil epidemiológico, as manifestações clínicas e laboratoriais, a presença de comorbidades, metodologias utilizadas para o diagnóstico da LV, as opções de tratamento utilizadas e evolução clínica (cura/óbito).

Os critérios para a seleção de óbito foram: ter a LV como causa relacionada ao óbito no SIM, ocorrido em um período inferior a 60 dias após o início do tratamento.

Dados foram avaliados por meio de medidas-resumo, proporções e confecção de mapas. Variáveis contínuas foram avaliadas quanto à sua distribuição através do teste de Shapiro-Wilk e descritas na forma de média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25 e 75. Variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Qui-quadrado. De acordo com os critérios estabelecidos pelo MS (BRASIL, 2011a), os casos de LV podem ser classificados em:

**Caso suspeito:** Indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão de LV, com febre e esplenomegalia, ou todo indivíduo com febre e esplenomegalia, de área sem ocorrência de transmissão de LV, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

**Caso confirmado:** indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão de LV, com febre e esplenomegalia, ou todo indivíduo de área sem ocorrência de transmissão de LV, com febre e esplenomegalia, desde que descartados diagnósticos diferenciais na região. Os casos novos considerados podem ser confirmados através de dois critérios:

- Clínico-epidemiológico: pacientes clinicamente suspeitos, sem confirmação laboratorial, provenientes de área com transmissão de LV, mas com resposta favorável ao teste terapêutico.

- Clínico laboratorial: através de encontro do parasito no exame parasitológico direto ou cultura, ou de realização de imunofluorescência reativa com títulos de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos ou por testes imunocromatográficos que utilizam antígenos recombinantes.

**Recidiva:** recrudescimento da sintomatologia em até doze meses após cura clínica da LV.

#### **5.6.4 Avaliação dos fatores associados ao óbito entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal.**

Para a identificação de fatores associados ao óbito foi inicialmente realizada a análise de regressão logística univariada, em que as variáveis clínicas e epidemiológicas foram avaliadas segundo evolução clínica dos casos (cura/óbito). Admitiu-se como variáveis associadas ao óbito aquelas com nível de significância de até 0,25 ( $p < 0,25$ ), para posterior inclusão em análise multivariada.

Para a construção do modelo final, realizou-se a análise de regressão logística multivariada, partindo-se do modelo completo e descarte sucessivo de variáveis estatisticamente não significativas. Permaneceram no modelo variáveis que apresentaram associação com ocorrência de óbito, considerando o nível de significância de 0,05 ( $p < 0,05$ ) e a avaliação pelo teste da razão da verossimilhança (DOHOO, MARTIN e STRYHN, 2003). A força de associação foi medida através da *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95%.

#### **5.7 Considerações éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (nº 431.692/2013) (ANEXO D) e obteve pareceres favoráveis à sua realização mediante a SES-MG, o Colegiado de Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG e do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

## 6. RESULTADOS

No período de 2008 a 2012 foram registradas 652 solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal. Entre elas, seis foram excluídas devido à falta de consonância de informações nos bancos de dados (três solicitações com registro de óbito por LV na ficha de evolução, sem notificação no SINAN e sem registro do óbito no SIM; uma solicitação com registro de óbito por HIV na ficha de evolução, sem a notificação para LV no SINAN e sem registro do óbito no SIM e duas solicitações com registro de óbito por LV no SINAN, mas sem o registro do óbito no SIM).

Foram então avaliadas 646 solicitações de tratamento, pertencentes a 577 pacientes, dos quais 112 evoluíram para óbito após o primeiro tratamento e dois pacientes evoluíram para óbito após o segundo tratamento, conforme exposto na figura abaixo.

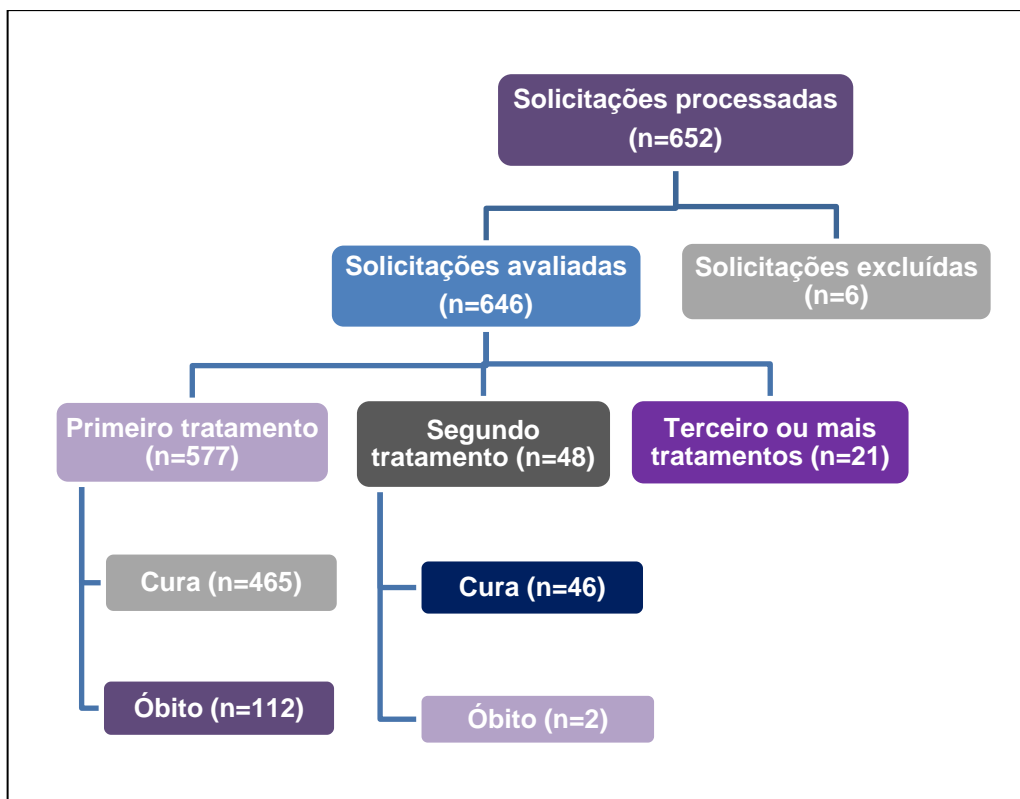


Figura 6 - Fluxograma da população avaliada no estudo.

## 6.1 Avaliação do quantitativo de tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados no estado de Minas Gerais

### 6.1.1 Tratamentos autorizados e dispensados em Minas Gerais

Ao longo do período de 2008 a 2012, houve um aumento do número de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal (Tabela 01).

O ano de 2010 apresentou o maior incremento de solicitações de primeiro tratamento, seguido do ano de 2011. Em 2012 houve discreta redução de solicitações de primeiro tratamento, o que não foi observado em solicitações de segundo tratamento, que apresentaram aumento progressivo ao longo da série histórica avaliada.

Tabela 01 - Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo ano de solicitação e episódio de tratamento, Minas Gerais, 2008-2012.

Ano da solicitação	Primeiro tratamento		Segundo tratamento		Terceiro tratamento ou mais		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2008	59	10,2	3	6,3	0	0,0	62	9,6
2009	80	13,9	6	12,5	2	9,5	88	13,6
2010	126	21,8	8	16,7	4	19,0	138	21,4
2011	159	27,6	12	25,0	5	23,8	176	27,2
2012	153	26,5	19	39,6	10	47,6	182	28,2
Total	577	100	48	100	21	100	646	100

A tabela 02 apresenta as frequências de casos confirmados de LV notificados no SINAN em relação ao número de solicitações de tratamento no período avaliado. A proporção de pacientes tratados também se elevou, atingindo aproximadamente 41,0% dos casos confirmados de LV em 2012 e 22,4% dos casos considerando a série histórica avaliada.

Tabela 02 - Casos confirmados de LV (tratados com antimoniais, anfotericina B desoxicolato ou pentamidina), solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal e proporção de casos tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Ano	Casos confirmados tratados com antimoniais, anfotericina B desoxicolato ou pentamidina*	Solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal	Proporção de tratamentos com anfotericina B lipossomal**
	n	n	%
2008	516	62	10,7
2009	546	88	13,9
2010	508	138	21,4
2011	409	176	30,1
2012	265	182	40,7
Total	2244	646	22,4

\* Casos novos e recidivas

\*\* Casos confirmados + solicitações de anfotericina B lipossomal = Total de casos do período

Fonte: SES-MG, 2014.

### 6.1.2 A descentralização dos tratamentos

Além do aumento quantitativo das solicitações, é possível identificar a descentralização do tratamento no Estado. Durante o período avaliado, 14 URS's passaram a controlar estoques estratégicos do medicamento no nível regional e disponibilizar tratamentos para pacientes com LV após avaliação da solicitação, verificação das indicações preconizadas e adequação de dose.

A descentralização dos tratamentos também pode ser avaliada através da relação entre solicitações de tratamento/municípios de residência dos pacientes (Figura 07). No ano de 2010 esta relação se elevou devido ao considerável incremento de solicitações realizadas. Porém, a partir deste período, a relação sofre discreta diminuição, indicando um maior número de municípios de residência com registro de pacientes tratados em relação ao quantitativo de solicitações.

A relação entre solicitações/municípios que solicitaram tratamento apresenta considerável redução ao longo da série histórica, indicando a expansão de municípios responsáveis pela solicitação e realização do mesmo (independente do município de residência do paciente tratado). É possível identificar que em 2012 esta

relação reduz de forma mais evidente (7,9 solicitações/município), atingindo valor 50,0% inferior ao da relação calculada em 2009 (15,5 solicitações/município).

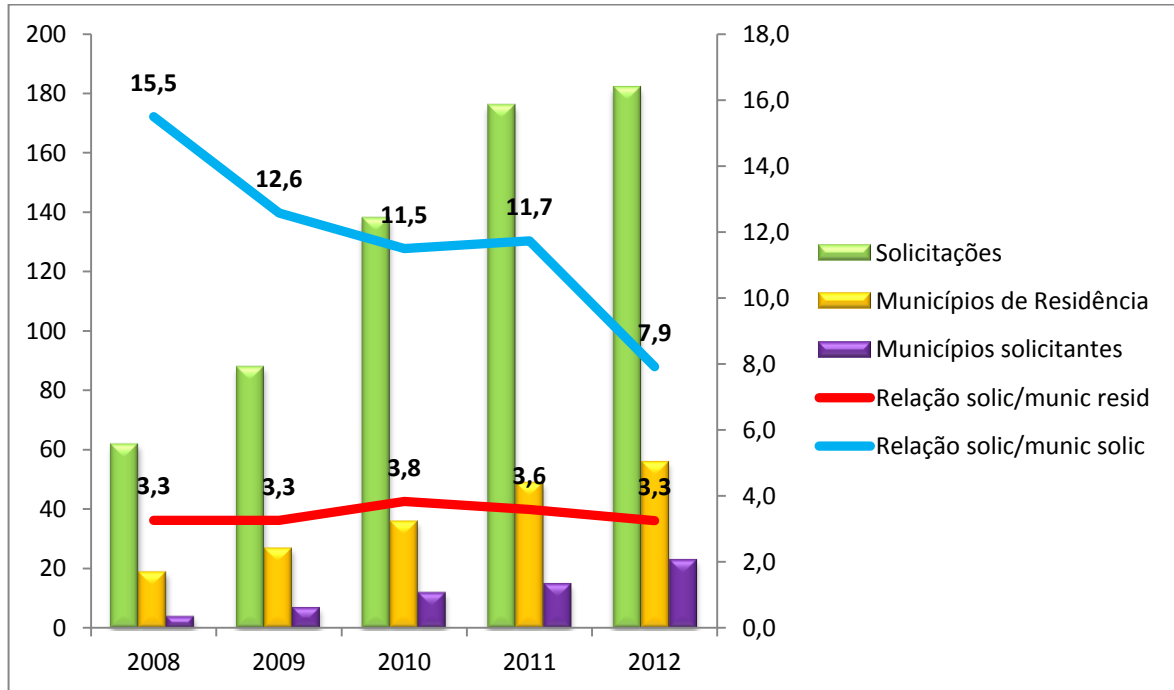


Figura 7 - Frequência de solicitações, municípios de residência, municípios solicitantes, relação solicitação/município de residência e solicitação/município solicitante de tratamento com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

A distribuição espacial das solicitações de tratamento segundo município de residência dos pacientes permite identificar as regiões centro e norte do Estado como as principais áreas com casos de LV tratados com a anfotericina B lipossomal (Figura 08). A expansão de cobertura de tratamentos para pacientes residentes nas regiões do triângulo mineiro, noroeste, nordeste, e leste do Estado ao longo da série histórica também pode ser identificada.

Em 2008, 19 municípios de residência pertencentes a sete URS's concentravam todas as solicitações de tratamentos do Estado e 85,5% delas foram oriundas de municípios de residência da URS Belo Horizonte (APÊNDICE E). Em 2012 ocorre um incremento para 56 municípios de residência, pertencentes a 15 URS's (Figura 08).



Apesar dos municípios da URS BH ainda concentrarem a maioria das solicitações (68,1%), outras URS passaram a realizar uma percentagem significativa delas, como a URS Montes Claros (6,0%), URS Sete Lagoas (3,9%), URS Governador Valadares (3,7%), URS Divinópolis (3,4%) e outras (14,9%) (APÊNDICE E).

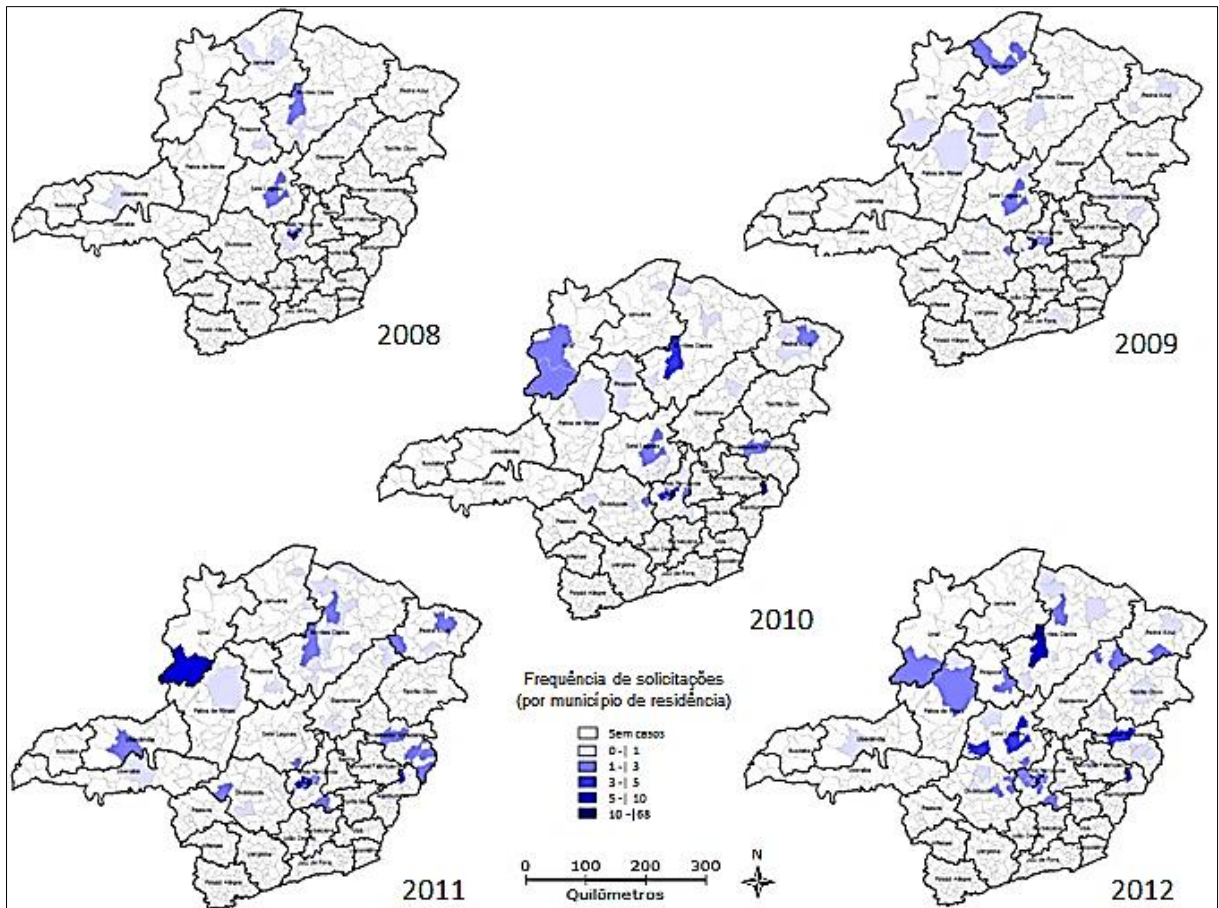


Figura 08 - Mapas com frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de residência e ano de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

Considerando a origem das solicitações, os municípios Belo Horizonte (77,1%), Montes Claros (7,0%) e Governador Valadares (2,5%) apresentaram a maior proporção de tratamentos solicitados no período avaliado (APÊNDICE F). Em 2008 apenas os municípios de Belo Horizonte, Contagem, Montes Claros e Uberlândia solicitavam tratamento, ao passo que, em 2012, 23 municípios pertencentes a 15 URS's apresentaram solicitações, incluindo as regiões do triângulo mineiro, noroeste, nordeste e leste, conforme mostra a figura 09.

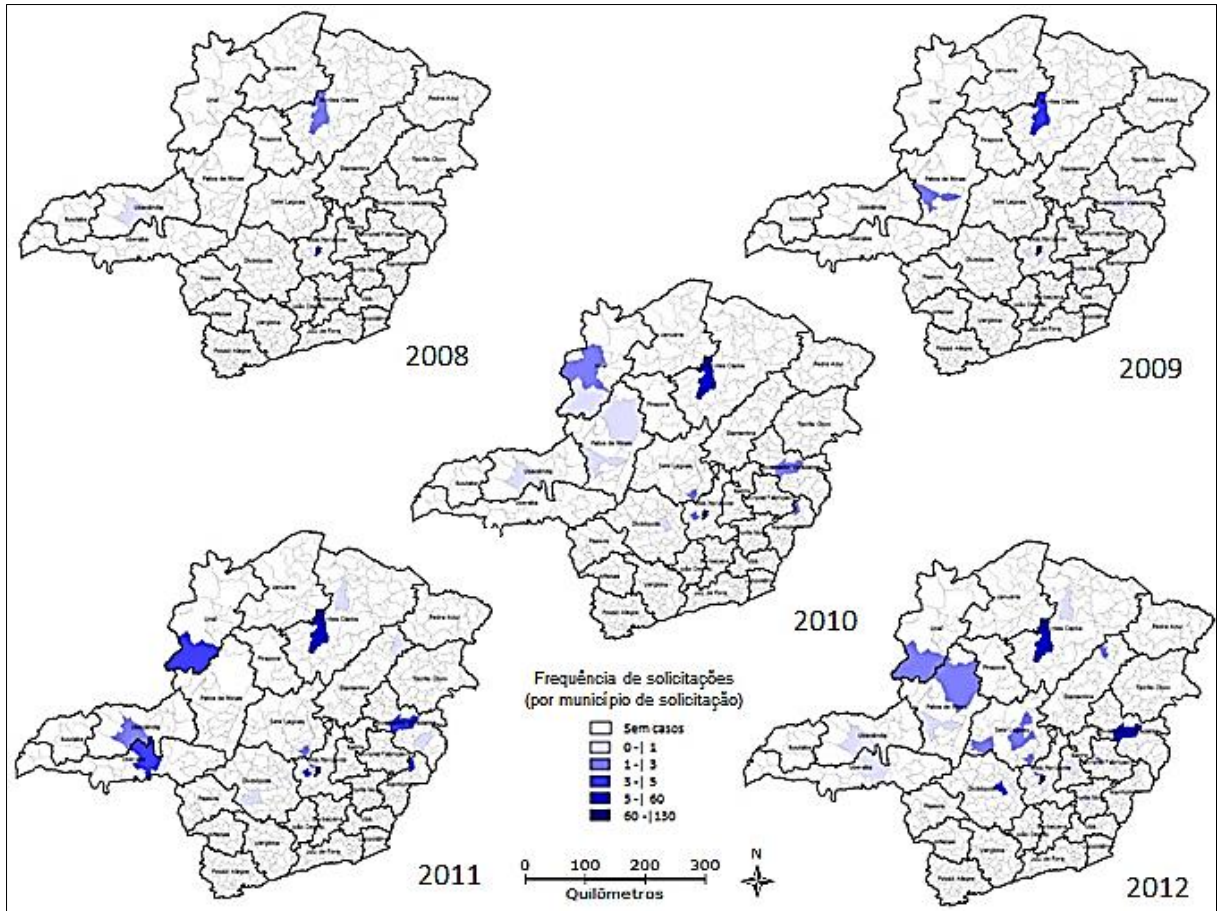


Figura 09 - Mapas com frequência de solicitações de tratamento de anfotericina B lipossomal segundo município de solicitação e ano de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

Cerca de 85,8% das solicitações avaliadas foram realizadas nas próprias URS de residência dos pacientes tratados (Tabela 03). É possível identificar URS's que possuíram a capacidade de atender os pacientes da própria região, como as URS's Belo Horizonte, Ponte Nova, Itabira, Uberaba e Uberlândia, que realizaram 100% das solicitações de tratamentos provenientes da sua URS.

Em contrapartida, as URS's Pedra Azul, Januária, Barbacena, Juiz de Fora e Teófilo Otoni apresentaram todas as solicitações de tratamento de seus pacientes realizadas por outras URS's.

Tabela 03 - Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo URS de residência e URS de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

URS residência	Solicitações realizadas na própria URS		Solicitações realizadas por outra URS		Total
	n	%	n	%	
Belo Horizonte	439	100,0	0	0,0	439
Montes Claros	37	94,9	2	5,1	39
Sete Lagoas	12	48,0	13	52,0	25
Governador Valadares	17	70,8	7	29,2	24
Divinópolis	8	36,4	14	63,6	22
Manhumirim	8	42,1	11	57,9	19
Pedra Azul	0	0,0	16	100,0	16
Unai	10	62,5	6	37,5	16
Diamantina	4	40,0	6	60,0	10
Patos de Minas	5	71,4	2	28,6	7
Pirapora	1	16,7	5	83,3	6
Coronel Fabriciano	4	80,0	1	20,0	5
Januária	0	0,0	5	100,0	5
Uberlândia	4	100,0	0	0,0	4
Ponte Nova	2	100,0	0	0,0	2
Uberaba	2	100,0	0	0,0	2
Barbacena	0	0,0	1	100,0	1
Itabira	1	100,0	0	0,0	1
Juiz de Fora	0	0,0	1	100,0	1
Teófilo Otoni	0	0,0	1	100,0	1
Ignorado					1
Total	554	85,8	91	14,1	646

A frequência de solicitações de tratamento realizadas segundo a URS solicitante pode ser vista na tabela 04. Nela é possível perceber que cerca de 85,8% das solicitações de tratamento realizadas pelas URS's são de pacientes residentes nas próprias URS's solicitantes.

Por outro lado, parte dos tratamentos solicitados pertence a pacientes residentes em outras URS's. Como exemplo pode-se verificar que 14,9% das solicitações realizadas pela URS Belo Horizonte são de pacientes de outras URS's. O mesmo ocorre em Uberaba (60,0%), Patos de Minas (28,6%), Uberlândia (20,0%) e Montes Claros (19,6%).

Tabela 04 - Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo URS solicitante e URS de residência, Minas Gerais, 2008-2012.

URS solicitante	Solicitações da própria URS		Solicitações de outras URS		Total
	n	%	n	%	
Belo Horizonte	439	85,1	77	14,9	516
Montes Claros	37	80,4	9	19,6	46
Governador Valadares	17	100,0	0	0,0	17
Sete Lagoas	12	100,0	0	0,0	12
Unaí	10	100,0	0	0,0	10
Divinópolis	8	100,0	0	0,0	8
Manhumirim	8	100,0	0	0,0	8
Patos de Minas	5	71,4	2	28,6	7
Uberlândia	4	80,0	1	20,0	5
Uberaba	2	40,0	3	60,0	5
Coronel Fabriciano	4	100,0	0	0,0	4
Diamantina	4	100,0	0	0,0	4
Ponte Nova	2	100,0	0	0,0	2
Itabira	1	100,0	0	0,0	1
Pirapora	1	100,0	0	0,0	1
Total	554	85,8	92	14,2	646

A distribuição espacial das solicitações de tratamento realizadas segundo os municípios de residência dos pacientes tratados pode ser vista na Figura 10.

É possível identificar o fluxo assistencial atendido pela URS Belo Horizonte (URS's Pedra Azul, Teófilo Otoni, Diamantina, Governador Valadares, Montes Claros, Pirapora, Patos de Minas, Unaí, Sete Lagoas, Divinópolis, Belo Horizonte, Manhumirim, Coronel Fabriciano, Barbacena e Juiz de Fora), Montes Claros (URS's Montes Claros, Januária e Pirapora), Uberaba (URS's Uberaba, Patos de Minas e Unaí), Uberlândia (URS's Uberlândia e Unaí) e Patos de Minas (URS's Patos de Minas e Unaí).

Verifica-se ainda que tratamentos para pacientes residentes na URS Unaí são solicitados em quatro URS's distintas e que o município de Belo Horizonte solicitou e realizou todos os tratamentos para pacientes residentes na URS's Pedra Azul.

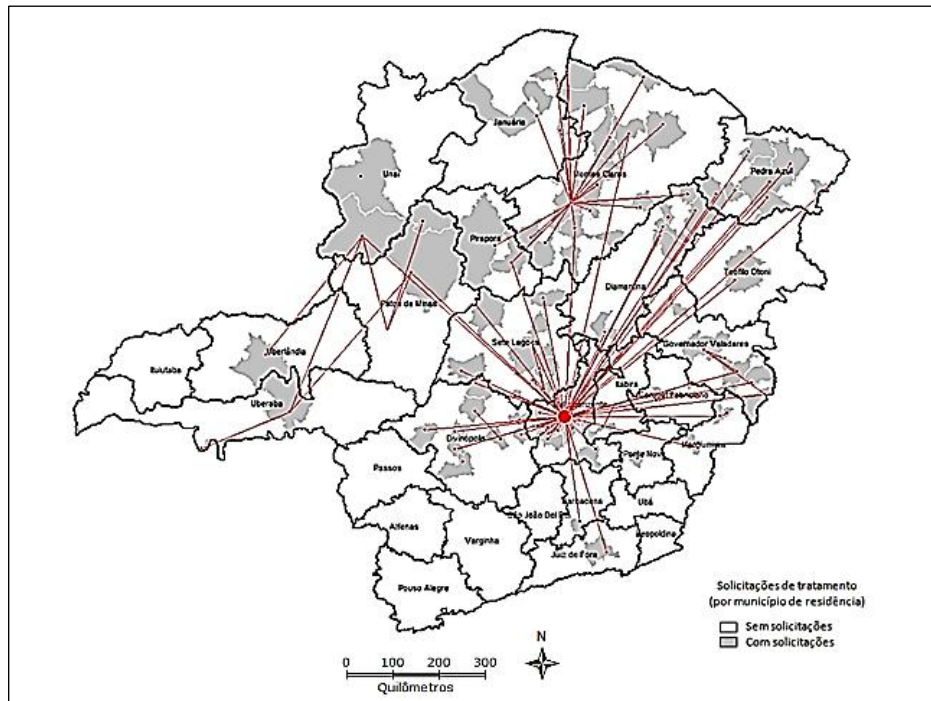


Figura 10 - Mapa com fluxo de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de residência dos pacientes tratados, Minas Gerais, 2008-2012.

## 6.2 Avaliação da adequação aos critérios de indicação para uso da anfotericina B lipossomal

Consolidando-se as indicações, antecedentes clínicos e informações presentes nas fontes de dados consultadas, pode-se verificar um percentual aproximado de 83,8% de solicitações em conformidade aos critérios estabelecidos pelo MS.

Entre as principais indicações, identificou-se a insuficiência renal (58,4%), refratariedade ou toxicidade a outras opções medicamentosas (15,6%), idade acima de 50 anos (37,8%) e histórico de transplantes (1,5%). Outras condições clínicas relevantes foram identificadas, como a presença da coinfeção LV/HIV (24,6%), a gravidade clínica (8,2%), a idade menor que 1 ano (5,6%) e a hepatopatia (3,7%), conforme exposto na tabela 05.

Tabela 05 - Principais indicações e condições clínicas descritas nas solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

<b>Indicação/condição clínica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Insuficiência Renal	377	58,4
Idade acima de 50 anos	244	37,8
Refratariedade	101	15,6
Transplantado	10	1,5
Ignorado	3	0,5
<b>Outras condições clínicas</b>		
Gravidade clínica	53	8,2
Idade < 1 ano	36	5,6
Hepatopatia	24	3,7
HIV*	159	24,6

\*Casos novos e recidivas foram considerados

### 6.3 Análise clínico-epidemiológica dos pacientes que receberam tratamento com anfotericina B lipossomal

O mapa da figura 11 mostra a distribuição espacial dos casos novos confirmados de LV (A), (n= 2466) e dos pacientes que receberam tratamento com a anfotericina B lipossomal, segundo o município de residência (B), (n=577).

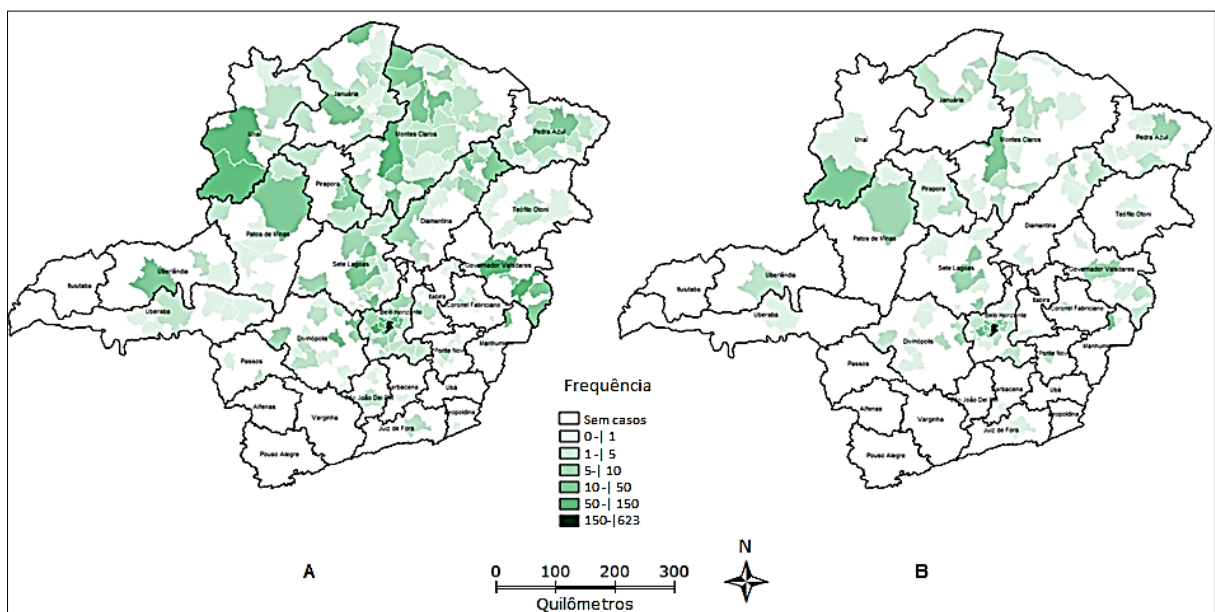


Figura 11 - Mapas com frequência de casos novos confirmados de LV (A) e de pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (B), segundo município de residência, Minas Gerais, 2008-2012.

Entre os 577 pacientes tratados, houve predomínio do sexo masculino (75,4%), com idade mediana de 42,4 anos (p25: 25,9 anos; p75: 57,3 anos), compreendida principalmente entre 20 e 64 anos (65%) (tabela 06).

As principais manifestações clínicas registradas incluíram febre (85,9%), esplenomegalia (83,9%), palidez (82,6%) e hepatomegalia (78,6%). As comorbidades mais frequentes foram a doença renal (30,7%), doença hepática (13,6%), doença cardíaca (13,2%) e as infecções bacterianas foram descritas em 34,8% dos casos. A taxa de letalidade geral deste grupo foi de 19,4% (tabela 06).

A presença de coinfeção LV/HIV foi identificada em 32,5% dos pacientes avaliados, que são em maioria do sexo masculino (84,7%) e com média de idade de 41,7±11,5 anos, compreendida entre 20-49 anos (69,5%) (APÊNDICE H).

Houve confirmação laboratorial da LV em cerca de 94% dos pacientes. As principais metodologias diagnósticas utilizadas foram as sorológicas (36,2%), como o teste rápido Kalazar Detect (KD) e o ELISA, a imunofluorescência (24,1%), e o exame parasitológico (12,3%) (tabela 06).

A mediana entre o início de sintomas e a solicitação para tratamento com anfotericina B lipossomal foi de 41 dias (p25: 21 dias; p75: 80 dias).

Tabela 06 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo (n=577)</b>		
Masculino	435	75,4
Feminino	142	24,6
<b>Faixa etária (n=577)</b>		0,0
0-1	36	6,2
1-9	56	9,7
10-19	30	5,2
20-34	93	16,1
35-49	134	23,2
50-64	147	25,5
65-79	67	11,6

>=80	14	2,4
<b>Manifestações clínicas</b>		0,0
Febre (n=576)	495	85,9
Esplenomegalia (n=576)	483	83,9
Palidez (n=576)	476	82,6
Hepatomegalia (n=576)	453	78,6
Infecções (n=577)	201	34,8
Fenômenos hemorrágicos (n=576)	181	31,4
Edema (n=575)	141	24,5
Desnutrição (n=575)	178	31,0
Vômito (n=574)	172	30,0
Icterícia (n=576)	147	25,5
Diarréia (n=576)	122	21,2
Doença renal (n=574)	176	30,7
HIV (n=363)	118	32,5
Doença hepática (n=574)	78	13,6
Doença cardíaca (n=574)	76	13,2
<b>Confirmação diagnóstica (n=577)</b>		
IFI	139	24,1
Parasitológico	71	12,3
Outros (KD, ELISA)	209	36,2
Clínico epidemiológico	6	1,0
Não identificado	30	5,2
<b>Droga inicial utilizada (n=574)</b>		
Antimonial pentavalente	98	17,1
Antimonial + anfo B desoxi	26	4,5
Anfotericina B desoxicolato	188	32,8
Anfotericina B lipossomal	262	45,6
<b>Evolução</b>		
Óbito	112	19,4
Cura	465	80,6

KD: Kalazar Detect

IFI: Imunofluorescência

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

A anfotericina B lipossomal foi a primeira opção de tratamento utilizada em cerca de 45,6% dos pacientes. Este percentual foi atingido gradativamente na série histórica avaliada. Em 2008, 81,4% dos pacientes que utilizaram este medicamento já haviam sido tratados com outras opções terapêuticas. Em 2012, este percentual decresce para 35,9% (tabela 07).



Tabela 07 – Droga inicial utilizada em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, segundo ano de solicitação do tratamento, Minas Gerais, 2008-2012.

Ano	Antimonial pentavalente		Antimonial + anfotericina B		Anfotericina B desoxicolato		Anfotericina B lipossomal		Total n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
2008	23	39,0	4	6,8	21	35,6	11	18,6	59
2009	18	22,5	7	8,8	33	41,3	22	27,5	80
2010	25	20,3	5	4,1	44	35,8	49	39,8	123
2011	20	12,6	8	5,0	49	30,8	82	51,6	159
2012	12	7,8	2	1,3	41	26,8	98	64,1	153
Total	98	17,1	26	4,5	188	32,8	262	45,6	574

Os valores laboratoriais identificadas nos pacientes tratados evidenciaram alterações hematológicas, como valor do hematócrito inferior a 30% (84,4%), a plaquetopenia (32,9%) e a leucopenia (10,5%). As alterações hepáticas foram identificadas através do aumento das enzimas aspartato aminotransferase (AST) (39,6%) e alanina aminotransferase (ALT) (18,7%), de produtos do metabolismo como a bilirrubina total (32,9%) e da diminuição da produção de proteínas, expressa nos valores reduzidos de albumina (55,2%). Alterações na função renal também foram identificadas nos pacientes tratados através dos aumentos séricos de uréia (50,3%) e creatinina (29,1%), conforme demonstrado na tabela 08.

Tabela 08 – Características laboratoriais dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Variáveis	n	%
Hematócrito <30%	472/559	84,4
Plaquetas <50000/mm <sup>3</sup>	183/556	32,9
Leucócitos <1000/mm <sup>3</sup>	58/553	10,5
AST >100U/L	210/530	39,6
ALT >100 U/L	99/529	18,7
Albumina <2,5 g/dL	238/431	55,2
Bilirrubina total >1,3 mg/dL	147/447	32,9
Uréia >40 mg/dL	265/527	50,3
Creatinina ≥2mg/dL	157/539	29,1

AST: Aspartato aminotransferase  
ALT: Alanina aminotransferase

A letalidade geral do grupo avaliado foi de 19,4%, com tendência decrescente ao longo da série histórica avaliada. Em 2009 esta taxa significativamente superior em

relação ao valor encontrado no ano de 2012 ( $p < 0,01$ ). Durante todo o período, as taxas de letalidade no grupo tratado com a anfotericina B lipossomal foram superiores às taxas gerais do Estado (tabela 09).

Entre os 112 pacientes que evoluíram para óbito, houve predomínio do sexo masculino, representado 74,1% dos casos. Pacientes tratados com idade acima de 80 anos, entre 65-79 anos, 35-49 anos e 50-64 anos apresentaram as maiores taxas de letalidade (57,5%, 26,9%, 23,1% e 22,4%, respectivamente). As taxas de letalidade foram superiores no grupo tratado com a anfotericina B lipossomal em todas as faixas etárias avaliadas, exceto em crianças menores de 1 ano e na faixa etária entre 65-79 anos (tabela 09).

Tabela 09 - Frequência de casos, óbitos e letalidade em casos confirmados de LV e em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Variáveis	Casos confirmados em MG			Pacientes tratados com anfotericina B lipossomal		
	casos (n)	obitos (n)	(%)	solicitações (n)	óbitos (n)	(%)
<b>Ano</b>						
2008	501	31	6,2	59	13	22,0
2009	526	67	12,7	80	26	32,5
2010	494	49	9,9	126	28	22,2
2011	395	31	7,8	159	25	15,7
2012	253	23	9,1	153	20	13,1
Total	2.169	201	9,3	577	112	19,4
<b>Faixa etária</b>						
0-1	133	11	8,3	36	1	2,8
1-9	712	16	2,2	56	2	3,6
10-19	229	8	3,5	30	5	16,7
20-34	370	26	7,0	93	14	15,1
35-49	359	56	15,6	134	31	23,1
50-64	233	44	18,9	147	33	22,4
65-79	116	33	28,4	67	18	26,9
>=80	17	7	41,2	14	8	57,1
Total	2169	201	9,3	577	112	19,4
<b>Coinfecção</b>						
Sim	102	19	18,6	118	18	15,3
Não	1254	96	7,7	245	47	19,2
Total	1356	115	8,5	363	65	17,9

Fonte: SES-MG, 2014.

A proporção de óbitos por LV é notadamente elevada nas faixas etárias de 35-49 anos (27,7%) e acima de 50 anos (52,7%) (tabela 10). A mediana da idade deste grupo foi de 51,7 anos (p25: 38,5 anos; p75: 64,1 anos).

Os sinais e sintomas identificados no grupo que evoluiu para óbito com maior frequência foram febre (92,9%), palidez (85,7%), esplenomegalia (80,4%) e hepatomegalia (76,8%). A ocorrência de febre (92,9%), infecções (51,8%), fenômenos hemorrágicos (49,1%), icterícia (46,4%), doença renal (46,4%), desnutrição (44,6%), edema (42,0%) e doença hepática (20,5%) foram mais frequentes em indivíduos que evoluíram para óbito, quando comparados ao grupo que evoluiu para a cura (tabela 10).

O uso de outras opções para tratamento antes da anfotericina B lipossomal não apresentou significância em relação à ocorrência de óbitos na série histórica avaliada.

Cerca de 82% dos pacientes que evoluíram para óbito foram assistidos em hospitais não especializados.

Tabela 10 - Variáveis clínicas e demográficas segundo evolução dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Variáveis	Óbito		Cura		Odds (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
<b>Sexo (n=577)</b>						
Feminino	29	25,9	29	6,2	1,0	
Masculino	83	74,1	83	17,8	1,08 (0,68-1,74)	0,72
<b>Faixa etária (n=577)</b>						
0-34	22	19,6	193	41,5	1,0	
35-49	31	27,7	103	22,2	2,64 (1,45-4,79)	<b>0,00</b>
>=50	59	52,7	169	36,3	3,06 (1,80-5,21)	<b>0,00</b>
<b>Manifestações clínicas</b>						
Febre (n=576)	104	92,9	391	84,3	2,42 (1,13-5,19)	<b>0,01</b>
Palidez (n=576)	96	85,7	380	81,9	1,32 (0,74-2,36)	0,32
Esplenomegalia (n=576)	90	80,4	393	84,7	0,73 (0,43-1,25)	0,27
Hepatomegalia (n=576)	86	76,8	367	79,1	0,87 (0,53-1,43)	0,59
Infecções (n=577)	58	51,8	143	30,8	2,41 (1,58-3,67)	<b>0,00</b>
Fenômenos hemorrágicos (n=576)	55	49,1	126	27,2	2,58 (1,69-3,95)	<b>0,00</b>

Icterícia (n=576)	52	46,4	95	20,5	3,36 (2,18-5,19)	<b>0,00</b>
Doença renal (n=574)	52	46,4	124	26,8	2,36 (1,54-3,61)	<b>0,00</b>
Desnutrição (n=575)	50	44,6	128	27,6	2,11 (1,38-3,22)	<b>0,00</b>
Edema (n=575)	47	42,0	94	20,3	2,83 (1,83-4,39)	<b>0,00</b>
Vômito (n=574)	38	33,9	134	29,0	1,25 (0,80-1,95)	0,31
Diarreia (n=576)	26	23,2	96	20,7	1,15 (0,70-1,89)	0,56
Doença hepática (n=574)	23	20,5	55	11,9	1,91 (1,11-3,27)	<b>0,02</b>
HIV (n=363)	18	27,7	100	33,6	0,75 (0,41-1,37)	0,35
Doença cardíaca (n=574)	15	13,4	61	13,2	1,01 (0,55-1,86)	0,95
<b>Droga inicial utilizada (n=574)</b>						
Anfotericina B lipossomal	48	42,9	214	46,2	1,06 (0,58-1,96)	0,83
Anfotericina B desoxicolato	43	38,4	145	34,5	1,41 (0,75-2,63)	0,27
Antimonial pentavalente	17	15,2	81	17,5	1,0	
Antimonial + anfotericina B desox.	3	2,7	23	4,9	0,62 (0,16-2,30)	0,47
<b>Assistência prestada ao paciente (n=577)</b>						
Hospital não especializado	92	82,1	316	68,0	2,16 (1,28-3,65)	<b>0,00</b>
Hospital especializado	20	17,9	149	32,0	0,46 (0,28-0,77)	<b>0,00</b>

As variáveis laboratoriais avaliadas indicam que a frequência de alterações na contagem de plaquetas (59,1%), leucócitos (17,8%), AST (55,4%), albumina (74,7%), bilirrubina total (62,5%), uréia (70,4%) e creatinina (43,0%) foram significativamente superiores em indivíduos que evoluíram para óbito (tabela 08).

Tabela 11 – Variáveis laboratoriais segundo evolução dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Variáveis	Óbito		Cura		Odds (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Hematócrito <30% (559)	96/110	87,3	376/449	83,7	1,33 (0,72-2,46)	0,35
Plaquetas <50000/mm <sup>3</sup> (556)	65/110	59,1	118/446	26,5	4,01 (2,60-6,19)	<b>0,00</b>
Leucócitos <1000/mm <sup>3</sup> (553)	19/107	17,8	39/446	8,7	2,25 (1,24-4,08)	<b>0,01</b>
AST >100 U/L (530)	56/101	55,4	154/429	35,9	2,22 (1,43-3,44)	<b>0,00</b>
ALT >100 U/L (529)	21/100	21,0	78/429	18,2	1,19 (0,69-2,05)	0,52
Albumina <2,5 g/dL (431)	65/87	74,7	173/344	50,3	2,92 (1,72-4,94)	<b>0,00</b>
Bilirrubina total >1,3 mg/dL (447)	55/88	62,5	92/359	25,6	4,83 (2,95-7,91)	<b>0,00</b>
Uréia > 40 mg/dL (527)	76/108	70,4	189/419	45,1	2,89 (1,83-4,55)	<b>0,00</b>
Creatinina ≥2,0mg/dL (539)	46/107	43,0	111/432	25,7	2,18 (1,40-3,38)	<b>0,00</b>

#### 6.4 Avaliação dos fatores associados ao óbito entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal

A tabela 12 apresenta o modelo multivariado realizado com variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais. Os fatores associados ao óbito nos pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal foram: a idade superior a 35 anos (OR: 2,65; IC: 1,46-4,80), icterícia (OR: 2,17; IC: 1,26-3,75), doença renal (OR: 2,79; IC: 1,63-4,77), infecções (OR: 2,36; IC: 1,42-3,91), edema (OR: 2,01; IC: 1,18-3,43), plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup> (OR: 3,66; IC: 2,19-6,12) e AST>100 U/L (OR: 2,30; IC: 1,34-3,96).

Tabela 12 - Fatores associados ao óbito por LV em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, segundo variáveis clínicas, demográficas e laboratoriais, Minas Gerais, 2008-2012.

Variável	Odds Ratio (IC 95%)	Odds Ratio ajustada (IC 95%)	p
Idade > 35 anos	2,64 (1,45-4,79)	2,65 (1,46-4,80)	0,001
Icterícia	3,36 (2,18-5,19)	2,17 (1,26-3,75)	0,005
Doença Renal	2,36 (1,54-3,61)	2,79 (1,63-4,77)	0,000
Infecções	2,41 (1,58-3,67)	2,36 (1,42-3,91)	0,001
Edema	2,83 (1,83-4,39)	2,01 (1,18-3,43)	0,010
Plaquetas <50000/mm <sup>3</sup>	4,01 (2,60-6,19)	3,66 (2,19-6,12)	0,000
AST>100U/L	2,22 (1,43-3,44)	2,30 (1,34-3,96)	0,002

R<sup>2</sup>: 0,2219

Log Verossimilhança: -198,52109

Área da curva ROC: 0,8083

Foi proposto um modelo multivariado que considerou o tipo de assistência prestada ao paciente com LV, tendo em vista que indivíduos assistidos em instituições não referenciadas apresentaram maior risco para o óbito. Os fatores associados ao óbito nos pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal foram: a idade superior a 35 anos (OR: 2,64; IC: 1,46-4,78), icterícia (OR: 2,17; IC: 1,25-3,76), doença renal (OR: 2,83; IC: 1,66-4,85), infecções (OR: 2,46; IC: 1,47-4,09), edema (OR: 1,97; IC: 1,15-3,76), plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup> (OR: 3,56; IC: 2,12-5,96), AST>100U/L (OR: 2,19; IC: 1,26-3,76) e a assistência em instituição não especializada (OR: 1,86; IC: 1,01-3,44), conforme demonstrado na tabela 13.

Tabela 13 - Fatores associados ao óbito por LV em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, segundo variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais e tipo de assistência, Minas Gerais, 2008-2012.

<b>Variável</b>	<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>	<b>Odds Ratio ajustada (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Idade > 35 anos	2,64 (1,45-4,79)	2,64 (1,46-4,78)	0,001
Icterícia	3,36 (2,18-5,19)	2,17 (1,25-3,76)	0,005
Doença Renal	2,36 (1,54-3,61)	2,83 (1,66-4,85)	0,000
Infecções	2,41 (1,58-3,67)	2,46 (1,47-4,09)	0,001
Edema	2,83 (1,83-4,39)	1,97 (1,15-3,36)	0,012
Plaquetas <50000/mm <sup>3</sup>	4,01 (2,60-6,19)	3,56 (2,12-5,96)	0,000
AST>100U/L	2,22 (1,43-3,44)	2,19 (1,26-3,76)	0,005
Assist. hosp não especializado	2,16 (1,28-3,65)	1,86 (1,01-3,44)	0,046

R<sup>2</sup>: 0,2301

Log Verossimilhança: -196,41512

Área da curva ROC: 0,8151

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a descentralização e o uso de um medicamento de alto custo, indicado para o tratamento de uma doença fatal que acomete o estado de Minas Gerais em larga extensão. Os resultados mostraram que no período avaliado houve um aumento de solicitações e a ampliação da cobertura de tratamentos, além do reconhecimento do fluxo assistencial para o tratamento no Estado.

O aumento quantitativo de tratamentos reflete a sensibilização das equipes de saúde envolvidas na assistência e vigilância quanto à disponibilidade de uma opção menos tóxica para o tratamento da LV. Além disso, indica que os pacientes tratados estiveram menos expostos a eventos adversos, do que se tratados com as opções clássicas disponíveis para o tratamento, reconhecidamente tóxicas (SUNDAR e CHAKRAVARTY, 2010; DERAY, 2002; LANIADO-LABORÍN e CABRALES-VARGAS, 2009).

A ampliação da cobertura dos pacientes tratados é um resultado relevante principalmente por ter ocorrido em um período de discreta diminuição de casos confirmados de LV no Estado. Isto demonstra que os processos de sensibilização da assistência e vigilância e a descentralização do acesso ao medicamento foram efetivos a ponto de atingirem cerca de 40% dos pacientes com LV em Minas Gerais em 2012.

A discreta redução da relação entre solicitações de tratamento/municípios de residência observada a partir de 2010 indica que a descentralização do medicamento permitiu seu acesso à pacientes provenientes de áreas até então não atingidas com esta opção de tratamento. Esta ampliação também pode ser vista a partir da distribuição espacial dos tratamentos, inicialmente restritos às regiões centro e norte do Estado (áreas com maior frequência de casos de LV) e que, no decorrer dos anos, passa a abranger pacientes residentes de outras regiões acometidas pela LV.

A queda da relação entre solicitações/municípios solicitantes evidencia a expansão de municípios responsáveis pela solicitação e realização do tratamento avaliado, ou

ainda, a ampliação de unidades de saúde responsáveis pela assistência aos pacientes com LV. Este resultado pode significar um benefício, na medida em que a maior disponibilidade do medicamento em municípios e unidades próximas à residência dos pacientes economizaria tempo no deslocamento, transferência e início do tratamento. Tal fato evitaria a progressão dos casos da doença para formas mais graves e mais propensas ao óbito, que requerem maior tempo de internação e geram mais gastos dos recursos públicos de saúde.

O levantamento dos municípios/URS's solicitantes e a origem dos casos atendidos permitem a compreensão da estrutura assistencial existente no Estado para casos de LV. Destaca-se neste sentido a função de municípios e unidades de saúde que atuam como pólos de assistência, recebendo pacientes provenientes de municípios e/ou regiões referenciadas, conforme a regionalização assistencial proposta a nível local, micro e/ou macrorregional.

Como exemplo, os municípios de Belo Horizonte e Montes Claros foram os principais responsáveis pelas solicitações de tratamento, tanto para os pacientes residentes em municípios da própria jurisdição quanto para outras regiões, atuando como referências assistenciais. O mesmo ocorre com as URS's Patos de Minas, Uberlândia e Uberaba e, em menor escala em outras URS's atendem a própria região (Governador Valadares, Sete Lagoas, Unaí, Manhumirim, Divinópolis, Coronel Fabriciano, Diamantina, Ponte Nova e Itabira).

Em contrapartida, lacunas assistenciais foram identificadas. As URS's Pedra Azul, Pirapora, Barbacena, Juiz de Fora, Teófilo Otoni e Januária apresentaram todas as solicitações de tratamento de seus pacientes realizadas por outras URS's. Tal fato sugere o aporte assistencial local não adequado à realidade epidemiológica no que tange aos casos de LV. Neste sentido, o presente trabalho poderá subsidiar o planejamento de ações que tenham o objetivo de fortalecer da assistência local nas referidas áreas.

Durante o período avaliado ocorreu a descentralização do acesso à anfotericina B lipossomal em 14 URS's no Estado, o que permitiu a disponibilização do medicamento no nível regional. Mais do que isso, significou a estruturação de



processos de trabalho, fluxos para a solicitação, avaliação e autorização de tratamentos, gerando demandas e capacitações para profissionais e equipes regionais de saúde. Dessa forma, pode-se considerar que este processo reflete uma resposta positiva das equipes de assistência e vigilância da LV tanto dos níveis regionais quanto municipais do Estado.

O alcance dos resultados apresentados neste trabalho representa uma das etapas da efetivação de políticas públicas de saúde iniciadas na década de 1990, cujo objetivo foi permitir o acesso de um medicamento efetivo e de alto custo a populações pobres de países em desenvolvimento e endêmicos para a LV (BERMAN et al., 1998; BERN et al., 2006).

Além do acesso, outro ponto positivo foi a avaliação das indicações para a utilização da anfotericina B lipossomal, que apresentou considerável conformidade em relação os critérios estabelecidos pelo MS (83,8%).

Entre as solicitações que não possuíam critérios preconizados para tratamento, foram identificadas inúmeras condições que demonstravam gravidade clínica e risco associado ao óbito por LV identificados na literatura e reconhecidos pelo MS.

Como exemplo, a idade inferior a 1 ano, a presença de sangramentos, icterícia e insuficiência hepática já haviam sido descritas por Costa et al. (2010) em um estudo realizado em um hospital de referência em Teresina/Piauí, assim como sangramentos e insuficiência hepática já haviam sido identificados também em um estudo conduzido em São Paulo (MADALOSSO et al., 2012). Tais manifestações já haviam sido identificadas também como de maior risco para o óbito pelo MS (BRASIL, 2006b; BRASIL, 2011a), embora não constituíssem critérios para tratamento com a anfotericina B lipossomal.

Algumas comorbidades, como a coinfeção LV/HIV, insuficiência cardíaca, hepática e a presença de gestação constituíam condições indicadas para o tratamento com a anfotericina B desoxicolato. Porém, no decorrer da experiência obtida com o uso da anfotericina B lipossomal, após revisão e inclusão de novas indicações para o

tratamento em 2013 em nível nacional, essas condições passaram a ser aceitas como indicação para tratamento com este medicamento.

O estabelecimento de critérios demasiadamente restritivos para o uso do medicamento poderia ter impedido que parte considerável dos pacientes recebesse uma opção mais segura de tratamento. Dessa forma, a revisão periódica de critérios de indicação de uso, baseadas na identificação dos fatores associados ao óbito ou recidivas pela LV e no padrão epidemiológico dos pacientes são medidas fundamentais para que se consiga ofertar a opção terapêutica mais adequada aos mesmos.

Os pacientes avaliados no estudo são em sua maioria do sexo masculino (75,4%), cuja proporção foi superior às encontradas em pacientes com LV em Minas Gerais (62,8%), no Brasil (62,8%) (SES-MG, 2014; BRASIL, 2014) e também a de pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal na Índia (57,21%) (BURZA et al., 2014).

Em virtude dos próprios critérios de indicação para o uso do medicamento, as faixas etárias predominantes são de pacientes acima de 50 anos (37,1%), embora considerável parcela da população seja constituída de indivíduos jovens, com idade de 20 a 49 anos (39,3%), o que sugere a presença de comorbidades e outras condições. A mediana de idade dos pacientes foi de 42,4 anos, superior aos valores médios encontrados em estudos com pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal em Bihar, na Índia (22,7 anos  $\pm$  17,1), onde 44,5% dos pacientes possuía idade inferior a 15 anos (BURZA et al., 2014).

Febre (85,9%), esplenomegalia (83,9%), palidez (82,6%) e hepatomegalia (78,6%) foram as manifestações clínicas mais frequentes no momento da solicitação do tratamento. Elas constituem os sinais clínicos clássicos da LV (DEANE, 1938) e estão de acordo com as definições de casos suspeito da doença (BRASIL, 2006a). Na Índia, resultados semelhantes foram encontrados com maior frequência em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, onde esplenomegalia (98,8%), febre (96,8%) e anemia (97,4%) foram os principais sintomas (SINHA et al, 2010).

As comorbidades foram identificadas em considerável proporção nos pacientes tratados, o que confirma a gravidade clínica e o risco para óbito dos mesmos. Entre elas destaca-se a doença renal (30,7%), identificada como fator de risco para óbito por Costa et al. (2010), a doença hepática (13,6%) e a doença cardíaca (13,2%) descritas em um estudo conduzido em São Paulo (MADALOSSO et al, 2012), e as infecções bacterianas (34,8%), identificadas em estudos conduzidos com dados nacionais (COURA-VITAL et al., 2014), em Belo Horizonte (ARAÚJO et al., 2012).

Da mesma forma, as alterações laboratoriais identificadas nos pacientes indicam risco para o óbito. A plaquetopenia e as alterações renais expressas em valores alterados de creatinina foram identificadas na literatura como preditoras para óbito por LV decorrente de hemorragias em um estudo realizado em Teresina por Costa et al. (2010). A trombocitopenia e os valores alterados de bilirrubina total e ALT foram identificados como risco para óbito em pacientes com LV em São Paulo (MADALOSSO et al., 2012).

Estas alterações estão também em conformidade com os modelos prognósticos adotados pelo MS, como a plaquetopenia, leucopenia, a insuficiência renal medida em valores alterados de creatinina, as alterações hepáticas expressas nos valores de AST e bilirrubina total superiores aos de referência e níveis de albumina abaixo do padronizado (BRASIL, 2011a).

Os pacientes infectados pelo HIV representam relevante proporção da população deste estudo (32,5%), o que corrobora relatos acerca da magnitude desta coinfeção (RABELLO, ORSINI e DISCH, 2003, SOUSA-GOMES et al., 2011). Em um estudo que avaliou pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal na Índia, apenas 1,8% dos pacientes eram coinfectados, embora não existissem restrições para o uso do medicamento, utilizado como primeira opção de tratamento na região avaliada (BURZA et al., 2014).

A maior propensão ao desenvolvimento de reações adversas, o maior risco de falhas terapêuticas, recidivas e evolução para o óbito, além da ausência de opções terapêuticas ideais parecem ter colaborado tanto para a alta proporção de pacientes coinfectados pelo HIV neste estudo quanto para cobertura de tratamentos com a

anfotericina B lipossomal (60,0%), superior em relação aos não coinfectedados (32,0%).

A proporção de indivíduos do sexo masculino (84,7%) foi superior à encontrada em um estudo realizado com bases de dados nacionais em 2007 e 2008 (78,1%) (SOUSA-GOMES et al., 2011) e aos de uma coorte prospectiva realizada em um hospital de referência em Belo Horizonte, que identificou 76% da população coinfectedada como do sexo masculino (COTA et al., 2014). Resultados semelhantes ao do presente estudo foram descritos na população coinfectedada tratada com anfotericina B lipossomal entre Julho de 2007 e Setembro de 2010 na Índia (83,6%) (SINHA et al., 2011).

A média de idade dos pacientes coinfectedados pelo HIV (41,7 anos, SD  $\pm$ 11,5 anos) foi semelhante às encontradas por SINHA (2001) na Índia (mediana de 35 anos, p25: 10 anos, p75: 40 anos) e por COTA et al (2014) em um hospital de referencia em Belo Horizonte (média de 41 anos, SD  $\pm$ 10,9 anos). Em Madrid, na Espanha, pacientes coinfectedados admitidos em um hospital universitário eram ainda mais jovens (média de 31 anos, SD  $\pm$ 7,5 anos) (LOPEZ-VELEZ et al., 1998).

O alto percentual de pacientes sem informações sobre a infecção pelo HIV (37%) é preocupante, tendo em vista a expansão e a sobreposição geográfica das duas doenças e sua magnitude, ainda não estabelecida (LINDOSO et al., 2014). Neste sentido, torna-se fundamental que a identificação da infecção seja intensificada, através da realização da sorologia HIV em pacientes com LV que apresentem condições compatíveis com a infecção (BRASIL, 2011b; LINDOSO et al., 2014).

Quanto às opções de tratamento utilizadas, este estudo demonstrou considerável ampliação do uso da anfotericina B lipossomal, inclusive como primeira opção de tratamento ao longo da série histórica avaliada. Certamente esta transição entre opções iniciais de tratamento evitou que muitos pacientes que apresentavam risco para óbito fossem submetidos a opções mais tóxicas e desenvolvessem reações adversas e complicações decorrentes de seu uso.

A utilização prévia de medicamentos em cerca de 54,4% dos pacientes avaliados no estudo sugere que o tratamento com a anfotericina B lipossomal possa ter ocorrido em virtude de reações adversas ou falha terapêutica atribuídas ao uso de opções inicialmente utilizadas.

Além disso, a alta frequência de pacientes tratados tanto com a anfotericina B lipossomal quanto com a anfotericina B desoxicolato indicam a existência de condições clínicas que justificariam o uso de opções menos tóxicas de tratamento o que reitera a gravidade clínica dos pacientes deste estudo ou podem ainda refletir a sensibilização de prescritores quanto à disponibilidade de uma opção menos tóxica.

Os fatores associados ao óbito por LV nos pacientes tratados com a anfotericina B lipossomal identificados nos modelos multivariados foram a idade acima de 35 anos, a icterícia, doença renal, infecções, edema, a contagem de plaquetas inferior a  $50.000\text{mm}^3$  e os valores de AST acima de 100U/L.

Esses resultados estão de acordo com trabalhos anteriores realizados em pacientes com LV, mas não haviam sido avaliados em uma população específica de pacientes tratados com uma única opção de tratamento utilizado em saúde pública, como propõe este trabalho.

Embora ocorram variações nas faixas etárias descritas na literatura, de forma geral, os extremos de idade apresentam maior risco para óbito. Em Campo Grande, Oliveira et al. (2010) identificou risco aumentado para óbito em indivíduos acima de 40 anos, assim como Costa et al. (2010) em Teresina. No Sudão o risco foi identificado em menores de 5 anos ou maiores de 45 anos (SEAMAN et al., 1996), em São Paulo, acima de 50 anos (MANDALOSSO, 2012) e em Belo Horizonte, acima de 60 anos (ARAÚJO et al, 2012). Coura-Vital et al (2014) identificaram o risco associado ao óbito nas faixas etárias  $>0,5$  e  $<1$  ano,  $>19$  e  $\leq 50$  anos,  $>50$  e  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos em base nacional de dados.

Neste estudo, além da faixa etária identificada como maior risco para o óbito foi acima de 35 anos. Tal fato sugere que este grupo etário precise ser mais bem

avaliado e, diante da constatação da necessidade, ser também priorizado para o tratamento com a anfotericina B lipossomal.

Não foi identificado o risco para óbito em crianças neste estudo. Ao contrário, pacientes tratados com este medicamento apresentaram taxas de letalidade inferiores às taxas gerais do Estado nesta faixa etária. No entanto, diversos trabalhos demonstram a maior propensão ao óbito em crianças (COURA-VITAL et al, 2014; SEAMAN et al., 1996), assim como as próprias recomendações do MS (BRASIL, 2006b; BRASIL, 2011a), que passaram a recomendar o uso da anfotericina B lipossomal como primeira opção de tratamento para menores de 1 ano a partir de 2013. Entre os possíveis fatores relacionados a este resultado, sugere-se a qualidade assistencial prestada por instituições referenciadas, responsáveis pela assistência de cerca de 80% desses pacientes, ou ainda a baixa representatividade do universo de crianças avaliados neste estudo (6,2%), que não reflete a proporção geral de crianças com LV.

Em São Paulo, onde as taxas de letalidade atingiam em 1999 valores duas vezes superiores às médias nacionais, critérios de indicação próprios para o uso da anfotericina B lipossomal foram implantados em 2006. As recomendações, mais abrangentes que as do MS, incluíam crianças até 10 anos, adultos acima de 50 anos, coinfectados, gestantes e pacientes que apresentassem recidivas. Embora análises mais refinadas não tenham sido realizadas, acredita-se que esta estratégia tenha colaborado para a redução da letalidade observada neste Estado nos últimos anos (MELO e FORTALEZA, 2013).

A icterícia, as infecções e os sangramentos foram também identificados por Araújo et al. (2012), por Werneck et al. (2003) e Costa et al. (2010), que também identificaram a insuficiência renal, além de outros fatores associados ao óbito. As infecções e os sangramentos também foram identificadas em pacientes pediátricos por Sampaio et al (2010) e por Seaman et al (1996).

Coura-Vital et al (2014) identificaram em uma coorte realizada com dados nacionais, presença de sangramentos, edema, icterícia, infecções entre outros fatores associados ao óbito. Em uma coorte realizada no Estado de São Paulo a sepse,

sangramentos e icterícia foram alguns dos fatores identificados (MADALOSSO et al. 2012).

Ainda sobre o risco para o óbito, um modelo multivariado foi proposto considerando o tipo de instituição em que os pacientes foram tratados. Nele, o risco para óbito apresentou-se aumentado em pacientes assistidos em instituições não especializadas no atendimento de doenças infecciosas. Este tipo de avaliação, ainda não identificado na literatura, pretende estimular discussões e avaliações referentes à qualidade assistencial prestada aos pacientes com LV, ainda que muitas outras variáveis estejam envolvidas neste processo.

O resultado reforça a necessidade da estruturação assistencial de casos de LV no intuito de colaborar para a redução da letalidade encontrada em Minas Gerais, que ainda não foi verificada, mesmo com a disponibilização de um medicamento menos tóxico em diversos pontos no Estado.

A coinfeção LV/HIV não foi identificada como fator associado ao óbito neste estudo, diferente dos resultados descritos anteriormente (ARAÚJO et al., 2012; COURAVITAL et al., 2014). No entanto, sabe-se que a coinfeção está relacionada a baixas taxas de cura e altas taxas de letalidade (PAREDES et al., 2003; COTA et al., 2011). Algumas limitações podem ter comprometido os resultados identificados, como a não realização da sorologia HIV em considerável percentual de pacientes ou a qualidade dos dados avaliados.

O tratamento com a anfotericina B lipossomal em indivíduos coinfectados apresentou taxas de cura de 93% em um estudo conduzido na Índia (SINHA et al., 2011) e a superioridade desta opção em relação às demais atualmente disponíveis foi identificada em revisão sistemática (COTA et al., 2013). Dessa forma, acredita-se que o tratamento com este medicamento possa colaborar para a redução de óbitos nesta população. Porém, para que isso seja de fato avaliado, outras variáveis relacionadas aos pacientes tratados necessitariam ser consideradas.

O uso de outras opções de tratamento anteriores à anfotericina B lipossomal não apresentou associação significativa com óbitos no grupo avaliado. No entanto, sabe-

se que demais opções de tratamento para a LV são reconhecidamente tóxicas (DERAY, 2002; SUNDAR, S., 2010; LANIADO-LABORÍN, 2009; CHAKRAVARTY, 2010). Em estudo realizado em um hospital em Campo Grande, 87,5% dos óbitos por LV ocorreram, entre outras causas, devido à reações adversas decorrentes da utilização do antimonial pentavalente (OLIVEIRA, 2010). No mesmo município, um estudo de utilização de medicamentos em um Hospital Universitário a presença de comorbidades e a utilização de antimonial pentavalente associados ao óbito (ALVARENGA et al., 2010).

A não verificação desta associação pode ter ocorrido em virtude do universo avaliado neste estudo, constituído apenas por indivíduos tratados com a anfotericina B lipossomal. Dessa forma, a comparação entre indivíduos tratados e não tratados com o medicamento seria mais adequada para este tipo de avaliação. Além disso, a qualidade dos dados pode ter comprometido a interpretação e avaliação dessas informações, que apresentaram considerável percentual de não preenchimento.

Na série histórica avaliada neste estudo, na qual houve discreta redução dos casos da doença associada à estruturação e descentralização do acesso a um medicamento menos tóxico, esperaria que as taxas de letalidade reduzissem. Porém, elas se mostraram estáveis, superiores às médias nacionais, com queda apenas no grupo tratado com a anfotericina B lipossomal. Na Índia, onde avaliações de séries históricas maiores já foram realizadas, processo semelhante parece ocorrer, principalmente em virtude da concomitância do uso de compostos antimoniais (MUNIARAJ et al., 2012).

Tal fato põe em dúvida se a disponibilização e o uso do medicamento estão impactando de alguma forma na redução da letalidade, o que indica a necessidade de estudos e avaliações neste sentido. No entanto, a disponibilidade de um tratamento menos tóxico não constitui a única estratégia necessária para o alcance de resultados efetivos na assistência e vigilância da LV (BRASIL, 2009; BRASIL, 2011a). Neste sentido, é fundamental que esforços sejam realizados para a melhoria da qualidade assistencial prestada, obtida com recursos humanos capacitados desde o atendimento básico até o especializado, rede laboratorial adequada à demanda, infraestrutura mínima, além da estruturação e realização das atividades



recomendadas para a vigilância e controle da LV em caráter contínuo, com vistas à obtenção de resultados favoráveis.

As principais limitações deste estudo referem-se à reduzida série histórica utilizada, obtida a partir de dados secundários, insuficientes para a avaliação de aspectos mais abrangentes, relacionados a uma doença multifatorial e de conhecida complexidade epidemiológica. A qualidade das informações avaliadas pode ter influenciado nos resultados obtidos, uma vez que há um alto percentual de dados não preenchidos em algumas variáveis.

Apesar disso, é pertinente considerar que a melhora no histórico de acesso, utilização e descentralização da anfotericina B lipossomal seja uma das conquistas positivas adquiridas nos últimos anos em relação à LV enquanto política de saúde. Diante dos resultados apresentados no presente estudo, especialmente em Minas Gerais, onde o uso do medicamento apresentou considerável adesão por parte dos prescritores, tornando o Estado o maior solicitante do medicamento em relação às outras Unidades Federadas (PELLISSARI et al., 2011).

## 8. ARTIGO ORIGINAL

A ser submetido para a revista Epidemiologia e Serviços de Saúde

### **Título:**

Descentralização do uso da anfotericina B lipossomal no tratamento de leishmaniose visceral no Estado de Minas Gerais, 2008-2012.

Decentralization of use of liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis in Minas Gerais, 2008-2012.

### **Título resumido:**

Descentralização da anfotericina B lipossomal em Minas Gerais, 2008-2012

### **Autores:**

Bruna Dias Tourinho<sup>I,II</sup>, Marcela Lencine Ferraz<sup>II</sup>, Frederico Figueiredo Amâncio<sup>I</sup>, Mariângela Carneiro<sup>I,III</sup>

**I** – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

**II** Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador, Subsecretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

**III** – Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

[bruna.tourinho@saude.mg.gov.br](mailto:bruna.tourinho@saude.mg.gov.br), [brunadtourinho@hotmail.com](mailto:brunadtourinho@hotmail.com)

[marcela.ferraz@saude.mg.gov.br](mailto:marcela.ferraz@saude.mg.gov.br), [ferrazml@hotmail.com](mailto:ferrazml@hotmail.com)

[manzoff@gmail.com](mailto:manzoff@gmail.com)

[mcarneir@icb.ufmg.br](mailto:mcarneir@icb.ufmg.br)

Autor correspondente: Bruna Dias Tourinho

Avenida Prefeito Américo Rene Gianetti---Belo Horizonte, Minas Gerais

Telefones: (31)39160387, (31) 92020993

Artigo originado da dissertação para obtenção de grau de Mestre em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

## **Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a descentralização do uso da anfotericina B lipossomal para o tratamento da LV em Minas Gerais no período de 2008 a 2012. **Métodos:** Estudo epidemiológico descritivo. **Resultados:** Foram realizadas 646 solicitações de tratamento e 577 pacientes foram tratados, permitindo a cobertura de 22,5% dos casos de LV. As solicitações foram realizadas por 29 municípios, pertencentes a 14 Unidades Regionais de Saúde (URS's), atingindo pacientes residentes em 97 municípios, pertencentes a 20 URS's. O município e a URS Belo Horizonte apresentaram as maiores proporções de solicitações de tratamentos (77,1% e 79,9%) e de pacientes residentes tratados (41,5% e 68,0%). Foi possível identificar o fluxo assistencial dos pacientes tratados com o medicamento. **Conclusão:** A expansão e a descentralização do acesso ao tratamento refletem uma resposta positiva das equipes de assistência e vigilância do Estado e poderão contribuir para a evolução clínica dos casos humanos de LV.

**Palavras-chave:** Leishmaniose visceral, anfotericina B, descentralização.

## **Abstract**

**Objective:** Evaluate the decentralization of use of liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Minas Gerais from 2008 to 2012. **Methods:** Descriptive study. **Results:** 648 treatment requests were performed and 577 patients were treated, allowing coverage of 22,4% of cases of VL. The requests were made by 29 municipalities belonging to 14 Regional Health Units (RHU's), reaching patients residing in 97 municipalities belonging to 20 RHU's. The municipality and the RHU Belo Horizonte had the highest proportion of treatment requests (77,1 % and 79,9%) and residents treated patients (41,5% and 68,0%). It was possible to identify the care flow of patients treated with the drug. **Conclusion:** The expansion and decentralization of access to treatment reflects a positive response from assistance and surveillance teams and may contribute to the clinical outcome of human cases of VL.

**Keywords:** Visceral leishmaniasis, amphotericin B, decentralization.

## **Introdução**

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa grave, sistêmica e fatal se não tratada oportunamente. No Brasil é causada pelo protozoário *Leishmania infantum* (= *L. chagasi*) e transmitida pelo vetor *Lutzomia longipalpis*, sendo o cão o principal reservatório do parasita na área urbana <sup>(1)</sup>.

Inicialmente considerada uma doença de caráter rural, a LV sofre, a partir da década de 80, uma alteração em sua distribuição geográfica, alcançando a periferia urbana de cidades de médio e grande porte, ocorrendo em áreas indenes, tornando-se uma endemia em franca expansão e crescente problema de saúde pública <sup>(2, 3, 4)</sup>.

As taxas de letalidade nacionais se elevaram de 3,4% (1994) para 8,5% (2003) e 7,1% (2012) (MS, 2014). O mesmo ocorre em Minas Gerais, onde a letalidade em 2001, 2009, 2010 e 2012 (13,2%, 14,0%, 10,7% e 10,3%) alcançaram valores superiores aos da região Sudeste (6,6%, 5,8%, 6,2% e 7,1%) e às taxas nacionais (9,2%, 11,7%, 9,2% e 8,8%)<sup>(5,6)</sup>.

O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral – PVCLC é instituído na saúde pública em âmbito nacional. Entre seus objetivos, que visam à redução da letalidade da LV, destaca-se a possibilidade de tratamento com o medicamento anfotericina B lipossomal<sup>(7)</sup>, opção terapêutica que possui menor potencial tóxico em relação às outras opções disponíveis.

A demonstração da eficácia e segurança da anfotericina B lipossomal na LV foi realizada através da colaboração entre setores públicos (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases – TDR/WHO), privados (companhia farmacêutica produtora do medicamento) e especialistas de países onde a LV é endêmica<sup>(8,9)</sup>. Esta parceria permitiu ainda a implantação de políticas públicas que viabilizaram o acesso ao medicamento, que, devido ao seu alto custo, era até então economicamente inacessível aos países endêmicos para a LV<sup>(8,9,10)</sup>.

Uma negociação realizada entre a OMS e a indústria fabricante da anfotericina B lipossomal permitiu que preços preferenciais fossem concedidos a instituições filantrópicas do leste da África em 1992<sup>(9)</sup>.

A aquisição do medicamento a preços reduzidos no Brasil iniciou-se em 2007, mediante contrato estabelecido entre o Ministério da Saúde (MS), a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e o laboratório produtor do medicamento, o que permitiu considerável redução do seu custo.

O medicamento é indicado para pacientes com idade superior a 50 anos, insuficiência renal, contra indicações, refratariedade ou toxicidade ao uso de outras opções de tratamento e transplantados renais, cardíacos e hepáticos <sup>(7)</sup>.

Em 2008 iniciou-se a descentralização da distribuição da anfotericina B lipossomal em Minas Gerais, no intuito de permitir o acesso e o início do tratamento em um curto período de tempo, tendo em vista o número de casos e óbitos da doença, as altas taxas de letalidade e a extensão territorial do Estado. Desde então, observa-se a crescente utilização deste medicamento no Estado. O objetivo deste trabalho foi avaliar a descentralização do uso da anfotericina B lipossomal para o tratamento da LV no estado de Minas Gerais, considerando os tratamentos autorizados e dispensados no período de 2008 a 2012.

## **Métodos**

### **Área de estudo**

O estado de Minas Gerais tem população estimada de 20.734.097 habitantes, que representa aproximadamente 24,35% da população da região sudeste e 10,22% da população brasileira <sup>(11)</sup>.

Possui uma área territorial de 586.522,122 Km<sup>2</sup> e é constituído por 853 municípios, dos quais cerca de 78,0% possuem população menor ou igual a 20.000 habitantes, 13,7% possuem população entre 20.000 e 50.000 habitantes e 7,9% com população igual ou superior a 50.000 habitantes.

De acordo com o Plano Diretor de Regionalização (PDR), Minas Gerais encontra-se subdividida administrativamente em 28 Unidades Regionais de Saúde (URS's).

### **População de estudo**

Foram incluídos no estudo 577 pacientes com diagnóstico de LV tratados com anfotericina B lipossomal no período analisado em Minas Gerais, que totalizaram 646 solicitações para o tratamento com este medicamento.

### **Delineamento do estudo**

Estudo epidemiológico descritivo que avaliou as solicitações de tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados pelo PVCLV da SES-MG, no período de 2008 a 2012.

### **Análise de dados**

A análise foi realizada utilizando-se o pacote estatístico STATA, versão 12.0 e o software TabWin 32, versão 3.5.

Foram utilizadas como fonte secundária de dados fichas de solicitação de tratamento com anfotericina B lipossomal (formulário padronizado pelo MS para a solicitação de tratamentos com este medicamento) e o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN).

Realizou-se a análise quantitativa das solicitações de tratamento autorizadas e dispensadas (n=646), considerando-se o tipo do tratamento e ano da solicitação. A descentralização dos tratamentos foi avaliada considerando-se as relações entre solicitações de tratamento/municípios de residência e solicitações de tratamento/municípios que solicitaram o tratamento. Avaliaram-se ainda as URS's e municípios envolvidos na solicitação, realização e referenciamento de tratamentos. Foram realizadas medidas resumos, medidas de proporção e confecção de mapas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (nº 431.692/2013) e obteve pareceres favoráveis à sua realização mediante a SES-MG, o Colegiado de Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da UFMG e do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

## **Resultados**

Foram realizadas 646 solicitações de tratamento e 577 pacientes foram tratados com a anfotericina B lipossomal no período avaliado. Foram considerados três grupos distintos de solicitações. O primeiro constituído pela primeira solicitação do medicamento para o paciente (n=577); o segundo grupo referente a novas solicitações de pacientes anteriormente tratados e que, em virtude de recidiva ou novo episódio da doença (n=48), foram novamente tratados. O terceiro grupo constituído por outras 21 solicitações que correspondem a pacientes com três ou mais episódios de tratamento.

Durante o período de 2008 a 2012, houve um aumento do número de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal. O ano de 2010 apresentou o maior incremento de solicitações de primeiro tratamento, seguido do ano de 2011. Em 2012 houve discreta redução de solicitações de primeiro tratamento, o que não foi observado em solicitações de segundo tratamento, que apresentaram aumento progressivo ao longo da série histórica avaliada (Tabela 01).

A proporção de pacientes tratados também se elevou, atingindo aproximadamente 41,0% dos casos confirmados de LV em 2012 e 22,4% dos casos considerando a série histórica avaliada (Tabela 02).

Além do aumento quantitativo das solicitações, é possível identificar a descentralização do tratamento no Estado. Durante o período avaliado, 14 URS's passaram a controlar estoques estratégicos do medicamento no nível regional e disponibilizar tratamentos para pacientes com LV após avaliação da solicitação, verificação das indicações preconizadas e adequação de dose.



A descentralização dos tratamentos também pode ser avaliada através da relação entre solicitações de tratamento/municípios de residência dos pacientes (Figura 01). No ano de 2010 esta relação se elevou devido ao considerável incremento de solicitações realizadas. Porém, a partir deste período, a relação sofre discreta diminuição, indicando um maior número de municípios de residência com registro de pacientes tratados em relação ao quantitativo de solicitações.

A relação entre solicitações/municípios que solicitaram tratamento apresenta considerável redução ao longo da série histórica, indicando a expansão de municípios responsáveis pela solicitação e realização do mesmo. É possível identificar que em 2012 esta relação reduz de forma mais evidente (7,9 solicitações/município), atingindo valor 50,0% inferior ao da relação calculada em 2009 (15,5 solicitações/município).

A distribuição espacial das solicitações de tratamento segundo município de residência dos pacientes permitem identificar as regiões centro e norte do Estado como principais áreas com casos de LV tratados com o medicamento (Figura 2). A expansão de cobertura de tratamentos para pacientes residentes nas regiões do triângulo mineiro, noroeste, nordeste, e leste do Estado ao longo da série histórica também pode ser identificada.

Em 2008, 19 municípios de residência pertencentes a sete URS's concentravam todas as solicitações de tratamento e 85,5% delas foram oriundas de municípios de residência da URS Belo Horizonte. Em 2012 ocorre um incremento para 56 municípios de residência, pertencentes a 15 URS's. Apesar dos municípios da URS Belo Horizonte ainda concentrarem a maioria das solicitações (68,1%), outras URS passaram a realizar uma percentagem significativa delas, como a URS Montes Claros (6,0%), URS Sete Lagoas (3,9%), URS Governador Valadares (3,7%), URS Divinópolis (3,4%) e outras (14,9%).

As solicitações de tratamento foram realizadas em sua maioria pelos municípios de Belo Horizonte (77,1%), Montes Claros (7,0%) e Governador Valadares (2,5%). Em 2008

apenas quatro municípios solicitaram tratamento, ao passo que, em 2012, 23 municípios pertencentes a 15 URS's apresentaram solicitações, incluindo as regiões do triângulo mineiro, noroeste, nordeste e leste, conforme mostra a figura 3.

Cerca de 85,8% das solicitações avaliadas foram solicitadas nas próprias URS's de residência dos pacientes tratados. Entretanto, algumas URS's apresentam percentagem significativa de solicitações de pacientes provenientes de outras URS's, como é o exemplo de Uberaba (60%), Patos de Minas (28,6%), Montes Claros (19,6%), Belo Horizonte (14,9%) e Uberlândia (20%).

A distribuição espacial das solicitações de tratamento realizadas pelas URS's que mais recebem pacientes referenciados de outras áreas pode ser vista na Figura 4. Nela, é possível identificar o fluxo assistencial atendido pela URS Belo Horizonte (URS's Pedra Azul, Teófilo Otoni, Diamantina, Governador Valadares, Montes Claros, Pirapora, Patos de Minas, Unaí, Sete Lagoas, Divinópolis, Belo Horizonte, Manhumirim, Coronel Fabriciano, Barbacena e Juiz de Fora), Montes Claros (URS's Montes Claros, Januária e Pirapora), Uberaba (URS's Uberaba, Patos de Minas e Unaí), Uberlândia (URS's Uberlândia e Unaí) e Patos de Minas (URS's Patos de Minas e Unaí).

Verifica-se ainda que tratamentos para pacientes residentes na URS Unaí são solicitados em quatro das cinco URS's com maior recebimento de pacientes referenciados no Estado e que o município de Belo Horizonte solicitou e realizou todos os tratamentos dos pacientes residentes na URS's Pedra Azul.

Os pacientes atendidos nas solicitações foram predominantemente do sexo masculino (75,4%), com idade compreendida entre 35 a 64 anos (48,7%) e a taxa de letalidade pela doença no grupo avaliado foi de 19,4%. As principais instituições solicitantes de tratamento localizam-se nos municípios de Belo Horizonte (59%) e Montes Claros (5,7%).

## Discussão

Este estudo avaliou a descentralização e o uso de um medicamento de alto custo, indicado para o tratamento de uma doença fatal que acomete o estado de Minas Gerais em larga extensão. Os resultados mostraram que no período avaliado houve um aumento de solicitações e a ampliação da cobertura de tratamentos, além do reconhecimento do fluxo assistencial para o tratamento no Estado.

O aumento quantitativo de tratamentos reflete a sensibilização das equipes de saúde envolvidas na assistência e vigilância quanto à disponibilidade de uma opção menos tóxica para o tratamento da LV. Além disso, indica que os pacientes tratados estiveram menos expostos a eventos adversos, do que se tratados com as opções clássicas disponíveis para o tratamento, reconhecidamente tóxicas e relacionadas a óbitos <sup>(12-15)</sup>.

A ampliação da cobertura dos pacientes tratados é um resultado relevante principalmente por ter ocorrido em um período de discreta diminuição de casos confirmados de LV no Estado. Isto demonstra que os processos de sensibilização da assistência e vigilância e a descentralização do acesso ao medicamento foram efetivos a ponto de atingirem cerca de 40% dos pacientes com LV em Minas Gerais em 2012.

A discreta redução da relação entre solicitações de tratamento/municípios de residência observada a partir de 2010 indica que a descentralização do medicamento permitiu seu acesso à pacientes provenientes de áreas até então não atingidas com esta opção de tratamento. Esta ampliação também pode ser vista a partir da distribuição espacial dos tratamentos, inicialmente restritos às regiões centro e norte do Estado (áreas com maior frequência de casos de LV) e que, no decorrer dos anos, passa a abranger pacientes residentes de outras regiões acometidas pela LV.

A queda da relação entre solicitações/municípios solicitantes evidencia a expansão de municípios responsáveis pela solicitação e realização do tratamento avaliado, ou ainda, a

ampliação de unidades de saúde responsáveis pela assistência aos pacientes com LV. Este resultado pode significar um benefício, na medida em que a maior disponibilidade do medicamento em municípios e unidades próximas à residência dos pacientes economizaria tempo no deslocamento, transferência e início do tratamento. Tal fato evitaria a progressão dos casos da doença para formas mais graves e mais propensas ao óbito, que requerem maior tempo de internação e geram mais gastos dos recursos públicos de saúde.

No entanto, a disponibilidade de um tratamento menos tóxico não constitui a única estratégia necessária para o alcance de resultados efetivos na LV. Neste sentido, é fundamental que esforços sejam realizados para a melhoria da qualidade assistencial prestada, obtida com recursos humanos capacitados desde o atendimento básico até o especializado, rede laboratorial adequada à demanda, infra estrutura mínima, além da estruturação e realização das atividades recomendadas pela vigilância e controle da LV em caráter contínuo, com vistas à obtenção de resultados favoráveis.

O levantamento dos municípios/URS's solicitantes e a origem dos casos atendidos permitem a compreensão da estrutura assistencial existente no Estado para casos de LV. Destaca-se neste sentido a função de municípios e unidades de saúde que atuam como pólos macro ou microrregionais de assistência, recebendo pacientes provenientes de municípios e/ou regiões referenciadas, conforme a regionalização assistencial proposta a nível local, micro e/ou macrorregional.

Como exemplo, os municípios de Belo Horizonte e Montes Claros foram os principais responsáveis pelas solicitações de tratamento, tanto para os pacientes residentes em municípios da própria jurisdição quanto para outras regiões, atuando como referências assistenciais. O mesmo ocorre com as URS's Patos de Minas, Uberlândia e Uberaba e, em menor escala em outras URS's atendem a própria região (Governador Valadares, Sete Lagoas, Unai, Manhumirim, Divinópolis, Coronel Fabriciano, Diamantina, Ponte Nova e Itabira).

Em contrapartida, lacunas assistenciais foram identificadas. As URS's Pedra Azul, Pirapora, Barbacena, Juiz de Fora, Teófilo Otoni e Januária apresentaram todas as solicitações de tratamento de seus pacientes realizadas por outras URS's. Tal fato sugere o aporte assistencial local não adequado à realidade epidemiológica no que tange aos casos de LV. Neste sentido, o presente trabalho poderá subsidiar o planejamento de ações que tenham o objetivo de fortalecer da assistência local nas referidas áreas.

Durante o período avaliado ocorreu a descentralização do acesso à anfotericina B lipossomal em 14 URS's no Estado, o que permitiu a disponibilização do medicamento no nível regional. Mais do que isso, significou a estruturação de processos de trabalho, fluxos para a solicitação, avaliação e autorização de tratamentos, gerando demandas e capacitações para profissionais e equipes regionais de saúde. Dessa forma, pode-se considerar que este processo reflete uma resposta positiva das equipes de assistência e vigilância envolvidas na LV tanto dos níveis regionais quanto municipais do Estado.

O alcance dos resultados apresentados neste trabalho representa uma das etapas da efetivação de políticas públicas de saúde iniciadas na década de 1990, cujo objetivo foi permitir o acesso de um medicamento efetivo e de alto custo a populações pobres de países em desenvolvimento e endêmicos para a LV<sup>(8,9)</sup>.

A anfotericina B lipossomal vêm sendo utilizada em diversos países endêmicos para a LV<sup>(16,17)</sup>. Na Índia, devido à resistência do parasita à principal opção de tratamento para a LV<sup>(18)</sup>, diversos ensaios clínicos foram conduzidos nas últimas décadas demonstrando resultados satisfatórios com a anfotericina B lipossomal<sup>(19-21)</sup>, tanto no que se refere à sua eficácia, quanto à sua segurança, já que as reações adversas relacionadas ao seu uso são raras e mais bem toleradas quando comparadas às outras opções<sup>(17,22)</sup>.

Poucos estudos relacionados à utilização deste medicamento foram conduzidos no Brasil<sup>(8,23)</sup>, onde o padrão epidemiológico da LV distingue-se consideravelmente do

observado na Índia<sup>(24)</sup>. Diante da experiência obtida em outros países, acredita-se que seu uso poderá contribuir para a redução da letalidade da LV<sup>(7)</sup>.

Na série histórica avaliada neste estudo, na qual houve discreta redução dos casos da doença associada à estruturação e descentralização do acesso ao medicamento, esperar-se-ia que as taxas de letalidade reduzissem. Porém, elas se mostraram estáveis, superiores às médias nacionais, só apresentando queda no grupo tratado com a anfotericina B lipossomal. Tal fato põe em dúvida se a disponibilização e o uso do medicamento estejam impactando de alguma forma na redução da letalidade, o que indica a necessidade de estudos e avaliações neste sentido. Na Índia, onde avaliações realizadas com séries históricas maiores já foram realizadas, processo semelhante parece ocorrer, principalmente em virtude da concomitância do uso das opções clássicas de tratamento da LV<sup>(25)</sup>.

As principais limitações deste estudo referem-se à pequena série histórica utilizada, obtida a partir de dados secundários, insuficientes para a avaliação de aspectos mais abrangentes, relacionados a uma doença multifatorial<sup>(26)</sup> e de conhecida complexidade epidemiológica<sup>(27)</sup>. Além disso, o acesso ao tratamento constitui apenas parte da vigilância dos casos humanos de LV, um dos eixos estruturadores do programa implantado em nível Estadual e Nacional.

É pertinente considerar que o histórico de acesso, utilização e descentralização da anfotericina B lipossomal enquanto política de saúde seja uma das poucas conquistas positivas adquiridas nos últimos anos em relação à LV. Especialmente em Minas Gerais, onde o uso do medicamento apresentou considerável adesão por parte dos prescritores, tornando o Estado o maior solicitante do medicamento em relação às outras Unidades Federadas<sup>(28)</sup>.

É importante que a utilização dos medicamentos utilizados na saúde pública seja continuamente avaliada nos Estados e Municípios, com vistas à identificação e compreensão dos fluxos assistenciais, do perfil epidemiológico dos pacientes tratados e do impacto do seu

uso na população acometida pela doença. Tais atividades poderão contribuir positivamente em etapas de vigilância e assistência, permitindo o alcance de resultados favoráveis.

## **Conclusão**

O processo de expansão e descentralização do acesso à anfotericina B lipossomal em Minas Gerais reflete uma resposta positiva das equipes de assistência e vigilância tanto dos níveis regionais quanto municipais do Estado.

Foram identificadas lacunas assistenciais no que se refere ao tratamento dos casos humanos de LV com a anfotericina B lipossomal em Minas Gerais.

A disponibilidade de um tratamento menos tóxico não constitui a única estratégia necessária para a redução da letalidade por LV, sendo necessários esforços para a melhoria da qualidade assistencial e a estruturação das atividades relacionadas à vigilância e controle da LV em caráter contínuo, com vistas à obtenção de resultados favoráveis.

## **Referências**

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
2. ALENCAR JE. Expansão do Calazar no Brasil. Ceará Méd. 1983 (5): 86-102.
3. VIEIRA JB; LACERDA MM; MARSDEN PD. National Reporting of Leishmanias: The Brazilian Experience. Parasitology Today. 1990 6 (10): 339–340.
4. WERNECK G. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil. Cadernos de Saúde Pública. 2010; 26(4):2937-2940.

5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Situação Epidemiológica, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11334-situacao-epidemiologica-dados>.
6. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, 2014.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para a redução da letalidade. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
8. BERMAN JD, BADARO R, WASUNNA KM, BEHBEHANI K, DAVIDSON R, KUZOE F. et al. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 1998; 76(1): 25-32.
9. BERN C, ADLER-MOORE J, BERENQUER J, BOELAERT M, DEN BOER M, DAVIDSON RN et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clinical infectious diseases*. 2006; 43(7): 917–24.
10. THAKUR CP. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001; 17: 67–70.
11. Censo Demográfico 2010 [internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mg>
12. SUNDAR S; CHAKRAVARTY J. Antimony toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010; 7(12):4267–4277.



13. DERAY G. Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002 49 Suppl 1:37–41.
14. LANIADO-LABORÍN R; CABRALES-VARGAS MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2009; 26 (4): 223–227.
15. ALVARENGA DG, ESCALDA PMF, DA COSTA ASV, MONREAL MTF D. Leishmaniose visceral : estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010; 43(2): 194–197.
16. DAVIDSON RN, CROFT SL, SCOTT A, MAINI M, MOODY AH, BRYCESON ADM. Liposomal amphotericin B in drug resistant visceral leishmaniasis. *The Lancet*. 1991; 337: 1061–1062.
17. SUNDAR S, METHA H, SURESH AV, SINGH SP, RAI M, MURRAY HW. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38(3): 377–83.
18. SUNDAR S, THAKUR BB, TANDON AK, AGRAWAL NR, MISHRA CP, MAHAPATRA TM, SINGH VP. Clinicoepidemiological study of drug resistance in Indian kala- azar. *Institute of Medical Sciences*. 1994; 308: 307–08.
19. THAKUR, CP, PANDEY AK, SINHA GP, ROY S, BEHBEHANI K, OLLIARO P. Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomized dose-finding study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1996; 90: 319-322.
20. SUNDAR S, AGRAWAL G, MADHUKAR R, MAKHARIA MK, MURRAY HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose of liposomal amphotericin B: randomised trial. *British Medical Journal*. 2001; 323: 419–422.

21. SINHA PK, RODDY P, PALMA PP, KOCIEJOWSKI A, LIMA MA, DAS RNV, et al. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010; 83(2): 357–64.
22. DERAY G. Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 49(1): 37–41.
23. FREIRE M, BADARO F, AVELAR ME, LUZ K, NAKATAMI MS, TEIXEIRA R et al. Efficacy and Tolerability of Liposomal Amphotericin B (Ambisome) in the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 1997; 5: 230-240.
24. World Health Organization (WHO). Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
25. MUNIARAJ M, PARAMASIVAN R, MARIAPPAN T, ARUNACHALAN N, SINHA PK. The treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar) in India: no obvious signs of long-term success. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 106(12):770–772.
26. MAIA-ELKHOURY ANS, ALVES WA, SOUSA-GOMES ML, DE SENA JM, LUNA EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(12): 2941–2947.
27. OLIVEIRA CDL, MORAIS MHF, MACHADO-COELHO GLL. Visceral leishmaniasis in large Brazilian cities: challenges for control. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(12): 2953-2958.

28. PELISSARI DM, CECHINEL MP, SOUSA-GOMES ML, LIMA JUNIOR FEF. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2011; 20(1): 107–110.

Tabela 01 - Frequência de solicitações de tratamento de anfotericina B lipossomal segundo ano de solicitação e episódio de tratamento, Minas Gerais, 2008-2012.

Ano da solicitação	Primeiro tratamento		Segundo tratamento		Terceiro tratamento ou mais		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	2008	59	10,2	3	6,3	0	0,0	62
2009	80	13,9	6	12,5	2	9,5	88	13,6
2010	126	21,8	8	16,7	4	19,0	138	21,4
2011	159	27,6	12	25,0	5	23,8	176	27,2
2012	153	26,5	19	39,6	10	47,6	182	28,2
Total	577	100	48	100	21	100	646	100

Tabela 02 - Casos confirmados de LV (tratados com antimonial, anfotericina B desoxicolato ou pentamidina), solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal e proporção de casos tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Ano	Casos confirmados tratados com antimonial, anfotericina B desoxicolato ou pentamidina*	Solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal	Proporção de tratamentos com anfotericina B lipossomal**
	N	n	%
2008	516	62	10,7
2009	546	88	13,9
2010	508	138	21,4
2011	409	176	30,1
2012	265	182	40,7
Total	2244	646	22,4

\* Casos novos e recidivas

\*\* Casos confirmados + solicitações de anfotericina B lipossomal = Total de casos do período

Fonte: SES-MG, 2014.

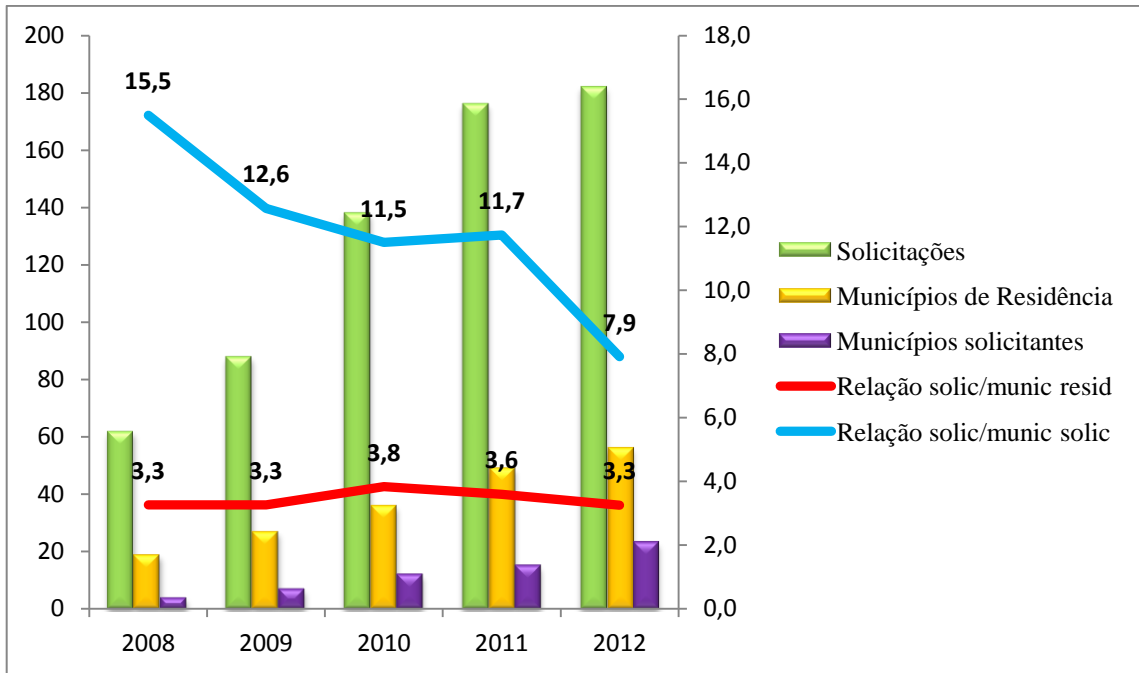


Figura 01: Frequência de solicitações, municípios de residência, municípios solicitantes, relação solicitação/município de residência e solicitação/município solicitante de tratamento com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

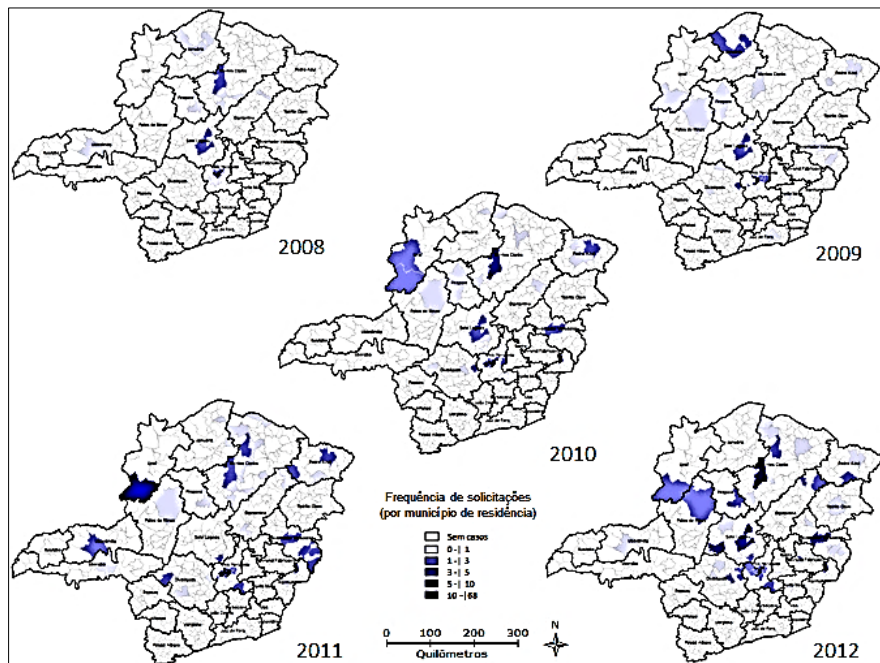


Figura 2: Mapas com frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de residência e ano de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

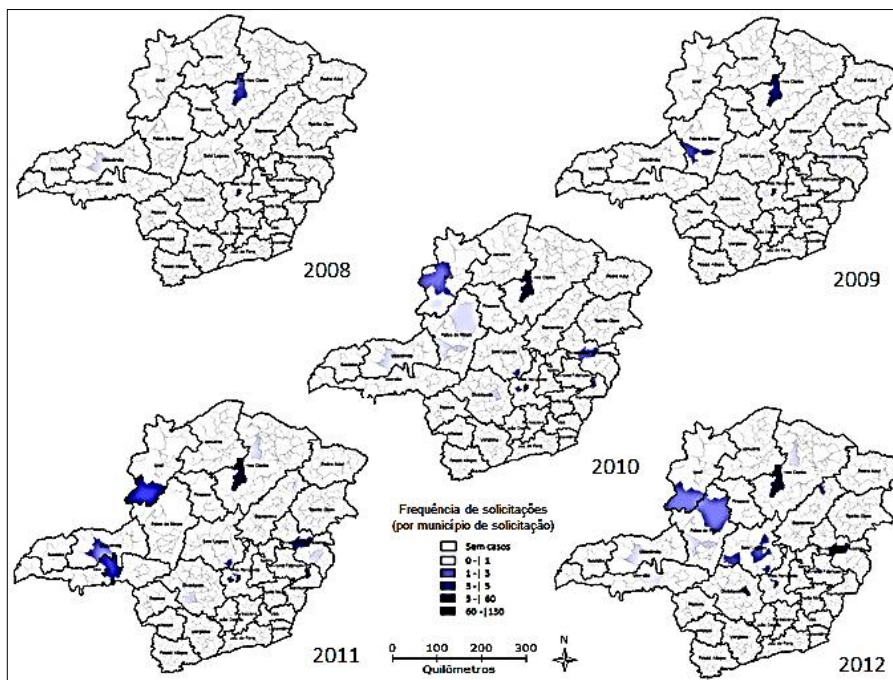


Figura 3: Freqüência de solicitações de tratamento de anfotericina B lipossomal segundo município de solicitação e ano de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

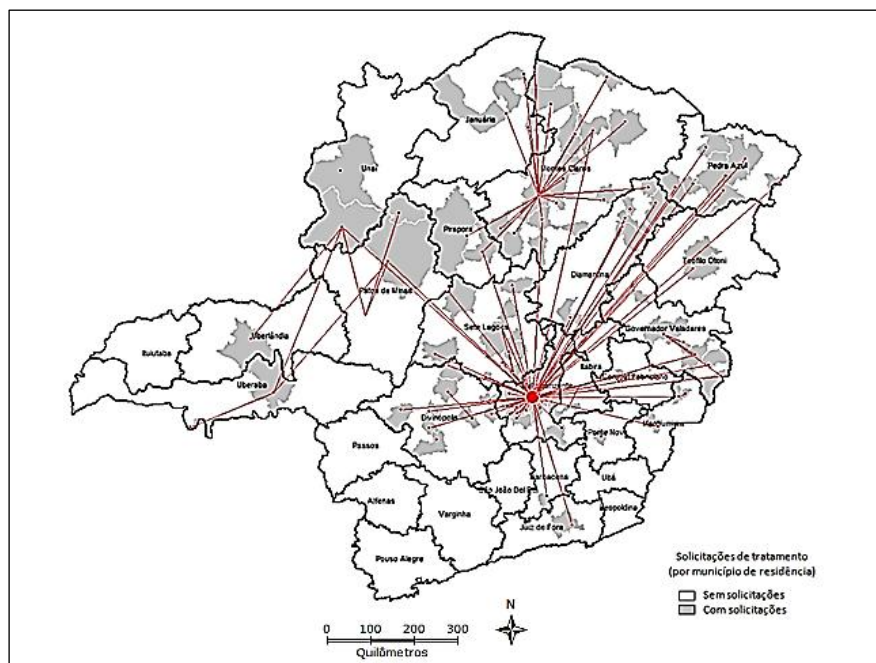


Figura 04 - Mapa com fluxo de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de residência dos pacientes tratados, Minas Gerais, 2008-2012.

Tabela 03: Frequência de casos, óbitos e letalidade em casos confirmados de LV e em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

<b>Variáveis</b>	<b>Casos confirmados em MG</b>			<b>Pacientes tratados com anfotericina B lipossomal</b>		
	casos (n)	obitos (n)	(%)	solicitações (n)	óbitos (n)	(%)
<b>Ano</b>						
2008	501	31	6,2	59	13	22,0
2009	526	67	12,7	80	26	32,5
2010	494	49	9,9	126	28	22,2
2011	395	31	7,8	159	25	15,7
2012	253	23	9,1	153	20	13,1
Total	2.169	201	9,3	577	112	19,4

## 9. CONCLUSÕES

- O processo de expansão e descentralização do acesso à anfotericina B lipossomal em Minas Gerais reflete uma resposta positiva das equipes de assistência e vigilância tanto dos níveis regionais quanto municipais do Estado.
- Foram identificadas lacunas assistenciais no que se refere ao tratamento dos casos humanos de LV com a anfotericina B lipossomal em Minas Gerais, com alto percentual de transferência de pacientes para outras regiões.
- A revisão periódica de critérios de indicação de uso, baseadas na identificação dos fatores associados ao óbito ou a recidivas pela LV e no padrão epidemiológico dos pacientes podem ser medidas fundamentais para que se consiga ofertar a opção terapêutica mais adequada aos mesmos.
- A articulação e integração entre equipes de vigilância e assistência da LV e HIV contribuirão para o conhecimento do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes coinfetados, o que se faz necessário, considerando a magnitude e a ocorrência simultânea das duas doenças.
- Os fatores associados ao óbito identificados neste estudo podem permitir a identificação precoce dos pacientes propensos a este desfecho, possibilitando o aporte adequado dos mesmos, o que poderá contribuir para a redução da letalidade da LV.
- A disponibilidade de um tratamento menos tóxico não constitui a única estratégia necessária para a redução da letalidade por LV, sendo necessários esforços para a melhoria da qualidade assistencial e a estruturação das atividades relacionadas à vigilância e controle da LV em caráter contínuo, com vistas à obtenção de resultados favoráveis.
- É importante que a utilização dos medicamentos utilizados na saúde pública seja continuamente avaliada nos Estados e Municípios, com vistas à identificação e compreensão dos fluxos assistenciais, do perfil epidemiológico dos pacientes



tratados e do impacto do seu uso na população acometida pela doença. Tais atividades poderão contribuir positivamente em etapas de vigilância e assistência, permitindo o alcance de resultados favoráveis.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER-MOORE, J.; PROFFITT, R. T. Ambisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.49, p. 21-30, 2002.

ADLER-MOORE, J.; PROFFITT, R. T. Effect of tissue penetration on Ambisome efficacy. *Current Opinion in Investigational Drugs*, v. 4, p. 179-185, 2003.

ALENCAR, J. E. Expansão do Calazar no Brasil. *Ceará Méd*, v.5 1983; 5:86-102.

ALVAR, J.; et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 21, p. 334-359, 2008.

ALVARENGA, D. G. De et al. Leishmaniose visceral : estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 2, p. 194–197, 2010.

ANTONIADOU, A.; DUPONT, B. Lipid formulations of amphotericin B: where are we today? *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology*, v. 15, n. 4, p. 230–238, doi:10.1016/j.mycmed.2005.06.005, 2005.

ARAÚJO, V. E. M. de. Análise da Distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral e perfil clínico-epidemiológico dos casos e óbitos, Belo Horizonte, Minas Gerais, 1994 – 2009. 2011. 190 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais.

ARAÚJO, V. E. M. de et al. Early clinical manifestations associated with death from visceral leishmaniasis. *PLOS neglected tropical diseases*, v. 6, n. 2, p. e1511, doi:10.1371/journal.pntd.0001511, 2012.

BADARÓ, R. et al. A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Journal of Infectious Diseases*, v. 4, p. 639-649, 1986.

BALAÑA-FOUCE, R. et al. The pharmacology of leishmaniasis. *General pharmacology*, v. 30, n. 4, p. 435–443, 1998.

BALASEGARAM, M. et al. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. *Expert opinion on emerging drugs*, v. 17, n. 4, p. 493–510, doi:10.1517/14728214.2012.748036, 2012.

BALKHAIR, A., BEN ADIB, F. Gastric and cutaneous dissemination of visceral leishmaniasis in a patient with advanced HIV. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 12, p. 111-113, 2008.

BARAT, D. et al. Daily versus alternate-day regimen of amphotericin B in the treatment of kala-azar: a randomized comparison. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 72, n. 6, 1994.

BARATA, R. A. et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. *BioMed research international*, v. 2013, p. 405083, doi:10.1155/2013/405083, 2013.

BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C.C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Scientia Medica, Porto Alegre*, v. 23, n. 1, p. 5-11, 2013.

BERMAN J. D. et al. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 76, n. 1, p. 25-32, 1998.

BERMAN, J. D. Editorial response: U.S. Food and Drug Administration Approval of Ambisome (Liposomal Amphotericin B) for Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 28, p. 49-51, 1999.

BERN, C. et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clinical infectious diseases*, v. 43, n. 7, p. 917–24, doi:10.1086/507530, 2006.

BEVILACQUA, P. D.; MODENA, C. M.; GERAIS, D. M. Urbanização da leishmaniose visceral em Belo Horizonte. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 53, n. 1, 2001.

BOWLER, W. A.; et al. The safety of one-hour infusion of amphotericin B documented by continuous electrocardiographic monitoring. In: Program and abstracts of the 30<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990, Washington, American Society for Microbiology, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral Grave: Normas e Condutas. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 12/2009. Informações sobre a utilização da anfotericina B lipossomal em pacientes com leishmanioses. Brasília, 08 de Julho de 2009b.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 31/2010. Orientações sobre a descentralização da distribuição da anfotericina B lipossomal para o estado de Minas Gerais. Brasília, 28 de Setembro de 2010a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia. Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Doenças Negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. Revista de Saúde Pública, v. 44, n. 1, p. 200-202, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para a redução da letalidade. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania-HIV*. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

\_\_\_\_\_. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Nota Técnica n 52/2011. Orientações sobre a utilização da anfotericina B para o tratamento de pacientes com as leishmanioses. Brasília, 21 de Outubro de 2011c.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Situação Epidemiológica, 2014a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11334-situacao-epidemiologica-dados>.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, 2014b. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>.

BURZA, S. et al. Five-year field results and long-term effectiveness of 20 mg/kg liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in Bihar, India. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 1, p. e2603, 2014.

CARNAÚBA, D, Jr. et al. Atypical disseminated leishmaniasis similar to post-kala-azar dermal leishmaniasis in a Brazilian AIDS patient infected with *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi*: a case report. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 13, p. 504-507, 2009.

CARVALHO, S. F. G. Utilização de baixas doses de Desoxicolato de Anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral em crianças e adolescentes. 2000. 107f.

Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

CELIO, M. et al. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro , Brazil: eco-epidemiological aspects and control Leishmaniose visceral no Rio de Janeiro, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 42, n. 5, p. 570–580, 2009.

CHAGAS, E.; CHAGAS A. W. Notas sobre a epidemiologia da leishmaniose visceral americana no Mato Grosso. O Hospital, v.13, p. 471-80, 1938.

CHAPPIUS, F. et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol, v. 11, p. 873-882, 2007.

CHATTOPADHYAY, A.; JAFURULLA, M. A novel mechanism for an old drug: amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. Biochemical and biophysical research communications, v. 416, n. 1-2, p. 7–12, doi:10.1016/j.bbrc.2011.11.023, 2011.

CHEHTER, E. Z. et al. Pancreatic involvement in co-infection visceral leishmaniasis and HIV : histological and ultrastructural aspects. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 43, p. 75-78, 2001.

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

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. Revista de Saúde Pública de São Paulo, n. Xiii, p. 1980–1986, 1990.

COSTA, C. H. N. et al. A leishmaniose visceral grave é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica? – Um estudo caso controle. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, n. 4, p. 386–392, 2010.

COTA, G. F.; DE SOUSA, M. R.; RABELLO, A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, n. 6, p. e1153, 2011.

COTA, G. F. et al. Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A Systematic Review with Indirect Comparisson. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 5, p. e2195, 2013.

COTA, G. F. et al. Leishmania-HIV Coinfection: Clinical Presentation and Outcomes in an Urban Area in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 4, p. e2816, 2014.

COURA-VITAL, W. et al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 12, p. e334, 2014.

CRAVEN, P. C.; GREMILLION, D. H. Risk factors of ventricular fibrillation during rapid amphotericin B infusion. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, v.27, p.868-871, 1985.

CROFT, S. L.; OLLIARO, P. Leishmaniasis chemotherapy - challenges and opportunities. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 17, n. 10, p. 1478–83, doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03630.x, 2011.

DAVIDSON, R.N. et al. Liposomal amphotericin B in drug resistant visceral leishmaniasis. *The Lancet*, v. 337, p. 1061–1062, 1991.

DAVIDSON, R. N. et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-center trial. *Quarterly Journal of Medicine*, v. 87, p.75-81, 1994.

DAVIDSON, R. N. et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 22, n. 6, p. 938–943, 1996.

DEANE, L. Leishmaniose visceral neotropical. O Hospital, Rio de Janeiro, v. 13, n. 2, p. 315-321, fev. 1938.

DEANE, L. M., DEANE, M. P. Observações sobre a transmissão da leishmaniose visceral no Ceará. O Hospital, v. 48, p. 347-364, 1955.

DELGADO, J. et al. High frequency of serious side effects from meglumine antimonial given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 61, p. 766-769, 1999.

DERAY, G. Amphotericin B nephrotoxicity. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 49, n.1, p. 37-41, doi:10.1093/jac/49.suppl\_1.37, 2002.

DESJEUX, P.; ALVAR, J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. Annals of tropical medicine and parasitology, v. 97, n. 1, p. 3-15, doi:10.1179/000349803225002499, 2003.

DIETZE, R. et al. Treatment of kala-azar in Brazil with Amphocil (amphotericin B cholesterol dispersion) for 5 days. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v.89, p. 309-311, 1995.

DOHOO, I.; MARTIN, W.; STRYHN, H. Veterinary Epidemiologic Research. Charlottetown: AVC Inc., 2003.

DUTCHER, J. D.; GOLD, W.; PAGANO, J. F.; VANDEPATTE, J. Amphotericin B, its production and its salts, US patent 2908, 611, 1959.

DUTCHER, J. D. The discovery and Development of Amphotericin B. Dis CHEST, v.54, n. 1. p. 40-42, 1968. Suplemento.

FREIRE, M. et al. Efficacy and Tolerability of Liposomal Amphotericin B (Ambisome) in the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Brazil. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 5, p. 230-240, 1997.



FREITAS-JÚNIOR, L. H., et al. Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, v. 2, p. 11-19, 2012.

GENARO, O. et al. ocorrência de calazar em área urbana da Grande Belo Horizonte, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 23, n. 2, p. 121, 1990.

GÓES, M. A. O. et al. Urbanização da leishmaniose visceral : aspectos clínicos e epidemiológicos em Aracaju, Sergipe, Brasil. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, Rio de Janeiro, v. 9, n. 31, p. 119-126, 2014.

GONTIJO, C. M. F., MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

GOODWIN, S. D. et al. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clinical Infectious Diseases*, v. 20, p. 755-761, 1995.

GOOGE, J. H.; WALTERSPIEL J. N. Arrhythmia caused by amphotericin B neonate. *Pediatric Infectious Diseases*, v.7, p.73, 1988.

HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, v. 73, n. 9, p. 919–34, doi:10.1007/s40265-013-0069-4, 2013.

HERNANDEZ D. E. et al. Visceral leishmaniasis with cutaneous and rectal dissemination due to *Leishmania braziliensis* in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *International Journal of Dermatology*, v. 34, p. 114-115, 1995.

HOEPRICH, P. D. Clinical Use of Amphotericin B and Derivatives : Lore, Mystique and Fact. *Clinical Infectious Diseases*, v. 14, p. 114–119, 1992.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Censo demográfico 2010. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=mg>

JANKNEGT, R. de M. S. et al. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. Clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 23, p. 279-291, 1992.

JHA, T. K.; SHARMA, V. K. Pentamidine-induced diabetes mellitus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 78, n. 2, p. 252–253, doi:10.1016/0035-9203(84)90289-X, 1984.

JHA, T. K.; SINGH, N. K. P.; JHA, T. K. Therapeutic use of sodium stibogluconate in kala-azar from some hyperendemic districts of N. Bihar, India. *Journal of the Association of Physicians of India*, v. 40, p. 868, 1992.

LAGUNA, F. et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS*, v. 13, n. 9, p. 1063-1069, 1999.

LAGUNA, F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. *American Tropical Medicine Parasitology*, v. 97, p. 135-142, 2003.

LANIADO-LABORÍN, R.; CABRALES-VARGAS, M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista iberoamericana de micología*, v. 26, n. 4, p. 223–227, doi:10.1016/j.riam.2009.06.003, 2009.

LIMA, I. P. et al. Human immunodeficiency virus/*Leishmania infantum* in the first foci of urban American visceral leishmaniasis: clinical presentation from 1994 to 2010. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, p. 156-160, 2013.

LINDOSO, J. A. et al. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 9, p. e3136, 2014.

LOPEZ-VELEZ et al. Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfecting with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. *American Tropical Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 58, n. 4, p. 436-443, 1998.

LOPEZ-VELES, R. et al. Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Agents*, v. 53, n. 3. P. 540-543, 2004.

LUZ, Z. M. P. da et al. A urbanização das leishmanioses e a baixa resolutividade diagnóstica em municípios da Região Metropolitana de Belo Horizonte. *revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 34, n. 3, p. 249–254, 2001.

MADALOSSO, G. et al. American Visceral Leishmaniasis: Factors Associated with Lethality in the State of São Paulo, Brazil. *Journal of Tropical Medicine*, p. 1-7, doi:10.1155/2012/281572, 2012.

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2941–2947, 2008.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000-2011. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 108, n. 6, p. 338–47, doi:10.1093/trstmh/tru050, 2014.

MARZOCHI, M. C.; MARZOCHI, K. B. Tegumentary and Visceral Leishmaniasis in Brazil - Emerging Anthrozoosis and Possibilities for Their Control. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 10, p. 359-375, 1994.

MEHTA, J.; BLAKE, J.; CRADDOCK, C. Comparative efficacy of Amphotericin B and Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Invasive Fungal Infections in HSTC Recipients and other Immunocompromised Patient Populations with Hematologic Malignancies: A Critical Review. *The Open Transplantation Journal*, v. 5, p. 23-29, 2011.

MELO, E. C. de; FORTALEZA, C. M. C. B. Challenges in the Therapy of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Public Health Perspective. *Journal of Tropical Medicine*, doi:10.1155/2013/319234, 2013.

MIGONE, L. E. Um caso de kalazar a Asunción (Paraguay). *Bull. De la Soc.de. Pathologie*, v.6, p. 118-120, 1913.

MISHRA, M. et al. Amphotericin B for second-line treatment of Indian kala-azar. *The Lancet*, v. 337, p. 926, 1991.

MISHRA, M. et al. Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *The Lancet*, v. 340, n. 8830, p. 1256-1257, 1992.

MISHRA, M. et al. Amphotericin versus stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar. *The Lancet*, v. 344, p. 1599–1600, 1994.

MONGE-MAILLO, B.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs*, v. 73, n. 17, p. 1863–1888, doi:10.1007/s40265-013-0133-0, 2013.

MOORE, E. M.; LOCKWOOD, D. N. Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 2, v. 2, p. 151-158, 2010.

MUELLER, Y. et al. Safety and effectiveness of amphotericin B deoxycholate for the treatment of visceral leishmaniasis in Uganda. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 102, n. 1, p. 11–9, doi:10.1179/136485908X252142, 2008.

MUNIARAJ, M. et al. The treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar) in India: no obvious signs of long-term success. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 106, n. 12, p. 770–2, doi:10.1016/j.trstmh.2012.08.010, 2012.

MURRAY, H. W. Treatment of Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar): A Decade of Progress and Future Approaches. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 4, p. 158–177, 2000.

MURRAY, H. W. et al. Advances in leishmaniasis. *Lancet*, v. 366, p. 1561–1577, doi:10.1016/S0140-6736(05)67629-5, 2005.

OLIVEIRA, C. Di L.; ASSUNÇÃO, R. M.; PROIETTI, F. A. Spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brasil, 1994-1997. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 17, n. 5, p. 1231–1239, 2001.

OLIVEIRA, C. Di L.; MORAIS, M. H. F.; MACHADO-COELHO, G. L. L. Visceral Leishmaniasis in large Brazilian cities: Challenges for control. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 12, p. 2953-2958, 2008.

OLIVEIRA, J. M. et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 2, p. 188-193, 2010.

OLLIARO, P. L. et al. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *The Lancet infectious diseases*, v. 5, n. 12, p. 763–74, doi:10.1016/S1473-3099(05)70296-6, 2005.

PASTORINO, A. C. et al. Leishmaniose visceral : aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal de Pediatria*, v. 78, p. 120–127, 2002.

PELISSARI, D. M. et al. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 20, n. 1, p. 107–110, doi:10.5123/S1679-49742011000100012, 2011.

PENNA, H. A. Leishmaniose visceral no Brasil. *Bras Méd*, v. 48, p. 949-950, 1934.

PINTADO, V. et al. Visceral leishmaniasis in HIV-infected and non-HIV-infected patients: a comparative study. *Medicine*, v. 80, p. 54-73, 2001.

PRATA, A. Treatment of kala-azar with amphotericin B. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 57, n. 4, 1963.

PETERS, W. The treatment of kala-azar. New approach to an old problem. *Indian Journal of Medical Research*, V. 73, p. 1-18, 1981. Suplemento.

RABELLO, A.; ORSINI, M.; DISCH, J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 97 Suppl 1, n. 1, p. 17–28, doi:10.1179/000349803225002507, 2003.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*, v. 26, n. 4, p. 550–555, 2003.

RITMEIJER, K. et al. A comparisson of mitelfosine and sodium stibogluconate for treatment of visceral leishmaniasis ina na Ethiopian population with higt prevalence of HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 43, n. 3, p. 357-364, 2006.

RITMEIJER, K. et al. Limited effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, n. 12, p. 152-158, 2011.

ROATT, B. M. et al. Immunotherapy and Immunochemotherapy in Visceral Leishmaniasis: Promising Treatments for this Neglected Disease. *Frontiers in Immunology*, v. 5, p. 1–12, doi:10.3389/fimmu.2014.00272, 2014.

ROSENTHAL, E., et al. Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 89, n. 2, p. 159-162, 1993.

SAMPAIO, S. A. et al. The treatment of american (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. *Arch Dermatol*, v. 82, p. 627-635, 1960.

SAMPAIO, M. J. Q. et al. Risk Factors for Death in Children with Visceral Leishmaniasis. *PLOS neglected tropical diseases*, v. 4, n. 11, p.e877, 2010.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS, SES-MG. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, 2014.

SEAMAN, J. et al. Epidemic visceral leishmaniasis in southern Sudan: treatment of severely debilitated patients under wartime and with limited resources. *Annals of International Medicine*, v. 124, p. 664-672, 1996.

SILVA, A. R., et al. Leishmaniose visceral (calazar) na ilha de São Luiz, Maranhão, Brasil: evolução e perspectivas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 30, p. 359-368, 1997.

SIMITSOPOULOU, M. et al. Differential expression of cytokines and chemokines in human monocytes induced by lipid formulations of amphotericin B. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, v. 49, n. 4, p. 1397-1343, 2005.

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 5, n. 6, p. 485–97, doi:10.1016/S1995-7645(12)60084-4, 2012.

SINHA, P. K. et al. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 83, n. 2, p. 357–64, doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0156, 2010.

SINHA, P. K. et al. Liposomal Amphotericin B for visceral Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients : 2 Year Treatment Outcomes in Bihar, India. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, n. 7, p. 91-98, 2011.

SLAIN, D. Lipid based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy*, v. 19, p. 306-323, 1999.

SOUSA-GOMES, de M. L. et al. Coinfecção Leishmania-HIV no Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 20, n. 4, p. 519–526, doi:10.5123/S1679-49742011000400011, 2011.

SOUSA, R. G. et al. Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais. *Acta Scientiarum. Health Science*, v. 30, n. 2, p. 155–159, doi:10.4025/actascihealthsci.v30i2.671, 2008.

SUNDAR, S. et al, 1994. Clinicoepidemiological study of drug resistance in Indian kala-azar. *Institute of Medical Sciences*, v. 308, p. 307–08, 1994.

SUNDAR, S.; MURRAY, H. W. Cure of Antimony-Unresponsive Indian Visceral Leishmaniasis with Amphotericin B Lipid Complex. *Journal of Infectious Diseases*, v. 173, n. 3, p. 762–764, doi:10.1093/infdis/173.3.762, 1996.

SUNDAR, S. et al. Short-Course, Low-Dose Amphotericin B Lipid Complex Therapy for Visceral Leishmaniasis Unresponsive to Antimony. *Annals of Internal Medicine*, v. 127, p. 133-137, 1997.

SUNDAR, S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Tropical Medicine and International Health*, v. 6, n. 11, p. 849–854, 2001a.

SUNDAR, S. et al. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose of liposomal amphotericin B: randomised trial. *British Medical Journal*, v. 323, p. 419–422, 2001b.

SUNDAR, S. et al. Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: a multicenter study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 66, n. 2, p. 143–146, 2002.

SUNDAR, S. et al. Single-dose liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in India: a multicenter study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 37, n. 6, p. 800–4, doi:10.1086/377542, 2003.

SUNDAR, S. et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 3, p. 377–83, doi:10.1086/380971, 2004.



SUNDAR, S. et al. Safety of a pre-formulated amphotericin B lipid emulsion for the treatment of Indian Kala-azar. *Tropical Medicine and International Health*, v. 13, n. 9, p. 1208–12, doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02128.x, 2008.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Antimony toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, n. 12, p. 4267–4277, doi:10.3390/ijerph7124267, 2010.

SUNDAR, S. et al. Single-dose Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in India. *New England Journal of Medicine*, v. 362, p. 504–12, 2010.

SUNDAR, S. et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, v. 377, n. 9764, p. 477–86, doi:10.1016/S0140-6736(10)62050-8, 2011.

TAUIL, P. L. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 39, p. 275-277, 2006.

THAKUR, C. P. et al. Comparison of regimens of treatment with sodium stibogluconate in kala-azar. *British Medical Journal*, v. 288, p. 895-897, 1984.

THAKUR, C. P.; KUMAR, M.; PANDEY, A. K. Evaluation of efficacy of longer durations of therapy of fresh cases of kala-azar with sodium stibogluconate. *Indian Journal Of Medical Res*, v. 93, p. 103-110, 1991.

THAKUR, C. P. et al. Amphotericin B in resistant kala-azar in Bihar. *Natl Med Journal, India*, v. 6, p. 57-60, 1993.

THAKUR, C. P. et al. Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomized dose-finding study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 90, p. 319-322, 1996.

THAKUR, C. P. et al. Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 93, p. 319-323, 1999.

THAKUR, C. P. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 17, p. 67–70, 2001.

THAKUR, C. P.; NARAYAN, S. A comparative evaluation of amphotericin B and sodium antimony gluconate, as first-line drugs in the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, v. 98, n. 2, p. 129–38, doi:10.1179/000349804225003154, 2004.

VIEIRA, J. B.; LACERDA, M. M.; MARSDEN, P. D. National Reporting of Leishmaniasis: The Brazilian Experience. *Parasitology Today*, v. 6, n.10, p. 339–340, 1990.

WALKER, R. W.; ROSENBLUM M. K. Amphotericin B associated leukoencephalopathy. *Neurology*, v. 42, p. 2005-2010, 1992.

WALSH, T. J. et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New England Journal of Medicine*, v. 340, p. 764-771, 1999.

WALSH, T. J. et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (Ambisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 45, p. 3487-3496, 2001.

WANG, C. Y. Antimony: Its history, chemistry, mineralogy, geology, metallurgy, uses, preparations, analysis, production, and valuation; with complete bibliographies. 2 ed. London: London Charles Griffin & Company, 1919.

WERNECK, G. L. et al. Prognostic Factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*, v. 31, n. 3, p. 174–177, doi:10.1007/s15010-003-3139-9, 2003.

WERNECK, G. L. Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 4, p. 644–5, 2010.

WINGARD, J. R. et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergilosis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 29, p. 1402-1407, 1999.

WINGARD, J. R. et al. A randomized double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febril neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*, v. 31, p. 1155-1163, 2000.

WHO. *The Leishmaniasis: The Report of a WHO Expert Comitee – 1984*. Geneva, 1984. 194 p.

\_\_\_\_\_. *Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Comitee on the Control of Leishmaniasis - 2010*. Geneva, 2010. 186 p.

\_\_\_\_\_. *Global Health Observatory, 2014*. Disponível em: [http://www.who.int/gho/neglected\\_diseases/leishmaniasis/en/](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/)

## 11. APÊNDICES

**APENDICE A** – Tabela: Casos confirmados, óbitos e letalidade por LV segundo região de residência, Brasil, 2000-2013.

Ano	Norte			Nordeste			Sudeste			Sul			Centro Oeste			UF ignorada			Total		
	casos	óbitos	%	casos	óbitos	%	casos	óbitos	%	casos	óbitos	%	casos	óbitos	%	casos	óbitos	%	casos	óbitos	%
2000	366	10	2,7	4.029	127	3,2	314	9	2,9	0	0	0,0	149	9	6,0	0,00	0,00	0,0	4.858	155	3,2
2001	299	7	2,3	1.873	121	6,5	240	22	9,2	3	0	0,0	123	16	13,0	11	3	27,3	2.549	166	6,5
2002	333	18	5,4	1.487	107	7,2	425	40	9,4	2	1	50,0	201	20	10,0	2	0	0,0	2.450	189	7,7
2003	437	30	6,9	1.766	137	7,8	534	59	11,0	2	0	0,0	231	28	12,1	1	0	0,0	2.971	254	8,5
2004	543	40	7,4	1.954	124	6,3	782	100	12,8	5	1	20,0	289	28	9,7	7	2	28,6	3.580	293	8,2
2005	660	37	5,6	2.011	138	6,9	656	69	10,5	3	2	66,7	261	33	12,6	6	1	16,7	3.597	281	7,8
2006	684	34	5,0	1.982	144	7,3	704	52	7,4	3	1	33,3	277	30	10,8	1	1	100,0	3.651	262	7,2
2007	735	29	3,9	1.570	89	5,7	617	42	6,8	0	0	0,0	273	16	5,9	251	14	5,6	3.446	177	5,1
2008	815	41	5,0	1.739	94	5,4	723	41	5,7	0	0	0,0	322	33	10,2	253	7	2,8	3.852	223	5,8
2009	709	17	2,4	1.754	86	4,9	641	75	11,7	8	0	0,0	275	20	7,3	306	18	5,9	3.693	205	5,6
2010	636	36	5,7	1.662	85	5,1	629	58	9,2	2	0	0,0	303	21	6,9	294	19	6,5	3.526	218	6,2
2011	834	37	4,4	1.832	128	7,0	592	52	8,8	2	0	0,0	330	21	6,4	304	24	7,9	3.894	257	6,6
2012	596	21	3,5	1.309	94	7,2	509	45	8,8	1	0	0,0	353	28	7,9	270	28	10,4	3.038	212	7,0
2013	536	29	5,4	1.745	96	5,5	450	47	10,4	2	0	0,0	278	33	11,9	242	26	10,7	3.253	233	7,2
Total	8183	386	4,7	26713	1570	5,9	7816	711	9,1	33	5	15,2	3665	336	9,2	1948	143	7,3	48.358	3151	6,5
%	16,9	12,3		55,2	49,8		16,2	22,6		0,1	0,2		7,6	10,7		4,0	4,5		100,0	100,0	100,0

Fonte: BRASIL, 2014b.

**APÊNDICE B** - Tabela: Estados brasileiros com maior ocorrência de casos de LV, Brasil, 2000-2013<sup>3</sup>.

Unidade Federada	Casos		Óbitos		
	n	%	n	%	Letalidade
Maranhão	7510	15,5	376	12,2	5,0
Ceará	5828	12,1	320	10,4	5,5
Minas Gerais	5337	11,0	496	16,1	9,3
Bahia	5032	10,4	318	10,3	6,3
Pará	4034	8,3	166	5,4	4,1
Tocantins	4010	8,3	199	6,5	5,0
Piauí	3168	6,6	178	5,8	5,6
Mato Grosso do Sul	2766	5,7	230	7,5	8,3
São Paulo	2394	5,0	183	5,9	7,6
UF Ignorada	1948	4,0	143	4,6	0,0
Pernambuco	1589	3,3	122	4,0	7,7
Rio Grande do Norte	1306	2,7	64	2,1	4,9
Alagoas	1056	2,2	66	2,1	6,3
Sergipe	714	1,5	62	2,0	8,7
Paraíba	510	1,1	34	1,1	6,7
Mato Grosso	457	0,9	54	1,8	11,8
Goiás	375	0,8	34	1,1	9,1
Roraima	129	0,3	8	0,3	6,2
Distrito Federal	67	0,1	10	0,3	14,9
Espírito Santo	43	0,1	7	0,2	16,3
Rio de Janeiro	42	0,1	6	0,2	14,3
Rio Grande do Sul	16	0,0	0	0,0	0,0
Paraná <sup>4</sup>	15	0,0	6	0,2	40,0
Amazonas <sup>4</sup>	5	0,0	0	0,0	0,0
Amapá <sup>4</sup>	3	0,0	0	0,0	0,0
Rondônia <sup>4</sup>	2	0,0	1	0,0	50,0
Santa Catarina <sup>4</sup>	2	0,0	0	0,0	0,0
Acre <sup>4</sup>	0	0,0	0	0,0	0,0
Total	48358	100,0	3083	100,0	6,4

Fonte: BRASIL, 2014b

<sup>3</sup> Até 2006 os óbitos referem-se à UF de residência, a partir de 2007 foram considerados óbitos segundo UF fonte de infecção.

<sup>4</sup> Estados que não apresentam casos autóctones de LV. O registro de casos refere-se à UF de residência, ou seja, pacientes que residem nesses estados, porém adquiriram infecção em outro.

**APÊNDICE C** - Tabela: Casos confirmados de coinfeção LV/HIV por Unidade Federada de residência segundo ano de notificação, Brasil, 2008-2012.

Unidade Federada de residência	Ano da notificação					Total	
	2008	2009	2010	2011	2012	n	%
Minas Gerais	27	39	49	33	63	211	17,47
Ceará	18	46	39	55	42	200	16,56
Mato Grosso do Sul	22	30	15	28	45	140	11,59
Maranhão	13	21	30	29	34	127	10,51
São Paulo	32	21	16	25	30	124	10,26
Piauí	18	22	17	18	43	118	9,77
Rio Grande do Norte	3	5	10	25	13	56	4,64
Tocantins	5	6	13	11	9	44	3,64
Paraíba	3	6	4	8	16	37	3,06
Pernambuco	5	5	10	8	5	33	2,73
Bahia	1	2	8	5	10	26	2,15
Pará	7	3	8	3	3	24	1,99
Mato Grosso	5	3	4	1	6	19	1,57
Goiás	3	1	1	7	3	15	1,24
Sergipe	1	2	0	3	3	9	0,75
Alagoas	0	2	0	1	4	7	0,58
Distrito Federal	1	2	1	1	0	5	0,41
Espírito Santo	0	1	0	2	0	3	0,25
Rio Grande do Sul	0	1	1	1	0	3	0,25
Amazonas	1	1	0	0	0	2	0,17
Rio de Janeiro	0	0	0	1	1	2	0,17
Paraná	0	0	2	0	0	2	0,17
Santa Catarina	0	0	0	0	1	1	0,08
<b>Total</b>	<b>165</b>	<b>219</b>	<b>228</b>	<b>265</b>	<b>331</b>	<b>1208</b>	<b>100</b>

Fonte: BRASIL, 2014b.

**APÊNDICE D:** Tabela: Frequência de casos, óbitos e letalidade por LV por segundo município de residência, Minas Gerais, 2008-2012.

Município de residência	Casos (n)	Óbitos (n)	Letalidade (%)
Belo Horizonte	623	100	16,1
Paracatu	143	12	8,4
Montes Claros	118	9	7,6
Governador Valadares	114	16	14,0
Ribeirão das Neves	108	12	11,1
Contagem	93	8	8,6
Santa Luzia	68	2	2,9
Ibirité	61	3	4,9
Unaí	59	1	1,7
Conselheiro Pena	58	5	8,6
Betim	54	6	11,1
João Pinheiro	48	2	4,2
Ipanema	47	9	19,2
Curvelo	39	6	15,4
Sabará	36	1	2,8
Sete Lagoas	33	3	9,1
Vespasiano	32	4	12,5
Resplendor	27	3	11,1
Janaúba	27	0	0,0
Matias Cardoso	24	0	0,0
Jaíba	23	2	8,7
Bocaiúva	22	2	9,1
Araçuaí	21	1	4,8
Almenara	19	2	10,5
São Francisco	15	2	13,3
Outros	549	37	6,7
Total	2.461	248	10,1

Fonte: BRASIL, 2014b.

**APÊNDICE E – Tabela: Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo URS de residência e ano de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.**

URS residência	2008		2009		2010		2011		2012		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Belo Horizonte	53	85,5	69	78,4	99	71,7	116	65,9	103	56,6	440	68,1
Montes Claros	3	4,8	1	1,1	8	5,8	12	6,8	15	8,2	39	6,0
Sete Lagoas	2	3,2	3	3,4	5	3,6	3	1,7	12	6,6	25	3,9
Governador Valadares	0	0,0	2	2,3	2	1,4	9	5,1	11	6,0	24	3,7
Divinópolis	0	0,0	4	4,5	4	2,9	4	2,3	10	5,5	22	3,4
Manhumirim	0	0,0	0	0,0	7	5,1	7	4,0	5	2,7	19	2,9
Pedra Azul	0	0,0	2	2,3	4	2,9	6	3,4	4	2,2	16	2,5
Unaí	0	0,0	1	1,1	5	3,6	7	4,0	3	1,6	16	2,5
Diamantina	1	1,6	0	0,0	1	0,7	3	1,7	5	2,7	10	1,5
Patos de Minas	0	0,0	1	1,1	1	0,7	1	0,6	4	2,2	7	1,1
Pirapora	1	1,6	1	1,1	1	0,7	1	0,6	2	1,1	6	0,9
Coronel Fabriciano	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	2,7	5	0,8
Januária	1	1,6	2	2,3	1	0,7	1	0,6	0	0,0	5	0,8
Uberlândia	1	1,6	0	0,0	0	0,0	2	1,1	1	0,5	4	0,6
Ponte Nova	0	0,0	1	1,1	0	0,0	0	0,0	1	0,5	2	0,3
Uberaba	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,1	0	0,0	2	0,3
Barbacena	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1	0,2
Juiz de Fora	0	0,0	1	1,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Teófilo Otoni	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1	0,2
Ignorado	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1	0,0
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>	<b>138</b>	<b>100,0</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>	<b>182</b>	<b>100,0</b>	<b>646</b>	<b>100,0</b>



**APÊNDICE F** - Tabela: Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo município de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

Município de solicitação	n	%
Belo Horizonte	498	77,1
Montes Claros	45	7,0
Governador Valadares	16	2,5
Betim	8	1,2
Paracatu	8	1,2
Ipanema	7	1,1
Ribeirão das Neves	6	0,9
Sete Lagoas	6	0,9
Divinópolis	5	0,8
Uberaba	5	0,8
Uberlândia	5	0,8
Patos de Minas	4	0,6
Abaeté	3	0,5
Berilo	3	0,5
Curvelo	3	0,5
Ipatinga	3	0,5
João Pinheiro	3	0,5
Outros	18	2,8
Total	646	100,0

**APÊNDICE G** – Tabela: Frequência de solicitações de tratamento com anfotericina B lipossomal segundo URS de solicitação, Minas Gerais, 2008-2012.

URS solicitante	2008		2009		2010		2011		2012		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Belo Horizonte	58	93,5	80	90,9	115	83,3	137	77,8	126	69,2	516
Montes Claros	3	4,8	4	4,5	10	7,2	13	7,4	16	8,8	46
Governador Valadares	0	0,0	1	1,1	2	1,4	5	2,8	9	4,9	17
Sete Lagoas	0	0,0	0	0,0	2	1,4	2	1,1	8	4,4	12
Unaí	0	0,0	0	0,0	3	2,2	4	2,3	3	1,6	10
Divinópolis	0	0,0	0	0,0	1	0,7	2	1,1	5	2,7	8
Manhumirim	0	0,0	0	0,0	2	1,4	5	2,8	1	0,5	8
Patos de Minas	0	0,0	2	2,3	2	1,4	0	0,0	3	1,6	7
Uberaba	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	2,3	1	0,5	5
Uberlândia	1	1,6	0	0,0	1	0,7	2	1,1	1	0,5	5
Coronel Fabriciano	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	2,2	4
Diamantina	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	3	1,6	4
Ponte Nova	0	0,0	1	1,1	0	0,0	0	0,0	1	0,5	2
Itabira	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,5	1
Pirapora	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	1
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100,0</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>	<b>138</b>	<b>100,0</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>	<b>182</b>	<b>100,0</b>	<b>646</b>

**APÊNDICE H:** Tabela: Variáveis clínicas analisadas segundo ocorrência de coinfeção LV/HIV em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, Minas Gerais, 2008-2012.

Variáveis	Coinfeção LV/HIV			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
<b>Sexo (n=363)</b>				
Feminino (n=91)	18	15,3	73	29,8
Masculino (n=272)	100	84,7	172	70,2
<b>Faixa etária (n=363)</b>				
0-1	0	0,0	35	14,3
1-9	1	0,8	55	22,4
10-19	1	0,8	29	11,8
20-34	30	25,4	63	25,7
35-49	52	44,1	82	33,5
50-64	33	28,0	114	46,5
65-79	1	0,8	66	26,9
>=80	0	0,0	14	5,7
<b>Manifestações clínicas</b>				
Febre (n= 363)	92	78,0	218	89,0
Edema (n=362)	25	21,2	56	23,0
Palidez (n=363)	105	89,0	191	78,0
Esplenomegalia (n=363)	93	78,8	205	83,7
Infecções (n=363)	37	31,4	78	31,8
Fenômenos hemorrágicos (n=363)	34	28,8	77	31,4
Hepatomegalia (n=363)	89	75,4	189	77,1
Icterícia (n=363)	19	16,1	62	25,3
Vômito (n=362)	33	28,0	64	26,2
Diarréia (n=363)	31	26,3	50	20,4
Desnutrição (n=362)	52	44,4	69	28,2
Doença cardíaca (n= 361)	15	12,8	35	14,3
Doença renal (n=361)	43	36,8	70	28,7
Doença hepática (n=78)	10	8,5	27	11,1
<b>Droga inicial utilizada (n=574)</b>				
Antimonial pentavalente	19	16,4	44	18,0
Antimonial + anfo B desoxi	8	6,9	10	4,1
Anfotericina B desoxicolato	38	32,8	77	31,4
Anfotericina B lipossomal	51	44,0	114	46,5
<b>Evolução</b>				
Óbito	18	15,3	47	19,2
Cura	100	84,7	198	80,8

**12. ANEXOS****ANEXO A****FICHA DE SOLICITAÇÃO DE ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL PARA  
PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL**

Número da ficha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Para uso do Ministério da Saúde)

Número da notificação no Sinan: \_\_\_\_\_(Solicitar ao serviço de  
vigilância epidemiológica)

Data da solicitação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**INSTITUIÇÃO SOLICITANTE**

Hospital ou instituição: \_\_\_\_\_

Médico solicitante: \_\_\_\_\_

CRM: \_\_\_\_\_ Telefone: (\_\_\_\_)\_\_\_\_\_ Celular: (\_\_\_\_)\_\_\_\_\_

Responsável pelo recebimento: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_ Telefone: (\_\_\_\_)\_\_\_\_\_ Celular: (\_\_\_\_)\_\_\_\_\_

Endereço para entrega: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino Peso: \_\_\_\_kg

Endereço de procedência: \_\_\_\_\_

Município de residência: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

**DADOS CLÍNICOS ATUAIS** (Descreva brevemente a história clínica do  
paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):**Início dos sinais e sintomas:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---



---



---

**Exame Clínico:**

- |                                    |   |   |
|------------------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> Febre     | <input type="checkbox"/> Esplenomegalia         | <input type="checkbox"/> Hepatomegalia      |
| <input type="checkbox"/> Palidez   | <input type="checkbox"/> Arritmia cardíaca      | <input type="checkbox"/> Desnutrição grave  |
| <input type="checkbox"/> Icterícia | <input type="checkbox"/> Fenômenos hemorrágicos | <input type="checkbox"/> Edema generalizado |
| <input type="checkbox"/> Vômitos   | <input type="checkbox"/> Diarreia               | <input type="checkbox"/> Outros: _____      |

**Doenças associadas:**

- |   |                                       |  |
|---|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Ausente                                | <input type="checkbox"/> Doença renal | <input type="checkbox"/> Doença cardíaca |
| <input type="checkbox"/> Doença hepática                        | <input type="checkbox"/> HIV/aids     |  |
| <input type="checkbox"/> Infecção bacteriana Especificar: _____ |                                       |  |
| Outras: _____   |                                       |  |

**TRATAMENTOS ESPECÍFICOS PARA LV**

- Virgem de tratamento
- Antimoniato de N-metil Glucamina:  
 Dosagem: \_\_\_\_\_ mg/Sb+5/kg/dia    nº de doses: \_\_\_\_\_ nº de esquemas: \_\_\_\_\_
- Desoxicolato de anfotericina B:  
 Dosagem: \_\_\_\_\_ mg/kg/dia    nº de doses: \_\_\_\_\_ nº de esquemas: \_\_\_\_\_
- Anfotericina B lipossomal:  
 Dosagem: \_\_\_\_\_ mg/kg/dia    nº de doses: \_\_\_\_\_ nº de esquemas: \_\_\_\_\_

**EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS**

Hemácias: \_\_\_\_\_ x10<sup>6</sup>    Hematócrito: \_\_\_\_\_ %    Hemoglobina: \_\_\_\_\_ g/dL  
 Plaquetas: \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup>    Leucócitos: \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup>    Eutrófilos: \_\_\_\_\_ mm<sup>3</sup>  
 AST/TGO: \_\_\_\_\_ U/L    ALT/TGP: \_\_\_\_\_ U/L    Bilirrubina total: \_\_\_\_\_ mg/dL  
 Bilirrubina direta: \_\_\_\_\_ mg/dL    Ativ protrombina: \_\_\_\_\_ %    Albumina: \_\_\_\_\_ g/dL  
 Globulina: \_\_\_\_\_ g/dL    Ureia: \_\_\_\_\_ mg/dL    Creatinina: \_\_\_\_\_ mg/dL  
 Outros: \_\_\_\_\_

**EXAME PARASITOLÓGICO:** Aspirado de medula:  Positivo     Negativo

**EXAME SOROLÓGICO:** RIFI (diluição): \_\_\_\_\_ Teste rápido: \_\_\_\_\_ Elisa: \_\_\_\_\_

**OUTROS:** \_\_\_\_\_



**ANEXO B**

**Ficha de Evolução de Pacientes com Leishmaniose  
Visceral Tratados com Anfotericina B Lipossomal**

Número da ficha: \_\_\_\_\_ (para uso do Ministério da Saúde)

Data da solicitação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de ampolas solicitadas: \_\_\_\_\_

**INSTITUIÇÃO SOLICITANTE**

Nome da instituição: \_\_\_\_\_

Nome do solicitante: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**EVOLUÇÃO**

- Melhora       Cura  
 Óbito           Sem relatório de acompanhamento

**MEDICAÇÃO**

Data de recebimento das ampolas de anfotericina lipossomal: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Número de ampolas recebidas: \_\_\_\_\_

Responsável técnico pelo recebimento: \_\_\_\_\_

Data do início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Dose prescrita: \_\_\_\_\_mg/kg/dia

Número total de ampolas utilizadas: \_\_\_\_\_

Número de ampolas em estoque após o tratamento: \_\_\_\_\_

**EFEITOS COLATERAIS OBSERVADOS**

- Febre    Cefaléia    Náusea    Vômitos    Tremores    Calafrios  
 Dor lombar    Outros (incluindo alterações bioquímicas): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Assinatura e carimbo)

## ANEXO C – Ficha de investigação de leishmaniose visceral

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE VISCERAL		Nº		
<b>CASO SUSPEITO:</b> Todo indivíduo proveniente de área com ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia. Todo indivíduo proveniente de área sem ocorrência de transmissão, com febre e esplenomegalia, desde que descartado os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação	2 - Individual				
	2 Agravadoença	LEISHMANIOSE VISCERAL		Código (CID10)	3 Data de Notificação	
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (BGE)			
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	7 Data dos Primeiros Sintomas			
Notificação Individual	8 Nome do Paciente				9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor		
	14 Escolaridade					
	15 Número do Cartão SUS					
	16 Nome da mãe					
Dados de Residência	17 UF	18 Município de Residência	Código (BGE)		19 Distrito	
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida, ...)			Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1		
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	30 País (se residente fora do Brasil)		
	31 Data da Investigação					
	32 Ocupação					
	33 Manifestações Clínicas (sinais e sintomas)					
Dados Clínicos	34 Co-infecção HIV					
	35 Diagnóstico Parasitológico					
Dados Laboratoriais do caso	36 Diagnóstico Imunológico		37 Tipo de Entrada			
	38 Data do início do Tratamento					
Tratamento	39 Droga Inicial Administrada		40 Peso			
	41 Dose Prescrita em mg/kg/dia So <sup>45</sup>		42 Nº Total de Ampolas Prescritas			
	43 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial					





## ANEXO D – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação do Programa de Liberação de Anfotericina Lipossomal para tratamento de leishmaniose visceral do Estado de Minas Gerais.

**Pesquisador:** MARIÂNGELA CARNEIRO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 19622713.2.0000.5149

**Instituição Proponente:** PRO REITORIA DE PESQUISA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 431.692

**Data da Relatório:** 25/10/2013

**Apresentação do Projeto:**

De acordo com o projeto, a Leishmaniose Visceral (LV) é uma antropozoonose crônica e sistêmica, cuja letalidade é crescente no Brasil e o estado de Minas Gerais apresenta essa mesma tendência. A anfotericina B lipossomal representa opção terapêutica importante na redução da letalidade relacionada à doença e com menor potencial de reações adversas, principalmente a nefrotoxicidade, sendo indicada para pacientes com disfunção renal e outros grupos selecionados. Tal formulação é distribuída pelo Ministério da Saúde e tem distribuição crescente no estado de Minas Gerais. O presente projeto propõe um estudo de série de casos confirmados de LV registrados no Sinan, bem como casos confirmados de LV com solicitação de tratamento com anfotericina B lipossomal no período de 2008 a 2012 em Minas Gerais. Para a coleta de dados, será utilizada fonte secundária (fichas de solicitação e evolução dos pacientes e sistemas de informação). Foi estimada a inclusão de 600 casos. Será realizado estudo descritivo e analítico de dados, buscando-se conhecer as características clínicoepidemiológicas do grupo estudado, possíveis determinantes/condicionantes sociais, hábitos de prescrição nos tratamentos analisados e comparar grupos que evoluíram e não evoluíram para óbito, considerando variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, tempo transcorrido, tratamento previamente utilizados.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/N 30065

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: [ceop@prpq.ufmg.br](mailto:ceop@prpq.ufmg.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 431.862

#### Objetivo da Pesquisa:

Segundo o proponente, o objetivo primário é avaliar o programa de liberação da anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose visceral no estado de Minas Gerais no período de 2008 - 2012.

Como objetivos secundários, são propostos:

(1) Quantificar os tratamentos com anfotericina B lipossomal autorizados e dispensados no estado de Minas Gerais; (2) Avaliar o esquema terapêutico utilizado nos tratamentos, considerando as recomendações do Ministério da Saúde; (3) Avaliar as características clínico-epidemiológicas e a evolução clínica dos pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, através dos registros das fichas de solicitação, evolução e ficha de Investigação do SINAN; (4) Comparar a letalidade e a morbimortalidade observada nos grupos que apresentam indicação para tratamento com anfotericina B lipossomal antes e após a descentralização do acesso a este medicamento; (5) Avaliar os fatores associados à letalidade entre os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal comparados às outras opções terapêuticas, considerando grupos que apresentam indicação para tratamento com anfotericina B lipossomal.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o proponente:

**Riscos:**

O presente estudo baseia-se na avaliação de tratamento da LV e os dados serão todos colhidos a partir dos registros existentes nas fichas padronizadas para autorização do tratamento e sistemas de Informação. Nenhum exame será solicitado aos pacientes participantes de trabalho. Para garantir a confidencialidade das informações, nenhuma identificação pessoal será utilizada em qualquer relatório ou publicação resultante do

estudo. A digitação será realizada pelos pesquisadores, por meio de códigos, sendo que nenhum nome aparecerá para o digitador.

**Benefícios:**

A partir da realização deste projeto, poderão ser sugeridas mudanças para melhoria do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral no Estado de Minas Gerais. As informações quanto à adequação da prescrição em relação às recomendações sugeridas pelo Ministério da Saúde, assim como a identificação de condições clínicas que aumentam o risco para óbito poderão contribuir para direcionar as capacitações e programas de educação continuada em Leishmaniose Visceral no sentido de evitar equívocos nas prescrições futuras e atraso nas indicações para tratamento com anfotericina B lipossomal."

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad S/ 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4502

E-mail: [compe@corpq.ufmg.br](mailto:compe@corpq.ufmg.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 421.692

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto foi adequadamente apresentado e fundamentado, explicitando claramente os objetivos e métodos. Apresenta relevância do ponto de vista científico e social, pois permitirá um melhor entendimento sobre o perfil do paciente e as condições de uso da anfotericina B lipossomal no estado de Minas Gerais. Além disso, o projeto tem potencial de contribuições para melhoria do Programa de Controle da Leishmaniose Visceral em Minas Gerais e capacitação de recursos humanos envolvidos na assistência a esses pacientes. Não foram observados desvios éticos nessa proposta de pesquisa.

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

Documentos apresentados: projeto em word contendo os seguintes anexos: ficha de solicitação da anfotericina B lipossomal ao Ministério da Saúde, ficha de evolução do paciente e cópia do registro SIMAN; projeto formatado pela Plataforma Brasil; folha de rosto devidamente assinada pela pesquisadora responsável e pelo diretor do ICB/UFMG; "Ficha de evolução de pacientes com leishmaniose tratados com anfotericina B lipossomal" do Ministério da Saúde; documento de aprovação do projeto emitido pela chefe do Departamento de Parasitologia do ICB/UFMG; carta em word a ser apresentada à Subsecretaria de Vigilância em Saúde/Sub - Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador - SVEAST solicitando ciência sobre a execução do projeto; não foi apresentado TCLE, sendo solicitada a dispensa do mesmo, baseando-se nos seguintes argumentos: "1- A coleta de dados para a pesquisa será feita através de fonte secundária (fichas de solicitação e evolução dos pacientes e sistemas de informação). 2- Não serão divulgados dados individuais na pesquisa, apenas dados agregados, de maneira a se preservar a identidade dos sujeitos da pesquisa. 3- Os resultados deste projeto poderão beneficiar as ações relacionadas ao tratamento da leishmaniose visceral utilizando a anfotericina B lipossomal, na medida em que poderá ser identificada a evolução clínica deste grupo, o esquema terapêutico utilizado, contribuindo, assim, para a utilização racional deste medicamento. 4- Não será feita nenhuma intervenção na população de estudo. 5- A inviabilidade do efetivo rastreamento e localização da população, considerando o desenho proposto para o estudo, o período (2008-2012), local (Estado de Minas Gerais) e possíveis desfechos (óbito/mão óbito)."

#### Recomendações:

Anexada carta de anuência da Subsecretaria de Vigilância em Saúde/Sub - Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador - SVEAST sobre a execução da pesquisa e ajustar o cronograma para coleta de dados posterior a avaliação do comitê de ética.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. S/N 30065  
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-001  
UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
Telefone: (31)3409-4502

E-mail: [coesp@cpq.ufmg.br](mailto:coesp@cpq.ufmg.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 431.662

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

Somos pela aprovação do projeto "Avaliação do Programa de Liberação de Anfotericina Lipossomal para tratamento de leishmaniose visceral do Estado de Minas Gerais." da pesquisadora MARIANGELA CARNEIRO.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 22 de Outubro de 2013

---

Assinador por:

**Maria Teresa Marques Amaral**  
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2006

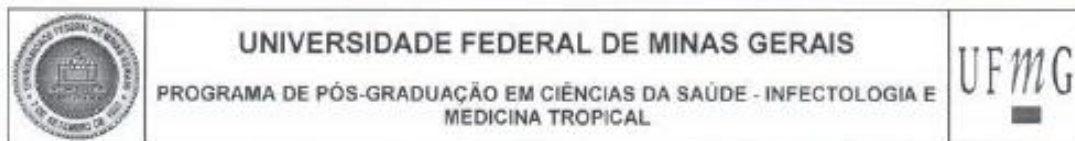
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: [cep@cpq.ufmg.br](mailto:cep@cpq.ufmg.br)

## ANEXO E – Ata da defesa da dissertação



### ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA BRUNA DIAS TOURINHO

Realizou-se, no dia 25 de fevereiro de 2015, às 09:00 horas, Sala 171 - 1º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 278ª defesa de dissertação, intitulada "TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL, MINAS GERAIS, 2008-2012", apresentada por BRUNA DIAS TOURINHO, número de registro 2013653446, graduada no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Mariângela Carneiro - Orientador (UFMG), Profa. Marcela Lencine Ferraz (SES-MG), Prof. Silvio Fernando Guimarães de Carvalho (UNIMONTES) e Profa. Gláucia Fernandes Cota (FHEMIG).


A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2015.

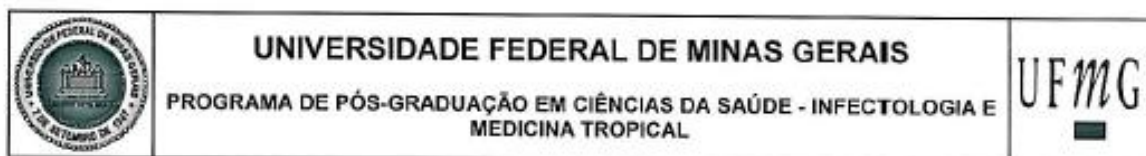
  
 Profa. Mariângela Carneiro

  
 Profa. Marcela Lencine Ferraz

  
 Prof. Silvio Fernando Guimarães de Carvalho

  
 Profa. Gláucia Fernandes Cota

## ANEXO F – Folha de aprovação



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**"TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE VISCERAL COM ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL, MINAS GERAIS, 2008-2012"**


**BRUNA DIAS TOURINHO**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
 Profa. Mariângela Carneiro - Orientador  
 UFMG

  
 Profa. Marcela Lencine Ferraz  
 SES-MG

  
 Prof. Sérgio Fernando Guimarães de Carvalho  
 UNIMONTES

  
 Profa. Gláucia Fernandes Cota  
 FEMIG

Belo Horizonte, 25 de fevereiro de 2015.