

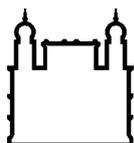
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

FATORES ASSOCIADOS AO COMPROMETIMENTO MUCOSO NA
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: UM ESTUDO DE BASE NACIONAL
COM DADOS DA VIGILÂNCIA DE 2007 A 2017 NO BRASIL

CLARISSE FONSECA MONACHESI

Rio de Janeiro
Outubro de 2020



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

CLARISSE FONSECA MONACHESI

Fatores associados ao comprometimento mucoso na leishmaniose tegumentar: um estudo de base nacional com dados da vigilância de 2007 a 2017 no Brasil

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa

RIO DE JANEIRO

Outubro de 2020

ii

Monachesi, Clarisse Fonseca .

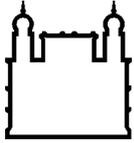
Fatores associados ao comprometimento mucoso na leishmaniose tegumentar: um estudo de base nacional com dados da vigilância de 2007 a 2017 no Brasil / Clarisse Fonseca Monachesi. - Rio de Janeiro, 2020.
73 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2020.

Orientador: Filipe Anibal Carvalho Costa.

Bibliografia: f. 48-53

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Leishmaniose mucosa. 3. Brasil. 4. Epidemiologia. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTORA: CLARISSE FONSECA MONACHESI

**FATORES ASSOCIADOS AO COMPROMETIMENTO MUCOSO NA
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: UM ESTUDO DE BASE NACIONAL
COM DADOS DA VIGILÂNCIA DE 2007 A 2017 NO BRASIL**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa

Aprovada em: 27 / 10 / 2020

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Reginaldo Peçanha Brazil – IOC Fiocruz (Presidente da banca)
Profa. Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel – INI Fiocruz (Membro da banca)
Profa. Dra. Beatriz Fátima Alves de Oliveira – Fiocruz PI (Membro da banca)
Profa. Dra. Maria Regina Reis Amendoeira – IOC Fiocruz (Suplente)
Prof. Dr. Adriano Gomes da Silva – INI Fiocruz (Suplente)

Rio de Janeiro, 27 de outubro de 2020

A Deus e a todos os amigos espirituais, que sempre me auxiliam e guiam
meus caminhos.

Aos meus pais Manoel e Terezinha, por todo amor e suporte em minha
educação, que tornou possível a realização deste Mestrado.

Ao meu irmão Andrey e à minha irmã Priscilla, que sempre acreditaram na
minha capacidade e foram fundamentais nos momentos mais difíceis dessa jornada.

Aos meus amigos, por todo apoio.

A todos que sofrem com a leishmaniose
e a todos que pesquisam e trabalham
para vencer essa doença.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Filipe Anibal Carvalho Costa, pela orientação, pelos ensinamentos e por todo apoio na elaboração deste trabalho. Obrigada pelo incentivo sempre.

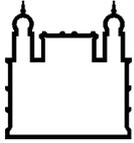
Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Pereira Horta, pela disponibilidade em me auxiliar e pelos ensinamentos sobre a elaboração de mapas e a utilização do programa "R".

À coordenadora Profa. Dra. Martha Cecilia Suárez Mutis e todos os professores da pós-graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, por todo conhecimento transmitido.

Ao Ministério da Saúde, que disponibilizou dados de leishmaniose, fundamentais para tornar este estudo mais completo.

Aos amigos do Hospital Federal dos Servidores do Estado, da Fiocruz e do Instituto Estadual de Doenças do Tórax Ary Parreiras, por todo conhecimento adquirido no caminho até o Mestrado e pela torcida sempre.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

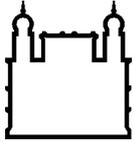
FATORES ASSOCIADOS AO COMPROMETIMENTO MUCOSO NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: UM ESTUDO DE BASE NACIONAL COM DADOS DA VIGILÂNCIA DE 2007 A 2017 NO BRASIL

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Clarisse Fonseca Monachesi

Introdução. Leishmanioses cutânea e mucosa (LC/LM) são endêmicas no Brasil. Avaliamos os fatores associados ao comprometimento mucoso na leishmaniose tegumentar no período de 2007 a 2017. **Métodos.** Foram realizadas comparações entre LC (n= 218.773) e LM (n= 13.911), descrição da distribuição espaço-temporal das formas e análises ecológicas. **Resultados.** A LM foi associada à idade avançada, sexo masculino, áreas urbanas, coinfeção pelo HIV e casos importados. No exame parasitológico direto, uma proporção maior de resultados positivos foi observada nos pacientes com LC quando comparados aos casos de LM; na intradermorreação de Montenegro o resultado positivo foi mais frequente na LM. Uma proporção maior de casos de LM foi tratada com anfotericina B. A taxa de letalidade foi maior na LM. A região Norte apresentou o maior número absoluto e taxas de incidência de LC e LM; nas regiões Sudeste e Sul, a proporção de LM foi maior. A taxa de incidência de LM apresentou correlação negativa com o índice de desenvolvimento humano municipal, renda per capita e expectativa de vida ao nascer e, correlação positiva com proporção de pobres, proporção de extremamente pobres, proporção de crianças pobres, proporção de crianças extremamente pobres e mortalidade infantil. **Conclusão.** O controle da leishmaniose deve incluir intervenções para reduzir a proporção de casos de LM, sendo o conhecimento de seus determinantes um ponto de partida.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

FACTORS ASSOCIATED WITH MUCOSAL INVOLVEMENT IN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS: A NATION-BASED STUDY WITH SURVEILLANCE DATA FROM 2007-2017 IN BRAZIL

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN MEDICINA TROPICAL

Clarisse Fonseca Monachesi

Background. Cutaneous and mucosal leishmaniasis (CL/ML) are endemic in Brazil. We assessed factors associated with mucosal involvement in leishmaniasis from 2007-2017. **Methods.** Comparison of CL (n=218,773) and ML (n=13,911), description of spatiotemporal distribution of the forms and ecological analyses were performed. **Results.** ML was associated with advanced age, male gender, urban areas, HIV co-infection, and imported cases. A greater proportion of positive results in direct parasitological examinations was observed in patients with CL when compared to ML cases; the leishmanin skin test was more often positive in ML. A higher proportion of cases of ML were treated with amphotericin B. The case-fatality rate was higher in ML. The North region presents the higher absolute number and incidence rates of CL and ML; in the Southeast and South regions the proportion of ML was higher. ML incidence rates presented a negative correlation with human development index, per capita income and live expectancy at birth and positive correlation with proportion of poor, proportion of extremely poor, proportion of poor children, proportion of extremely poor children and infant mortality. **Conclusion** Leishmaniasis control must include interventions to reduce the proportion of ML cases, the knowledge of its determinants being a starting point.

ÍNDICE

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Leishmaniose tegumentar no mundo.....	1
1.2 Leishmaniose tegumentar nas Américas.....	2
1.3 Agentes etiológicos, vetor, reservatórios, ciclo de transmissão.....	3
1.4 Leishmaniose cutânea.....	5
1.5 Leishmaniose mucosa.....	6
1.6 Resposta imune.....	8
1.7 Coinfecção leishmaniose e HIV/AIDS.....	10
1.8 Diagnóstico.....	11
1.9 Tratamento.....	11
1.10 Justificativa.....	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos.....	14
3 MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1 Descrição da área de estudo.....	15
3.2 Obtenção de dados da leishmaniose tegumentar no Brasil.....	16
3.3 Desenho dos estudos e estratégias de análise.....	16
3.4 Aspectos éticos e legais.....	18
4 RESULTADOS	19
4.1 Associações entre as formas clínicas (leishmaniose mucosa e leishmaniose cutânea) e as variáveis sociodemográficas.....	19
4.2 Comparação entre os casos de leishmaniose mucosa e leishmaniose cutânea quanto aos dados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de tratamento.....	22
4.3 Distribuição espaço-temporal.....	25
4.3.1 Distribuição espaço-temporal regional.....	25
4.3.2 Distribuição espaço-temporal estadual.....	28

4.3.3	Distribuição espaço-temporal municipal	32
4.4	Correlações ecológicas em base municipal	37
5	DISCUSSÃO	39
6	CONCLUSÕES	46
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
8	ANEXOS	54
A.	Parecer Comitê de Ética em Pesquisa.....	54
B.	Ficha de notificação/investigação de leishmaniose tegumentar americana.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Casos novos de leishmaniose tegumentar no mundo em 2018	1
Figura 2 - Ciclo de transmissão da <i>Leishmania</i>	4
Figura 3 - Leishmaniose cutânea	5
Figura 4 - Leishmaniose mucosa	7
Figura 5 - Resposta imunológica na leishmaniose	10
Figura 6 - Mapa do Brasil por regiões	15
Figura 7 - Gráficos das taxas de incidência de leishmaniose tegumentar americana (a), de leishmaniose cutânea (b) e de leishmaniose mucosa (c), por 100 mil habitantes, distribuídas pelas regiões de residência, no período de 2007 a 2017, Brasil	26
Figura 8 - Gráfico do número absoluto de casos de leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa e da proporção de leishmaniose mucosa por regiões de residência no período de 2007 a 2017, Brasil.....	27
Figura 9 - Mapa da incidência média de leishmaniose tegumentar americana, por 100 mil habitantes, no período de 2007 a 2017, por quartil, nas Unidades Federativas do Brasil	28
Figura 10 - Mapas de incidência média de leishmaniose mucosa (a) e de proporção de casos de leishmaniose mucosa em relação aos casos de leishmaniose tegumentar americana (b) no período de 2007 a 2017, por quartil, nas Unidades Federativas do Brasil	29
Figura 11 - Gráficos de incidência média de leishmaniose mucosa (a) e de taxa de comprometimento mucoso (b) por Unidades Federativas do Brasil, no período de 2007 a 2017	30
Figura 12 - Mapa de proporções de leishmaniose cutânea e de leishmaniose mucosa segundo número total de casos de leishmaniose tegumentar americana de 2007 a 2017, por Unidades Federativas, Brasil	31
Figura 13 - Mapa do somatório do número de casos de leishmaniose tegumentar americana de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil	32

Figura 14 - Mapa do somatório do número de casos de leishmaniose mucosa de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil	33
Figura 15 - Mapa da incidência média de leishmaniose tegumentar americana, por 100 mil habitantes, no período de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil.....	34
Figura 16 - Mapa da incidência média de leishmaniose mucosa, por 100 mil habitantes, no período de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil	35
Figura 17 - Mapa da proporção de leishmaniose mucosa em relação aos casos de leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência e razão de prevalência de variáveis sociais com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	20
Tabela 2 - Frequência e razão de prevalência de variáveis demográficas com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	21
Tabela 3 - Frequência e razão de prevalência de coinfeção com HIV com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	21
Tabela 4 - Frequência e razão de prevalência de diagnósticos laboratoriais com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	22
Tabela 5 - Frequência e razão de prevalência de variáveis epidemiológicas com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	23
Tabela 6 - Frequência e razão de prevalência do tratamento administrado com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	23
Tabela 7 - Frequência e razão de prevalência da evolução do caso com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil.....	24
Tabela 8 - Incidência média (por 100 mil habitantes) e razão de taxas de incidência de leishmaniose tegumentar americana, leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa por regiões de residência no período de 2007 a 2017, Brasil	26
Tabela 9 - Correlações ecológicas entre indicadores de leishmaniose tegumentar americana e de leishmaniose mucosa e variáveis sociodemográficas e econômicas do censo de 2010 de municípios brasileiros	38

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DataSUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTH	Reações de Hipersensibilidade Tardia
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IL	Interleucina
IRR	Razão de Taxas de Incidência
LC	Leishmaniose Cutânea
LM	Leishmaniose Mucosa
LRV	<i>Leishmania</i> RNA Vírus
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RHO	Coeficiente de Correlação de Spearman
RP	Razão de prevalência
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
UF	Unidades Federativas

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leishmaniose tegumentar no mundo

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa que está incluída na lista de doenças tropicais negligenciadas da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, c2020). Apresenta distribuição global, presente em 85 países e quatro continentes, Américas, África, Ásia e Europa (Figura 1). A LT é tida como um problema de saúde pública mundial, que envolve custos humanos e econômicos. Considerada pela OMS uma das seis endemias prioritárias no mundo, apresenta de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos anualmente (BEZERRA et al., 2018; BRASIL, 2017).

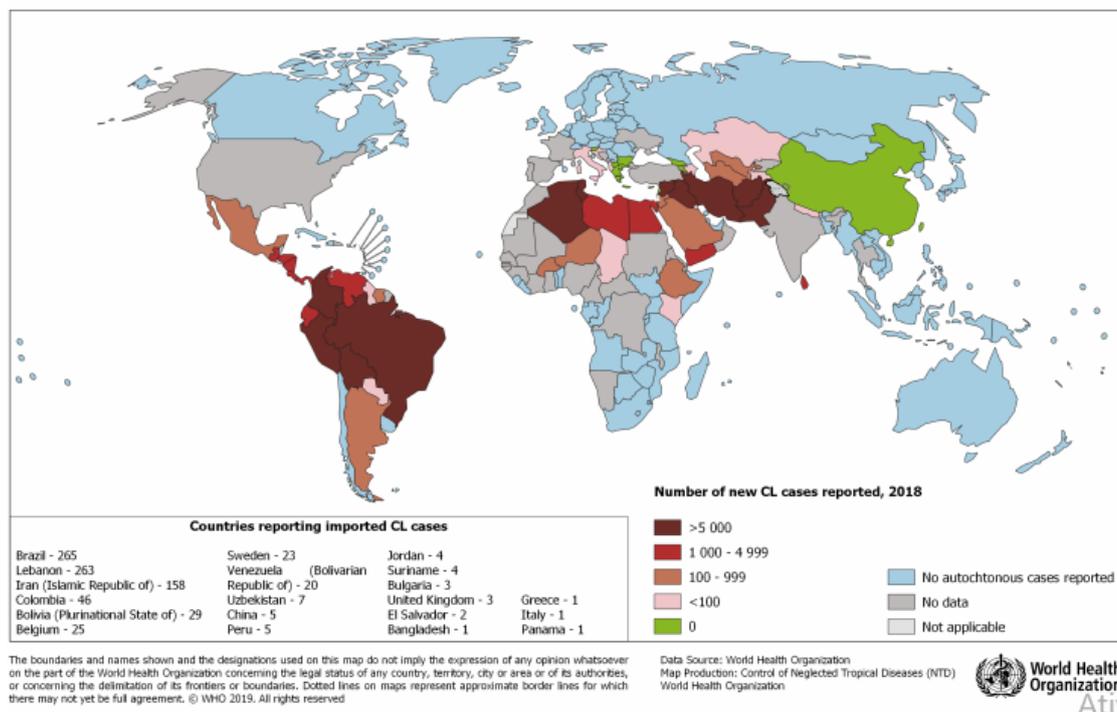


Figura 1 - Casos novos de leishmaniose tegumentar no mundo em 2018

Fonte: WHO, 2018

Classicamente, a LT manifesta-se sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (ou mucocutânea) (LM) (BRASIL, 2017; BRASIL, 2019).

Aproximadamente 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central. Estima-se que, em todo o mundo, ocorram entre 600.000 a 1 milhão de casos novos anualmente. Em 2018, 10 países foram responsáveis por mais de 85% dos casos novos: Afeganistão, Argélia, Bolívia,

Brasil, Colômbia, República Islâmica do Irã, Iraque, Paquistão, República Árabe da Síria e Tunísia (WHO, 2020).

Em relação à LM mais de 90% dos casos ocorrem na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru (WHO, 2020).

1.2 Leishmaniose tegumentar nas Américas

No Continente Americano, a LT apresenta elevada incidência e ampla distribuição geográfica, com registro de casos desde o extremo Sul dos Estados Unidos até o Norte da Argentina, com exceção do Chile e do Uruguai (BRASIL, 2017). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), no período de 2001 a 2018 houve um total de 989.096 casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) em 17 dos 18 países endêmicos das Américas, apenas dados da Guiana Francesa não foram contabilizados, pois o país reporta seus dados diretamente à França. A média anual foi de 54.950 casos. Observou-se neste período uma tendência decrescente do número de casos de LTA nas Américas. Em 2018 foram reportados 46.041 casos novos e a taxa de incidência foi de 18,91 casos por 100 mil habitantes, valor 15% menor em comparação com o ano anterior, 22,51 casos por 100 mil habitantes (OPAS, 2019).

No Brasil, a LTA é doença de notificação compulsória nacional, e há registro de casos em todas as 27 Unidades Federativas (UF) (BRASIL, 2017). No país, o cenário epidemiológico desta doença relaciona-se a movimentos socioambientais que geram retração ou expansão espacial com o passar dos anos. Diversos fatores estão relacionados a essa flutuação, como migração de indivíduos originários de áreas endêmicas, condições sociais e econômicas. O conhecimento amplo e intersetorial colabora para estratégias de controle flexíveis e adequadas para cada local de infecção (BRASIL, 2017; TEMPONI et al., 2018).

Inicialmente no Brasil, a LTA era considerada caracteristicamente uma zoonose de animais silvestres, concentrada em áreas florestais de determinados estados, sendo o ser humano acometido apenas ocasionalmente, quando em contato com esses locais. No entanto, análises epidemiológicas sugerem que, a partir da década de 1980, com a expansão das atividades agropecuárias, com o desflorestamento e com novos assentamentos, dentre outras intervenções, este padrão de transmissão foi alterado, resultando em um aumento no número de casos humanos e surtos frequentes. A LTA passou a ser difundida por mais áreas como

zonas rurais, praticamente desmatadas, e regiões periurbanas (BRASIL, 2017; ELKHOURY; GOMES, 2008; TEMPONI et al., 2018).

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS), a LTA afeta principalmente pessoas do sexo masculino com idade acima de 10 anos (BRASIL, 2017). Sobretudo são homens em idade produtiva com atividades relacionadas ao desmatamento, como extração, construções, agricultura, dentre outras, podendo ser considerada uma doença ocupacional, gerando consequências sociais e econômicas (TEMPONI et al., 2018). Dados apresentados pela OPAS mostram essa mesma predominância de sexo e de idade no conjunto dos países endêmicos das Américas (OPAS, 2019).

Na América, aproximadamente 4% dos casos de LT são LM (CARVALHO; LLANOS-CUENTAS; ROMERO, 2018). No Brasil este valor varia de 3 a 6% dos casos notificados para LT. Entretanto, há municípios endêmicos em que essa proporção é maior que 25% (BRASIL, 2017).

1.3 Agentes etiológicos, vetor, reservatórios, ciclo de transmissão

A LTA é uma doença complexa, há uma variedade de agentes etiológicos, vetores, reservatórios, ciclos de transmissão e manifestações clínicas (BRASIL, 2017; CASTRO et al., 2018).

Os agentes etiológicos da LTA são espécies de protozoários, intracelulares obrigatórios, da ordem Kinetoplastidae, da família Trypanosomatidae e do gênero *Leishmania* (BRASIL, 2017).

Nas Américas, foram reconhecidas 12 espécies de *Leishmania* causadoras de LTA em humanos. Dessas, sete foram identificadas no Brasil, *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, *Leishmania (Viannia) lindenbergi*, *Leishmania (Viannia) shawi*, e as três principais *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (BRASIL, 2017; BRASIL, 2019).

A transmissão da *Leishmania* ocorre por meio da picada de vetores infectados. Os vetores são flebotomíneos, da ordem Díptera, da família Psychodidae, da subfamília Phlebotominae e do gênero *Lutzomyia*. No Brasil, as principais espécies transmissoras de LTA são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lutzomyia whitmani*, *Lutzomyia umbratilis*, *Lutzomyia intermedia*, *Lutzomyia wellcomei* e

Lutzomyia migonei. Esses vetores podem ser popularmente conhecidos como birigui, mosquito palha e tatuquira (BRASIL, 2017; BRASIL, 2019).

Os reservatórios de LTA são animais que mantem a circulação de *Leishmania* na natureza, como animais silvestres (roedores, marsupiais, edentados, quirópteros e canídeos silvestres) e sinantrópicos (roedores). Animais domésticos (canídeos, felídeos e equídeos) são tidos como hospedeiros acidentais, uma vez que não há evidências de que atuem como reservatórios (BRASIL, 2017; BRASIL, 2019).

No ciclo de transmissão da *Leishmania* (Figura 2), o flebotomíneo fêmea infectado, ao se alimentar do sangue do hospedeiro vertebrado, transmite formas promastigotas de *Leishmania*. Essas formas flageladas são fagocitadas por macrófagos e outros tipos de células fagocíticas do hospedeiro. Nos tecidos do hospedeiro, os promastigotas se transformam em amastigotas, os quais se multiplicam por divisão simples, provocam lise celular e ao serem liberados no meio extracelular infectam novas células fagocíticas. Quando este hospedeiro é novamente picado por flebotomíneos, eles ingerem o sangue infectado e adquirem formas amastigotas do protozoário. Essas se transformam em promastigotas no tubo digestivo dos vetores, podendo ser transmitidas para hospedeiros saudáveis, repetindo o ciclo (BRASIL, 2017; CDC, 2017).

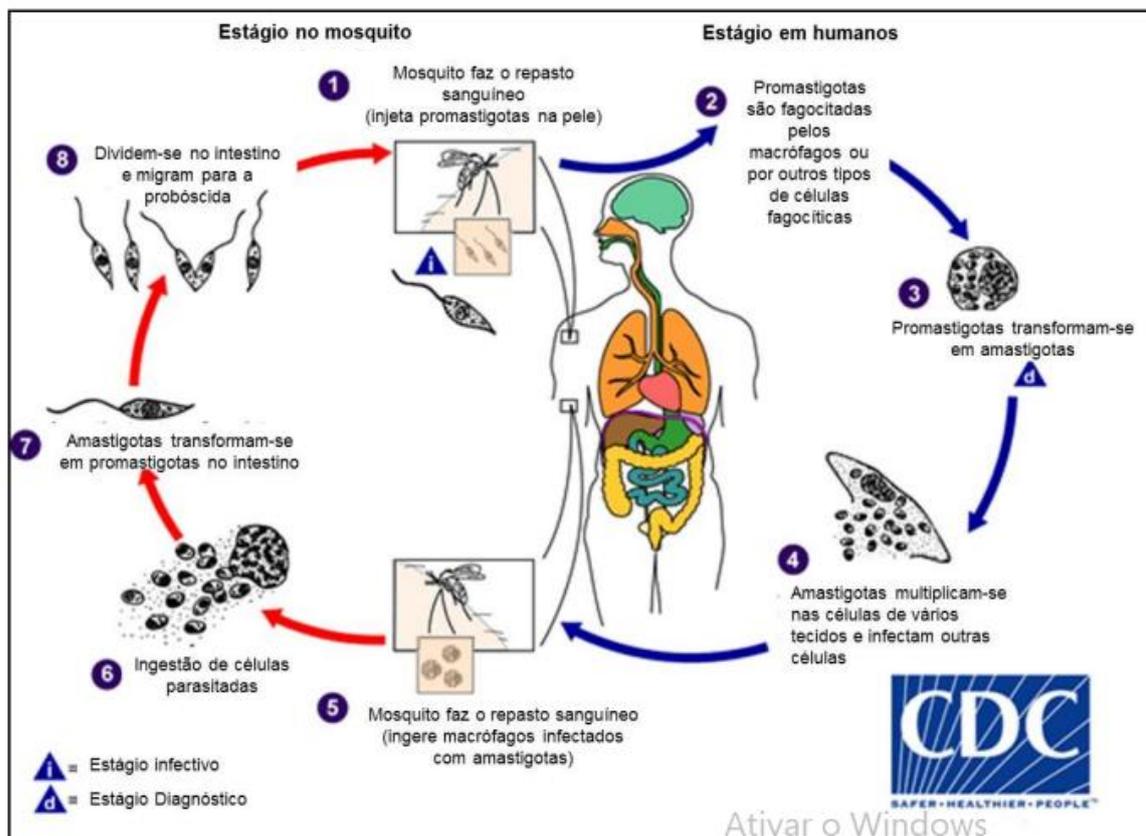


Figura 2 - Ciclo de transmissão da *Leishmania*

Fonte: CDC, 2017 (adaptado traduzido para o português)

1.4 Leishmaniose Cutânea

As manifestações clínicas da LTA são resultado da interação de fatores do parasito, como tropismo da espécie, capacidade infectiva, de fatores dos vetores, como a composição de sua saliva, e de fatores do hospedeiro, como resposta imunológica e susceptibilidade genética (BRASIL, 2017; JUIZ; LUCIAÑEZ, 2016).

A LC é a forma clínica mais frequente da LTA. O período de incubação geralmente varia entre duas semanas e dois meses. Inicialmente surge uma mácula, que evolui para pápula e posteriormente para úlcera. A lesão cutânea típica costuma ser indolor, apresentar formato arredondado ou ovalado, base eritematosa, infiltrada e de consistência firme, bordas bem delimitadas e elevadas com fundo avermelhado e granulações grosseiras (Figura 3). Geralmente está localizada em áreas expostas da pele, podendo haver também linfadenomegalia satélite (BRASIL, 2017; WHO, 2020).



Figura 3 - Leishmaniose cutânea

Fonte: BRASIL, 2017

A LC pode apresentar diferentes manifestações clínicas, podendo ser classificada em localizada, disseminada e difusa (BRASIL, 2017).

Na forma cutânea localizada, a lesão tem aspecto de úlcera e pode ser única ou múltipla, com até 20 lesões em uma mesma parte do corpo. Apresenta tendência à cicatrização seja por cura espontânea ou boa resposta ao tratamento (BRASIL, 2017).

A forma cutânea disseminada acomete até 2% dos casos. Apresenta-se inicialmente semelhante à forma cutânea localizada, após alguns dias, o parasito se

dissemina via hemática ou linfática e desenvolve lesões em locais distantes da picada do vetor. As lesões são múltiplas, podendo chegar a centenas, com aspecto papular e acneiforme, acometem várias partes do corpo, principalmente face e tronco. O comprometimento mucoso concomitante pode estar presente em até 30% dos casos, Além disso, podem ocorrer manifestações sistêmicas (BRASIL, 2017).

A forma cutânea difusa é rara e grave. No Brasil, é causada exclusivamente pela *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Inicia-se com lesão única, com má resposta ao tratamento e evolui lentamente formando placas e múltiplas nodulações não ulceradas por grande parte do corpo (BRASIL, 2017).

1.5 Leishmaniose mucosa

Apesar de geralmente representar cerca de 5% dos casos de LTA, a LM é uma doença importante, devido a sua gravidade e característica destruidora (CARVALHO; LLANOS-CUENTAS; ROMERO, 2018; CINCURÁ et al., 2017). No Brasil, a principal espécie causadora de LM é *L. (V.) braziliensis*, porém as espécies *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (V.) panamensis* também podem causar comprometimento mucoso (AMATO et al., 2007; BARRAL et al., 1991; BRASIL, 2017; SILVEIRA; LAINSON; CORBETT, 2004).

A LM é classificada em cinco tipos clínicos. A apresentação mucosa tardia é a forma clássica de LM, secundária à lesão cutânea. Frequentemente indivíduos com LM apresentam cicatriz de LC, além de relatos de passado de LC de evolução crônica e curada espontaneamente ou sem tratamento adequado (BRASIL, 2017; STRAZZULLA et al., 2013). Já a forma mucosa sem lesão cutânea prévia está provavelmente associada a infecções assintomáticas ou a lesões cutâneas pequenas, não ulceradas, de rápida evolução, que não deixam cicatrizes. Outra forma é a mucosa concomitante, em que lesões mucosa e cutânea ocorrem ao mesmo tempo, mas em locais distantes. Esta clínica é incomum e pode estar associada à imunodeficiência. Já na forma mucosa contígua, ocorre propagação direta da lesão cutânea para a mucosa das vias aerodigestivas. E, a forma mucosa primária ocorre quando o vetor transmite o parasito diretamente na mucosa ou semimucosa (BRASIL, 2017).

A LM, assim com a LC, ocorre com mais frequência no sexo masculino. Em relação à faixa etária, a LM geralmente acomete indivíduos com idades mais avançadas do que os acometidos por LC. Isso pode ser devido à característica

secundária da forma mucosa, que pode se desenvolver anos após a lesão cutânea. (BRASIL, 2017). Evidências indicam que do total de casos de LC que evoluem para LM, 90% ocorre em um período de 10 anos, sendo que em 50% destes acontecem nos dois primeiros anos após as lesões cutâneas cicatrizarem. Indivíduos com lesões cutâneas há mais de um ano, múltiplas, extensas, acima da cintura, em que não foi administrado tratamento adequado apresentam maior risco de desenvolverem lesões mucosas (BRASIL, 2017; SOLOMON et al., 2019; STRAZZULLA et al., 2013).

Inicialmente há pouca sintomatologia, sendo a lesão geralmente indolor e acometendo principalmente a mucosa nasal. Outras áreas em que podem ocorrer lesões são orofaringe, palato, lábios, língua, laringe e, menos frequentemente, traqueia, árvore respiratória superior, conjuntivas oculares e mucosas de órgãos genitais e ânus (BRASIL, 2017; CINCURÁ et al., 2017).

Na mucosa nasal a LM pode causar perfuração ou até destruição do septo cartilaginoso (Figura 4) e, na boca, perfuração do palato mole (BRASIL, 2017, STRAZZULLA et al., 2013, WHO, 2020). Lesões crônicas e avançadas podem gerar mutilações, deformidades e desfiguração facial, conseqüentemente acarretar prejuízos econômicos e importante estigmatização, podendo provocar danos psicológicos e sociais ao indivíduo (BRASIL, 2017; CARVALHO; LLANOS-CUENTAS; ROMERO, 2018; CINCURÁ et al., 2017). Além disso, as lesões mucosas são potencialmente mortais, podendo em alguns casos causar obstrução de vias aéreas, evoluindo para asfixia e morte (CARVALHO; LLANOS-CUENTAS; ROMERO, 2018; CINCURÁ et al., 2017; STRAZZULLA et al., 2013; VELOZO et al., 2006).



Figura 4 - Leishmaniose mucosa

Fonte: BRASIL, 2006

Em razão dos achados clínicos inespecíficos, a LM apresenta diversos diagnósticos diferenciais, como paracoccidiodomicose, hanseníase, carcinomas epidermoide e basocelular (BRASIL, 2017; STRAZZULLA et al., 2013). Com isso, o conhecimento epidemiológico da LM mostra-se importante na investigação do diagnóstico.

Os fatores associados ao comprometimento mucoso na LTA não estão bem definidos, possivelmente há o envolvimento de uma rede multicausal de determinantes. Fatores relacionados ao parasito incluem a possibilidade de cepas geneticamente adaptadas ao epitélio da mucosa das vias aéreas superiores (DUTRA et al., 2011) e a presença do *Leishmania* RNA vírus (LRV), que poderiam direcionar a patogênese da doença para a destruição da mucosa (CANTANHÊDE et al., 2015). Em relação aos fatores relacionados aos vetores, tem sido proposto que substâncias com potencial papel regulador imune na saliva dos flebotomíneos poderiam também influenciar os resultados clínicos da LTA (OLIVEIRA; BRODSKY, 2012). Quanto ao hospedeiro, a resposta imune é considerada crucial para o desenvolvimento da LM.

1.6 Resposta imune

A resposta imune é um dos fatores que influencia a evolução das formas clínicas. Dependendo da resposta imune, a forma cutânea pode evoluir para cura espontânea ou progredir para os extremos de maior gravidade, polo anérgico-multiparasitário ou polo hiperérgico-pauciparasitário (BRASIL, 2017).

O controle da infecção ocorre por meio da resposta imune mediada por células, sendo o macrófago a principal célula na eliminação das amastigotas. As células T helper CD4+, divididas em T helper 1 (Th1) e T helper 2 (Th2), são responsáveis por respostas adaptativas adequadas a cada patógeno. A resposta tipo Th1 atua contra patógenos intracelulares, por meio de linfócitos CD4 e CD8, interleucina IL-12, interferon-gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), linfotóxina e algumas quimiocinas produzidas por macrófagos. A resposta tipo Th2 atua contra patógenos extracelulares, em processos alérgicos e produzem as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-10 (BRASIL, 2017).

Na leishmaniose, para o adequado controle da infecção é necessária resposta celular bem modulada, com predominância de Th1, ativação de macrófagos, combate aos parasitos, controle da inflamação e cicatrização. Isso pode ser

observado na LC e na forma cutânea disseminada com tendência à cura espontânea e boa resposta ao tratamento (BRASIL, 2017).

A forma cutânea difusa caracteriza-se pela resposta imune estar no polo anérgico-multiparasitário, no qual a resposta celular específica para antígenos de *Leishmania* é ausente ou deficiente, e com isso, há proliferação de parasitos e distribuição da infecção pela superfície corporal. Nessa forma há predomínio da resposta Th2, com pouca produção de IFN- γ e grande quantidade de IL-10. O resultado ao tratamento é ruim, havendo muitos casos de recidivas (BRASIL, 2017).

O polo hiperérgico-pauciparasitário está presente na resposta imune da forma mucosa, em que há exagero da resposta tipo Th1 e produção relativamente baixa de IL-10, que atua na modulação da resposta (Figura 5). Essa resposta celular aumentada resulta em escassez de parasitos e destruição de tecidos que tenham partículas antigênicas de *Leishmania*. A LM apresenta difícil resposta ao tratamento, necessitando de doses maiores de medicamentos. As recidivas são mais frequentes do que na forma cutânea (BRASIL, 2017).

Paradoxalmente, pacientes imunocomprometidos, apesar de apresentarem uma resposta imune deficiente, apresentam uma maior tendência de evoluir com comprometimento mucoso (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

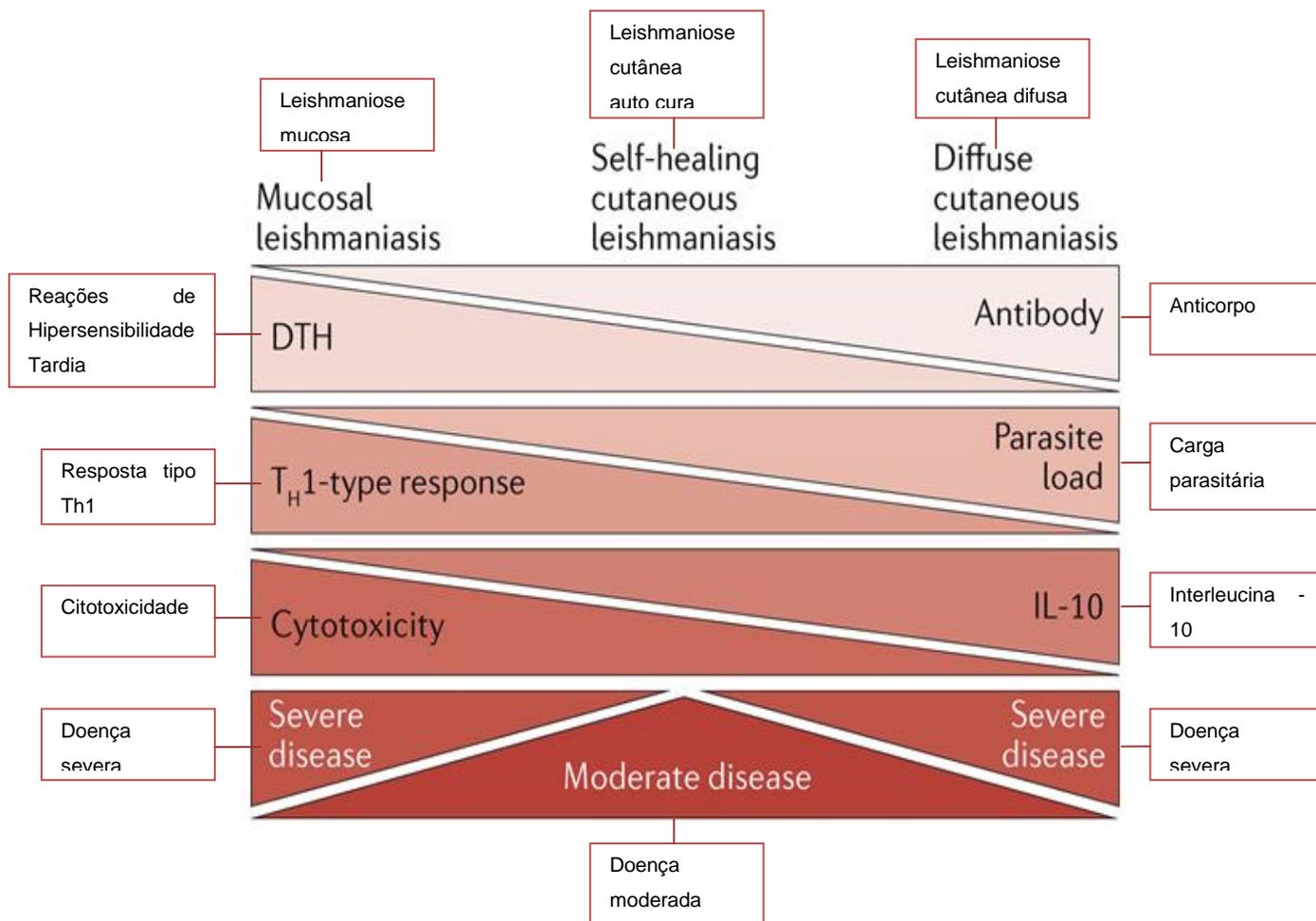


Figura 5 - Resposta imunológica na leishmaniose

Fonte: SCOTT; NOVAIS, 2016 (adaptado traduzido para o português)

1.7 Coinfecção leishmaniose e HIV/AIDS

Nas Américas, a proporção de coinfectados LTA e HIV tem aumentado nos últimos anos, o que segundo a OPAS poderia configurar uma melhora na vigilância e na atenção à saúde. Em 2018, dos sete países que reportaram casos de coinfecção, o Brasil foi o que registrou maior número (OPAS, 2019).

Na coinfecção LTA e HIV, uma doença pode interferir na progressão da outra. Não há uma apresentação clínica típica (BRASIL, 2017; BRASIL, 2019).

O Ministério da Saúde recomenda que sejam oferecidos exames de HIV para todos os pacientes com LTA. Além disso, pacientes já diagnosticados com HIV ou AIDS, que tenham sido expostos à área de transmissão de LTA e que apresentem lesão cutânea ou mucosa há mais de duas semanas, devem ser investigados. Isso

porque pacientes coinfectados necessitam de maior monitoramento quanto à terapêutica, aos efeitos adversos e às recidivas (BRASIL, 2017; BRASIL, 2019).

1.8 Diagnóstico

Segundo o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar o exame parasitológico direto é a primeira escolha, devido ao menor custo, facilidade de execução e rapidez. Porém, quanto maior o tempo de evolução da lesão cutânea, menor a chance de encontrar o parasito, sendo raro após um ano. O exame é realizado por escarificação da lesão ou biópsia com impressão do fragmento cutâneo em lâmina por aposição ou punção aspirativa. A leitura de várias lâminas e a repetição deste exame pode aumentar a sensibilidade desta técnica (BRASIL, 2017).

A intradermorreação de Montenegro (IDRM) baseia-se na resposta de hipersensibilidade celular retardada. Assim, nas primeiras 4 a 6 semanas após a lesão cutânea, o resultado pode ser negativo. Após este período, mais de 90% dos pacientes apresenta resultado positivo (BRASIL, 2017).

A LTA apresenta como resultado histopatológico típico uma dermatite granulomatosa difusa ulcerada, sendo o diagnóstico de certeza dado com a visualização de formas amastigotas de *Leishmania sp* intra ou extracelulares (BRASIL, 2017).

A LM, devido à resposta imune hiperérgica-pauciparasitária, caracteriza-se por apresentar IDRM fortemente positiva, com áreas de endureção cutânea maiores do que as apresentadas na LC e dificuldade de visualização dos parasitos nos exames parasitológico direto e histopatológico (BRASIL, 2017).

1.9 Tratamento

Em 2017, o MS publicou o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar com protocolos baseados na atualização do guia da OPAS, em estudos e experiências clínicas de especialistas do Brasil e considerando as diferenças regionais das espécies circulantes de *Leishmania* e a disponibilidade e resposta aos medicamentos. O tratamento é realizado de acordo com a forma clínica apresentada pelo paciente, sendo iniciado após confirmação do diagnóstico por critérios clínico

laboratoriais ou, na impossibilidade deste, por critérios clínico epidemiológicos (BRASIL, 2017).

Na maioria dos casos de LC e de LM, o fármaco de primeira escolha para o tratamento é o antimonial pentavalente, sendo no Brasil utilizado o antimoniato de meglumina. Nos casos de LM, o antimoniato de meglumina pode ser associado à pentoxifilina nos pacientes maiores de 12 anos. Em casos de pacientes com idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos e gestantes está indicado como primeira escolha a anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2017).

Nos casos com comprometimento mucoso, é necessário o uso de medicamentos em doses maiores e as recidivas são mais frequentes do que nos casos de LC. Além disso, a forma mucosa é mais passível de complicações, especialmente infecciosas (BRASIL, 2017).

O tratamento dos pacientes com LM deve ocorrer preferencialmente nos centros de referência com avaliação otorrinolaringológica. Em casos de lesões de laringe e faringe, devido ao risco de edema e insuficiência respiratória aguda nas primeiras doses do tratamento, é aconselhável a internação em hospital com condições para realizar traqueostomia de urgência (BRASIL, 2017).

A definição de cura da forma mucosa pelo Manual do MS é a regressão de todos os sinais, com comprovação em exame otorrinolaringológico, até seis meses após o término do tratamento (BRASIL, 2017).

Para pacientes com coinfeção *Leishmania* – HIV, o fármaco de primeira escolha é o desoxicolato de anfotericina B e o acompanhamento deve ser realizado em serviço especializado (BRASIL, 2017).

1.10 Justificativa

A LTA é uma doença em transição, com distribuição espacial diversificada e dinâmica no território brasileiro. Tem apresentado expansão associada ao avanço das fronteiras agropecuárias e ao desmatamento, com altas taxas de incidência na região Amazônica. A LM é uma manifestação clínica grave da LTA, que ocasiona lesões com destruição de tecidos do nariz e da boca prejudicando todos os aspectos da vida. O comprometimento mucoso pode estar associado a características do parasito, do vetor, da resposta imune do hospedeiro, do ambiente, da assistência à saúde, dentre outros.

É importante ressaltar que a literatura científica voltada especificamente para o comprometimento mucoso da LTA é escassa, principalmente em relação ao conhecimento epidemiológico e de fatores sociodemográficos e econômicos associados à doença. Mesmo nas informações sobre LTA publicadas pelo Ministério da Saúde no Portal SINAN, não há distinção entre as formas clínicas.

Considerando a complexidade da doença e a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces, este estudo mostra-se importante ao expor o perfil dos pacientes que apresentam maior associação com o comprometimento mucoso. Além disso, expõe a situação epidemiológica, em níveis municipais, estaduais e regionais, e os fatores sociodemográficos e econômicos relacionados a esta forma grave da LTA. Com uma melhor compreensão da doença e ações de controle e prevenção, por meio de uma abordagem eficiente e precoce da atenção primária, pode-se evitar que a lesão inicial possa evoluir e desencadear no comprometimento mucoso. Além disso, deve-se também facilitar ao acesso aos atendimentos especializados para melhoria do diagnóstico de LM.

Desta forma, o presente trabalho visa contribuir para um diagnóstico de situação quanto à frequência, distribuição e fatores associados ao comprometimento mucoso. Esperamos que este estudo possa levantar hipóteses e servir como base para outros estudos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar aspectos clínicos, epidemiológicos e sociodemográficos associados à forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana no Brasil, entre 2007 e 2017.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar associações entre as formas clínicas (LM e LC) e os fatores sociodemográficos.
- Comparar os casos de LM e LC quanto aos dados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de tratamento.
- Calcular a incidência e a proporção de casos com comprometimento mucoso na LTA no período estudado.
- Descrever a distribuição espaço-temporal, em base municipal, estadual e regional da taxa de incidência da leishmaniose mucosa, da taxa de comprometimento mucoso e do número absoluto de casos mucosos, no Brasil, no período estudado.
- Identificar correlações ecológicas entre os indicadores epidemiológicos do comprometimento mucoso e indicadores sócio-demográficos e econômicos, em base municipal, no Brasil.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Descrição da área de estudo

O Brasil tem uma população de 202.768.562 habitantes ocupando 8.515.767 Km² e está dividido em cinco regiões geográficas (Figura 6): Norte (16.983.485 habitantes), Nordeste (53.081.510 habitantes), Centro-Oeste (14.993.194 habitantes), Sudeste (84.465.579 habitantes) e Sul (27.465.289 habitantes). O Brasil tem 27 Unidades Federativas (UF) composta por 26 estados e 1 Distrito Federal. O Brasil apresenta uma enorme diversidade social e ambiental. Sua população passou por um processo de crescente urbanização nas últimas décadas, associado a grande mecanização dos campos de alimentos básicos e pastagens para pecuária, os quais também se relacionam ao desflorestamento. A geografia física do Brasil inclui diferentes biomas: Amazônia, Caatinga (semiárido), Cerrado, Floresta Atlântica e Pampas.



Figura 6 - Mapa do Brasil por regiões

Fonte: IBGE, [s.d.]

3.2 Obtenção de dados da leishmaniose tegumentar no Brasil

As informações sobre LTA no Brasil foram avaliadas por meio de dados da vigilância gerados a partir de fichas de notificação/investigação de casos individuais de 2007 a 2017. Esses dados foram disponibilizados especialmente para este estudo pelo Ministério da Saúde (MS). A LTA está incluída na lista de doenças de notificação compulsória, assim todos os casos confirmados devem ser notificados por meio de ficha padronizada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Os dados presentes nas fichas de notificação/investigação são inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da SVS/MS. A ficha de notificação de LTA tem diversas variáveis, incluindo sexo, idade, município, forma clínica (LC ou LM), presença de coinfeção com HIV, resultado de testes diagnósticos (observação direta do parasito em raspados dérmicos, teste imunológico por meio da intradermorreação de Montenegro e histopatologia), fármacos usados para o tratamento, critério de confirmação e evolução clínica.

Além das informações individuais, dados agregados de LTA disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS) foram avaliados e as frequências das diferentes formas clínicas (LC e LM) foram comparadas em diferentes cenários. O MS classifica os casos confirmados utilizando os seguintes critérios: LC é definida pela presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico-epidemiológico; LM é definida pela presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico-epidemiológico.

Também foram pesquisados indicadores sociodemográficos e econômicos dos municípios brasileiros no site do Atlas Brasil, que é uma plataforma de consulta ao Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) e indicadores de demografia, educação, renda, trabalho, habitação e vulnerabilidade.

3.3 Desenho dos estudos e estratégias de análise

Os dados de LTA foram processados por meio de três eixos de análises. Inicialmente, foi realizada uma análise comparativa entre os casos de LM e LC, para avaliar, por meio de razões de prevalência (RP), as associações entre a forma clínica (LM ou LC) e as seguintes variáveis sociodemográficas presentes nas fichas

de notificação: sexo, idade, raça/cor, nível de escolaridade, região de residência, zona de habitação (urbana, rural e periurbana) e presença de coinfeção com HIV. Foram realizadas análises bivariadas e calculadas razões de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança de 95%; a significância estatística das associações foi avaliada pelo teste do qui-quadrado com o programa EpiInfo 7, módulo StatCalc. As associações foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de p era menor que 0,05.

Também por meio de razões de prevalência, foram analisados dados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de tratamento, comparando os casos de LM e LC. Esta análise incluiu, como variáveis independentes, os resultados de exames (parasitológico direto, intradermorreação de Montenegro e histopatológico), o critério de confirmação (laboratorial ou clínico epidemiológico), a classificação (caso novo ou recidiva da doença), a origem do caso (autóctone do município de residência ou importado), a relação com trabalho, o fármaco utilizado no tratamento (antimonial pentavalente, anfotericina B, pentamidina ou outras) e a evolução do caso (cura, abandono de tratamento, óbito por LTA ou óbito por outras causas). Neste segundo eixo também foi utilizado o programa EpiInfo 7, módulo StatCalc e consideradas associações estatisticamente significativas quando p menor que 0,05.

Posteriormente, em uma análise ecológica, dados agregados por regiões, estados e municípios foram utilizados para estudar as tendências espaço-temporais dos indicadores epidemiológicos relacionados à LM. Os indicadores utilizados foram: taxa de comprometimento mucoso (número de casos de LM / número total de casos de LTA x 100), número total de casos de LM, taxa de incidência de LM (número de casos novos de LM em um ano / população [região ou estado ou município] x 100.000), proporção de LC (número de casos de LC / número total de casos de LTA x 100), número total de casos de LC, taxa de incidência de LC (número de casos novos de LC em um ano / população [região ou estado ou município] x 100.000), número total de casos de LTA, taxa de incidência de LTA (número de casos novos de LTA em um ano / população [região ou estado ou município] x 100.000). Os cálculos de incidência média de LTA, LC e LM tiveram por base a população do censo de 2010. A evolução dos indicadores foi avaliada ao longo de 11 anos e a distribuição geográfica da doença foi descrita por meio de mapas elaborados com Sistemas de Informação Geográfica (SIG) utilizando o programa Q-GIS 3.4.13. Foram realizadas correlações ecológicas entre indicadores epidemiológicos de LTA e LM e indicadores sociodemográficos e econômicos do censo de 2010 por

municípios, incluindo o IDHM, IDHM Renda, IDHM Longevidade, IDHM Educação, renda per capita, percentuais de população pobre (renda domiciliar per capita menor ou igual 140 reais mensais) e extremamente pobre (renda domiciliar per capita menor ou igual a 70 reais mensais), percentuais de crianças pobres (indivíduos com até 14 anos de idade que têm renda domiciliar per capita menor ou igual 140 reais mensais) e extremamente pobres (indivíduos com até 14 anos de idade que têm renda domiciliar per capita menor ou igual 70 reais mensais), percentual de pessoas em domicílios com paredes inadequadas (não são de alvenaria nem madeira aparelhada), percentual da população em domicílios com água encanada (a água pode ser proveniente de rede geral, de poço, de nascente ou de reservatório abastecido por água das chuvas ou carro-pipa), percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados (abastecimento de água não provem de rede geral e esgotamento sanitário não é realizado por rede coletora de esgoto ou fossa séptica), percentual da população que vive em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo, esperança de vida ao nascer, mortalidade infantil, mortalidade até cinco anos de idade, taxa de envelhecimento (65 anos ou mais), percentual de ocupados com 18 anos ou mais no setor agropecuário, percentuais de população urbana e rural. Esta análise de 5.565 municípios que constam no Censo de 2010 foi realizada por meio de regressão linear com o programa R Studio. As correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman e consideradas estatisticamente significativas quando p menor que 0,05.

3.4 Aspectos éticos e legais

O presente estudo foi fundamentado em dados secundários. Foram utilizados dados de notificação não nominais disponibilizados pelo Ministério da Saúde, além de dados de acesso público, disponíveis nos endereços eletrônicos referentes ao DATASUS, IBGE e Atlas Brasil. Nestes sites foram consultados bancos de dados e informações do SINAN, do Censo Demográfico e do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Este trabalho não envolveu qualquer tipo de contato ou coleta de dados direta com pacientes. As informações estavam contidas em bancos de dados e não houve acesso aos dados de identificação nominais individuais. As informações foram apresentadas de forma coletiva. Submetido à análise no Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), parecer em anexo.

4 RESULTADOS

4.1 Associações entre as formas clínicas (LM e LC) e as variáveis sociodemográficas

No Brasil, no período de 2007 a 2017 foram notificados 235.489 casos de LTA. No entanto, para fins de análise, não consideramos neste estudo as notificações em que a forma clínica foi ignorada, uma vez que um dos objetivos deste é a análise comparativa entre LM e LC. Não foram consideradas também as notificações cuja evolução do caso foi mudança de diagnóstico, visto que não representam casos de LTA. Assim, o total de notificações analisadas foi 232.684, sendo que 218.773 (94,02%) eram de LC e 13.911 (5,98%) eram de LM.

Na comparação das variáveis sociodemográficas, observou-se que, dos casos do sexo masculino, a forma mucosa acometeu 6,29%. Já no sexo feminino, este acometimento foi de 5,15%. Com isso, verificou-se que a prevalência da forma mucosa foi 22% maior entre os homens ($p < 0,001$), como demonstrado na Tabela 1.

Na análise de faixa etária observou-se um aumento na proporção de LM conforme se aumenta a faixa etária. Assim, os indivíduos com mais de 75 anos foram os que apresentaram maior proporção de comprometimento mucoso. Acima de 75 anos a prevalência de comprometimento mucoso foi 2,9 vezes maior do que nos indivíduos da faixa de 31 a 45 anos, $p < 0,001$ (Tabela 1).

A raça/cor branca esteve também associada ao comprometimento mucoso com uma taxa de 8,35%. Pôde-se ainda notar que as raças/cores preta, parda e indígena apresentaram percentuais de comprometimento mucoso bastante semelhante, variando de 5,25% a 5,45% (Tabela 1).

Na Tabela 1, pôde-se observar que o analfabetismo foi fator associado ao comprometimento mucoso. Assim, possuir nível de escolaridade fundamental, médio e superior apresentaram-se como fator protetor à LM em comparação ao analfabetismo, dados com significância estatística ($p < 0,001$).

Tabela 1 - Frequência e razão de prevalência de variáveis sociais com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Sexo			
Masculino	10.659 / 169.521 (6,29%)	1,22 (1,18 - 1,27)	<0,001
Feminino	3.249 / 63.140 (5,15%)	1	
Faixa etária (anos)			
1 – 15	1.213 / 37.819 (3,21%)	0,55 (0,52 - 0,59)	<0,001
16 – 30	2.614 / 75.094 (3,48%)	0,60 (0,57 - 0,63)	<0,001
31 – 45	3.343 / 57.629 (5,80%)	1	
46 – 60	3.317 / 36.540 (9,08%)	1,56 (1,49 - 1,64)	<0,001
61 – 75	2.422 / 17.172 (14,10 %)	2,43 (2,31 - 2,55)	<0,001
> 75	847 / 4.991 (16,97%)	2,93 (2,73 - 3,14)	<0,001
Raça/cor			
Branca	4.002 / 47.904 (8,35%)	1	
Preta	1.232 / 22.602 (5,45%)	0,65 (0,61 - 0,69)	<0,001
Amarela	119 / 2.578 (4,62%)	0,55 (0,46 - 0,66)	<0,001
Parda	7.486 / 142.635 (5,25%)	0,63 (0,61 - 0,65)	<0,001
Indígena	384 / 7.171 (5,35%)	0,64 (0,58 - 0,71)	<0,001
Escolaridade			
Analfabeto	1.218 / 12.726 (9,57%)	1	
Ensino Fundamental	6.580 / 98.575 (6,68%)	0,70 (0,66 - 0,74)	<0,001
Ensino Médio	1.196 / 24.415 (4,90%)	0,51 (0,47 - 0,55)	<0,001
Ensino Superior	253 / 4.492 (5,63%)	0,59 (0,52 - 0,67)	<0,001

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde

Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência

Houve casos notificados de LTA nas cinco regiões do Brasil. A maioria dos casos de LC e de LM ocorreu na região Norte, 43,3% e 39,8%, respectivamente. No entanto, apesar da quantidade de casos da forma mucosa ter sido menor no Sul (4,9%), a proporção de comprometimento mucoso foi 2,6 vezes maior nesta região do que na região Norte. As regiões Sudeste e Centro-Oeste também apresentaram associação à forma mucosa em relação à região Norte: RP=2,10 e RP=1,53 respectivamente. Já residir no Nordeste apresentou-se como fator protetor para LM quando comparado a residir no Norte (RP=0,59) (Tabela 2).

Com relação ao local de residência, as zonas urbanas e periurbanas apresentaram associação com o comprometimento mucoso ($p < 0,001$), com taxas de 7,94% e 6,81% respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência e razão de prevalência de variáveis demográficas com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Região (residência)			
Norte	5.514 / 99.908 (5,52%)	1	
Nordeste	2.320 / 71.515 (3,24%)	0,59 (0,56 - 0,62)	<0,001
Sudeste	2.372 / 20.492 (11,58%)	2,10 (2,00 - 2,20)	<0,001
Sul	676 / 4.688 (14,42%)	2,61 (2,43 - 2,81)	<0,001
Centro-Oeste	2.968 / 35.046 (8,47%)	1,53 (1,47 - 1,60)	<0,001
Zona (residência)			
Urbana	7.780 / 97.938 (7,94%)	1,80 (1,74 - 1,86)	<0,001
Rural	5.582 / 126.146 (4,43%)	1	
Periurbana	108 / 1.587 (6,81%)	1,54 (1,28 - 1,85)	<0,001

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde
Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência

A proporção de comprometimento mucoso foi 2,07 vezes maior nos pacientes coinfetados pelo HIV (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência e razão de prevalência de coinfeção com HIV com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Coinfeção com HIV			
Sim	281 / 2.018 (13,92%)	2,07 (1,85 - 2,31)	<0,001
Não	7.522 / 111.915 (6,72%)	1	

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde
Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

4.2 Comparação entre os casos de LM e LC quanto aos dados clínicos, laboratoriais, epidemiológicos e de tratamento

Com relação ao diagnóstico laboratorial, o resultado negativo do exame parasitológico direto apresentou maior proporção de comprometimento mucoso do que o resultado positivo, taxas de 9,26% e 3,32% respectivamente ($p < 0,001$). Considerando a intradermorreação de Montenegro (IDRM) o resultado positivo associado aos casos de LM foi 1,21 vezes maior do que o resultado negativo ($p < 0,001$). Já o exame histopatológico, o resultado compatível esteve mais associado ao comprometimento mucoso, com uma taxa de 19,44%, com $p < 0,001$ (Tabela 4).

Tabela 4 - Frequência e razão de prevalência de diagnósticos laboratoriais com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Exame parasitológico direto			
Positivo	4.597 / 138.669 (3,32%)	0,36 (0,34 - 0,38)	<0,001
Negativo	1.259 / 13.600 (9,26%)	1	
Exame IDRM			
Positivo	5.879 / 62.734 (9,37%)	1,21 (1,12 - 1,31)	<0,001
Negativo	655 / 8.478 (7,73%)	1	
Exame histopatológico			
Encontro do parasita	1.578 / 23.944 (6,59%)	0,68 (0,63 - 0,75)	<0,001
Compatível	2.047 / 10.529 (19,44%)	2,02 (1,86 - 2,19)	<0,001
Não compatível	688 / 7.141 (9,63%)	1	

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde
Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência; IDRM: intradermorreação de Montenegro

Para a confirmação dos casos, apesar do critério laboratorial ter sido o mais utilizado, o critério clínico epidemiológico foi mais associado aos casos de LM, apresentando RP de 1,28 (Tabela 5).

Os casos de recidivas tiveram 3,04 vezes maior associação com o comprometimento mucoso do que os casos novos, $p < 0,001$ (Tabela 5).

Com relação ao local provável de fonte de infecção, os casos não autóctones do município de residência apresentaram uma proporção de comprometimento mucoso de 8,33%, superior aos casos autóctones, em que essa proporção foi de 5,15% (Tabela 5).

A maioria dos casos de LM (70,4%) não apresentou relação com o trabalho (Tabela 5).

Tabela 5 - Frequência e razão de prevalência de variáveis epidemiológicas com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Critério de confirmação			
Laboratorial	11.009 / 193.022 (5,70%)	1	
Clínico epidemiológico	2.902 / 39.662 (7,32%)	1,28 (1,23 - 1,33)	<0,001
Tipo de entrada			
Caso novo	11.671 / 218.281 (5,35%)	1	
Recidiva	1.836 / 11.308 (16,24%)	3,04 (2,90 - 3,18)	<0,001
Local provável de fonte de infecção - autóctone do município de residência			
Sim	9.778 / 189.914 (5,15%)	1	
Não	2.428 / 29.147 (8,33%)	1,62 (1,55 - 1,69)	<0,001
Indeterminado	1.705 / 13.621 (12,52%)	2,43 (2,32 - 2,55)	<0,001
Doença relacionada ao trabalho			
Sim	2.906 / 59.159 (4,91%)	1	
Não	6.911 / 109.584 (6,31%)	1,28 (1,23 - 1,34)	<0,001

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde

Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência

O fármaco inicial administrado na maioria dos pacientes com LTA foi o antimônio pentavalente, utilizado em 93,4% dos pacientes com LC e 84,2% dos pacientes com LM. No entanto, a anfotericina B teve uma associação ao tratamento da forma mucosa 6,0 vezes maior do que o antimônio pentavalente (Tabela 6).

Tabela 6 - Frequência e razão de prevalência do tratamento administrado com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Fármaco inicial administrado			
Antimônio pentavalente	11.046 / 207.339 (5,33%)	1	
Anfotericina B	894 / 2.797 (31,96%)	6,00 (5,67 - 6,35)	<0,001
Pentamidina	179 / 2.908 (6,16%)	1,16 (1,00 - 1,33)	0,03
Outras	735 / 7.860 (9,35%)	1,76 (1,63 - 1,88)	<0,001
Não utilizada	257 / 2.265 (11,35%)	2,13 (1,90 - 2,39)	<0,001

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde

Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência

Com relação à evolução dos casos, o óbito por LTA teve forte associação com o comprometimento mucoso, sendo a prevalência do comprometimento mucoso entre os óbitos por LTA 6,15 vezes maior do que nos pacientes que evoluíram para cura (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência e razão de prevalência da evolução do caso com a forma mucosa dos casos notificados para leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, Brasil

	Casos LM / Casos LTA (%)	RP (IC 95%)	p-valor
Evolução do caso			
Cura	9.475 / 169.675 (5,58%)	1	
Abandono	411 / 6.053 (6,79%)	1,22 (1,11 - 1,34)	<0,001
Óbito por LTA	67 / 195 (34,36%)	6,15 (5,06 - 7,48)	<0,001
Óbito por outras causas	256 / 1.104 (23,19%)	4,15 (3,72 - 4,63)	<0,001

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde
Tabela elaborada pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; LTA: leishmaniose tegumentar americana; RP: razão de prevalência

4.3 Distribuição espaço-temporal

4.3.1 Distribuição espaço-temporal regional

Na Figura 7 (a), sobre a incidência de LTA por região no período de 2007 a 2017, nota-se que a região Norte foi a que apresentou maior incidência de LTA, apesar de ter demonstrado uma tendência de declínio nestes 11 anos estudados. Com base neste período, a maior taxa de incidência da região Norte foi no ano de 2007 apresentando 70,05 casos por 100 mil habitantes. No ano de 2017 esse valor foi de 48,38 casos por 100 mil habitantes. A região Centro-Oeste aparece como a segunda maior incidência de LTA. No período estudado suas taxas variaram entre 14,65 e 34,12 casos por 100 mil habitantes. Logo em seguida está representado o Nordeste, que em 2017 teve 8,45 casos por 100 mil habitantes. As regiões Sudeste e Sul foram as que tiveram as menores incidências de LTA neste período. Em 2017, apresentaram 2,32 e 0,92 casos por 100 mil habitantes, respectivamente.

Conforme demonstrado nas Figuras 7 (a) e (b), as incidências de LTA e LC nas regiões brasileiras foram semelhantes, uma vez que a maioria dos casos de LTA provém da forma cutânea. A incidência média de LC no Brasil nos 11 anos estudados foi de 10,43 casos por 100 mil habitantes. Apenas as regiões Sudeste e Sul tiveram valores menores do que este durante todo o período. O Nordeste demonstrou uma tendência de diminuição da incidência de LC. Nos cinco últimos anos estudados apresentou valores menores do que a média nacional, variando entre 6,10 e 9,88 casos por 100 mil habitantes.

Em relação às taxas de incidência de LM no mesmo período, observou-se que, assim como na LC, houve uma tendência de queda, principalmente no Norte e no Centro-Oeste, regiões de maior incidência de LM. Na região Norte a maior taxa ocorreu em 2007, 4,07 casos por 100 mil habitantes. Em 2017 esta taxa foi de 2,12 casos por 100 mil habitantes. Nestes 11 anos, a menor incidência de LM na região Centro-Oeste ocorreu em 2017, foram 1,21 casos por 100 mil habitantes, ainda assim maior que a média brasileira, 0,66 casos por 100 mil habitantes. As regiões Nordeste, Sudeste e Sul apresentaram incidências de LM semelhantes. Neste período de 2007 a 2017, as taxas nessas regiões variaram entre 0,15 e 0,53 casos por 100 mil habitantes (Figura 7 c).

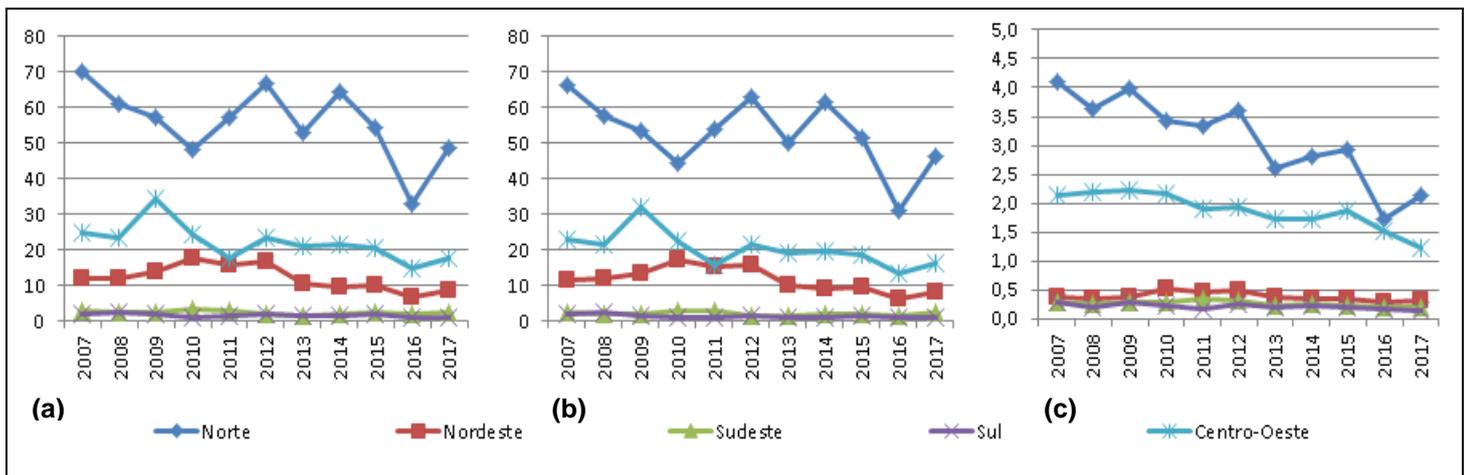


Figura 7 - Gráficos das taxas de incidência de leishmaniose tegumentar americana (a), de leishmaniose cutânea (b) e de leishmaniose mucosa (c), por 100 mil habitantes, distribuídas pelas regiões de residência, no período de 2007 a 2017, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
Gráficos elaborados pela autora

Na Tabela 8, pode-se observar que nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste a razão de taxas de incidência (IRR), tanto para LC quanto para LM, foi maior quando comparada ao Sudeste, região mais populosa do Brasil. O risco de ter LC foi 26,39 vezes maior no Norte do que no Sudeste. Em relação à LM esse valor foi de 11,70 vezes. Ainda tendo a região Sudeste como referência, apenas a região Sul apresentou menor risco de ter leishmaniose tegumentar.

Tabela 8 - Incidência média (por 100 mil habitantes) e razão de taxas de incidência de leishmaniose tegumentar americana, leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa por regiões de residência no período de 2007 a 2017, Brasil

Regiões	LTA		LC		LM	
	Incidência média (2007 - 2017)	IRR	Incidência média (2007 - 2017)	IRR	Incidência média (2007 - 2017)	IRR
Norte	57,25	24,68	54,09	26,39	3,16	11,70
Nordeste	12,25	5,28	11,85	5,78	0,40	1,48
Sudeste	2,32	1,00	2,05	1,00	0,27	1,00
Sul	1,56	0,67	1,33	0,65	0,22	0,81
Centro-Oeste	22,66	9,77	20,74	10,12	1,92	7,11

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
Tabela elaborada pela autora

* LTA: leishmaniose tegumentar americana; LC: leishmaniose cutânea; LM: leishmaniose mucosa; IRR: razão de taxas de incidência

A Figura 8 evidencia a diferença existente entre a proporção de LM e o número absoluto de casos de LC e LM nas regiões brasileiras. Nota-se que, apesar das regiões Sul e Sudeste apresentarem menor número de casos de leishmaniose tegumentar, a proporção de LM foi maior quando comparada com as regiões Norte e Nordeste, que apresentaram maior número de casos. Neste período de 11 anos, a proporção de LM nas regiões Sul e Sudeste variou de 8,85% a 21,77%. Já nas regiões Norte e Nordeste o comprometimento mucoso variou de 2,83% a 7,10%.

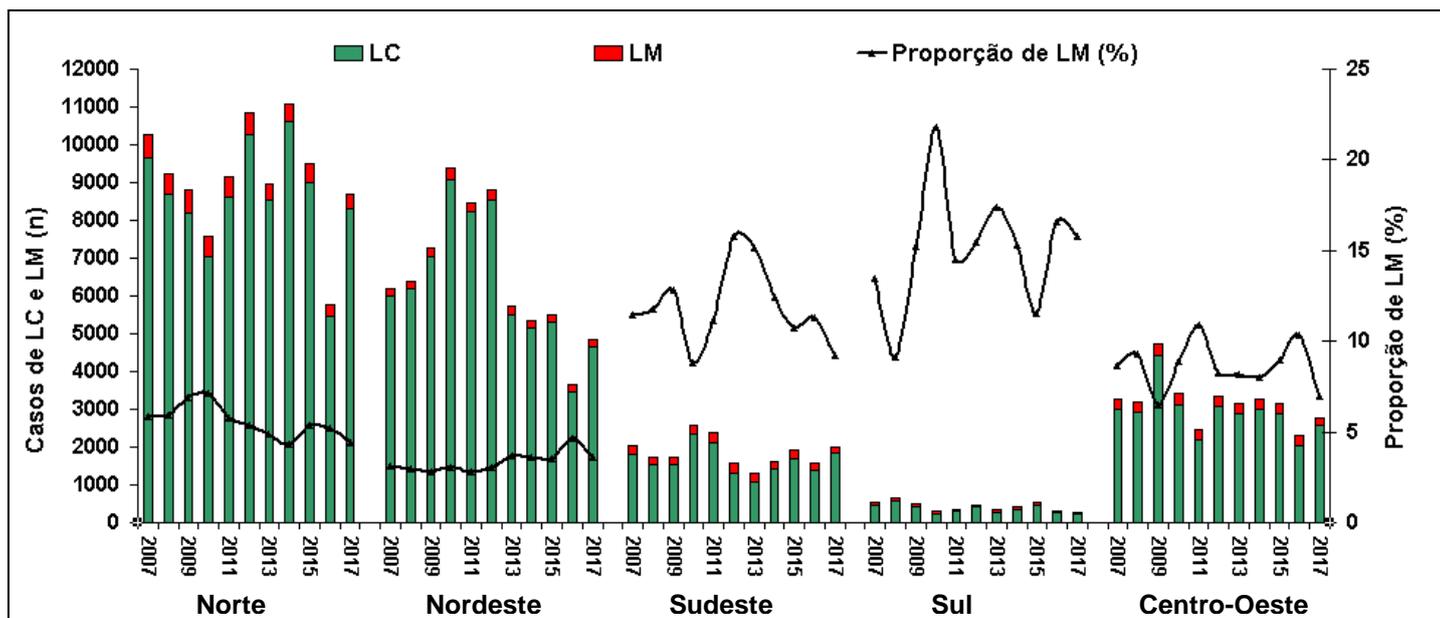


Figura 8 - Gráfico do número absoluto de casos de leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa e da proporção de leishmaniose mucosa por regiões de residência no período de 2007 a 2017, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
 Gráfico elaborado pela autora
 * LC: leishmaniose cutânea; LM: leishmaniose mucosa

4.3.2 Distribuição espaço-temporal estadual

A incidência média de LTA no Brasil de 2007 a 2017 foi de 11,09 casos por 100 mil habitantes. Neste período, 10 UF apresentaram incidência média maior do que a nacional, Acre, Amapá, Roraima, Mato Grosso, Rondônia, Amazonas, Pará, Tocantins, Maranhão, Bahia.

Na Figura 9 observa-se que o quartil de maior incidência de LTA foi constituído pelo estado do Mato Grosso e pelos estados da região Norte do Brasil, com exceção de Tocantins, que apresentou uma incidência de LTA de 35,58 casos por 100 mil habitantes. Pode-se notar que essa região de maior incidência de LTA é delimitada pelo arco do desmatamento de fronteira agrícola.

O Acre e o Amapá foram os estados com maior incidência média de LTA apresentando 145,18 e 104,02 casos por 100 mil habitantes, respectivamente.

Nota-se também na figura 8 que todas as UF que compõem o quartil de menor incidência média de LTA, com exceção do Distrito Federal, estão localizadas no litoral.

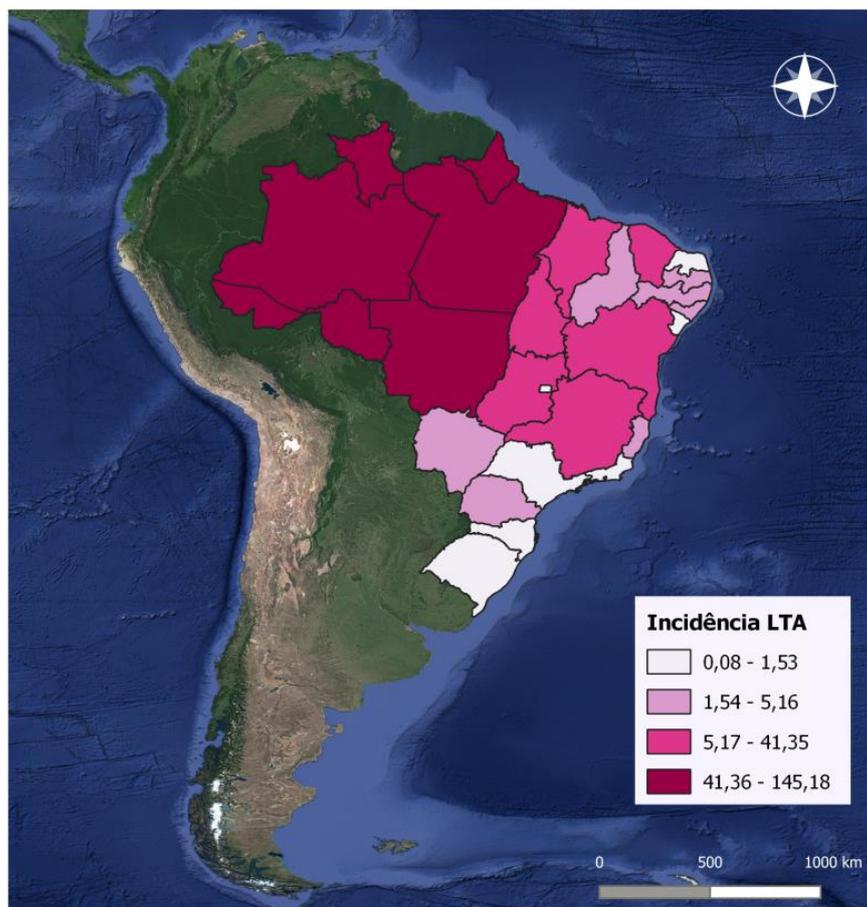


Figura 9 - Mapa da incidência média de leishmaniose tegumentar americana, por 100 mil habitantes, no período de 2007 a 2017, por quartil, nas Unidades Federativas do Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
Mapa elaborado pela autora
* LTA: leishmaniose tegumentar americana

Semelhante ao que foi visto no mapa de incidência média de LTA, pode-se observar que o quartil de maior incidência média de LM ocorreu principalmente em estados da região Norte e no estado de Mato Grosso (Figura 10 a). Além disso, os estados que compõem o quartil de menor incidência de LM também se localizam no litoral. De 2007 a 2017, 12 UF apresentaram incidência média de LM maior do que a média do país, que foi de 0,66 casos por 100 mil habitantes. O Acre foi o estado com maior incidência média de LM, 22,79 casos por 100 mil habitantes, bastante superior ao segundo colocado, Rondônia com 6,94 casos por 100 mil habitantes.

Ao compararmos os mapas de incidência média de LM e de proporção de casos de LM em relação aos casos de LTA no período, podemos notar que a maioria das UF que compõem o quartil de maior proporção de LM apresentou menores incidências médias de comprometimento mucoso (Figura 10 a, b).

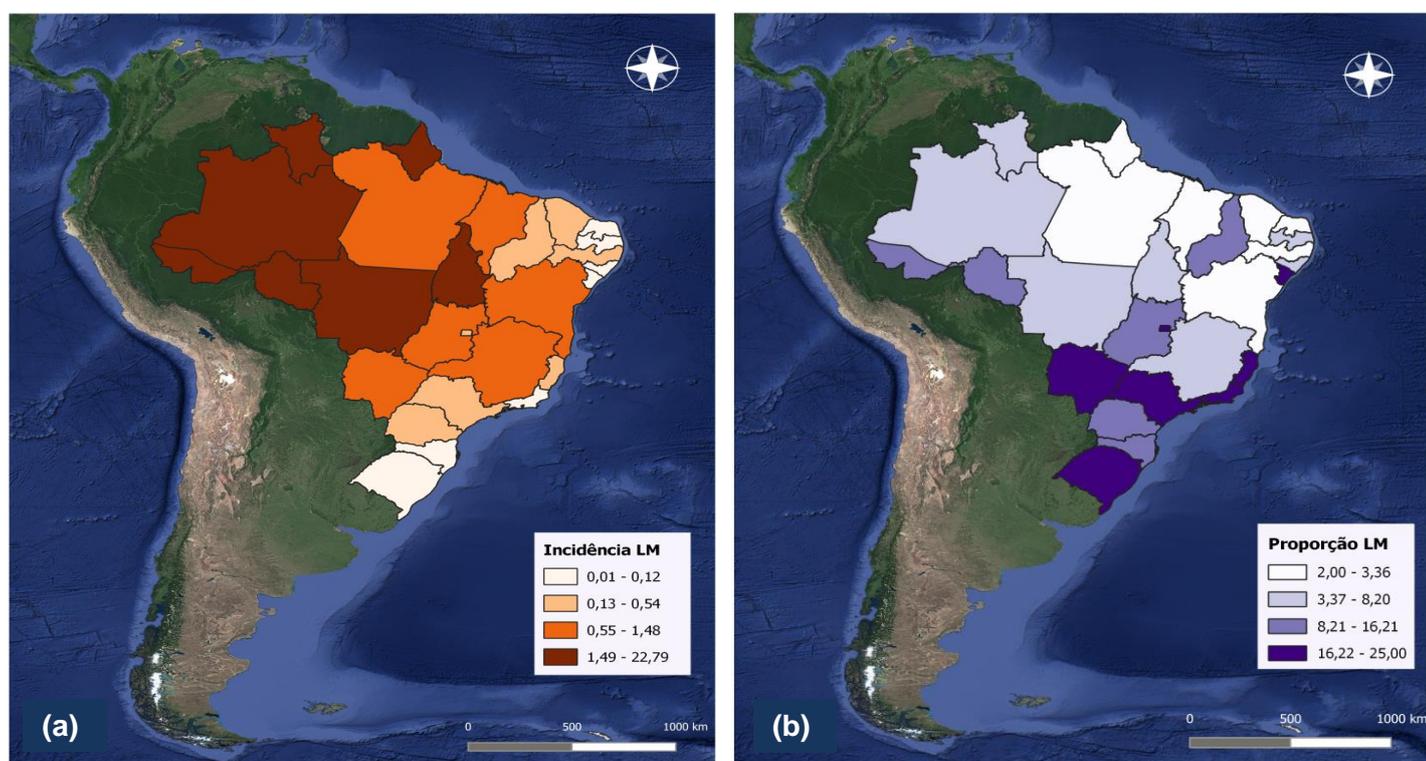


Figura 10 - Mapas de incidência média de leishmaniose mucosa (a) e de proporção de casos de leishmaniose mucosa em relação aos casos de leishmaniose tegumentar americana (b) no período de 2007 a 2017, por quartil, nas Unidades Federativas do Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
Mapas elaborados pela autora

* LM: leishmaniose mucosa

** (a) incidência média de leishmaniose mucosa: por 100 mil habitantes;

(b) proporção de casos de leishmaniose mucosa: porcentagem

Nos gráficos da Figura 11 podemos notar essa diferença entre incidência média de LM e proporção de LM nas UF. Observa-se que Sergipe, São Paulo, Rio Grande do Sul e Distrito Federal tiveram as maiores taxas de comprometimento mucoso, acima de 20%, no entanto suas incidências médias de LM variaram entre 0,02 e 0,37 casos por 100 mil habitantes.

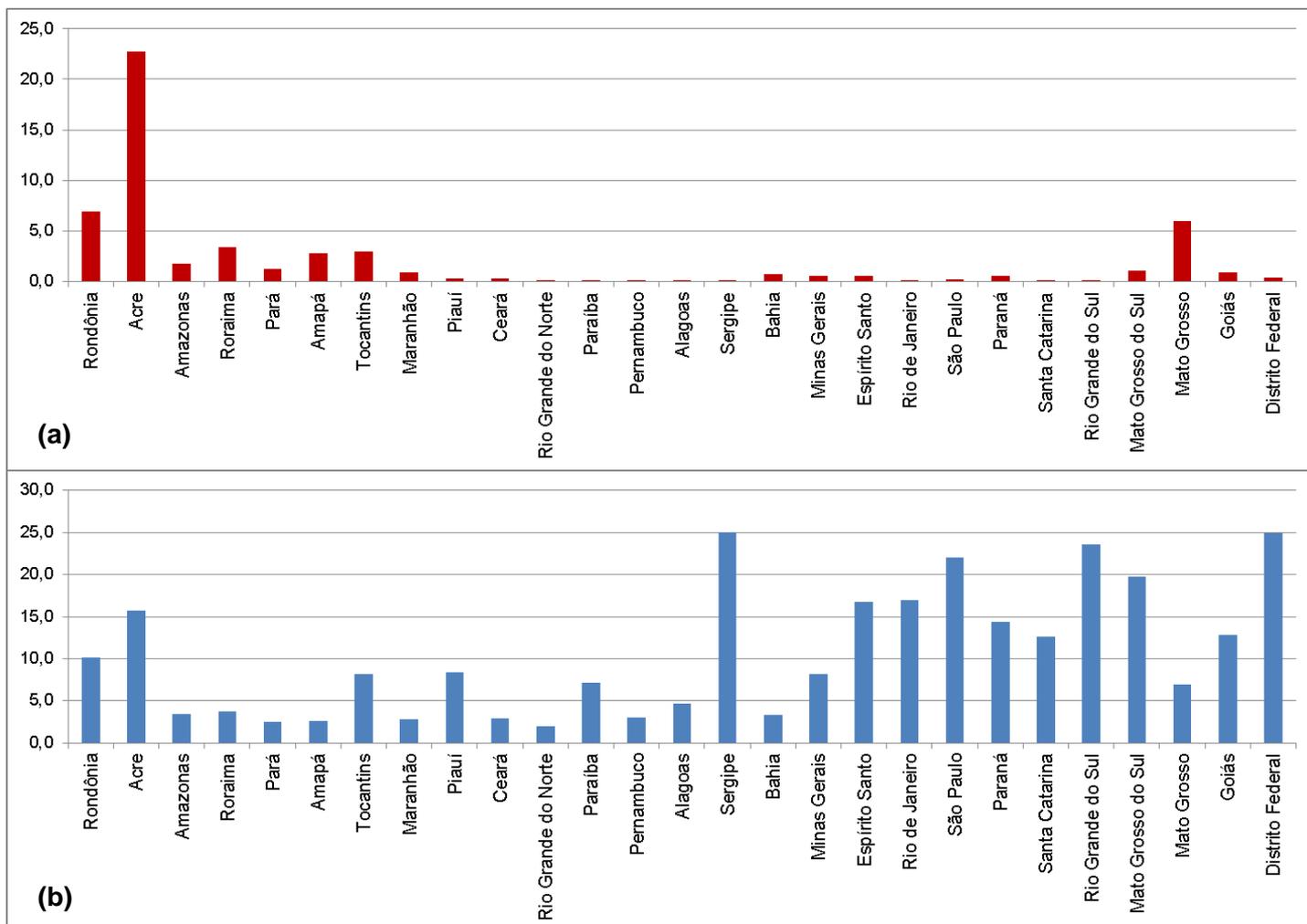


Figura 11 - Gráficos de incidência média de leishmaniose mucosa (a) e de taxa de comprometimento mucoso (b) por Unidades Federativas do Brasil, no período de 2007 a 2017

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
Gráficos elaborados pela autora

* (a) incidência média de leishmaniose mucosa: por 100 mil habitantes;
(b) taxa de comprometimento mucoso: porcentagem

Na Figura 12 observa-se que as cinco UF com as maiores proporções de LM, Sergipe (25,00%), Distrito Federal (24,88%), Rio Grande do Sul (23,60%), São Paulo (22,07%) e Mato Grosso do Sul (19,80%) apresentaram um número total de casos de LTA relativamente pequeno, entre 76 e 3.828 nestes 11 anos estudados.

Com relação as cinco UF com as maiores proporções de LC, Rio Grande do Norte (98,00%), Pará (97,46%), Amapá (97,35%), Maranhão (97,20%) e Ceará (97,06%), pode-se notar que todas, com exceção do Rio Grande do Norte (200 casos de LTA), apresentaram um número total de casos de LTA maior do que o apresentado pelas UF com maior proporção de comprometimento mucoso, entre 7.661 e 39.297 casos de LTA em 11 anos (Figura 12).



Figura 12 - Mapa de proporções de leishmaniose cutânea e de leishmaniose mucosa segundo número total de casos de leishmaniose tegumentar americana de 2007 a 2017, por Unidades Federativas, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde

Mapa elaborado pela autora

* LC: leishmaniose cutânea; LM: leishmaniose mucosa

4.3.3 Distribuição espaço-temporal municipal

Pode-se observar na Figura 13 que na maioria dos municípios brasileiros (5.280), o número total de casos de LTA, no período de 2007 a 2017, variou entre 0 e 188 casos. Em 1.877 municípios não houve casos de LTA nesses 11 anos.

Com exceção de alguns focos, como por exemplo, Taperoá (3.725 casos de LTA), Valença (3.480 casos de LTA) e Ituberá (2.825 casos de LTA), que são municípios da Bahia, a maioria dos municípios com maior número de casos de LTA estava localizada na região Norte. O município que apresentou disparado o maior número de casos de LTA neste somatório de 11 anos foi Manaus com 6.414 casos.



Figura 13 - Mapa do somatório do número de casos de leishmaniose tegumentar americana de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde

Mapa elaborado pela autora

* LTA: leishmaniose tegumentar americana; UF: Unidades Federativas

No mapa da Figura 14 vemos que a maioria dos municípios com grande quantidade de casos de LM está concentrada na região Norte. De 2007 a 2017, houve 10 municípios com mais de 102 casos de LM, Brasília – DF (104), Cuiabá - MT (135), Feijó - AC (144), São Paulo - SP (146), Assis Brasil - AC (148), Porto Velho - RO (153), Vilhena – RO (180), Sena Madureira - AC (241), Xapuri - AC (290) e Rio Branco - AC (292).

Neste período de 11 anos, 3.369 municípios não apresentaram casos de LM.

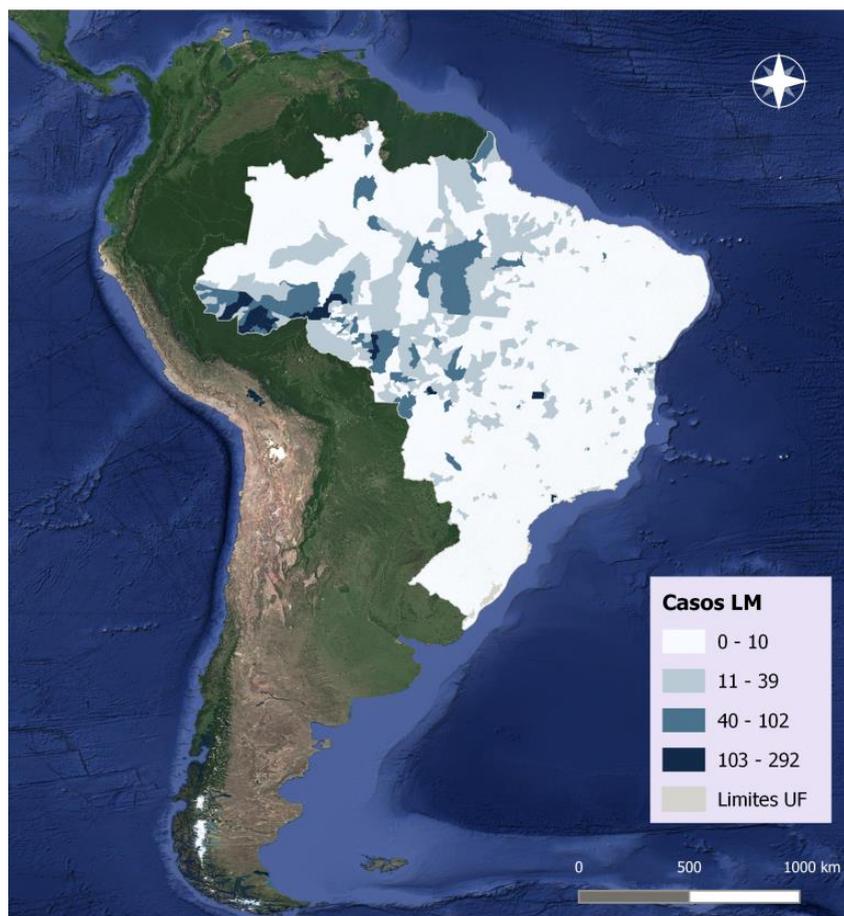


Figura 14 - Mapa do somatório do número de casos de leishmaniose mucosa de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde

Mapa elaborado pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; UF: Unidades Federativas

No mapa da Figura 15 pode-se observar que dos 16 municípios com as maiores incidências de LTA, seis estão localizados na Bahia (Presidente Tancredo Neves, Nilo Peçanha, Wenceslau Guimarães, Ituberá, Teolândia, Taperoá), três no Amapá (Serra do Navio, Calçoene, Pedra Branca do Amapari), dois estão no estado do Amazonas (Presidente Figueiredo, Rio Preto da Eva), dois estão no Acre (Xapuri, Assis Brasil), dois no Mato Grosso (Serra Nova Dourada, General Carneiro) e um em Roraima (Caroebe).

Do total de 5.565 municípios brasileiros analisados, 4.294 apresentaram incidência média de LTA menor do que a incidência média nacional, 11,09 casos por 100 mil habitantes.

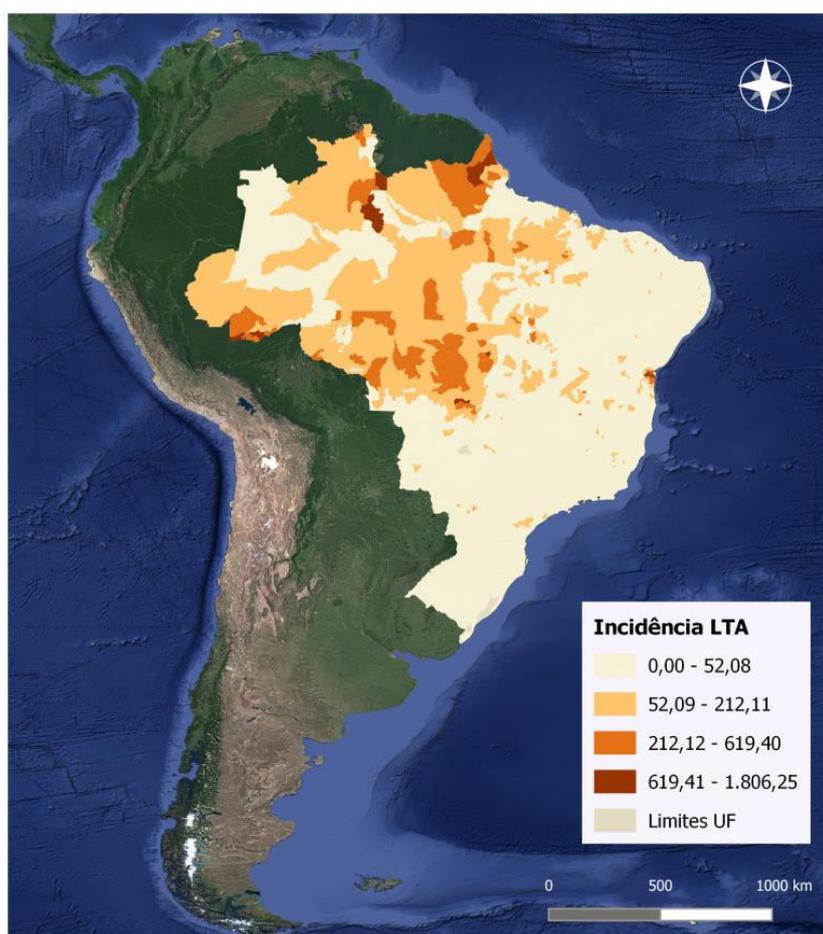


Figura 15 - Mapa da incidência média de leishmaniose tegumentar americana, por 100 mil habitantes, no período de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde

Mapa elaborado pela autora

* LTA: leishmaniose tegumentar americana; UF: Unidades Federativas

No mapa da Figura 16 pode-se observar que os municípios com incidência média de LM maior do que 17,06 casos por 100 mil habitantes localizam-se nas regiões Norte e Centro-Oeste.

Dos oito municípios que apresentaram as maiores incidências médias de LM nos 11 anos estudados, sete pertencem ao Acre: Santa Rosa do Purus (54,26), Sena Madureira (57,61), Bujari (66,54), Capixaba (69,23), Manoel Urbano (69,48), Xapuri (163,84), Assis Brasil (221,58). E um ao Mato Grosso: Nova Maringá (100,70).

A maioria dos municípios brasileiros, 4.070, apresentou incidência média de LM menor do que incidência média nacional deste período, 0,66 casos por 100 mil habitantes.

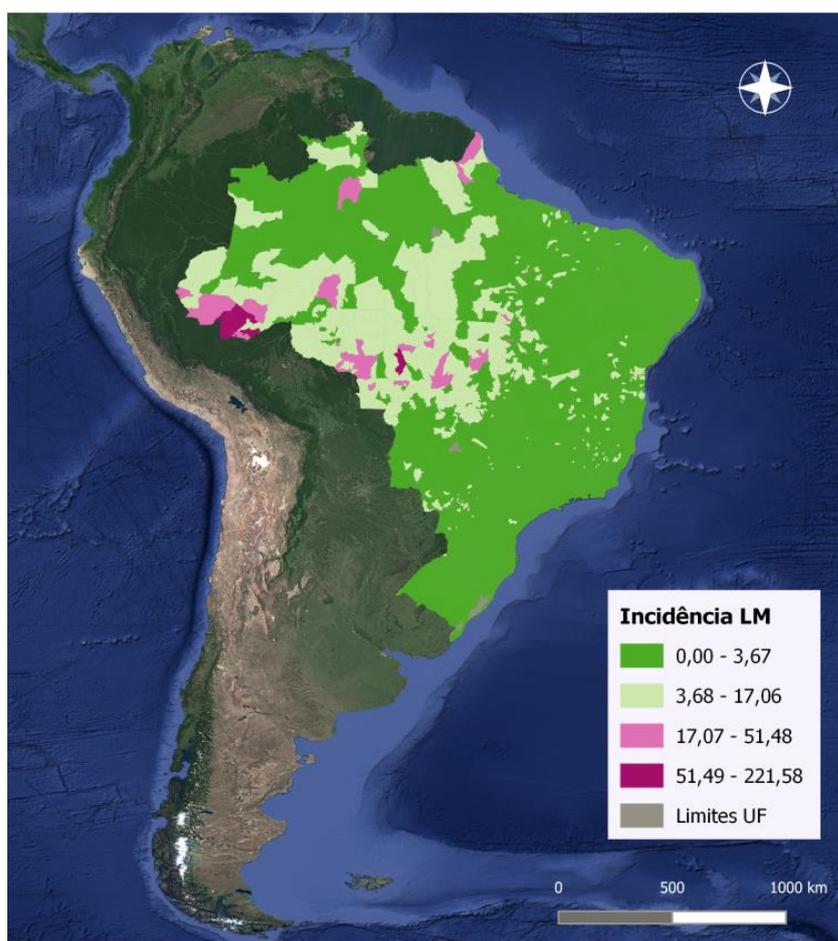


Figura 16 - Mapa da incidência média de leishmaniose mucosa, por 100 mil habitantes, no período de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde
Mapa elaborado pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; UF: Unidades Federativas

Pode-se observar no mapa da Figura 17 que uma grande parte dos municípios brasileiros apresentou uma taxa de comprometimento mucoso variando entre 0,00 e 8,70%. A proporção média de LM em relação aos casos de leishmaniose tegumentar americana no Brasil, de 2007 a 2017, foi de 5,98%. Neste período, em 3.955 municípios a proporção de LM foi menor do que a proporção média nacional.

Considerando os municípios com proporção de LM igual a 0%, 11 apresentaram número de casos de LTA maior do que 100, nos 11 anos estudados. Destes, sete municípios eram da região Nordeste, dois do Norte, um do Sul e um do Centro-Oeste.

Nos 180 municípios em que a proporção de LM foi igual a 100%, o número total de casos de LM nestes 11 anos foi pequeno, variando entre um e sete casos.

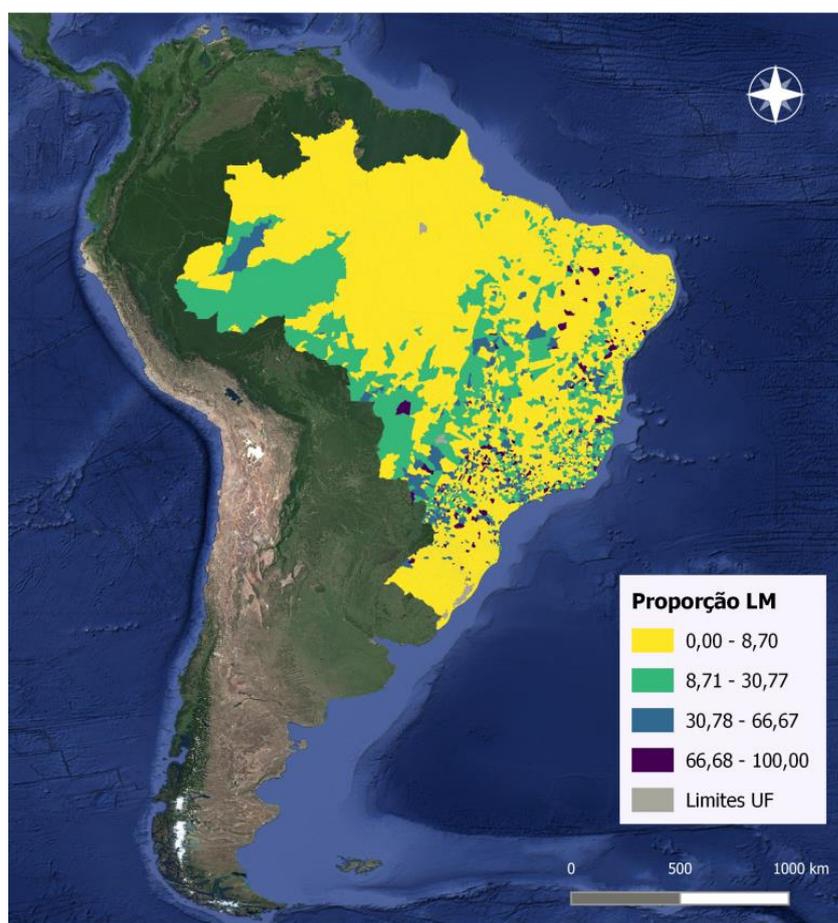


Figura 17 - Mapa da proporção de leishmaniose mucosa em relação aos casos de leishmaniose tegumentar americana no período de 2007 a 2017, por quebras naturais (Jenks), segundo os municípios de residência, Brasil

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde

Mapa elaborado pela autora

* LM: leishmaniose mucosa; UF: Unidades Federativas

4.4 Correlações ecológicas em base municipal

A análise das correlações ecológicas, realizada com base nos municípios, reforçou a divergência entre os indicadores proporção de LM e incidências de LTA e LM. Na Tabela 9, pode-se observar uma correlação positiva entre incidências de LTA e LM com proporção de pobres, proporção de extremamente pobres, proporção de crianças pobres, proporção de crianças extremamente pobres, percentual de pessoas em domicílios com paredes inadequadas, percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, taxa de mortalidade até um ano e taxa de mortalidade até cinco anos. As incidências de LTA e de LM correlacionaram-se positivamente com parâmetros sociodemográficos relacionados à pobreza e negativamente com parâmetros de desenvolvimento, como IDHM. Em relação à proporção de LM, nota-se uma correlação positiva com IDHM, IDHM renda, renda per capita média, percentual de pessoas em domicílios com paredes inadequadas, percentual da população em domicílio com água encanada, percentual de pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados, IDHM longevidade, esperança de vida ao nascer, IDHM educação, percentual de população urbana. Inversamente ao que foi observado nas incidências de LTA e de LM, a proporção de comprometimento mucoso apresentou correlação positiva aos indicadores de desenvolvimento e negativa aos indicadores de pobreza.

Tabela 9 - Correlações ecológicas entre indicadores de leishmaniose tegumentar americana e leishmaniose mucosa e variáveis sociodemográficas e econômicas do censo de 2010 de municípios brasileiros

Variáveis	Incidência de LTA (2007 - 2017)		Incidência de LM (2007 - 2017)		Proporção de LM (2007 - 2017)	
	RHO	p-valor	RHO	p-valor	RHO	p-valor
IDHM	- 0,209	<0,001	- 0,059	<0,001	0,068	<0,001
IDHM Renda	- 0,214	<0,001	- 0,042	<0,01	0,070	<0,001
Renda per capita média (reais)	- 0,214	<0,001	- 0,042	<0,01	0,071	<0,001
Proporção de pobres (%)	0,236	<0,001	0,082	<0,001	- 0,038	<0,01
Proporção de extremamente pobres (%)	0,227	<0,001	0,091	<0,001	- 0,030	<0,05
Proporção de crianças pobres (%)	0,205	<0,001	0,056	<0,001	- 0,056	<0,001
Proporção de crianças extremamente pobres (%)	0,200	<0,001	0,071	<0,001	- 0,040	<0,01
Pessoas em domicílios com paredes inadequadas (%)	0,310	<0,001	0,202	<0,001	0,079	<0,001
População em domicílios com água encanada (%)	- 0,053	<0,001	0,033	<0,05	0,128	<0,001
Pessoas em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados (%)	0,265	<0,001	0,156	<0,001	0,033	<0,05
População que vive em domicílios urbanos com serviço de coleta de lixo (%)	- 0,308	<0,001	- 0,180	<0,001	- 0,075	<0,001
IDHM Longevidade	- 0,175	<0,001	- 0,048	<0,001	0,056	<0,001
Esperança de vida ao nascer	- 0,175	<0,001	- 0,048	<0,001	0,057	<0,001
Mortalidade infantil (até 1 ano de idade)	0,209	<0,001	0,074	<0,001	- 0,029	<0,05
Mortalidade até 5 anos de idade	0,212	<0,001	0,074	<0,001	- 0,032	<0,05
Taxa de envelhecimento (proporção de idosos com 65 anos ou mais)	- 0,344	<0,001	- 0,306	<0,001	- 0,234	<0,001
IDHM Educação	- 0,183	<0,001	- 0,062	<0,001	0,065	<0,001
Ocupados no setor agropecuário com 18 anos ou mais (%)	0,016	0,23	- 0,072	<0,001	- 0,192	<0,001
Proporção pop urbana (%)	- 0,002	0,88	0,068	<0,001	0,185	<0,001
Proporção pop rural (%)	0,002	0,88	- 0,068	<0,001	- 0,185	<0,001

Fonte: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde e Atlas Brasil

Tabela elaborada pela autora

* LTA: leishmaniose tegumentar americana; LM: leishmaniose mucosa; RHO: coeficiente de correlação de Spearman

5 DISCUSSÃO

Em um período de 11 anos (2007 a 2017), houve 235.489 notificações relativas à LTA no Brasil. Dessas, 232.684 tiveram o encerramento dos casos diferente de mudança de diagnóstico e foram classificadas de acordo com a forma clínica. Considerando essas notificações, 218.773 eram da forma cutânea (94%) e 13.911 eram da forma mucosa (6%).

A proporção de comprometimento mucoso no Brasil no período do estudo (6%) foi maior do que o apresentado nas Américas em 2018 (4%). Dos países que reportam casos à OPAS, três foram responsáveis por 84,1% dos casos de LM, Brasil, Bolívia e Peru. Todavia, o Paraguai foi o país com maior proporção de casos de LM, 61,9% (OPAS, 2019).

Considerando as variáveis sociodemográficas, nota-se que a LM é mais frequente no sexo masculino, o que pode estar relacionado à predominância do sexo masculino nos casos de LC, uma vez que a forma mucosa é classicamente considerada como secundária forma cutânea. Além disso, devido a um maior cuidado com a saúde historicamente apresentado por indivíduos do sexo feminino, supõe-se que ao apresentar uma lesão primária ocorra uma busca por atendimento médico e tratamento mais precoce do que indivíduos do sexo masculino, o que também pode contribuir para uma diminuição do comprometimento mucoso no sexo feminino.

Observa-se também que a frequência de acometimento mucoso aumenta significativamente com o avanço da faixa etária, o que demonstra a evolução crônica desta forma clínica. No entanto, pode ocorrer uma senescência da resposta imune em indivíduos com idades mais avançadas (CINCURÁ et al., 2017), o que pode representar um paradoxo, visto que a LM apresenta uma resposta imune hiperérgica-pauciparasitária.

Em estudo descritivo realizado na Colômbia, 66% dos casos de LM ocorreram em indivíduos do sexo masculino. Neste estudo, a variação da faixa etária dos casos com comprometimento mucoso foi de 4 a 84 anos, com mediana de 32 anos de idade. O tempo de evolução da doença também foi analisado, variou entre um mês e 16 anos, com mediana de 2,8 anos (MUVDI-ARENAS; OVALLE-BRACHO, 2019).

O tempo de evolução da lesão primária pode estar relacionado à ativação intensa da resposta imune e assim, ao desenvolvimento de lesões mucosas. Na microrregião de Caratinga, Minas Gerais, em estudo realizado por Machado-Coelho

et al. (2005), observou-se que indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 22 anos, desnutrição grave e intervalo maior que 4 meses entre observação inicial da lesão e o diagnóstico tinham maior risco de apresentar a forma mucosa.

Quanto à raça/cor, embora a maioria dos casos de LM ocorra em pessoas pardas, indivíduos com raça/cor branca apresentam maior frequência de comprometimento mucoso. Isso reflete o fato das regiões Sul e Sudeste apresentarem maior proporção de forma mucosa quando comparadas à região Norte. Todavia, comparando as regiões brasileiras, o Norte é a região que possui o maior número de casos de LM. Essa maior associação entre LM e as regiões Sul e Sudeste pode estar relacionado a fatores do ambiente, como clima, vegetação, que podem propiciar criadores do inseto vetor transmissor da LM, fatores do vetor, como substâncias que compõem sua saliva e fatores das espécies de *Leishmania* circulantes nessas regiões. Além disso, questiona-se se a região Nordeste ter apresentado a menor proporção de comprometimento mucoso poderia estar relacionado a falta de diagnóstico adequado. É importante o desenvolvimento de estudos mais aprofundados nessas regiões para maiores esclarecimentos das hipóteses levantadas por este estudo.

Em relação à zona de residência, a forma mucosa foi mais frequente em indivíduos com moradia em áreas urbanas, quando comparados aos que vivem em áreas rurais. Supõe-se que isso esteja relacionado com o fato de que as regiões Sul e Sudeste terem respectivamente 84,93% e 92,95% das moradias em zona urbana, de acordo com o Censo Demográfico de 2010 do IBGE (SIDRA, 2010). Além disso, a associação entre comprometimento mucoso e zonas de residência urbana e periurbana pode ser devido à migração de indivíduos que anteriormente moravam e trabalhavam em áreas rurais ou de mata e que passaram pelo processo de urbanização, sendo diagnosticados para LM quando já estavam residindo na zona urbana ou periurbana.

O ensino fundamental completo ou incompleto foi a escolaridade mais frequente nos indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos e que apresentavam LC ou LM. O que demonstra a baixa escolaridade dos indivíduos acometidos por LTA. Verificamos também que o analfabetismo teve associação com a LM, o que pode estar relacionado à maior frequência de comprometimento mucoso em indivíduos idosos. Possuir nível de escolaridade fundamental, médio ou superior esteve associado a uma menor proporção de comprometimento mucoso, em relação ao analfabetismo.

De acordo com as recomendações do MS, a sorologia para HIV deve ser oferecida a todos os indivíduos com LTA, havendo na ficha de notificação o campo para a informação da presença de coinfeção com HIV. Esta informação esteve presente em cerca de metade dos casos notificados entre 2007 e 2017. Os dados deste estudo demonstraram que a forma mucosa é significativamente mais prevalente em pacientes vivendo com HIV.

As diferenças de resposta imunológica de LC e de LM refletem nos resultados de diagnóstico. A forma mucosa é caracterizada pela resposta imunológica exacerbada e escassez de parasito na lesão. Isso pode ser notado ao analisarmos os resultados dos exames. No exame histopatológico, o resultado compatível teve uma prevalência maior do que o encontro do parasito nos casos de LM. Na IDRM, o resultado positivo foi mais associado à LM. Com relação ao exame parasitológico direto, o resultado negativo foi mais associado ao comprometimento mucoso. Segundo o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (2017) a probabilidade de encontro do parasito no exame parasitológico direto é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão, sendo incomum após um ano, o que pode dificultar o encontro do parasito na LM.

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo de Muvdi-Arenas & Ovalle-Bracho (2019), no qual 86% dos exames histopatológicos de LM tiveram resultado compatível com leishmaniose, e em apenas 14% foram encontradas amastigotas. A IDRM foi positiva em 86% dos casos de LM. Além disso, a *Leishmania (V.) braziliensis*, assim como no Brasil, foi a espécie predominante, sendo identificada em 88% dos casos.

A prevalência de casos de LM com critério de confirmação clínico epidemiológico foi maior do que com critério laboratorial. O que pode estar relacionado à dificuldade de se encontrar o parasito tanto no exame parasitológico direto quanto no histopatológico ou até mesmo a questões de disponibilidade de exames de diagnóstico nos municípios.

As lesões mucosas podem ocorrer anos após o surgimento das lesões cutâneas. Neste período de tempo, indivíduos que anteriormente moravam em zonas rurais e que muitas vezes trabalhavam em atividades agropecuárias, de desflorestamento, dentre outras, podem ter passado pelo processo de urbanização. Nas zonas urbanas, o maior acesso ao sistema de saúde e aos médicos especialistas contribui para a realização de diagnósticos de LM. Assim, quando o paciente é diagnosticado com a forma mucosa de LTA ele já não reside no local

provável de infecção e não desempenha mais atividades laborativas relacionadas ao risco de leishmaniose. Esses dados reforçam a necessidade do diagnóstico precoce e do tratamento adequado da LC para que se tente evitar a evolução para o comprometimento mucoso, que é mais grave. Além disso, locais em que há grande incidência de LC, o sistema de saúde deve conter um número satisfatório de médicos especialistas para que se possa fazer o diagnóstico precoce de LM.

Quanto ao tratamento de LM, apesar da droga de primeira escolha ser o antimonial pentavalente, a anfotericina B foi utilizada em uma grande proporção dos casos. O que pode estar relacionado à sua indicação como droga de escolha para pacientes com mais de 50 anos e indivíduos coinfectados com HIV, características vistas neste estudo como mais associadas ao comprometimento mucoso.

Casos de LM podem estar sendo subnotificados, uma vez que muitos indivíduos só procuram atendimento médico quando a lesão já se apresenta de forma mais grave, o que pode dificultar o sucesso do tratamento. Além disso, recidivas foram mais associadas à forma mucosa do que casos novos.

Embora a taxa de letalidade de LM seja baixa, ao observarmos a evolução dos casos, o óbito esteve mais associado ao comprometimento mucoso do que a cura, demonstrando a gravidade do comprometimento mucoso na LTA.

Na distribuição espaço temporal observou-se que as regiões Norte e Centro-Oeste foram as que apresentaram maior incidência de LC e LM, apesar da tendência de queda apresentada nos 11 anos estudados. Ao analisarmos a razão de taxa de incidência, notamos que as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste apresentaram maior risco de se ter leishmaniose do que o Sudeste, região mais populosa do país. Supõe-se que essa tendência de declínio apresentada de 2007 a 2017 tanto de LC quanto de LM possa estar relacionada, dentre outros fatores, a uma melhoria nas condições de vida e trabalho, a um aumento da escolaridade, a pesquisas constantes gerando maior conhecimento sobre essa doença, além de ações dos serviços de saúde.

Quando analisamos o número absoluto de casos de LTA e a proporção de LM vemos que as regiões Norte e Nordeste foram as que apresentaram maior quantitativo de casos, porém as maiores proporções de LM foram vistas nas regiões Sudeste e Sul. O que evidencia um aparente paradoxo nos parâmetros epidemiológicos da LM. As regiões com maiores proporções de LM não foram as que apresentaram os maiores números de casos e incidências de LM.

A região Norte, que corresponde grande parte da Amazônia brasileira, foi a região com maior número de casos de LM. Quase 40% dos casos de LM no período estudado ocorreram nesta região, que é menos populosa do país. A Amazônia é a região com maior incidência de LTA no Brasil, por várias razões, incluindo o desmatamento por projetos agrícolas, pecuários, hidrelétricos e de mineração, bem como novos assentamentos e atividades de extrativismo (CONFALONIERI; MARGONARI; QUINTÃO, 2014; GONÇALVES et al., 2019; RODRIGUES et al., 2019).

No sudoeste da Amazônia, nos estados do Acre, Rondônia e Mato Grosso ocorreram altas incidências de LTA e de LM. A faixa territorial que corresponde a essas áreas apresenta transformações socioambientais importantes e recentes, associadas ao desmatamento, expansão de fronteiras agrícolas e criação de gado. Nessas regiões amazônicas, a alta incidência do comprometimento mucoso pode estar relacionada à hiperendemicidade de LTA e atenção à saúde de baixa qualidade, com atrasos no diagnóstico e no tratamento. Na região do Purus, a LTA está relacionada a atividades de extensão da fronteira agrícola e extração de madeira, com alto impacto ambiental e dificuldades de acesso ao sistema de saúde (GUERRA et al., 2019). Na Bolívia, país que faz fronteira com essa região, há uma alta taxa de comprometimento mucoso na LTA, a qual foi reduzida com busca ativa de casos e melhora no acesso ao tratamento (DAVID et al., 1993; TEDESQUI et al., 2012).

Na análise estadual também se observou a aparente contradição entre incidência e proporção de LM. Sergipe, São Paulo, Rio Grande do Sul e Distrito Federal são as UF com as maiores taxas de comprometimento mucoso, porém apresentam baixas taxas de incidências de LM e um número total de casos de LTA relativamente pequeno, nos 11 anos estudados.

Estados com maior proporção de LM terem baixa incidência de LTA pode estar relacionado a melhores condições de diagnóstico para o comprometimento mucoso, uma vez que este necessita de especialista e aparelhos específicos. Pode estar relacionado também à migração. Pessoas que moravam em áreas de infecção, principalmente no Norte, podem ter migrado para áreas urbanas em outras regiões, como o Sudeste, sendo diagnosticados tardiamente, quando apresentam a forma mucosa. Outra hipótese seria que a *Leishmania* transmitida nesses locais tenderia a causar infecções cutâneas assintomáticas, sem lesão primária aparente e, posteriormente apresentassem manifestações mucosas.

Na análise municipal observou-se que a região Norte e o estado do Mato Grosso concentram muitos dos municípios com os maiores números de casos e incidências de LTA e LM. Já as maiores proporções de LM estão mais distribuídos nos municípios de outras regiões.

Com as análises apresentadas neste estudo, podemos levantar várias hipóteses sobre o aparente paradoxo entre número de casos e incidências de LTA e LM e a proporção de LM em regiões e estados. Considerando o aspecto populacional, esta diferença pode estar relacionada ao processo de urbanização, no qual o trabalhador de áreas de risco para leishmaniose migra para zonas urbanas, sendo diagnosticado com comprometimento mucoso anos após esse movimento. Pode estar relacionado também ao sistema de saúde, no qual regiões Sul e Sudeste apresentam maior facilidade de acesso ao sistema de saúde e mais médicos especialistas, o que propiciaria mais diagnósticos e notificações de LM nessas regiões. Considerando que aspectos genéticos do parasito e do hospedeiro podem estar relacionados a uma predisposição para o desenvolvimento de lesões mucosas, a frequência heterogênea de LM no Brasil também pode estar associada à circulação de espécies e cepas parasitárias específicas e a frequências distintas de certos polimorfismos imunogenéticos na população humana, ou mesmo a variações geográficas da circulação do vírus LRV (CASTELLUCCI et al., 2006; IVES et al., 2011; KARIYAWASAM et al., 2020).

A correlação de parâmetros epidemiológicos com variáveis relacionadas ao desenvolvimento socioeconômico dos municípios enfatiza as diferenças entre as incidências de LTA e LM e a proporção de LM. Observou-se que os municípios menos desenvolvidos foram os que tiveram maior incidência de LTA e de LM, apresentando uma correlação ecológica fortemente significativa e negativa entre o desenvolvimento socioeconômico e a doença no Brasil. Por outro lado, os municípios mais desenvolvidos, embora com menor incidência de LTA e de LM, foram os que apresentaram maior proporção de comprometimento mucoso entre pacientes com LTA.

Na elaboração deste estudo algumas dificuldades foram encontradas. A literatura científica relacionada principalmente ao conhecimento epidemiológico e fatores sociodemográficos e econômicos associados à LM ainda é escassa. O SINAN apresenta algumas limitações, como falhas de preenchimento da ficha de notificação/investigação, dados ignorados de variáveis e ausência de informações importantes para melhor esclarecimento da história epidemiológica, por exemplo,

locais de residência anteriores e trabalho/ocupações anteriores. Além disso, pode ter havido subnotificações de casos de LTA no período.

A LM é uma doença grave, com custos humanos e econômicos, que apresenta grande heterogeneidade no território brasileiro. O conhecimento dos seus determinantes poderá auxiliar na redução de sua frequência. Nesse sentido, os dados sugerem que uma intervenção mais eficiente do nível primário, com melhor acesso ao diagnóstico e tratamento nos estágios iniciais em regiões hiperendêmicas, pode impactar na evolução da LTA e impedir a ocorrência do comprometimento mucoso.

6 CONCLUSÕES

- No Brasil, no período de 2007 a 2017, a forma mucosa da LTA esteve mais associada às seguintes características sociodemográficas: sexo masculino, faixa etária mais avançada, raça/cor branca, baixo nível de escolaridade, coinfeção com HIV e residência em zona urbana. Em relação à localização, houve forte associação com as regiões Sul e Sudeste, apesar de ter sido mais frequente na região Norte.
- No diagnóstico laboratorial, houve maior associação da LM com os resultados: compatível, no exame histopatológico e, positivo, na IDR. Apesar do critério laboratorial ter sido o mais utilizado na confirmação dos casos, o critério clínico epidemiológico foi o mais prevalente na LM.
- A LM não foi associada ao trabalho nem ao município de residência.
- A anfotericina B, ainda que não tenha sido a droga mais utilizada, apresentou uma forte associação ao tratamento da forma mucosa da LTA.
- Nos casos de LM, recidivas foram mais frequentes do que nos casos de LC. Quanto à evolução dos casos, o óbito por LTA esteve mais associado ao comprometimento mucoso quando comparado à cura.
- Foi observado que estados e regiões com maiores incidências de LTA e LM apresentaram baixas proporções de comprometimento mucoso.
- Neste período de 11 anos, a região Norte apresentou as maiores incidências de LTA e de LM, ainda que numa tendência de declínio. O Sudeste e o Sul apresentaram as mais baixas incidências e menor número absoluto de casos de LTA, no entanto tiveram as maiores proporções de comprometimento mucoso.
- Os estados com as maiores incidências de LTA estão dentro do arco do desmatamento de fronteira agrícola. O Acre foi o estado com maior incidência média de LTA e de LM.
- Houve uma disparidade da proporção de LM com o número de casos e a incidência de LM. Sergipe, São Paulo, Rio Grande do Sul e Distrito Federal foram UF que apresentaram grande comprometimento mucoso. No entanto, o número total de casos de LTA foi relativamente pequeno e a incidência de LM foi baixa.

- Os municípios com mais casos de LTA e LM foram Manaus (AM) e Rio Branco (AC), respectivamente. A maioria dos municípios brasileiros não apresentou casos de LM neste período de 11 anos.
- Municípios da região Norte estão entre os que tiveram as menores taxas de comprometimento mucoso. Contudo, o Acre foi o estado com maior número de municípios com as maiores incidências LM.
- A divergência entre proporção e incidência de LM também foi notada na análise das correlações ecológicas com base municipal. A incidência de LM apresentou correlação positiva com indicadores sociodemográficos relacionados à pobreza. E a proporção do comprometimento mucoso correlacionou-se positivamente com os índices de desenvolvimento.
- A LM é uma doença grave, que apresenta uma distribuição diversificada e dinâmica no território brasileiro. O conhecimento dos seus determinantes poderá contribuir na diminuição de sua frequência.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMATO, V. S.; TUON, F. F.; SIQUEIRA, A. M.; NICODEMO, A. C.; AMATO NETO, V. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: systematic review. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 77, n. 2, p. 266-274. 2007. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2007.77.266>.

ATLAS DO DESENVOLVIMENTO HUMANO NO BRASIL. 2013. Disponível em: <http://atlasbrasil.org.br/2013/pt/>.

BARRAL, A.; BADARO, R.; CARVALHO, E. M.; BARRAL-NETTO, M.; JESUS, A. R.; JOHNSON, W. D.; MOMEN, H.; ALMEIDA, R.; MCMAHON-PRATT, D.; PEDRAL-SAMPAIO, D. Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 44, n. 5, p. 536-546. 1991. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.1991.44.536>.

BEZERRA, J. M. T.; ARAÚJO, V. E. M.; BARBOSA, D. S.; MARTINS-MELO, F. R.; WERNECK, G. L.; CARNEIRO, M. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: findings from global burden of disease study 2016. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 9. 2018. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0006697>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, v. único, 3ª ed. p. 488-502. 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2006. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_lta.pdf.

CANTANHÊDE, L. M.; SILVA JÚNIOR, C. F.; ITO, M. M.; FELIPIN, K. P.; NICOLETE, R.; SALCEDO, J. M. V.; PORROZZI, R.; CUPOLILLO, E.; FERREIRA, R. G. M. Further Evidence of an Association between the Presence of Leishmania RNA Virus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary Leishmaniasis Patients. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9. 2015. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004079>.

CARVALHO, E. M.; LLANOS-CUENTAS, A.; ROMERO, G. A. S. Mucosal leishmaniasis: urgent need for more research. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 1, p. 120-121. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0463-2017>.

CASTELLUCCI, L.; MENEZES, E.; OLIVEIRA, J.; MAGALHÃES, A.; GUIMARÃES, L. H.; LESSA, M.; RIBEIRO, S.; REALE, J.; NORONHA, E. F.; WILSON, M. IL6-174 G/C promoter polymorphism influences susceptibility to mucosal but not localized cutaneous leishmaniasis in Brazil. **The Journal Of Infectious Diseases**, v. 194, n. 4, p. 519-527. 2006. <http://dx.doi.org/10.1086/505504>.

CASTRO, L. S.; FRANÇA, A. O.; FERREIRA, E. C.; LIMA JÚNIOR, M. S. C.; GONTIJO, C. M. F.; PEREIRA, A. A. S.; DORVAL, M. E. C. Characterization of Leishmania species from Central-West Region of Brazil. **Parasitology Research**, v. 117, n. 6, p. 1839-1845. 2018. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-018-5871-1>.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Leishmaniasis. 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>>.

CINCURÁ, C.; LIMA, C. M. F.; MACHADO, P. R. L.; OLIVEIRA-FILHO, J.; GLESBY, M. J.; LESSA, M. M.; CARVALHO, E.M. Mucosal leishmaniasis: a retrospective study of 327 cases from an endemic area of leishmania (viannia) braziliensis. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 97, n. 3, p. 761-766. 2017. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0349>.

CONFALONIERI, U. E. C.; MARGONARI, C.; QUINTÃO, A. F. Environmental change and the dynamics of parasitic diseases in the Amazon. **Acta Tropica**, v. 129, p. 33-41. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.09.013>.

DAVID, C.; DIMIER-DAVID, L.; VARGAS, F.; TORREZ, M.; DEDET, J.P. Fifteen years of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia: a retrospective study. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 87, n. 1, p. 7-9. 1993. [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(93\)90398-a](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(93)90398-a).

DUTRA, W. O.; FARIA, D. R.; MACHADO, P. R. L.; GUIMARÃES, L. H.; SCHRIEFER, A.; CARVALHO, E.; GOLLOB, K. J. Immunoregulatory and effector activities in human cutaneous and mucosal Leishmaniasis: understanding mechanisms of pathology. **Drug Development Research**, v. 72, n. 6, p. 430-436. 2011. <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.20449>.

ELKHOURY, A. N. S. M.; GOMES, M. L. S. Ministry of Health. Leishmaniasis National Program. Reunión de Coordinadores de Programa Nacional de Leishmaniasis. **Leishmaniasis en la Región de las Américas**. OPS/OMS. Medellín, Colombia. 2008. Disponível em: <<http://who.int/leishmaniasis/resources/BRAZIL.pdf>>

GONÇALVES, N. V.; MIRANDA, C. S. C.; COSTA, R. J. F.; GUEDES, J. A.; MATSUMURA, E. S. S.; COSTA, S. B. N.; NOGUCHI, S. K. T.; GUIMARÃES, L. H. R.; OLIVEIRA, R. A. C.; TAVARES, L. S. A. Cutaneous leishmaniasis: spatial distribution and environmental risk factors in the state of Pará, Brazilian Eastern Amazon. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, v. 13, n. 10, p. 939-944. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3855/jidc.11573>>.

GUERRA, J. A. O.; GUERRA, M. G. V. B.; VASCONCELOS, Z. S.; FREITAS, N. S.; FONSECA, F. R.; SILVA JÚNIOR, R. C. A.; SILVA, A. S.; SAMPAIO, V.; MACIEL, M. G.; CAVALCANTE, M. S. M. Socioenvironmental aspects of the Purus Region - Brazilian Amazon: why relate them to the occurrence of American Tegumentary Leishmaniasis?. **Plos One**, v. 14, n. 2. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211785>>.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. 2019. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/pt/inicio.html>>.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. [s.d.]. Disponível em: <<https://portaldemapas.ibge.gov.br/portal.php#mapa97>>.

IVES, A.; RONET, C.; PREVEL, F.; RUZZANTE, G.; FUERTES-MARRACO, S.; SCHUTZ, F.; ZANGGER, H.; REVAZ-BRETON, M.; LYE, L.F.; HICKERSON, S. M.. Leishmania RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. **Science**, v. 331, n. 6018, p. 775-778. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1199326>>.

JUIZ, V. N.; LUCIAÑEZ, R. R. Mucocutaneous Leishmaniasis. **Acta Otorrinolaringologica**, v. 67, n. 6, p. 355. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.otoeng.2015.11.004>>.

KARIYAWASAM, R.; LAU, R.; VALENCIA, B. M.; LLANOS-CUENTAS, A.; BOGGILD, A. K. Leishmania RNA Virus 1 (LRV-1) in Leishmania (Viannia) braziliensis Isolates from Peru: a description of demographic and clinical correlates. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 102, n. 2, p. 280-285. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.19-0147>>.

MACHADO-COELHO, G. L. L.; CAIAFFA, W. T.; GENARO, O.; MAGALHÃES, P. A.; MAYRINK, W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 99, n. 1, p. 55-61. 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.08.001>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Leishmaniose Tegumentar (LT): o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. **Saúde de A a Z**. Brasil. c2020. Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-tegumentar>>.

MUVDI-ARENAS, S.; OVALLE-BRACHO, C. Leishmaniasis mucosa: una enfermedad olvidada, descripción e identificación de especies en 50 casos colombianos. **Biomédica**, v. 39, n. 2, p. 58-65, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4347>>.

OLIVEIRA, C. L.; BRODSKYN, C. L. The immunobiology of Leishmania braziliensis infection. **Frontiers In Immunology**, v. 3. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00145>>.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmanioses. **Informe Epidemiológico nas Américas**. Washington, D.C.: OPAS, nº8. 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51738/leishreport8_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

RODRIGUES, M. G. A.; SOUSA, J. D. B.; DIAS, A. L. B.; MONTEIRO, W. M.; SAMPAIO, V. S. The role of deforestation on American Cutaneous Leishmaniasis incidence: spatial-temporal distribution, environmental and socioeconomic factors associated in the Brazilian Amazon. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 3, p. 348-355. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/tmi.13196>>.

SCOTT, P.; NOVAIS, F. O. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 9, p. 581-592. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.72>>.

SIDRA - SISTEMA IBGE DE RECUPERAÇÃO AUTOMÁTICA. 2010. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/home/pnadct/brasil>>.

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R.; CORBETT, C. E. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 3, p. 239-251. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762004000300001>>.

SOLOMON, M.; SAHAR, N.; PAVLOTZKY, F.; BARZILAI, A.; JAFFE, C. L.; NASEREDDIN, A.; SCHWARTZ, E. Mucosal Leishmaniasis in Travelers with *Leishmania braziliensis* Complex Returning to Israel. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 4, p. 642-648. 2019. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2504.180239>.

STRAZZULLA, A.; COCUZZA, S.; PINZONE, M. R.; POSTORINO, M. C.; COSENTINO, S.; SERRA, A.; CACOPARDO, B.; NUNNARI, G. Mucosal Leishmaniasis: an underestimated presentation of a neglected disease. **Biomed Research International**, v. 2013, p. 1-7. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/805108>.

TEDESQUI, V. L.; CALLEJA, G. N. C.; PARRA, R.; PABÓN, J. P.; BÓIA, M. N.; CARVALHO-COSTA, F. A.. Active surveillance of American tegumentary leishmaniasis in endemic areas in rural Bolivia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 1, p. 30-34. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822012000100007>.

TEMPONI, A. O. D.; BRITO, M. G.; FERRAZ, M. L.; DINIZ, S. A.; CUNHA, T.N.; SILVA, M. X. Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 2. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00165716>.

VAN GRIENSVEN, J.; CARRILLO, E.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; LYNEN, L.; MORENO, J.. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 20, n. 4, p. 286-299. 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12556>.

VELOZO, D. et al. Fatal mucosal leishmaniasis in a child. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 3, p. 255-259. 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abd/v81n3/en_v81n03a08.pdf

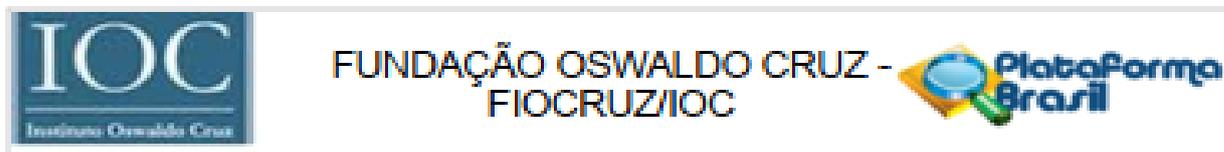
WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of neglected tropical diseases. Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2018. Disponível em: <http://gamapserv.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leish_CL_2018.png>.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Neglected tropical diseases. c2020. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/>.

8 ANEXOS

A. Parecer Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Frequência, distribuição e fatores associados à gravidade das leishmanioses: estudo descritivo com dados de notificação de 2007 a 2017 no Brasil

Pesquisador: Filipe Anibal Carvalho Costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13739119.0.0000.5248

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.406.246

Apresentação do Projeto:

As leishmanioses são doenças tropicais negligenciadas, causadas por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas para o ser humano através de picada de flebotomíneos. Apresentam duas formas clínicas distintas: a leishmaniose tegumentar americana (LTA), que compreende as apresentações cutânea e mucosa, e a leishmaniose visceral (LV). A LTA e a LV são consideradas um grande problema de saúde pública, que envolve custos humanos e econômicos. Segundo a OMS, elas estão entre as seis endemias consideradas prioritárias no mundo.

As Américas apresentam elevada incidência e ampla distribuição geográfica das leishmanioses. De acordo com a OPAS, entre os países endêmicos das Américas, o Brasil foi o que apresentou mais casos de LTA e LV. A leishmaniose apresenta diferentes vetores e reservatórios que estão relacionados a vários ciclos de transmissão e diferentes quadros clínicos. Além disso, a configuração espacial no território brasileiro apresenta evidentes disparidades entre as diferentes regiões, que podem ser correlacionadas a fatores demográficos, sócio econômicos e ambientais. As leishmanioses são doenças de notificação compulsória nacionalmente. O MS recomenda ainda monitoramento mais estreito nas coinfeções com HIV, uma vez que há uma tendência de crescimento de casos LV/HIV. Essa coinfeção, além de outros fatores como espécie do parasita, resposta imune do hospedeiro, demora no diagnóstico, pode estar relacionada à gravidade, o que pode resultar em óbito por LV. Na LTA, a gravidade pode ser representada pela forma mucosa.

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Marquinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2561-4815 E-mail: cep@ioc.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 3.406.2146

conhecimento da doença e da sua magnitude na população brasileira, o apontamento de áreas prioritárias, a identificação de grupos de risco e a investigação de óbitos e formas graves são fundamentais para que as autoridades de saúde possam planejar estratégias, aperfeiçoar intervenções e avaliar o impacto e a eficácia das ações de controle, visando medidas efetivas na diminuição da incidência e da morbimortalidade das leishmanioses. A complexidade das leishmanioses no território brasileiro evidencia a necessidade de estudos epidemiológicos correlacionando à gravidade associada ao desfecho da LV e à forma clínica de LTA às características demográficas e socioeconômicas. Desta forma, este trabalho tem como hipótese principal a existência de heterogeneidade geográfica e sociodemográfica da gravidade associada às leishmanioses. O objetivo é descrever aspectos epidemiológicos associados à gravidade das leishmanioses no Brasil, entre 2007 e 2017. Para tanto serão elaborados mapas e tabelas com os dados obtidos no DATASUS, IBGE e Atlas Brasil caracterizando de forma geográfica, epidemiológica e sociodemográfica as leishmanioses no Brasil.

Objetivo da Pesquisa:

Não cabe parecer ético.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não cabe parecer ético

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo será fundamentado em dados secundários, de acesso público, disponíveis nos endereços eletrônicos referentes ao DATASUS, IBGE e Atlas Brasil. Nestes sites serão consultados bancos de dados e informações do SINAN, do Censo Demográfico e do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Este trabalho não envolve qualquer tipo de contato ou coleta de dados direta com pacientes. Trata-se de informações contidas em banco de dados públicos, não haverá acesso a informações de identificação individuais e serão apresentadas de forma coletiva.

Deste modo não cabe parecer ético.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não cabe parecer ético

Recomendações:

Não cabe parecer ético

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente estudo será fundamentado em dados secundários, de acesso público, disponíveis nos

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 (Campus Expansão)

Bairro: Marquinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9011

Fax: (21)3581-4815

E-mail: capfio cruz@ioc.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 3.496.246

endereços eletrônicos referentes ao DATASUS, IBGE e Atlas Brasil. Nestes sites serão consultados bancos de dados e informações do SINAN, do Censo Demográfico e do Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). Este trabalho não envolve qualquer tipo de contato ou coleta de dados direta com pacientes. Trata-se de informações contidas em banco de dados públicos, não haverá acesso a informações de identificação individuais e serão apresentadas de forma coletiva. O projeto será submetido à análise no Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

Resolução 510/16 - Protocolos que não necessitam de apreciação ética

dados agregados

Considerações Finais a critério do CEP:

Trata-se de um projeto de mestrado onde a aluna vai coletar dados dos bancos de dados públicos IBGE, DATASUS e Atlas Brasil. Sem acesso aos dados pessoais e o resultados será apresentado de forma coletiva.

Deste modo, o CEP Fiocruz/IOC manifestou-se por retirar o projeto por não caber parecer ético, segundo a Resolução 510/16 do CNS:

"Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução.

Parágrafo único. Não serão registradas nem aprovadas pelo sistema CEP/CONEP:

- I – pesquisa de opinião pública com participantes não identificados;
- II – pesquisa que utilize informações de acesso público, nos termos da Lei no 12.527, de 18 de novembro de 2011;
- III – pesquisa que utilize informações de domínio público;
- IV - pesquisa censitária;
- V - pesquisa com bancos de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual"

Endereço: Av. Brasil 4036, sala 705 (Campus Expansão)
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9011 Fax: (21)2581-4815 E-mail: cepfiocruz@ioc.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 3.405.246

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1345554.pdf	08/05/2019 22:44:15		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Leishmaniose.pdf	08/05/2019 22:32:36	Filipe Anibal Carvalho Costa	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Leishmaniose.pdf	08/05/2019 22:32:18	Filipe Anibal Carvalho Costa	Acelto

Situação do Parecer:

Retirado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Junho de 2019

Assinado por:
Maria Regina Reis Amendoa
 (Coordenador(a))

B. Ficha de notificação/investigação de leishmaniose tegumentar americana

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

CASO CONFIRMADO:

Leishmaniose cutânea: todo indivíduo com presença de úlcera cutânea, com fundo granuloso e bordas infiltradas em moldura, com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.

Leishmaniose mucosa: todo indivíduo com presença de úlcera na mucosa nasal, com ou sem perfuração ou perda do septo nasal, podendo atingir lábios e boca (palato e nasofaringe), com confirmação por diagnóstico laboratorial ou clínico epidemiológico.

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado(a)		3	Data da Notificação	
	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		4	Código (CID10)	B55.1	
	4	UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)	
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7	Data do Diagnóstico	
Notificação Individual	8	Nome do Paciente			9	Data de Nascimento
	10	(ou) Idade	11	Sexo (1 - Masculino 2 - Feminino 9 - Ignorado)	12	Casta
	13	Escolaridade		Raça/Cor		
	14	Número do Cartão SUS		Nome da mãe		
	15	UF	16	Município de Residência	17	Código (IBGE)
Dados de Residência	18	Bairro		19	Distrito	
	20	Número		21	Logradouro (rua, avenida, ...)	
	22	Complemento (apto., casa, ...)		23	Código	
	24	Geo campo 1		25	Geo campo 2	
	26	Ponto de Referência		27	CEP	
Dados Complementares do Caso						
Anexos Epidemiol.	28	Data da Investigação		29	Ocupação	
	30	Presença de Lesão		31	Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas	
Dados Clínicos	32	1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/> Cutânea <input type="checkbox"/> Mucosa		33	Co-infecção HIV	
	34	1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/>		35	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
Dados Labor.	36	Parasitológico Direto		37	IFM	
	38	1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado		39	Histopatologia	
Outr. Caso	40	Tipo de Entrada		41	Forma Clínica	
	42	1 - Caso Novo 2 - Recidiva 3 - Transferência 9 - Ignorado		43	1 - Cutânea 2 - Mucosa 9 - Ignorado	
Tratamento	44	Data do Início do Tratamento		45	Druga Inicial Administrada	
	46	1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada		47	1 - Menor que 10 2 - Maior ou igual a 10 e menor que 15 3 - Igual a 15	
	48	Peso		49	Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ¹⁵	
50		Nº Total de Ampolas Prescritas		51		
52		Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial		53		
54		1 - Anfotericina b 2 - Pentamidina 3 - Outras 4 - Não Se Aplica		55		

Leishmaniose Tegumentar Americana

Sinan NET

SVS 27/09/2005

