



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB**

**ANA CAROLINA MOTA DE FARIA**

**AVALIAÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL DA OPORTUNIDADE DO  
DIAGNÓSTICO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA.  
BRASIL, 2017 A 2019.**

**BRASÍLIA**

**2020**



**ANA CAROLINA MOTA DE FARIA**

**AVALIAÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL DA OPORTUNIDADE DO  
DIAGNÓSTICO PARA LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA.**

**BRASIL, 2017 A 2019.**

Trabalho apresentado ao Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) como pré-requisito para obtenção de Certificado de Conclusão de Curso de graduação em Medicina Veterinária.

Orientação: Prof. Msc Lucas Edel Donato

**BRASÍLIA**

**2020**



## **ANA CAROLINA MOTA DE FARIA**

Trabalho apresentado ao Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) como pré-requisito para obtenção de Certificado de Conclusão de Curso de graduação em Medicina Veterinária.

Orientação: Prof. Msc. Lucas Edel Donato

Brasília, 16 de dezembro de 2020.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Rafaella Albuquerque e Silva  
UniCEUB/Ministério da Saúde

---

Msc. Marcia Leite de Sousa Gomes  
Ministério da Saúde

“O único requisito indispensável é o compromisso. Compromisso com a vida e compromisso com os que sofrem”.

David Capistrano Filho

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Cleunice Mota e Welington Faria, meus maiores exemplos de força e perseverança. Obrigada pelo apoio incondicional em todas as etapas deste curso. Também agradeço a Carol Melo, minha grande parceira, ao meu padrasto João por todo carinho, as minhas irmãs, Jéssica e Ju, aos meus cunhados, Flávio e Danyel e a minha querida sobrinha Olívia. Muito obrigada por vocês estarem sempre ao meu lado, me ajudando, apoiando e torcendo por mim.

Ao meu estimado orientador Lucas Edel e à minha querida professora Rafaella Albuquerque, sou muito grata por toda a dedicação de vocês, o qual fizeram desse projeto possível. Agradeço imensamente pela amizade, por todos os conselhos, ensinamentos e pela confiança que me depositaram durante toda minha trajetória acadêmica. Vocês permanecerão sendo grandes inspirações no suceder da minha vida profissional.

À toda equipe do GT-Leishmanioses do Ministério da Saúde, pelo despertar da minha paixão pela saúde pública e pelo real comprometimento com a sustentação da vida humana e animal. Agradeço também por acreditarem no meu trabalho e pela imensa contribuição durante minha formação. Serei eternamente grata a vocês, Marcinha, Swamy, Rafa, Lucas, José Nilton, Kathiely e Camila.

Aos meus professores do UniCEUB, toda a minha admiração e respeito pelo notório e admirável trabalho que desempenharam conosco. Ao meu coordenador Carlos Alberto, por toda competência, dedicação e apoio. Sou grata a todas as oportunidades que vocês me concederam.

Aos meus amigos deste curso, por toda amizade, por todas as trocas de conhecimentos e pelos imensuráveis momentos de alegria durante esses anos.

E a todos que viabilizaram a concretização deste trabalho.

## SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE TABELAS E QUADROS	9
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURA	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. MÉTODOS	13
3.1 Tipo de estudo	13
3.2 População de estudo	13
3.3 Extração dos dados	13
3.3.1 Definição das variáveis selecionadas	13
3.5 Análise dos dados	14
3.6 Distribuição espacial por leishmaniose visceral	15
3.7 Comitê de ética	16
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	23
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

## RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose, de curso grave, cuja transmissão ocorre por meio de flebotomíneos, sendo a espécie *Lutzomyia longipalpis* o principal vetor no Brasil, e tendo como principal reservatório, o cão doméstico. A importância associada à LV deve-se, em grande parte, pelas altas taxas de letalidade. Sabendo-se que alguns fatores são considerados importantes relacionados ao desfecho óbito, como por exemplo, o diagnóstico tardio, o tempo de início dos sintomas e as intervenções terapêuticas acima dos 60 dias, este estudo tem por objetivo descrever e avaliar a oportunidade do diagnóstico para LV em casos registrados entre os anos de 2017 a 2019 no Brasil, dos pacientes que evoluíram a cura e ou óbito durante este período. A amostra foi totalizada em 10.430 casos, os quais foram divididos em 4 grupos: População total de casos confirmados; pacientes menores de 5 anos; pacientes maiores de 50 anos e pacientes com coinfeção *Leishmania*/HIV. A oportunidade do diagnóstico (OD) foi calculada com base na subtração da data de início de sintomas pela data de notificação do paciente, resultando em um intervalo (em dias), o qual foi extraída uma medida-resumo da mediana para cada desfecho (cura e óbito) por UF, de cada grupo. Considerando apenas a oportunidade da mediana nacional para os dois desfechos, somente o grupo de crianças menores de 5 anos apresentou um intervalo do tempo de diagnóstico maior em pacientes que evoluíram para óbito, comparado aqueles com desfecho cura. Avaliado o tempo de diagnóstico em idosos acima de 50 anos, observou-se que, em 52,9% das Unidades Federativas, o intervalo também foi maior entre os pacientes que evoluíram para óbito. Embora exista a necessidade da comparação multivariada dos fatores que predispõe ao óbito, presume-se que os resultados levantados por este trabalho, revelam que a inoportunidade deve ser um fator a ser considerado, principalmente em grupos mais vulneráveis para LV. O estudo prevê ainda a necessidade contínua de qualificações e treinamentos que favoreçam o reconhecimento precoce da doença e o tratamento adequado para redução da morbidade e mortalidade por leishmaniose visceral.

**Palavras-chave:** Diagnóstico; Leishmaniose Visceral, Letalidade.

## ABSTRACT

Visceral leishmaniasis (VL) is an anthroponosis, of severe course, whose transmission occurs through sandflies, with a *Lutzomyia longipalpis* species being the main vector in Brazil, and having the domestic dog as the main reservoir. The importance associated with VL is largely due to the lethality rates. Knowing that some factors are considered important related to the outcome of death, such as late diagnosis, time to symptom onset and therapeutic measures over 60 days, this study aims to determine and evaluate the opportunity of diagnosis for LV cases recorded between the years 2017 to 2019 in Brazil, of patients who evolved to cure and or died during this period. The sample was made up of 10,430 cases, which were divided into 4 groups: Total population of confirmed cases; patients under 5 years; patients over 50 and patients with Leishmania / HIV coinfection. The diagnosis opportunity (OD) was obtained based on the subtraction of the symptom onset date by the patient's notification date, given in an interval (in days), from which a summary measure of the median was extracted for each outcome (cure) and death) by UF, of each group. Only an opportunity of the national median for the two outcomes, only the group of children under 5 years of age presenting a longer time interval for diagnosis in patients who died, compared to those with a healing outcome. The time of diagnosis in the elderly over 50 years old, it was observed that, in 52.9% of the Federative Units, the interval was also greater among the patients who died. Although there is a need for multivariate comparison of the factors that predispose to death, it is assumed that the results raised by this study reveal that inopportunity should be a factor to be considered, especially in the most vulnerable groups for VL. The study also predicts the continuing need for qualifications and training that favor early recognition of the disease and the appropriate treatment to reduce morbidity and mortality from visceral leishmaniasis.

**Keywords:** Diagnosis; Leishmaniasis Visceral, Lethality.



## LISTA DE TABELAS E QUADROS

**Tabela 1.** Descrição das variáveis selecionadas para o estudo, entre os anos de 2017 a 2019. 14

**Quadro 1** - Distribuição espacial para LV do número de casos (a) e de óbitos (b) entre o período de 2017 a 2019, no Brasil. 16

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma de consolidação das variáveis selecionadas. 15
- Figura 2** - Mediana da oportunidade do diagnóstico de casos confirmados entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF e Brasil. 17
- Figura 3** - Oportunidade do diagnóstico para cura e óbito em capitais brasileiras, entre 2017 e 2019. 18
- Figura 4** - Mediana da oportunidade do diagnóstico em pacientes menores de 5 anos entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF e Brasil. 18
- Figura 5** - Mediana da oportunidade do diagnóstico em pacientes maiores de 50 anos entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF e Brasil. 19
- Figura 6** - Mediana da oportunidade do diagnóstico em pacientes coinfectados *Leishmania*/HIV entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF. 20

## LISTA DE ABREVIATURA

<b>CEP</b>	Comitê de ética
<b>CNS</b>	Conselho Nacional de Saúde
<b>DAT</b>	Teste de Aglutinação Direta
<b>DATNOT</b>	Data da Notificação
<b>DATSINT</b>	Data do Início dos Sintomas
<b>ELISA</b>	Ensaio Imunoenzimático
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>HIV/LV</b>	Coinfectados HIV com Leishmaniose Visceral
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>LV</b>	Leishmaniose Visceral
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>OD</b>	Oportunidade do diagnóstico
<b>ODC</b>	Oportunidade do diagnóstico para cura
<b>ODO</b>	Oportunidade do diagnóstico para óbito
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PVC-LV</b>	Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral
<b>RIFI</b>	Reação de Imunoflorescência Indireta
<b>SINAN</b>	Sistema de Informação de Agravo de Notificação
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde

## 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença grave que acomete principalmente populações menos favorecidas socioeconomicamente. Trata-se de uma antropozoonose, causada por um protozoário do gênero *Leishmania*, cuja transmissão ocorre por meio da picada de flebotomíneos. A espécie *Lutzomyia longipalpis* é considerada o principal vetor no Brasil, e o cão doméstico o principal reservatório (BARBOSA *et al.*, 2016; GENARO, 2000).

A LV apresenta-se como um dos maiores problemas para a saúde pública mundial entre as zoonoses transmitidas por vetores (GONTIJO & MELO, 2004) e é uma das prioridades entre as doenças tropicais pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Na América Latina, a LV permanece sendo uma dificuldade, devido a sua magnitude, transcendência e expansão geográfica (OPAS, 2020). Barbosa *et al* (2016) afirma que o desafio aumenta, uma vez que o agravamento envolve diversas ações, como o controle do reservatório, redução da população do vetor, diagnóstico precoce e o tratamento.

No Brasil, a LV é considerada uma doença em expansão, pois sua ocorrência nos anos de 1980 era exclusivamente em municípios da região Nordeste, mas que, devido à crescente expansão urbana e a migração da população da zona rural para as periferias das cidades, provocaram uma modificação do padrão da doença nos últimos tempos. Deste modo, atualmente, todas as regiões do país confirmam casos autóctones anualmente para LV (BRASIL, 2019; CERBINO NETO *et al.*, 2009). Estima-se que somente no período de 2003 a 2018, foram registrados 51 mil casos de LV em humanos, com taxa de incidência de 1,7 casos por 100 mil habitantes, com variação de 1,4 a 2,1 (SILVA *et al.*, 2019).

Clinicamente, a LV é classificada por um grande espectro clínico nos seres humanos, variando entre sinais leves, moderados e manifestações graves que evoluem para óbito (BRASIL, 2006). Apresenta-se como uma doença sistêmica, infecciosa, crônica e se caracteriza por febre irregular de longa duração, linfadenopatia, pancitopenia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, perda de peso substancial, edema e estado de debilidade. Outras manifestações clínicas inespecíficas se desenvolvem com a progressão da doença, como icterícia, vômitos e diarreia, dificultando o diagnóstico diferencial, pois se confundem com outras patologias, levando a um retardo no diagnóstico oportuno (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

O diagnóstico baseia-se em parâmetros clínicos e epidemiológicos, o que torna um dos principais problemas quanto ao diagnóstico inicial, devido ao fato de que o quadro clínico da doença se assemelha a outras patologias que incidem em áreas com LV, como por exemplo, doença de Chagas, malária, esquistossomose, febre tifóide e tuberculose (GONTIJO & MELO,

2004). Devido à essa dificuldade, utiliza-se a associação de métodos clínicos e laboratoriais, os quais incluem os testes parasitológicos, considerados “padrão ouro” com o isolamento e/ou cultivo do parasito, os testes sorológicos e imunológicos que indicam a presença de anticorpos através da reação de imunofluorescência indireta (RIFI), aglutinação direta (DAT), os testes imunocromatográficos e o ensaio imunoenzimático (ELISA) (BRASIL, 2019).

Embora a LV seja amplamente observada no país, o arsenal terapêutico é limitado (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2019). Atualmente, o tratamento consiste no uso de antimoniais pentavalentes e anfotericina B na formulação lipossomal, onde a escolha da droga é definida a partir da avaliação clínica nos pacientes que indiquem a faixa etária e a presença ou não de comorbidades, uma vez que os fármacos possuem grande toxicidade (FARIAS *et al.*, 2019; MOHAMMAD, 2019; BRASIL, 2016).

A importância associada à LV deve-se, em grande parte, pelas altas taxas de letalidade (SILVEIRA & OLIVEIRA, 2020). Em 2005, dados do Ministério da Saúde (MS) indicaram uma elevação da letalidade de 8,5% no país. Entre 2009 a 2013, o valor foi equivalente a 7,2%. Quando comparado ao triênio de 2017 a 2019, observa-se que a média da taxa de letalidade alcançou 8,9% (BRASIL, 2020).

A situação epidemiológica do Brasil nos últimos 10 anos, evidencia um aumento da letalidade em várias localidades, observadas principalmente nas regiões norte e nordeste do país (CUNHA *et al.*, 2020). O aumento da letalidade preocupa-se também entre pacientes menores de 1 e maiores de 50 anos (BRASIL, 2011). O crescente número de casos de coinfeção LV/HIV-AIDS também é alarmante, uma vez que estudos indicam uma letalidade três vezes maior em coinfectados daqueles sem coinfeção (SOUSA-GOMES *et al.*, 2017).

Além dos fatores individuais, outros estudos revelam que o aumento gradativo da letalidade ainda está associado à desnutrição infantil, idade, febre acima de 60 dias, toxicidade devido ao tratamento específico, diagnóstico tardio e presença de complicações, tais como as infecções bacterianas e hemorragias (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2019; LEITE & ARAÚJO, 2013; OLIVEIRA, 2010; QUEIROZ *et al.*, 2004).

Por ser uma doença com manifestação de quadro clínico grave associada ao alto risco de mortalidade, o reconhecimento precoce desses fatores é de fundamental importância para reduzir a letalidade, por meio da instituição de medidas terapêuticas e profiláticas eficazes para conduzir um desfecho favorável aos pacientes (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2019; BRASIL, 2013; ASSIS, 2008).

O Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (PVC-LV) do Ministério da Saúde (MS), baseia suas estratégias na detecção e tratamento de casos humanos, controle dos reservatórios domésticos e controle de vetores, e tem como principal objetivo a redução do número de casos e de óbitos por meio do diagnóstico e do tratamento precoce (WERNECK, 2016; BARBOSA *et al.*, 2016; WERNECK, 2010).

Considerando que a avaliação de indicadores epidemiológicos são ferramentas que contribuem para o controle da doença, além de facilitar a compreensão dos gestores de saúde, o presente estudo teve por objetivo, descrever e avaliar a oportunidade de diagnóstico de casos para LV humana, no período de 2017 a 2019, no Brasil, em pessoas que evoluíram para cura e óbito.

## **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a situação epidemiológica da leishmaniose visceral humana no Brasil.
- Descrever a oportunidade do diagnóstico por faixa etária e coinfeção HIV/LV, em relação à cura e ao óbito no Brasil.
- Realizar a distribuição espacial por leishmaniose visceral

## **3. MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudo**

Realizou-se um estudo transversal, de caráter exploratório descritivo.

### **3.2 População de estudo**

Foram incluídos os casos de leishmaniose visceral (LV) notificados e confirmados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), nas 27 Unidades Federativas, das cinco regiões geográficas do país, no período de 2017 a 2019.

### **3.3 Extração dos dados**

A extração dos dados foi realizada a partir do programa de análise exploratória Tabwin 4.1.5, considerando o período e as variáveis selecionadas.

#### **3.3.1 Definição das variáveis selecionadas**

Para a análise, foram consideradas como variáveis os seguintes campos (Tabela 1):

**Tabela 1.** Descrição das variáveis selecionadas para o estudo, entre os anos de 2017 a 2019.

Variáveis	Categorias e campos selecionados
<b>Presentes no banco de dados</b>	
Data de Notificação	Data de Notificação
Sexo	Feminino, Masculino
Tipo de Entrada	Caso novo, Ign/Branco
Coinfecção HIV	Sim
Local provável da fonte de infecção UF	Todas as UF
Data do início dos Sintomas	Data do início dos Sintomas
Classificação Final	Confirmado
Evolução do caso	Cura, Óbito por LV
<b>Geradas a partir do banco de dados</b>	
Faixa etária	Diferença entre a data de notificação e data de nascimento (menor de 5 anos e acima de 50 anos)
Oportunidade do diagnóstico (OD)	"Data do início dos sintomas" subtraída pela "Data de notificação"
Oportunidade do diagnóstico cura (ODC)	OD de pacientes com a variável "evolução do caso" classificado com desfecho "Cura"
Oportunidade do diagnóstico óbito (ODO)	OD de pacientes com a variável "evolução do caso" classificado com desfecho "Óbito por LV"

**Fonte:** elaborado pelo autor.

### 3.5 Análise dos dados

Após a tabulação, foi realizada uma análise em cada ano, para todos os casos registrados. Como não há variável que indique a data exata do diagnóstico, utilizou-se a data que mais se aproxima desse intervalo, a variável “Data da notificação”.

Portanto, utilizou-se para análise o cálculo para todas as Unidades Federativas (UF) a diferença entre a “Data do início dos sintomas” (DATSINT) e a “Data da notificação” (DATNOT), cujo os resultados foram chamados de “oportunidade do diagnóstico” (OD).

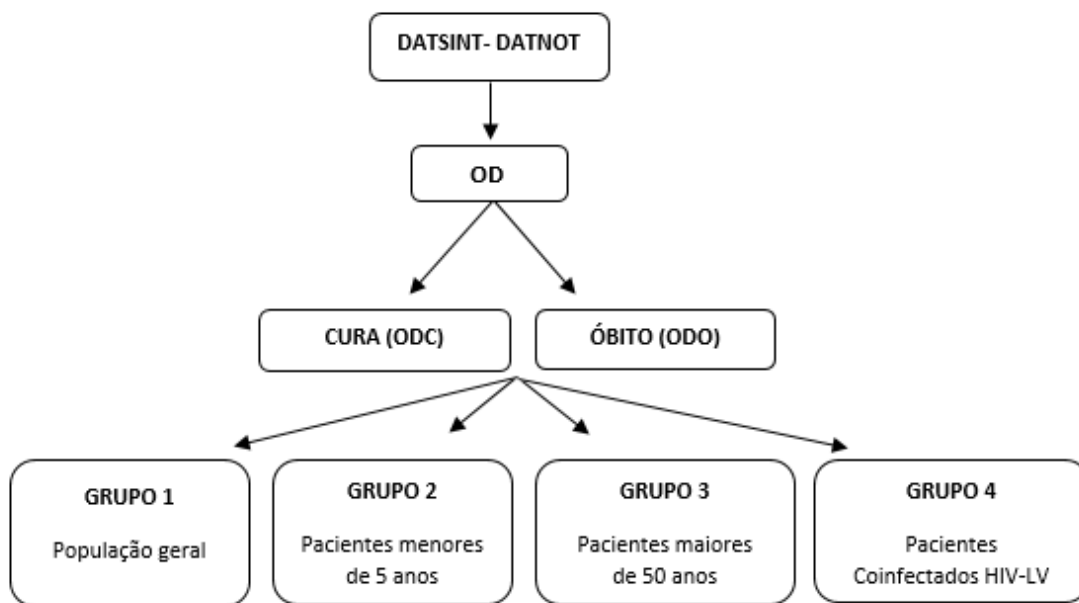
Em cada UF, avaliou-se a oportunidade do diagnóstico do desfecho “cura” e “óbito” por LV, do campo “evolução” para cada ano, que resultou na média da OD.

Após essa análise, utilizou-se uma medida-resumo da mediana de casos de LV no triênio de 2017 a 2019, por UF, para os dois desfechos (cura e óbito), resultando no intervalo (em dias),

o qual foi definida a oportunidade do diagnóstico para cura (ODC) e a oportunidade do diagnóstico para óbito (ODO).

Para as análises, foram considerados todos os casos de LV confirmados (Grupo 1), os casos de LV com faixa etária menor de 5 anos (Grupo 2), de casos confirmados de LV em maiores de 50 anos (Grupo 3); e, as pessoas com a coinfeção LV e HIV (Grupo 4) conforme o fluxograma abaixo (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma de consolidação das variáveis selecionadas.



**Fonte:** elaborado pelo autor.

Para o cálculo do indicador epidemiológico da taxa de letalidade, foram considerados os valores obtidos no período do estudo, de cada grupo, e calculado da seguinte forma:

$$\text{Taxa de Letalidade} = \frac{\text{Número de óbitos por LV}}{\text{Número de casos por LV}} \times 100$$

### 3.6 Distribuição espacial por leishmaniose visceral

Para análise da distribuição espacial foram elaborados mapas utilizando a distribuição do número de casos confirmados para LV por “UF de infecção” das fichas de notificação.

Os mapas temáticos foram elaborados utilizando o software QGIS 2.18 e a distribuição da ocupação espacial dos estados foi obtida a partir dos recenseamentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

### 3.7 Comitê de ética

Por se tratar de uma pesquisa que utilizou dados públicos e por não possuir variáveis que possibilitem a identificação dos pacientes avaliados, o presente estudo dispensa a autorização do Comitê de Ética do UniCEUB – CEP/UniCEUB, conforme estabelece a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

## 4. RESULTADOS

Entre 2017 a 2019, foram registrados 10.430 casos de LV no Sinan, onde o percentual de casos no sexo masculino foi superior (65%). Da amostra, 7.068 (67,8%) evoluíram para a cura, enquanto aos óbitos, foram registrados 789, gerando uma letalidade de 7,6%. Dentre os óbitos, o sexo masculino representou cerca de 67% (n=529) e o sexo feminino 33% (n=260).

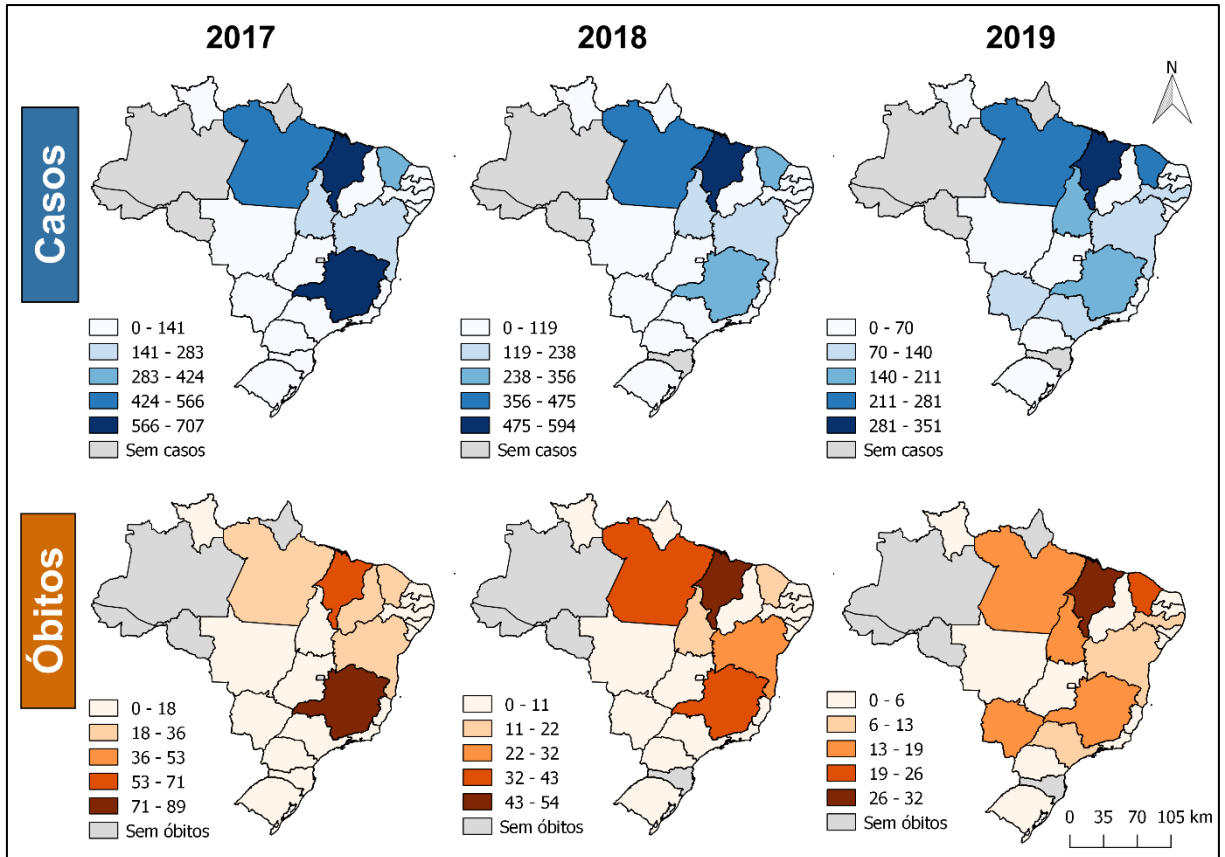
Dentre o período de estudo, os estados com maior número de casos nos anos de 2017 foram Minas Gerais e Maranhão, sendo que este último também permaneceu em alta nos anos de 2018 e 2019 (Quadro 1).

Quanto aos óbitos, Maranhão e Minas Gerais também obtiveram maior número de evoluções para o óbito em 2017. Em 2018, além do Maranhão e Minas Gerais, o estado do Pará também apresentou aumento. Em 2019, permaneceu em alta o Maranhão e houve o incremento do Ceará (Quadro 1).

Considerando apenas os estados com casos para LV, apenas o Amapá e Santa Catarina não tiveram pacientes que evoluíram para óbito, como observado no quadro 1.



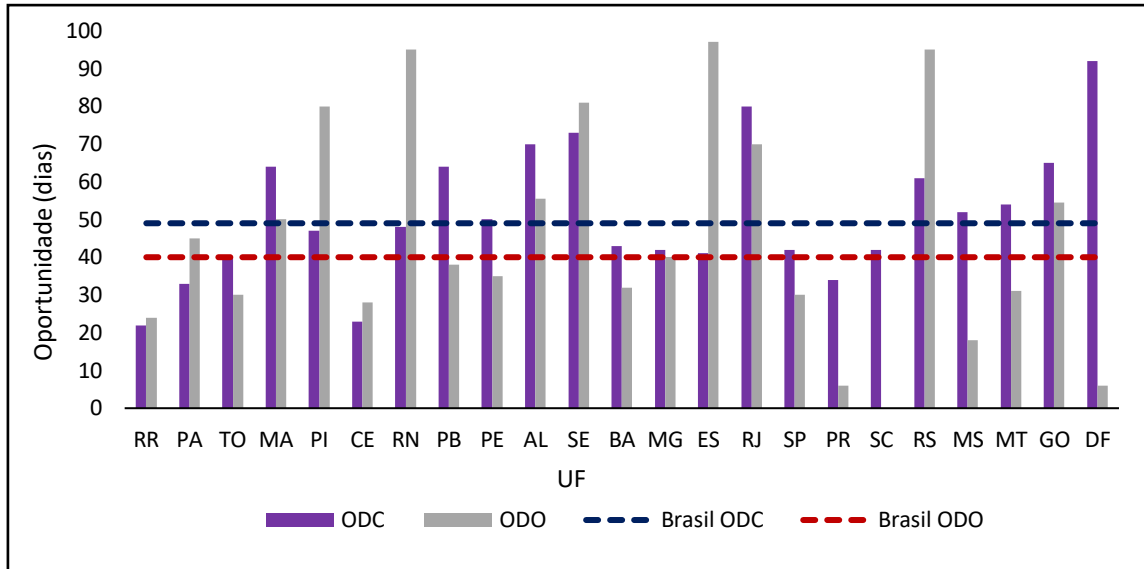
**Quadro 1** - Distribuição espacial para LV do número de casos e de óbitos entre o período de 2017 a 2019, no Brasil.



Fonte: SVS/MS.

No grupo 1, composto por todos os casos confirmados, observa-se que a mediana nacional de pacientes com evolução para cura (ODC) foi equivalente a 49 dias. Já em pacientes que evoluíram para óbito, a ODO resultou em uma mediana com intervalo de 40 dias. Considerando os valores por Unidade Federativa, identificou-se que em 36,6% destas, o cenário foi invertido, onde a mediana da ODO foi superior a ODC (Figura 2).

**Figura 2.** Mediana da oportunidade do diagnóstico de casos confirmados entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF e Brasil.

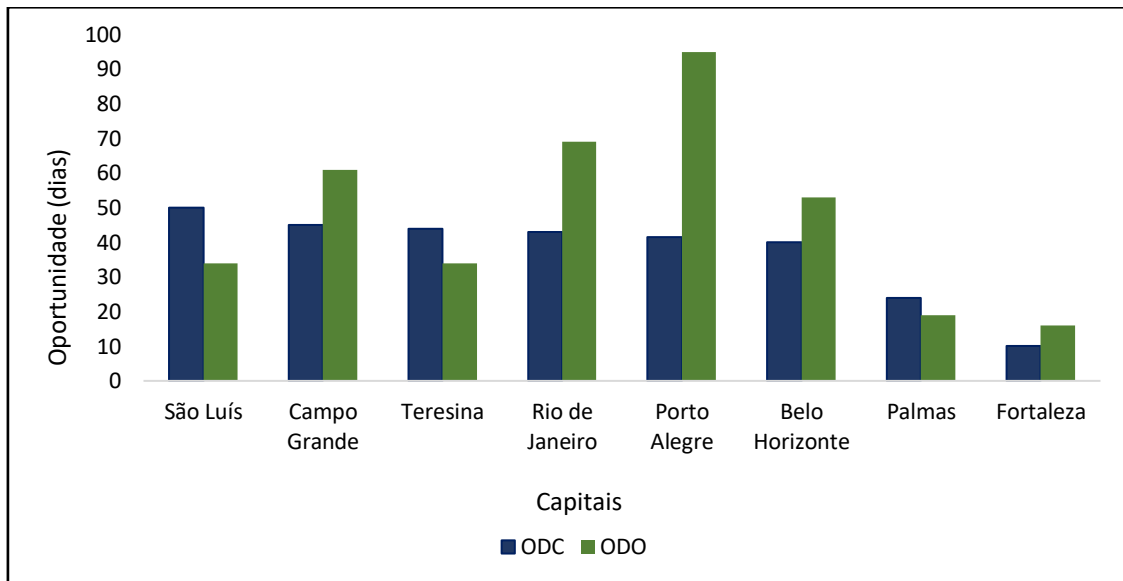


**Fonte:** SVS/MS.

Apesar dos estados possuírem casos anualmente da doença conforme o quadro 1, a Figura 2 revela que o Piauí, Sergipe, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte e Espírito Santo possuem uma ODO superior a 60 dias.

Na Figura 3, avaliando o intervalo da oportunidade em capitais brasileiras que obtiveram os dois desfechos, observa-se que somente em São Luís, Teresina e Palmas, a ODO não foi superior a ODC, resultando em um cenário onde 62,5% das cidades brasileiras, indivíduos que evoluíram para óbito, obtiveram um intervalo maior de inoportunidade. Já a capital Porto Alegre, obteve uma ODO equivalente a 95 dias, e Fortaleza com menor um menor intervalo (n=16).

**Figura 3** - Oportunidade do diagnóstico para cura e óbito em capitais brasileiras, entre 2017 e 2019.



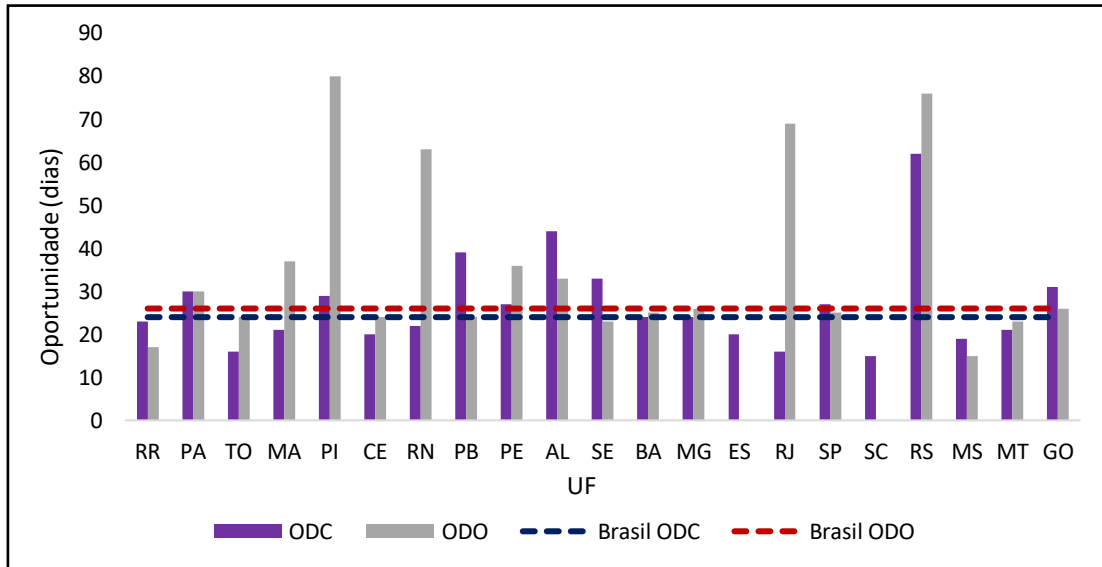
**Fonte:** SVS/MS.

Já no grupo 2, classificado por crianças menores de 5 anos, foram registrados 3.286 casos. Quando comparado ao sexo, as duas variáveis não apresentaram diferença (36,5% cada) do número de casos. Destes, 73% (n=2.397) curaram para LV e a letalidade foi de 4,6%. O sexo masculino também apresentou maior percentual de evolução para óbito (58%; n=87).

Neste grupo, a mediana da oportunidade do Brasil foi maior para o desfecho óbito (n=26), daqueles com desfecho cura (n=24). Em 42% (n=19) das UF, também foi observado esse resultado e, no Pará, a ODO e ODC foram equivalentes (Figura 4).

Ainda na Figura 4, os intervalos da ODO acima de 60 dias observados no grupo 2, foram encontrados em quatro estados, sendo eles: Piauí, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte, equivalentes à 80, 76, 69 e 63 dias, respectivamente.

**Figura 4** - Mediana da oportunidade do diagnóstico em pacientes menores de 5 anos entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF e Brasil.

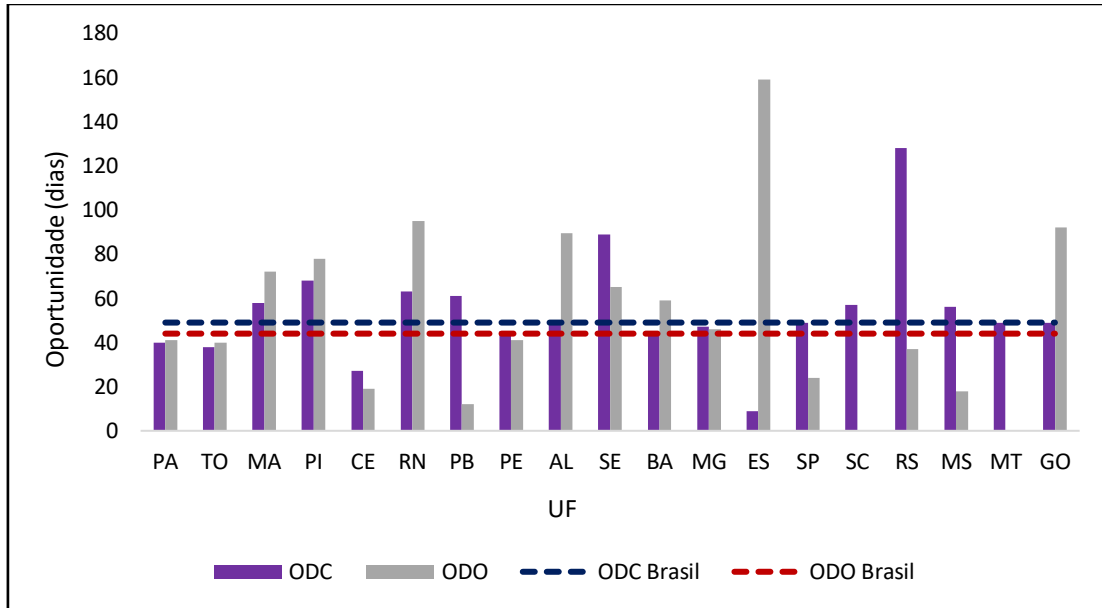


**Fonte:** SVS, MS.

No grupo 3, classificado por pacientes acima dos 50 anos, foram notificados 1.921 casos, 74% (n=1.422) no sexo masculino. Dos casos confirmados neste grupo, 76,4% (n=1.077) evoluíram para cura e a taxa de letalidade foi de 17,3% (n=333). O percentual de óbitos também foi maior no sexo masculino (71,2%; n=237).

A OD em idosos que evoluíram para cura na mediana do Brasil, foi de 49 dias. Em pacientes que evoluíram para o óbito, este valor foi 10,2% menor (n=44 dias). No entanto, quando avaliado pela UF, pacientes que tiveram evolução para óbito, o intervalo em dias da ODO foi superior a ODC em 52,9% (n=17) dos estados (Figura 5).

**Figura 5** - Mediana da oportunidade do diagnóstico em pacientes maiores de 50 anos entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF e Brasil.

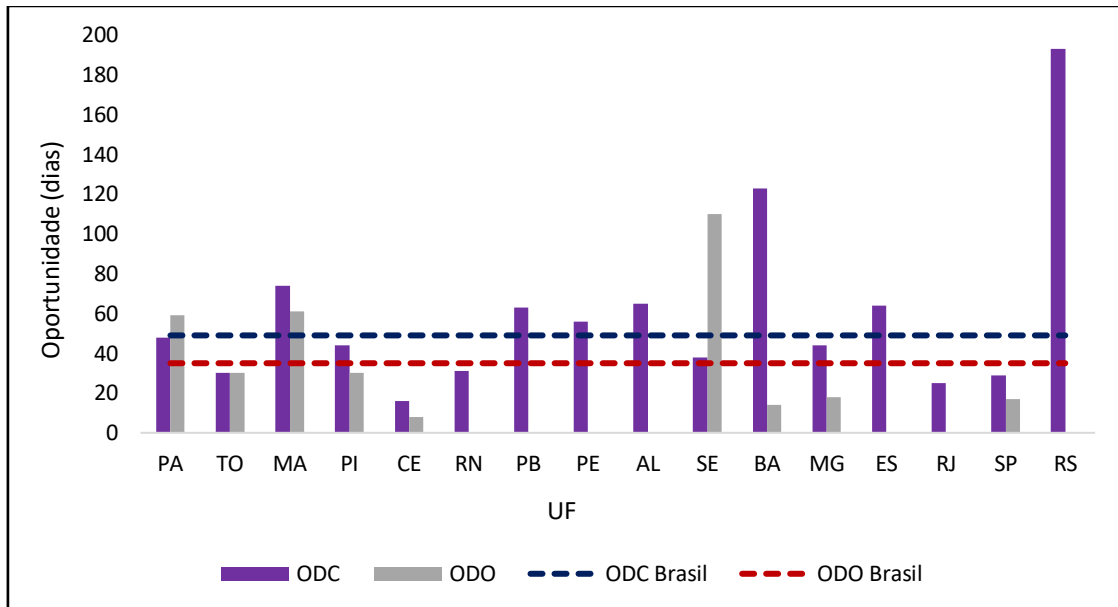


Fonte: SVS/MS.

No grupo 4 foram notificados 869 casos de pacientes com coinfeção *Leishmania*/HIV, em que 78,9% (n=686) eram do sexo masculino e 21,1% feminino (n=183). Destes, 62,6% (n=544) dos casos evoluíram para cura, e a taxa de letalidade foi de 12,4% (n=869). Assim como nos demais grupos, o percentual de óbitos foi maior no sexo masculino (66,6%; n=72).

A ODC do Brasil em indivíduos coinfectados *Leishmania*/HIV, foi de 49 dias. Em pacientes com evolução para óbito, a ODO foi de 35 dias. Em 22,2% (n=9) dos estados que tiveram evolução para óbito, a ODO foi maior do que a ODC (Figura 6).,

**Figura 1** - Mediana da oportunidade do diagnóstico em pacientes coinfetados *Leishmania*/HIV entre os anos de 2017 a 2019, com evolução do desfecho cura e óbito por UF.



Fonte: SVS/MS.

Na Figura 6, é possível avaliar uma ODC equivalente a 196 dias no estado do Rio Grande do Sul, o que pode sugerir uma baixa completude deste registro realizado na ficha de notificação.

## 5. DISCUSSÃO

Em uma avaliação geral de todos os grupos, identificou-se que o sexo masculino é o mais acometido, como já relatado por diversos outros autores que apontam maior número de casos neste gênero (LEITE & ARAÚJO, 2013; BOTELHO & NATAL, 2009; CORREIA, 1998). A taxa de letalidade foi maior no grupo 3, com valor equivalente a 17,3%. Enquanto a menor taxa foi encontrada no grupo 2 (4,6%).

Avaliando a oportunidade do diagnóstico, o grupo 1 não apresentou diferença significativa considerando a mediana nacional do intervalo em dias para os dois desfechos. Em dois estudos conduzidos em Belo Horizonte (MG), o intervalo também não foi significativamente associado com a morte por LV (SILVA *et al.*, 2020; DE ARAÚJO *et al.*, 2012).

De outro lado, considerando o descrito por Madaloso *et al.* (2012), onde os casos notificados após 60 dias do início dos sintomas possuem maior risco de evolução para o óbito, os resultados apontados no grupo 1 revelam que, dentre as Unidades Federativas com evoluções para óbito, 42,8% destas obtiveram um intervalo superior a 60 dias, o que pode sugerir uma inoportunidade na detecção da doença.

No estudo de Leite & Araújo (2013), foi observado que em um período inferior a 30 dias do início dos sintomas, 33,3% dos casos evoluíram para óbito. Já em pacientes diagnosticados no intervalo entre dois meses, houve um aumento para 55,6% do desfecho óbito.

No Pará, Trindade et al (2019) também associaram o tempo oportuno com menos de 30 dias após o aparecimento dos sintomas, como um fator relevante para o desfecho favorável. Os autores afirmam que houve aumento de 68% em desfechos por cura em 2011 decorrente de ações que viabilizaram um diagnóstico precoce.

Inicialmente, sugere-se que as capitais possuem uma maior sensibilidade ao identificar casos suspeitos, mas observando o cenário da figura 3, identificou-se que em mais da metade das capitais (62,5%), pacientes que evoluem para o óbito é diagnosticado mais tardiamente daqueles que evoluem para cura. No entanto, esse resultado pode estar relacionado ao fato de que hospitais de referência recebem casos de maior complexidade e, em grande maioria, são alocados nas capitais brasileiras. Por este motivo, poderiam atrair casos de maior gravidade potencial, selecionando uma clientela de maior risco de óbito (QUEIROZ *et al.*, 2004).

Ainda se considera que a inoportunidade na capital Porto Alegre pode estar relacionada aos primeiros casos autóctones humanos para LV registrados no ano de 2016. Mahmud et al (2019) revela que destes casos, cinco em cada seis pacientes atendidos na cidade apresentaram sintomas sugestivos para LV, citando a febre acima dos sete dias, bem como dor abdominal e aumento do fígado e do baço. No entanto, as equipes de saúde não consideraram a LV como diagnóstico diferencial. Apesar da elevada taxa de letalidade dos primeiros casos registrados, dois pacientes apresentaram prognóstico favorável por terem sido diagnosticados em estágio inicial da doença, mesmo após um longo período febril. Mahmud et al (2019) afirma ainda que dada a condição de introdução da doença na cidade de Porto Alegre, as equipes de saúde devem ser treinadas, considerando que os profissionais desconhecem a LV.

Nos pacientes com idade inferior a 5 anos (Grupo 2), o intervalo entre o diagnóstico e o óbito foi de 26 dias, enquanto os pacientes que evoluíram para cura, em média, foram diagnosticados em 24 dias. Ademais, observa-se que em 29% das UF o cenário também se repetiu, em que a ODO foi superior a ODC (Figura 4).

Abdelmoula et al (2003) afirmam que, o intervalo entre início dos sintomas à primeira consulta acima dos 56 dias, são características que podem influenciar no desfecho desfavorável em crianças.

Braga et al (2013) em uma análise em Belo Horizonte, observaram que o tempo entre o início dos sintomas e a internação variou de 2 a 300 dias em crianças menores de 12 anos, com média de 17,5 dias.

Ainda que o diagnóstico precoce em crianças menores de 5 anos foi detectado por Maia-Elkhoury et al (2019), o estudo revelou que, este grupo apresentou menor sobrevida, explicando que, embora devidamente diagnosticadas, o padrão de letalidade possa estar relacionado à maior gravidade da doença em crianças.

Já no grupo 4, de pacientes acima de 50 anos, a mediana em dias da ODC foi superior quando comparado a ODO, com diferença de 14 dias. O oposto foi observado em 9 de 17 estados avaliados (52,9%) (Figura 5).

Em avaliação conduzida por Driemeier et al (2015) foi observado que o diagnóstico tardio ou inoportuno associado ao óbito em pacientes idosos atendidos no Mato Grosso do Sul, revelou um aumento de óbitos de acordo com o tempo decorrido dos sintomas até o diagnóstico. O estudo ainda descreve que entre o intervalo de 61-120 dias, há um incremento de 26,7% de óbitos por LV, alcançando 100% em períodos mais longos.

Os idosos são mais frequentemente afetados por comorbidades, tais como doenças cardiovasculares e a resistência imunológica mais debilitada, o que pode aumentar os riscos de mortes, mesmo que devidamente diagnosticados (DE ARAÚJO *et al.*, 2012; ALVARENGA *et al.*, 2010; MUELLER *et al.*, 2009), explicando também a maior taxa de letalidade observada neste grupo (17,3%).

Assim como observado no grupo 1 e 3, os pacientes com coinfeção *Leishmania*/HIV do grupo 4 obtiveram uma ODC nacional superior ao ODO. O cenário também é diferente quando avaliamos as UF. Nestas, 22,2% a ODO apresentou um intervalo superior a ODC.

Apesar deste resultado, em um estudo conduzido por Heen et al (2018) em Salvador, revelou que em pacientes coinfectados HIV pode divergir do que é esperado em um paciente clássico com LV, ou seja, os sinais da tríade clínica clássica que tem sido usada para definir um caso suspeito de LV - febre, sintomas constitucionais e esplenomegalia - foi encontrada com menor frequência no grupo coinfectado. O autor afirma que essa condição poderia levar a um diagnóstico tardio, uma vez que a leishmaniose pode não ser incluída no diagnóstico diferencial precocemente.

Henn et al (2018) explica que a diferença dos sinais e sintomas neste grupo pode estar associada a resposta imunológica menos intensa contra o parasita em indivíduos infectados pelo HIV. Portanto, esse fator sugere que as equipes de saúde podem demorar mais para incluir a



LV no diagnóstico diferencial, enquanto investigam outras doenças oportunistas que podem ter apresentação clínica semelhante (por exemplo, histoplasmose disseminada ou micobacteriose) (HENN *et al.*, 2018).

Já Maia-Elkhoury et al (2019) observou que pacientes coinfetados HIV tinham menor risco de morte em comparação aos não coinfetados. Segundo a pesquisa, isto ocorre porque os adultos coinfetados têm sido atendidos em centros de tratamento de referência para HIV/AIDS por infectologistas que observam a coinfeção HIV-LV como fator de risco, oferecendo tratamento oportuno e monitoramento e gerenciamento de toxicidade, o que é incomum em outros ambientes clínicos.

Considerando apenas os resultados da mediana do país identificados neste trabalho, sugere-se que o intervalo oportunidade do diagnóstico em pacientes menores de 5 anos que evoluem para o óbito é consideravelmente maior daqueles com o desfecho favorável à cura. Embora a mediana nacional dos demais grupos reveja um cenário oposto, quando avaliado o tempo oportuno por desfecho em cada UF, observa-se padrões de distribuições dispersos, onde a ODO foram superiores em 36,6% no grupo 1, 52,9% no grupo 3 e 22,2% no grupo 4.

Os resultados ainda poderiam ser explicados pelo fato de que os pacientes com sintomas mais graves procuram atendimento médico mais cedo do que aqueles com sinais mais leves. Silva et al (2020) explica que essa diferença não fica evidente, uma vez que é difícil estimar o tempo exato do início dos sintomas.

Ressalta-se que apesar de outros estudos evidenciarem o tempo oportuno como fator de influência no desfecho do paciente, outras condições podem estar associadas ao óbito, tais como distúrbios hemorrágicos, trombocitopenia, neutropenia grave, infecções bacterianas, debilidade nutricional e febre durante mais de 21 dias (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2019; MADALOSSO *et al.*, 2012; QUEIROZ *et al.*, 2004; ABDELMOULA *et al.*, 2003).

Embora a descrição desse estudo revele a inoportunidade como fator importante na redução da taxa de letalidade, a análise de uma variável isoladamente não define a gravidade e o risco da evolução do óbito por LV (BRASIL, 2011). Portanto, sugere-se a elaboração de estudos analíticos para que se encontrem fatores comuns que apontem para uma evolução clínica grave.

Conforme levantado por outros autores, a utilização de dados de forma retrospectiva, baseada no sistema de notificação, pode limitar a avaliação dos estudos (FARIAS *et al.*, 2019), deste modo, a variável que indica a data do início do tratamento não foi considerada pela baixa completitude.

As medidas adotadas pelo MS a fim de melhorar a qualidade da assistência, incluem diversas ações, entre elas, o fornecimento de insumos para as unidades básicas de saúde, estímulos a capacitação dos profissionais de saúde e a definição de fluxos por meio dos serviços especializados e de referência (BRASIL, 2014; BRASIL, 2011). Outros autores ainda sugerem que a letalidade da LV poderia ser reduzida com a aceleração do diagnóstico laboratorial e o desenvolvimento de drogas com menos toxicidade (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

## 6. CONCLUSÃO

Os resultados levantados neste trabalho, revelam uma análise situacional das Unidades Federativas no que se refere ao diagnóstico oportuno para leishmaniose visceral, constituindo como um parâmetro para os gestores de saúde e trabalhadores na tomada de decisão.

Considerando apenas a oportunidade da mediana nacional para os dois desfechos, somente o grupo de crianças menores de 5 anos apresentou um intervalo do tempo de diagnóstico maior em pacientes que evoluíram para óbito, comparado aqueles com desfecho cura.

Avaliado o tempo de diagnóstico em idosos acima de 50 anos, observou-se que, em mais da metade das Unidades Federativas, o intervalo também foi maior entre os pacientes que evoluíram para óbito.

Embora exista a necessidade da comparação multivariada dos fatores que predispõe ao óbito, presume-se que os resultados levantados por este trabalho, revelam que a inoportunidade deve ser um fator a ser considerado, principalmente em grupos mais vulneráveis para LV.

Esses fatores revelam a necessidade contínua de qualificações e treinamentos que favoreçam o reconhecimento precoce da doença e o tratamento adequado para redução da morbidade e mortalidade por leishmaniose visceral. Podem ainda, se constituir estratégias para melhoria da qualidade dos dados e informações da ficha de notificação/investigação do Sinan.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELMOULA, M.S. M'HAMDI, Z. AMRI, F. Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors. *Tunis Med*, v.81, n.8, p. 535-539, 2003.
- ALVARENGA, D.G.; ESCALDA, P.M.; COSTA, A.S. *et al.* Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43, p. 194-197, 2010.
- ASSIS, T.S.M.D, BRAGA, A.S.D.C.; PEDRAS, M.J. *et al.* Validação do teste imunocromatográfico rápido IT-LEISH® para o diagnóstico da leishmaniose visceral humana. *Epidemiol Serv Saude*, v. 17, n.2, p. 107-116. 2008.
- BARBOSA, I.R. Leishmaniose visceral humana no município de Natal-RN: análise clínico epidemiológica e espacial. *Rev Ciência Plural*, v.2, n.1, p.89-101, 2016.
- BOTELHO, A.C.A.; NATAL, D. Primeira descrição epidemiológica da leishmaniose visceral em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Tro*, v.42, p.503–8, 2009.
- BRAGA, A.S.C.; TOLEDO-JUNIOR, A.C.C.; RABELLO, A. Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age. A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 46, n. 1, p.55-59, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A-Z. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/August/25/LV-Letalidade.pdf>>. Acesso em: 24/10/20.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 3ª.ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília (DF), 2016, 773p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Departamento de gestão de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. ADOLEC-Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade; Seria A. Normas e manuais técnicos. Brasília; Ministério da Saúde; 2011, 78p.

- CERBINO NETO, J.; WERNECK, G.L.; COSTA, C.N.H. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad Saúde Pública*, v. 25, n.7, p. 1543-1551, 2009.
- CORREIA, J.B. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Pernambuco, north-east of Brazil and the use of a latex agglutination test in urine for its diagnosis. Dissertation. Liverpool: Liverpool School of Tropical Medicine; 1998.
- CUNHA, C.R.; FILHO-RAMOS, A.S.; LOPES, T.B *et al.* Tipificação Epidemiológica dos casos de Leishmaniose Visceral Humana no Brasil, no período de 2013 a 2017. *Elect Journ Collec Health*, n.41, p.1-10, 2020.
- DE ARAÚJO, V.E.; MORAIS, M.H.; REIS, I.A.; RABELLO, A.; CARNEIRO, M. Manifestações clínicas precoces associadas à morte por leishmaniose visceral. *PLoS Negl Trop Dis*, v.6, n.2, v.2, 2012.
- DRIEMEIER, M.; OLIVEIRA, P.A.; DRUZIAN, A.F *et al.* Diagnóstico tardio: fator associado ao óbito por leishmaniose visceral em pacientes idosos. *Pathog Glob Health*, v.109, n.6, p. 283-289, 2015.
- FARIAS, T.G.F.; FURTADO JUNIOR, F.E.; ALVES, A.S.C. *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral humana no Brasil. *Rev. Eletr. FAINOR*, v.12, n.3, p.485-501, 2019.
- GENARO, O. Leishmaniose visceral. In: NEVES, D.P.; MELO A.L.; GENARO, O.; LINARDI, P.M (Orgs.). *Parasitologia humana*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu; 2000. p. 56-72.
- GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*, v.7, n.3, p.338-349, 2004.
- HENN, G.A.L.; JUNIOR-RAMOS.; A.N.; COLARES, J.K.B.; Is Visceral Leishmaniasis the same in HIV-coinfected adults? *Braz J Infect Dis* , v. 22, n.2, p.92-98, 2018.
- LEITE, A.I.; ARAÚJO, L.B. Leishmaniose visceral: Aspectos epidemiológicos relacionados aos óbitos em Mossoró RN. *Rev Patol Trop.*, v.42, n.3, p.301-308, 2013.
- MADALOSSO, G.; FORTALEZA, C.; RIBEIRO, A.F. *et al.* Leishmaniose visceral americana: fatores associados à letalidade no estado de São Paulo, Brasil. *J Trop Med*, v.1, n.7, 2012.
- MAHMUD, I.C.; PIASSINI, L.A.S.; BEHAR, P.RP. Epidemiological aspects of the first human autochthonous visceral leishmaniosis cases in Porto Alegre, Brazil. *Braz J Infect Dis*, v. 23, n. 2, p. 124-129, 2019.
- MAIA-ELKHOURY, A.N.S.; ROMERO, G.A.S.; VALADAS, S.Y. *et al.* Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity? *PLoS Negl Trop Dis*, v. 13, n.12, p. 1-18, 2019.
- MOHAMMAD, R.S. Liposomal amphotericin B: a review of its properties, function, and use for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Res. Reports in Trop. Med*, v. 10, p. 11-18, 2019.

- MUELLER, Y.; MBULAMBERI, D.B.; ODERMATT, P. *et al.* Risk factors for in-hospital mortality of visceral leishmaniasis patients in eastern Uganda. *Trop Med Int Health*, v. 14, p.910-917, 2009.
- OLIVEIRA, J.M.; FERNANDES, A.C.; DORVAL, M.E.C. *et al.* Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 43, n.2, p.88-93. 2010.
- OPAS. Atlas interactivo de leishmaniasis en las Américas: aspectos clínicos y diagnósticos diferenciales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020.
- QUEIROZ, M.J.A, ALVES, J.G.B, CORREIA, J.B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *J. Pediatr.*, v. 80, n. 2, p. 141-146, 2004.
- SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Cenário epidemiológico: Leishmanioses em humanos no estado do RJ. *Bol epidemiol* n. 1, 2009. Disponível em: <<http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=E7btEVmluiI%3d>> Acesso em: 18/12/20.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE. Vigilância dos Casos de Leishmaniose Visceral Humana em Porto Alegre nos Bairros Morro Santana e Jardim Carvalho. *Bol epidemiol*, n. 65, 2017. Disponível em:[http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu\\_doc/boletimepidemiologico-cgvs-sms-pmpa-65.pdf](http://lproweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/cgvs/usu_doc/boletimepidemiologico-cgvs-sms-pmpa-65.pdf). Acesso em: 18/12/20.
- SILVA, A.R.; TAUIL, P.L.; CAVALCANTE, M.N.S. *et al.* Situação epidemiológica da leishmaniose visceral, na Ilha de São Luís, Estado do Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop.*, v.41, p. 358-364, 2008.
- SILVA, R.A.; ALVES, R.V.; LIMA-JÚNIOR, F.E.F. *et al.* Leishmaniose Visceral. *Bol Epidemiol*, p. 42-43, 2009.
- SILVA, T.A.M.; MORAIS, M.H.F.; LOPES, H.M.O.R. *et al.* Prognostic factors associated with death from visceral leishmaniasis: a case-control study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, v.0, p. 1-9, 2020.
- SILVEIRA, J.A.V.; OLIVEIRA, E.V. Leishmaniose Visceral: análise epidemiológica e temporal no Estado do Maranhão, Brasil. *Res Soc and Develp*, v. 9, n. 8, 2020.
- SOUSA-GOMES, L.M.; ROMERO, G.A.S.; WERNECK, G.L. Leishmaniose visceral e HIV / AIDS no Brasil: estamos cientes o suficiente? *PLoS Negl Trop Dis*, v. 11, n.9, p. 1-13, 2017.
- TRINDADE, E.L.; CRUZ, A.F.; TAVARES, D.B. *et al.* Challenges for the control of human visceral leishmaniasis in Pará. *Braz. J Hea Rev*, Curitiba, v. 2, n. 6, p. 5488-5499, 2019.
- WERNECK, G.L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. *Cad Saúde Pública*, n.26, p. 644-645, 2010.
- WERNECK, G.L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo?. *Cad Saude Publica*, v. 32, n.6, p.1-2, 2016.

