

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Fatores Associados aos Desfechos Desfavoráveis do Tratamento da Leishmaniose Tegumentar: uma análise de situação na região sudeste, 2002 a 2006”

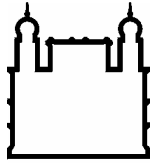
por

Michella Paula Cechinel

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosely Magalhães de Oliveira

Rio de Janeiro, maio de 2009.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta dissertação, intitulada

“Fatores Associados aos Desfechos Desfavoráveis do Tratamento da Leishmaniose Tegumentar: uma análise de situação na região sudeste, 2002 a 2006”

apresentada por

Michella Paula Cechinel

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Prof. Dr. Luciano Medeiros de Toledo

Prof.^a Dr.^a Rosely Magalhães de Oliveira – Orientadora

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

C387 Cechinel, Michella Paula
Fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento
leishmaniose tegumentar: uma análise de situação na região sudeste,
2002 a 2006. / Michella Paula Cechinel. Rio de Janeiro: s.n., 2009.
123 f., il., tab., graf., mapas

Orientador: Magalhães, Rosely Oliveira
Sabroza, Paulo Chagastelles

Dissertação (mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2009

1. Leishmaniose Tegumentar Difusa-mortalidade. 2. Recusa do
Paciente ao Tratamento. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.9364

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha existência e oportunidade de conviver e aprender com pessoas maravilhosas.

Agradeço muita a minha família que esteve ao meu lado o tempo todo, sendo pacientes e me apoiando em mais uma fase da minha vida. Também pelo amor e dedicação. Minha mãe e minha irmã, as pessoas mais importantes para mim.

Agradeço aos mestres, principalmente aos meus orientadores Rosely Magalhães Oliveira e Paulo Chagastelles Sabroza por tudo. Pela amizade, apoio, incentivo e por acreditarem na minha capacidade.

Agradeço aos meus amigos do Departamento de Endemias, Ana Paula Resende, Waldemir Vargas, Valdenir Bandeira, Leila Mattos, Lia Puppim, Amâncio, Ana Cecília Valdés, e a todos mais que colaboraram em meu processo de aprendizagem.

Agradeço aos membros do Ministério da Saúde que colaboraram com o meu projeto, autorizando e confiando os dados, acreditando na contribuição que este trabalho poderá levar ao Programa de Controle e Vigilância das Leishmanioses, dentre eles: Ana Nilce Maia Elkhoury, Márcia Souza Leite, Joana Martins Sena, Andreza Madeira, Wanesca Alexandra Alves e Rosevelt Bonfim.

Agradeço aos meus companheiros do mestrado pelos momentos de alegria, risos, parcerias e tudo mais. Guardarei boas recordações dessas pessoas magníficas: Aline Ferreira, Aline Leal, Murilo, Karina, Claudia, Rafaela, Lincoln, Juliana e Gabriela.

Agradeço aos meus parentes que me acolheram sempre que precisei: Geralda Vieira Cotta, Ana Carolina Cotta e Luis Cotta. Agradeço ao Leandro César Cotta pela paciência em me socorrer nos momentos de pânico estatístico e pela amizade.

E por fim, agradeço o amor e fiel amizade da Hanna, que afinal de contas é minha companheira incondicionalmente.

RESUMO

Embora seja benigna, a leishmaniose tegumentar pode levar a quadros clínicos mais graves quando não tratada, com o acometimento das mucosas naso-buco-faríngeas e conseqüências psicológicas, sociais e econômicas sérias para esses indivíduos e suas famílias. Ressalta-se a necessidade de se buscar conhecer os fatores que levam pessoas a abandonarem o tratamento disponibilizado gratuitamente pelo Ministério da Saúde, assim como questionar sobre os possíveis fatores associados aos óbitos atribuídos a LT.

Objetivo geral: analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento (abandono e óbito) por leishmaniose tegumentar na Região Sudeste, no período de 2002 a 2006. **Material e método:** O presente estudo é analítico de abordagem quantitativa, utilizou como fonte de dados as bases contendo os casos de leishmaniose tegumentar do Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN). Foram incluídas as variáveis com um mínimo de 70% de preenchimento. O processo de análise seguiu os seguintes passos: consolidação dos dados, descrição das variáveis, análise dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis utilizando a regressão logística múltipla e as redes neurais artificiais e por fim a comparação entre essas duas ferramentas de análise. **Resultados:** Utilizando a **regressão logística múltipla**, foram associadas ao abandono do tratamento da leishmaniose tegumentar de acordo com a forma clínica: cutânea - deslocamento, raça negra e recidiva; mucosa - deslocamento do paciente em busca de tratamento e pacientes que moram em cidades com grandes populações, tendo sido identificada uma interação entre essas duas variáveis. Quanto aos óbitos atribuídos a LT, o modelo não se apresentou bem ajustado aos dados quando a idade acima dos 50 anos foi incluída, com isso foram associados: sexo e população pequena. A idade acima de 50 anos foi a única variável relacionada aos óbitos dos pacientes com LT que apresentaram lesões mucosas, mas o modelo não se mostrou bem ajustado. O modelo final com as **Redes Neurais Artificiais** adicionou as seguintes variáveis ao modelo de regressão logística: 1- abandono do tratamento da LT para a forma clínica: cutânea - municípios com população grande; mucosa - superdosagem e etnia negra. Quanto aos óbitos atribuídos a LT adicionou-se: forma cutânea - idade acima de 50 anos; forma mucosa - superdosagem, etnias indígenas e negra e escolaridade. Comparando os modelos, ambos mostram bom desempenho para praticamente todos os desfechos. **Discussão e considerações finais:** Os fatores encontrados para o abandono do tratamento e dos óbitos mostram nitidamente a

presença das questões socioeconômicas, outras variáveis que não foram incluídas por falta de preenchimento adequado (como exemplo a ocupação dos pacientes) podem corroborar essa conclusão. Os modelos finais da regressão logística e das redes neurais mostraram bom desempenho (percentual de acerto acima de 90%), variando a inclusão de algumas variáveis/indicadores. Este estudo indica a confecção de um programa (*software*) simples que possa ser utilizado pelas vigilâncias epidemiológicas para prever os pacientes com maiores chances de abandonar o tratamento da LT. Os modelos para os óbitos precisam ser revistos, com a inclusão de novas variáveis na ficha de investigação e a melhoria do preenchimento.

Descritores: Leishmaniose tegumentar, abandono do tratamento, óbitos.

ABSTRACT

Although usually not severe, cutaneous leishmaniasis (LT) can lead to more serious clinical pictures when it is not treated. The most common complications are mucocutaneous lesions in noses, mouth and pharynx causing serious psychological, social and economic consequences for the individuals and their families. It is necessary to study the factors that lead people to abandon the treatment, given for free Ministry of Health, as well as question about possible factors related to deaths due to LT. **General Objective:** analyze factors related to treatment unfavorable outcomes (abandonment and death) by cutaneous leishmaniasis on Southeast Region, from 2002 through 2006. **Material and Method:** The current study is a quantitative analytic approach, using data bases of cutaneous leishmaniasis from SINAN (Sistema de Informação de Agravos Notificáveis) as data source. Cases with consistent filling of the selected variables were included. The process of analysis followed the given steps: data consolidation, variables description, analysis of the factors related to unfavorable outcomes using multiple logistic regression and artificial neural networks and finally comparison of both analytical tools. **Results:** Using **multiple logistic regression**, the clinical form was related to abandonment of cutaneous leishmaniasis treatment: cutaneous – displacement, black race and recurrence; mucosal – patient displacement searching treatment and patients living in huge population cities, with interaction been indentified between these two variables. As for the deaths assigned to LT, the model did not appear well adjusted to the data when the age above 50 years was included, therefore, were associated: gender and small population. Age was the only variable related to deaths of patients with LT that showed mucosal lesions, but the model was not significant. The final model with the Artificial Neural Networks added the following variables to the logistic regression model: 1 - abandonment of the treatment of LT for clinical forms: cutaneous - cities with large populations; mucosal - overdose and black ethnicity. As for deaths attributed to LT, added: cutaneous form - age over 50 years; mucosal form - overdose, black and indigenous ethnicity and education. Comparing the models, both show good performance for almost all outcomes. **Discussion and final considerations:** The factors found for the abandonment of treatment and deaths show the presence of socioeconomic issues. Other variables that were not included for lack adequate filling (for example the occupation of the patients) could corroborate for this conclusion. The

final logistic regression models and neural networks showed good performance (percentage of accuracy above 90%), varying the inclusion of some variables / indicators. This study shows the preparation of a simple program (software) that can be used by the epidemiological surveillance to predict patients more likely to leave the treatment of LT. The models for the deaths need to be reviewed, with the inclusion of new variables in the research form and improvement of fulfillment.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, abandonment of treatment, deaths.

Lista de anexos

Anexos		Páginas
A	Ficha do SINAN para notificação dos casos de leishmaniose tegumentar.	104
B	Esquema terapêutico preconizado para as diferentes formas clínicas da LT segundo a Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde.	106
Quadro 47	População de residência e área das unidades federadas e do Brasil.	107
Mapa 2	Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste no ano de 2002 a 2006.	108
Mapa 3	Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste por município e para o período agregado (2002-2006).	109
Mapa 4	Percentual de casos que abandonaram o tratamento da LT por município, Região Sudeste, 2002 a 2006.	110
Mapa 5	Percentual de casos que abandonaram o tratamento da LT por município, Região Sudeste, nos anos de 2002 a 2006 agregados.	111
Mapa 6	Letalidade para a LT por município, Região Sudeste, 2002 a 2006.	112
Mapa 7	Letalidade para a LT por município, Região Sudeste, nos anos de 2002 a 2006 agregados.	113
C	Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2002.	114
D	Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2003.	115
E	Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2004.	116
F	Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2005.	117
G	Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2006.	118
H	Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2002.	119
I	Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2003.	120
J	Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2004.	121
K	Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2005.	122
L	Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2006.	123

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1.Aspectos epidemiológicos	9
2.2. Aspectos clínicos	10
2.3. Tratamento	11
2.4. Abandono do tratamento	16
2.5. Óbitos por leishmaniose tegumentar	19
2.6. Modelos preditivos	22
3. Material e método	31
4. RESULTADOS	41
4.1.Consolidação dos dados	41
4.2.Descrição do problema nas unidades federadas	43
4.3.Distribuição geográfica da LT na Região Sudeste	51
4.4.Descrição das variáveis	52
4.5.Análise dos fatores associados através da Regressão Logística Múltipla	61
4.6.Análise dos fatores associados através das Redes Neurais Artificiais	71
4.7.Comparação do desempenho dos modelos construídos com a Regressão Logística Múltipla e as Redes Neurais Artificiais	79
5. DISCUSSÃO	80
5.1.Consolidação dos dados	80
5.2.Descrição do problema nas unidades federadas	81
5.3.Descrição das variáveis	84
5.4.Análise dos fatores associados através da Regressão Logística Múltipla	88
5.5.Análise dos fatores associados através das Redes Neurais Artificiais	91
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
 REFERÊNCIAS	 95

1. INTRODUÇÃO

Durante o trabalho desenvolvido ao longo dos últimos quatro anos no Departamento de Endemias Samuel Pessoa da Fundação Oswaldo Cruz, colaborando com Projeto “Desenvolvimento de Processos de Vigilância e Monitoramento de Endemias” (MS/SVS/FIOTEC) observou-se que são muito escassos os estudos que abordassem o abandono do tratamento e os óbitos de leishmaniose tegumentar, que indiretamente fazem uma avaliação do resultado do tratamento e da qualidade da assistência disponibilizada aos doentes com LT.

Estimulada pelo Prof. Paulo Chagastelles Sabroza fiz a monografia da graduação intitulada “*Análise dos casos de abandono do tratamento de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste no período de 2002 a 2004*” e os resultados obtidos encontram-se mais a frente no tópico sobre o abandono do tratamento da LT. Poucos estudos que mencionem a não adesão ao tratamento da LT são encontrados nas bases virtuais de referências e nenhum que trate o assunto com exclusividade (scielo, medline, lilacs, entre outros). Sobre os óbitos da doença existem alguns artigos publicados, embora em pequena quantidade.

Com isso, optou-se por utilizar referências sobre o abandono do tratamento de doenças como a tuberculose e hanseníase, já que apesar das diferenças clínicas também possuem esquemas de tratamento prolongados e com efeitos colaterais.

A leishmaniose tegumentar é uma doença de notificação compulsória em todo território brasileiro e, todo caso confirmado deve ser investigado pela vigilância epidemiológica e receber o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde. O tratamento para os pacientes é disponibilizado gratuitamente pelas unidades de saúde pública e está entre uma das medidas gerais de controle estabelecidas pelo Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana (MS/SVS, 2007).

Além da escassez de pesquisas sobre o tema, deve-se ressaltar a necessidade de buscar algum entendimento sobre os fatores que levam pessoas a abandonarem o tratamento disponibilizado gratuitamente pelo Ministério da Saúde. Embora benigna, a LT pode levar a quadros clínicos mais graves quando não tratada, com o acometimento das mucosas naso-buco-faríngeas e conseqüências psicológicas, sociais e econômicas sérias para esses indivíduos e suas famílias.

Da mesma forma, também é imprescindível questionar sobre os possíveis fatores de risco para as mortes ocorridas por LT.

- Abandono do tratamento

A análise realizada por Cechinel (2006) sobre as causas da não aderência ao tratamento da LT na Região Sudeste a partir de dados do SINAN, apontou a forma clínica mais grave da doença (forma mucosa) e a faixa etária (maiores de 10 anos de idade). No período analisado (2002 a 2004) o percentual de abandono variou entre 2 a 4%, e a letalidade foi de 1,1%.

Acredita-se que os fatores relacionados ao abandono podem incluir desde aspectos vinculados ao tratamento, até fatores socioeconômicos, culturais e institucionais.

A terapêutica da LT, alicerçada nas drogas disponíveis atualmente, representa, per si, um obstáculo à condução clínica adequada dos casos de LT. Dores após a aplicação intramuscular do medicamento, efeitos colaterais, a necessidade de repouso após a medicação, o tempo prolongado e a necessidade diária de locomoção ao serviço de saúde para aplicação do medicamento são alguns aspectos negativos relacionados a terapia medicamentosa da leishmaniose tegumentar. Estes fatores podem estar refletidos no abandono do tratamento e aos óbitos de LT.

Segundo Sabroza (2008) a desterritorialização, a ausência de vínculo empregatício estável e a ruptura familiar tradicional levaram a uma grande mobilidade, com maior taxa de contato social e exposição a ambientes e situações de risco. Como consequência, criou-se condições de produção e difusão da violência e certas doenças infecciosas, incluindo aquelas transmitidas por vetores adaptados ao ambiente transformado pelas atividades humanas (SABROZA, 2008).

Os programas de controle de doenças, com o enfraquecimento das instituições federais, não foi acompanhado pelo fortalecimento da capacidade de intervenção das entidades estaduais e municipais. Para atender a demanda por atenção médica adequada, o município dirigiu em primeiro momento para atenção individualizada, com deficiências de conhecimento técnicos e recursos humanos para intervir no nível coletivo, e quando existentes são insuficientes para a magnitude dos problemas (SABROZA, KAWA e CAMPOS, 1995).

Lima, Porto, Motta e Sampaio (2007) em pesquisa sobre o atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar comparam o atendimento clínico entre o serviço centralizado e descentralizado, obtendo um resultado melhor nos pacientes que foram acompanhados pelo serviço centralizado e mais especializado. As diferenças entre os registros a respeito do paciente dados pelos profissionais de saúde entre esses dois serviços podem refletir a qualidade do atendimento dispensado aos pacientes, os registros melhores denotam maior interesse e tempo gasto com o doente. A necessidade de melhorias nos sistemas de saúde

descentralizados, com capacitação dos recursos humanos para o atendimento adequado e efetivo da população torna-se evidente e poderá influenciar a adesão ao tratamento da leishmaniose tegumentar e de outras enfermidades.

Com o que foi apresentado até agora, observa-se que o panorama atual indica poucas transformações nos determinantes políticos, sociais e econômicos que influenciam a ocorrência da leishmaniose tegumentar, o que pode ser confirmado pela tabela 1, onde pouca variação na taxa de detecção da doença é verificada desde 1994. Diante dessa realidade faz-se necessário atuar objetivando a redução das formas mais graves da doença (metástase para a região mucosa bucolaringofaríngea) através do tratamento adequado dos pacientes e a redução do abandono do mesmo. Isso exige um sistema de vigilância atuante, serviços de saúde acessíveis e resolutivos.

Tabela 1: Número de casos e taxa de detecção (por 100.000 habitantes) de leishmaniose tegumentar no Brasil (1994-2005), notificados ao SINAN.

<i>Ano</i>	<i>total</i>	<i>Incidência</i>
1994	34141	20,1
1995	35468	20,9
1996	28905	17,0
1997	31270	18,4
1998	20753	12,2
1999	30506	18,0
2000	32857	19,3
2001	37066	21,8
2002	30373	17,9
2003	30237	17,8
2004	28569	16,8
2005	26366	15,5

Fonte: Elaborado a partir dos dados do SINAN.

Este estudo propõe-se responder a seguinte questão: Quais os fatores associados ao abandono do tratamento da LT, visto que é gratuito e quando iniciado precocemente pode evitar a cronicização da doença (forma mucosa) e a reincidência de lesões, evitando conseqüências mais danosas, reduzindo, portanto seu impacto social?

Diante disso, algumas hipóteses relacionadas ao abandono do tratamento da leishmaniose tegumentar podem ser levantadas:

- Homens e/ou pessoas em idade produtiva, problemas de ordem socioeconômica, como baixa escolaridade podem estar relacionados a adesão ao tratamento da LT;

- Dificuldades de acesso aos serviços de saúde estão diretamente ligadas a adesão ao tratamento da leishmaniose tegumentar;
- Busca tardia pelo serviço de saúde indica maior propensão ao abandono do tratamento.

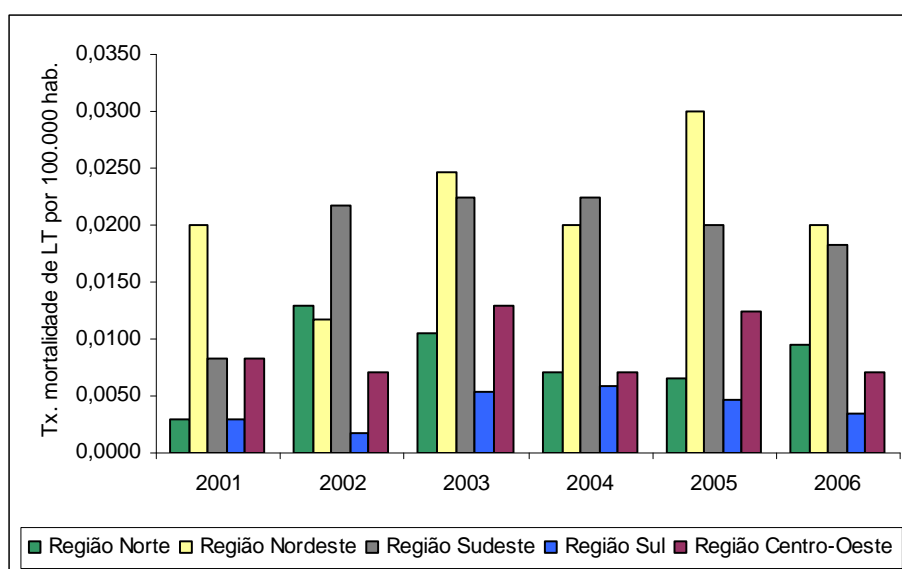
As hipóteses acima apresentadas buscam pensar em possíveis fatores que influenciam o abandono do tratamento, porém as variáveis disponibilizadas pelo Sistema de Agravos Notificáveis (SINAN) são insuficientes para analisar o problema como um todo.

- Óbitos por LT

Estudo realizado por Gomes et al. (2006), mostrou que em 2003 ocorreram 131 mortes por LT no Brasil (0,5% dos casos notificados em 2003 ao SINAN), com predomínio em pessoas com mais de 60 anos de idade. A maioria dos óbitos (79,4%) ocorreu entre indivíduos com a forma cutânea enquanto 20,6% possuíam a forma mucosa. Dos 116 óbitos com informação da droga inicial administrada, 88,8% utilizaram o antimoniato de metilglucamina.

Como mostra a tabela 2, no Brasil (2001-2006) foi registrado uma média de 104 óbitos de leishmaniose tegumentar por ano e pode ser observado no gráfico 1 que a macro região brasileira com a maior taxa de mortalidade é alternada a cada ano entre as Regiões Nordeste e Sudeste, mesmo sendo a Região Sudeste a quarta em notificação de casos (tabela 1).

Gráfico 1: Taxa de mortalidade de leishmaniose tegumentar por 100.000 habitantes nas regiões do Brasil (2001-2006).



Fonte: Elaborado a partir dos dados disponíveis no SINANWEB, acessado em 19 de janeiro de 2008.

Tabela 2: Número de óbitos e a taxa de mortalidade por 100.000 habitantes de leishmaniose tegumentar registrados no SINAN (2001-2006), Brasil.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Total	média
<i>Regiões Brasil</i>								
Região Norte	5	22	18	12	11	16	84	14
Região Nordeste	34	20	42	34	51	34	215	36
Região Sudeste	14	37	38	38	34	31	192	32
Região Sul	5	3	9	10	8	6	41	7
Região Centro-Oeste	14	12	22	12	21	12	93	16
<i>Total</i>	72	94	129	106	125	99	625	104

Fonte: Elaborado a partir dos dados disponíveis no SINANWEB, acessado em 19 de janeiro de 2008.

Apesar das diferenças regionais entre o nordeste brasileiro e o sudeste, ressalta-se a proximidade quanto ao número de óbitos por LT registradas. Tal observação incita novos questionamentos, visto a melhor cobertura de serviços de saúde da Região Sudeste quando comparada à Região Nordeste do país.

A partir da tabela 3, nota-se que São Paulo possui a maior letalidade (2,94) por leishmaniose tegumentar em todo período (2001 a 2006), seguida por Minas Gerais (1,01), Espírito Santo (0,72) e Rio de Janeiro (0,5).

Tabela 3: Frequência dos casos, dos óbitos e a letalidade por leishmaniose tegumentar registrados no SINAN, na Região Sudeste do Brasil segundo Unidades Federadas, no período de 2001 a 2006.

UF	2001			2002			2003		
	Casos	óbitos	letal.	Casos	óbitos	letal.	Casos	óbitos	letal.
MG	1398	4	0,29	1976	19	0,96	1922	19	0,99
ES	340	1	0,29	253	2	0,79	231	3	1,30
RJ	217	1	0,46	316	0	0,00	251	0	0,00
SP	88	8	9,09	570	16	2,81	80	16	20,00
Total	2043	14	0,69	3115	37	1,19	2484	38	1,53
UF	2004			2005			2006		
	Casos	óbitos	letal.	Casos	óbitos	letal.	Casos	óbitos	letal.
MG	1477	24	1,62	1773	19	1,07	1851	20	1,08
ES	143	2	1,40	189	2	1,06	242	0	0,00
RJ	216	0	0,00	313	5	1,60	287	2	0,70
SP	636	12	1,89	489	8	1,64	487	9	1,85
Total	2472	38	1,54	2764	34	1,23	2867	31	1,08

Fonte: Elaborado a partir dos dados disponíveis no SINANWEB, acessado em 19 de janeiro de 2008.

Essa média elevada de óbitos de LT na Região Sudeste indica a necessidade de investigação, pois apesar da possibilidade de evolução da doença para uma forma mais grave (mucosa), em geral a leishmaniose tegumentar é uma doença de curso benigno e a ocorrência de mortes são raramente relatadas. Mesmo o indivíduo apresentando a forma mucosa, com danos psicológicos, sociais e físicos associados, não há justificativa para as mortes ocorridas por LT e o tratamento oportuno pode reduzir a progressão da lesão. Portanto este estudo levanta o seguinte questionamento: Quais os fatores associados aos óbitos por leishmaniose tegumentar?

Para tentar explicar essa ocorrência de mortes por leishmaniose tegumentar levantam-se algumas hipóteses:

- Uma possível relação entre os óbitos e a cronificação da doença;

- Dificuldades de acesso aos serviços de saúde;

A associação da forma mucosa com infecções secundárias e a presença de comorbidades do paciente não são incluídas na ficha de notificação do SINAN. Também não há como verificar a possibilidade de acompanhamento clínico insuficiente a pessoas com idade superior a 50 anos, com possíveis co-morbidades e necessidade de um acompanhamento mais rigoroso quando utilizado o antimoniato de meglumina para o tratamento da doença.

Conseqüentemente, este estudo fará apontamentos sobre informações ausentes, porém relevantes, na ficha de notificação do SINAN, que são de grande importância para a investigação adequada dos fatores predisponentes ao abandono do tratamento e aos óbitos dessa endemia.

-Modelos preditivos

O uso da modelagem estatística para inferir acerca de um evento é largamente utilizada na epidemiologia, com a sofisticação de modelos e programas estatísticos computacionais disponibilizados abrem-se possibilidades de modelagens que se aproximam cada vez mais da realidade. Esses modelos podem ser utilizados para predição de eventos (doença, abandono, ou outro de interesse) desde que existam dados disponíveis e confiáveis, relevância para a população em estudo e a boa condução da pesquisa considerando os aspectos éticos.

Modelos preditivos para os resultados desfavoráveis do tratamento poderão ser utilizados para o planejamento e execução de ações diferenciadas, de acordo com a probabilidade de ocorrência do abandono ou do óbito. A construção de modelos de predição não substitui a prática clínica e a ética profissional, mas contribuem positivamente e são ferramentas úteis para os gestores e profissionais de saúde.

Os modelos preditivos possibilitam o direcionamento de profissionais e de recursos aos indivíduos com maiores chances de abandonar o tratamento da LT e vir a óbito viabilizando a redução desses eventos, o que já justifica a construção de modelos com capacidade preditiva. Porém as ações de saúde não podem se limitar a probabilidades e deve-se buscar a compreensão dos determinantes da doença e necessidades da população exposta para planejar atividades de promoção e prevenção em todos os níveis visando a melhoria da qualidade dos serviços prestados.

A partir do que foi colocado levanta-se um outro questionamento: Quais os limites e possibilidades do uso da regressão logística múltipla e das redes neurais artificiais (RNA) para

construção de modelos preditivos para os desfechos desfavoráveis do tratamento da LT (óbito e abandono)?

Objetivo geral

Analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento (abandono e óbito) por leishmaniose tegumentar na Região Sudeste, no período de 2002 a 2006.

Objetivos específicos

- Descrever as variáveis relacionadas aos desfechos desfavoráveis do tratamento.
- Analisar fatores associados ao abandono do tratamento de LT.
- Analisar fatores associados aos óbitos devido a LT.
- Testar um modelo para análise dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento da LT utilizando a Regressão Logística Múltipla.
- Testar um modelo para análise dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento da LT utilizando as Redes Neurais Artificiais.
- Comparar desempenho dos modelos construídos com a regressão logística múltipla e as redes neurais artificiais para os resultados de efeitos indesejáveis do tratamento da LT.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Aspectos epidemiológicos

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias que acometem o homem em várias partes do mundo e tem como agente etiológico várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania* (GONTIJO, 2003). Os vetores da leishmaniose são diferentes espécies dos gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus* e genericamente são conhecidos como flebotomíneos (COURA, 2005). Cada espécie de *Leishmania* apresenta particularidades concernentes às manifestações clínicas, a vetores, reservatórios e padrões epidemiológicos, à distribuição geográfica e até mesmo à resposta terapêutica (VALE e FURTADO, 2005).

No Brasil, os parasitos que mais frequentemente produzem lesão tegumentar são: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis* (DA CRUZ e PIRMEZ, 2005).

Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2007), a leishmaniose tegumentar ocorre em 88 países, destes 72 são considerados países em desenvolvimento e a notificação da doença é compulsória em apenas 32 deles. Do total de casos já registrados de leishmaniose tegumentar (LT) em 2003, 90% ocorre no Irã, Arábia Saudita, Síria e Afeganistão (Velho Mundo), Brasil e Peru, na América do Sul.

No Brasil, até a década de 1950 a LT distribuía-se praticamente por todo o território nacional, coincidindo com o desflorestamento provocado pela construção de estradas e instalação de aglomerados populacionais. Entre a década de 1950 e 1960 a doença parece ter entrado em declínio e pode estar relacionado com o desmatamento já completado nas regiões mais urbanizadas do país, além da relativa estabilidade das populações rurais (do VALE e FURTADO, 2005).

Nos últimos 20 anos tem sido observado franco crescimento da endemia no Brasil, tanto em magnitude quanto em expansão geográfica, com surtos epidêmicos nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e, mais recentemente, na Região Norte. Nas áreas de colonização recente, a expansão está associada à derrubada de matas para construção de estradas, novos núcleos populacionais e ampliação de atividades agrícolas, sendo mais comum na Amazônia e Centro-Oeste, onde atinge principalmente a população migrante, freqüentemente poupando os indígenas (do VALE e FURTADO, 2005).

Atualmente, pode-se dizer que, no Brasil, a LT apresenta três padrões epidemiológicos característicos:

a) Silvestre – ocorre em áreas de vegetação primária, fundamentalmente uma zoonose de animais silvestres e acomete o homem quando este entra em contato com o ambiente silvestre.

b) Ocupacional e lazer – associado a exploração da floresta e derrubada das matas para projetos de desenvolvimento e ecoturismo.

c) Rural ou periurbano em áreas de colonização – está relacionado ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (SVS/MS, 2007).

2.2. Aspectos clínicos

A LT pode ser dividida clinicamente nas seguintes formas: cutânea e mucosa (REY, 1992; MARZOCHI e MARZOCHI, 1994; PASSOS et al, 2001). Sendo a forma cutânea mais benigna, caracterizada por lesão única ou múltipla, podendo evoluir para cura espontânea. Também pode se manifestar na forma disseminada. A forma mucosa costuma ser secundária às lesões cutâneas, e pode levar à seqüelas deformantes e/ou funcionais.

As lesões em geral são benignas e com tendência a cura, provavelmente associada a modulação apropriada da resposta imune. Já pacientes que tendem a desenvolver uma resposta celular exarcebada podem apresentar manifestações clínicas de maior gravidade (DA CRUZ e PIRMEZ, 2005).

A ocorrência de diferentes formas clínicas da doença está na dependência de variáveis, como: fatores ligados a espécies e cepas do parasito, hábitos do vetor, fatores ligados à resposta imune do hospedeiro, e conseqüentemente, fatores resultantes da interação parasito-hospedeiro (DA CRUZ E PIRMEZ, 2005).

A LT assume gravidade quando os parasitas invadem a mucosa nasofaringolaríngea, determinando lesões destrutivas, não raro de proporções assombrosas (PESSOA e MARTINS, 1988). A *L. brazilienses* é a principal espécie associada aos casos de lesão mucosa, mas também são relatados casos pela *L. amazonensis* e *L. guyanensis*. A forma mucosa clássica é tida como secundária e metastática, demorando anos para aparecer (DA CRUZ E PIRMEZ, 2005). Sua freqüência varia de 13% a 20% segundo Pessoa e Martins (1988) e de 3 a 5% de acordo com Da Cruz e Pirmez (2005).

“Enquanto as lesões tegumentares frequentemente não são capazes de prejudicar o desempenho das atividades normais dos doentes, podendo

mesmo muitas vezes cicatrizar sem tratamento, o comprometimento das mucosas é sempre grave, não só pelo prejuízo funcional que acarreta mas pela deformação anatômica que frequentemente produz, levando a séria discriminação social. Além disto seu tratamento é difícil, demorado e de resultado duvidoso”, segundo Sabroza (1981, p. 47-48).

A leishmaniose recidiva representa um número pequeno de casos e é considerada incurável, após a cicatrização da lesão primária, ocorrem ulcerações em focos satélites, com presença de amastigotas na cicatriz (PESSOA e MARTINS, 1988).

A forma cutânea disseminada pode ser observada em 2% dos casos (rara) e ocorre após o desenvolvimento das lesões primárias, se difundindo provavelmente por via hematogênica ou linfática, estabelecendo um quadro em poucos dias com disseminação de lesões em diferentes áreas do corpo (mais frequência em face e tronco). Já foi observado lesão mucosa em até 30% dos pacientes com a forma disseminada, e o tratamento com o antimonial apresenta resultados satisfatórios em uma ou mais séries. É indicado a investigação de co-infecção com o HIV (MS/SVS, 2007).

O diagnóstico pode ser clínico-epidemiológico, observando-se as características das lesões e os dados epidemiológicos, como: existência de casos de LT na região, procedência de área endêmica, referência de cães ou equinos com lesões e residindo nas proximidades, e inserção em áreas florestais (MS/SVS, 2007). Pode ser complementado pela intradermo reação de Montenegro positiva e a resposta terapêutica (MS/SVS, 2007).

O diagnóstico laboratorial constitui-se de três possibilidades: exames parasitológicos, exames imunológicos e exames moleculares, sendo o exame parasitológico considerado o padrão ouro (MS/SVS, 2007).

O critério de cura é clínico e recomenda-se o acompanhamento regular do paciente por 12 meses. Na forma cutânea considera-se como cura a epitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e eritema, até três meses após o termino do esquema terapêutico. Na forma mucosa o critério de cura é definido pela regressão de todos os sinais e comprovado com o exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do tratamento (MS/SVS, 2007).

2.3. Tratamento

O Manual de Vigilância e Controle da LT recomenda como droga de primeira escolha o antimonial pentavalente (Sb^V), não havendo resposta satisfatória com o tratamento, as drogas de segunda escolha são a anfotericina B, anfotericina lipossomal (*off label*) e a pentamidina (MS/SVS, 2007).

-Antimonial pentavalente (glucantime®)

O Sb trivalente (SbIII), tártaro emético foi introduzido no Brasil por Gaspar Vianna em 1912. Sob a forma de antimoniais pentavalentes (SbV), são drogas de escolha desde 1945 para o tratamento das leishmanioses (LIMA, PORTO, MOTTA e SAMPAIO, 2007). Permanecendo até os dias atuais como droga de primeira escolha no tratamento dessas zoonoses, apesar da sua conhecida toxicidade, do difícil manuseio e do mecanismo de ação não totalmente esclarecido. Existem, atualmente, apenas duas apresentações comerciais dos antimoniais pentavalentes com grande difusão no mundo: o antimoniato-N-metil-glucamina e o estibogluconato de sódio (COSTA, FREITAS e GAMA, 1999).

A estrutura e o mecanismo de ação dos antimoniatos são desconhecidos, sendo prováveis a inibição da adenosina (ATP) e guanosina trifosfatos (AGP) através do ciclo do ácido cítrico e da glicólise, com a ativação e conversão do antimonial para forma trivalente (SbIII). A atividade antileishmania do Sb também pode ser devida ao estímulo do macrófago do hospedeiro (LIMA, PORTO, MOTTA e SAMPAIO, 2007).

Devido às baixas dosagens e tratamentos descontínuos, começaram a ocorrer falhas na terapia e conseqüente aumento das formas resistentes de parasitas. A Organização Mundial de Saúde preconiza que as doses de antimoniais não devem ultrapassar 20 mg/Kg/dia, não se ultrapassando o limite de 850 mg de antimônio, devido à sua elevada toxicidade. Após a administração endovenosa ou intramuscular, o antimoniato de meglumina é rapidamente absorvido e praticamente excretado em 90% nas primeiras 48 horas pelos rins. Em conseqüência faz-se necessária a administração de doses elevadas do fármaco, em regime contínuo, para garantir o teor elevado de antimônio nos tecidos, e assim obter a eficácia do tratamento (RATH et al., 2003).

Nas formas cutânea localizada e disseminada a dose recomendada varia entre 10 e 20 mg Sb^V/Kg/dia, por 20 dias seguidos. Se não houver cicatrização completa após três meses (12 semanas) do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido, prolongando-se a duração da série para 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha (MS/SVS, 2007).

Na forma com comprometimento mucoso a dose recomendada é de 20 mg/Sb^V/Kg/dia, durante 30 dias seguidos, de preferência em ambiente hospitalar. Se não houver cicatrização completa após três meses do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido apenas uma vez. Em caso de resposta negativa, deve-se utilizar uma droga de segunda escolha (MS/SVS, 2007).

Estudo realizado por Sampaio et al. (1989) avaliando a eficácia de três esquemas diferenciados, usando como droga o antimônio pentavalente, obteve o melhor resultado para o tratamento da forma mucosa utilizando 20 mg/Kg/dia de Sb V por um período médio de 30 dias. Dos pacientes submetidos a este esquema terapêutico, 80% referiram algum sintoma clínico durante o tratamento, 26% com alterações dos exames (fosfatase alcalina, transaminases e uréia) e 30% com alterações eletrocardiográficas (distúrbio de repolarização e um caso de bradicardia sinusal). Os autores relatam que as alterações eletrocardiográficas são dose-dependente, com registro de morte súbita com a dosagem máxima (40-60 mg/Kg/dia de Sb V). As alterações hepáticas raramente geram danos graves e com relação as alterações da creatinina, apenas 1 de 80 pacientes evoluiu para insuficiência renal aguda.

Uma grande dificuldade para o tratamento da leishmaniose tegumentar (LT) é gerada pela sua ocorrência em áreas rurais longínquas, com difícil acesso ao serviço de saúde. O índice de sucesso com o esquema descrito, isto é, cicatrização das lesões dos pacientes tratados após um primeiro ciclo de antimoniato de metilglucamina, é muito variável na literatura, variando de 26% a 100%, segundo diferentes autores e em estudos conduzidos em diferentes locais e serviços. Essa grande variação representa mais um agravante na operacionalização do tratamento, especialmente para pacientes residentes em áreas afastadas dos centros de saúde. O uso de medicamentos alternativos como a anfotericina B e a pentamidina é indicado nos casos de resistência ou impossibilidade de uso do antimoniato de metilglucamina (RODRIGUES, et al., 2004).

No Brasil, são raros os fracassos terapêuticos, o surgimento de recidiva e a comprovação de resistência medicamentosa. Quando se utiliza a dose usual do antimônio preconizada pela OMS, a resistência parece não alcançar 5% dos doentes (COSTA, FREITAS e GAMA, 1999). Lima, Porto, Motta e Sampaio (2007) acreditam que a resistência medicamentosa secundária pode estar vinculada a baixa adesão ao tratamento que ocorre devido a: toxicidade do fármaco, aspectos socioeconômicos, distancia do serviço ao local de residência, imunodepressão (por exemplo, infecção pelo HIV). E pode estar vinculada ao parasito como carga parasitária e variação da sensibilidade espécie-específica da leishmania à droga.

Velozo et al. (2006) relatam a possibilidade de falha terapêutica em 40% dos casos de leishmaniose mucosa, sendo documentadas recidivas após o tratamento preconizado.

O potencial hepato, cardio e nefrotóxico do antimônio, aliado ao seu uso parenteral ou intramuscular, requer uma rede ambulatorial para o tratamento e avaliação eletrocardiográfica e da função renal, especialmente em pacientes acima de 50 anos. A oferta de um sistema de

saúde eficiente no diagnóstico e condução clínica dos casos seria uma alternativa para abrandar os agravos causados pela endemia (BASANO e CAMARGO, 2004; MS/SVS, 2007).

“A frequência e a gravidade dos efeitos adversos guardam relação direta com as doses e a duração do tratamento empregado. Geralmente surgem ao final de duas semanas de tratamento, quando há estabilização do nível sérico crescente” (DA CRUZ E PIRMEZ, 2005).

Os principais efeitos colaterais, por ordem decrescente de frequência são: artralgia, mialgia, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda e alterações dose-dependentes do eletrocardiograma (ECG). As arritmias fatais são raras, existindo poucos casos de morte súbita, provavelmente relacionados a arritmias ventriculares (MS/SVS, 2007; LIMA, PORTO, MOTTA e SAMPAIO, 2007). As alterações hematológicas relatadas são leucopenia, agranulocitose, anemia e plaquetopenia. Nas provas de função hepática, verifica-se aumento das transaminases e fosfatase alcalina, em 20 a 50% dos casos (DA CRUZ E PIRMEZ, 2005).

Existem esquemas de tratamento alternativos como a administração intralesional, emprego de dose baixa e o esquema em série. Estes tratamentos também produzem resposta satisfatória, reduzindo os efeitos colaterais e o abandono terapêutico, justificando assim sua utilização em determinados casos (DA CRUZ E PIRMEZ, 2005).

- Drogas de segunda escolha

A anfotericina B é a droga de segunda escolha, segundo o Manual de Vigilância e Controle da LT (2007). A anfotericina deve ser administrada por serviço especializado, e com paciente hospitalizado. Inicia-se com dosagem de 1 mg/Kg/dia, diariamente ou em dias alternados. Avaliação clínica e laboratorial deve ser realizada ao iniciar o tratamento. É administrada por via endovenosa lentamente (4 horas de infusão), diluída em 250 ml de soro glicosado a 5% contendo 50 a 100 mg de hidrocortisona e reposição de potássio, para prevenção dos efeitos colaterais. Também se pode utilizar antitérmicos e antieméticos. É contra-indicada para cardiopatas, hepatopatas e especialmente nefropatas.

Uma nova formulação de anfotericina pode ser utilizada, a anfotericina lipossomal. É indicada para pacientes com leishmaniose visceral e não tem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o tratamento da LT, portanto é considerada uma droga *off label* (MS/SVS, 2007). Lima, Porto, Motta e Sampaio (2007) relatam uma menor nefrotoxicidade

dessa droga e sua eficácia para a terapêutica da leishmaniose cutâneo-mucosa em pacientes refratários ao antimoniato.

Solomon et al. (2007) em estudo comparativo entre a anfotericina lipossomal e o stibogluconato de sódio mostrou que a anfotericina em sua formulação lipídica apresenta efetividade e boa tolerância (efeitos colaterais reduzidos), levando em conta a possibilidade de um período terapêutico reduzido quando comparado ao stibogluconato e ao antimoniato de meglumina deve-se levar em conta o custo-benefício para utilização dessa droga.

Quanto a pentamidina a dose recomendada é de 4mg/Kg/dia, por via intramuscular profunda, de 2 em 2 dias. Tem ação sobre o metabolismo da glicose, com possível efeito diabetogênico cumulativo e dose-dependente. Hipoglicemia pode ocorrer após sua aplicação seguida de hiperglicemia durante o seu uso. O paciente deve ser orientado a se alimentar 15 minutos antes e após as injeções (MS/SVS, 2007).

Paula et al. (2003) comparou o uso da pentamidina com o antimonial pentavalente encontrando índices de cura semelhantes entre os grupos tratados com as duas formulações, porém os pacientes que utilizaram o antimonial tiveram alterações no eletrocardiograma com maior frequência. Levando em conta os custos de internação para o tratamento com o antimonial por via parenteral, o uso da pentamidina torna-se uma alternativa de menor custo e com a possibilidade de ser utilizada em cardiopatas.

- Desafios

A busca por novas drogas para o tratamento das leishmanioses se faz por vários motivos, como: a resistência ao antimonial pentavalente, a toxicidade das drogas tradicionais e o seu manejo. A anfotericina B lipossomal está revelando resultados satisfatórios (BADARÓ, 1993; LIMA, PORTO, MOTTA e SAMPAIO, 2007; SOLOMON et al., 2007).

Miranda (2003) considera o antimoniato de meglumina um medicamento eficaz mas antigo, que necessita ser aperfeiçoado e melhor estudado, para o tratamento de uma doença extremamente negligenciada, já que a leishmaniose atinge, fundamentalmente, populações de países em desenvolvimento e apenas esporadicamente acomete um reduzido número de indivíduos de países desenvolvidos do sul da Europa. O tratamento de doenças negligenciadas não desperta o menor interesse da indústria farmacêutica – que não realiza pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas e tampouco investe para o aprimoramento dos medicamentos existentes.

Embora seja uma ação de caráter coletivo, com a distribuição descentralizada aos municípios do medicamento, seu foco é centrado na atenção individualizada, caracterizada

pela lógica do modelo biomédico. Característica essa baseada em uma construção histórica, onde as epidemias e endemias contribuíram para o privilegiamento da produção, reprodução e diversificação da medicalização do campo social (BIRMAN, 2005). Porém, novos conceitos de saúde foram discutidos ampliando o olhar para o indivíduo, não só como um ser biológico, mas também psicológico, social, inserido em um meio ambiente, vivenciado uma realidade política e econômica, com necessidades diversas, exigindo ações de saúde em todos os níveis.

2.4. Abandono do tratamento

O Programa Nacional das Leishmanioses (SVS/MS, 2007) considera abandono do tratamento um caso de LT que, não tendo recebido alta, não compareceu até 30 dias após o terceiro agendamento para avaliação da cura clínica. Após o término do esquema terapêutico recomendado, de acordo com a forma clínica do paciente, este deve ser acompanhado mensalmente por três meses para avaliação da cura clínica. Porém, a observação de recidivas pode ocorrer num período maior.

Conforme Rosas Filho e Boullós (2005), a doença transmissível tem uma correlação intrínseca não só com o ecossistema, mas também com a condição social da população. As estatísticas mostram que o abandono ao tratamento atinge grandes proporções no país (estimativas indicam dados entre 17% e 25%) e as principais causas podem ser atribuídas desde um tempo longo de tratamento, à deficiência no sistema de atendimento aos doentes, à falsa impressão de cura após algumas semanas de tratamento e a fatores individuais (como o alcoolismo).

Said (1984) em sua dissertação sobre a percepção popular da LT constatou uma heterogeneidade de depoimentos sobre a doença. Destacou que a importância que os moradores da região estudada (Pau da Fome, Bairro de Jacarepaguá situado na cidade do Rio de Janeiro) dão ao problema está diretamente relacionada às experiências de vida dos sujeitos e suas oportunidades. O fato da lesão não impedir o indivíduo de desenvolver suas atividades básicas leva algumas pessoas a minimizar o problema.

“Nem sempre aqueles que apresentavam a lesão procuravam o posto de saúde. Quando indagados a esse respeito, alegavam diversos motivos, como a falta de tempo ou de dinheiro para o transporte. Alguns iniciavam o tratamento e, logo que a lesão começa a cicatrizar, o interrompiam” (Said, p. 6, 1984).

Este estudo sugere que a percepção sobre a doença nas classes populares, relacionando-se a capacidade produtiva e ao sustento familiar, pode levar pessoas acometidas com a LT a minimizar a doença, abstendo-se da procura pelo serviço de saúde ou mesmo vir a interromper o tratamento.

Sabroza (1981), em pesquisa realizada em área periférica da cidade do Rio de Janeiro (Jacarepaguá), menciona que a preocupação dos moradores com a leishmaniose tegumentar foi relativizada diante da quantidade de problemas que afetam, até mesmo, sua sobrevivência. Como as lesões cutâneas são indolores quando não há infecção secundária, e não impedem o desempenho das atividades cotidianas, a importância que a elas é atribuída neste grupo social tende a diminuir, mesmo com a persistência de transmissão e o aparecimento de casos novos.

Passos et al. (2001) mencionam que apesar da baixa escolaridade e renda da população atendida com leishmaniose tegumentar, observou-se um pequeno percentual de abandono de tratamento observado neste estudo (1,6%) quando comparado ao percentual de 25% já relatado na Região Metropolitana de Belo Horizonte. Esse baixo percentual pode ser atribuído aos esclarecimentos prestados e/ou fornecimento do medicamento e seringas suficientes para apenas 10 dias. Os autores questionam o tratamento de 20 dias consecutivos recomendado, e atribuem uma maior frequência de abandono e efeitos colaterais quando comparado ao tratamento em ciclos de 10 dias.

Lucciola, Passos e Patrus (1996) em um inquérito transversal utilizando os prontuários dos pacientes registrados com LT no período de 1987 a 1991, constataram um percentual de 58% de abandono do serviço de saúde (desde a propedêutica, durante o tratamento (25,8%) a fase de controle).

A carência de pesquisas sobre os fatores relacionados ao abandono do tratamento da leishmaniose tegumentar nos remete a explorar a não adesão a esquemas terapêuticos de outras doenças, como a tuberculose e a hanseníase, pois são agravos transmissíveis com semelhanças com a LT: curso crônico, tratamentos prolongados e efeitos colaterais.

Paixão e Gontijo (2007) destacam o uso de drogas, o interesse em se tratar e informação sobre a doença como fatores associados ao abandono do tratamento de tuberculose. Sendo a informação sobre a doença e o interesse em se tratar como fatores de proteção.

Estudo sobre as variáveis relacionadas ao abandono do tratamento de tuberculose aponta o baixo nível de escolaridade, que tem como consequência diferenças nos valores de vida e entendimento sobre a doença e sua gravidade. A capacidade de compreensão das orientações médicas também fica comprometida (COSTA, SOLER e VENDRAMINI, 2002).

Barroso et al. (2003) encontraram diferenças entre os pacientes que participavam de sessões educativas do total de pacientes estudados, pois isso já indica maior interesse e disposição para cumprir o tratamento. Isso não tira o mérito das sessões educativas que tem como função a difusão de informações a comunidade podendo influir na adesão ao tratamento.

Este estudo também aponta como fatores de risco para não adesão ao tratamento da tuberculose a falta de medicamento, falha no serviço, falta de melhora clínica, tratamentos anteriores, gravidade do quadro clínico e tabagismo/alcoolismo. E propõe como medidas para minimizar esses fatores: melhor suporte econômico para os pacientes, intensificação no treinamento de pessoal, abordagem objetiva da problemática alcoolismo/tabagismo e interação mais estreita com o serviço de distribuição de medicamentos (BARROSO et al., 2003).

Para a leishmaniose tegumentar há necessidade de drogas de mais fácil manipulação facilitando o esquema terapêutico, o que poderia diminuir os casos de abandono, pois o paciente teria que comparecer apenas as consultas de acompanhamento clínico, se não houver nenhuma intercorrência que o leve antes a buscar o serviço (MARSDEN, 1985).

Natal et al. (1999) destacam como fatores de risco para o abandono do tratamento da tuberculose: exame diagnóstico negativo, ausência de trabalho fixo, uso diário de bebida alcoólica, relato do doente de não ter apresentado melhora clínica durante o tratamento e rejeição do paciente ao serviço de saúde. Estudos propõe, como medida para diminuição do abandono do tratamento da tuberculose, a redução do tempo entre as consultas médicas nos doentes de maior risco de abandono, além do atendimento diferenciado quanto à orientação do tratamento e cuidados gerais, proporcionando maior vínculo ao serviço de saúde (NATAL et al, 1999; BERGEL e GOUVEIA, 2005). Tal medida também pode ser considerada para as pessoas acometidas com a LT e com risco maior para o abandono.

Outras causas para o abandono do tratamento da tuberculose são listadas por Lima, Mello, Morais e Silva (2001): exames negativos, desaparecimento dos sintomas, falta de dinheiro para o transporte, horário de trabalho nem sempre compatível com a unidade de saúde, medo do médico, da perícia e da discriminação social, conjunto de crenças relacionadas ao poder divino da cura e visão da doença como herança familiar. Os pacientes também se referem à necessidade de melhora do serviço, com a redução no tempo de espera, pontualidade e presença dos profissionais, necessidade de mais profissionais médicos e enfermeiros e melhora do atendimento pelos mesmos.

Claro, Monnerat e Pessoa (1993) destacam entre as estratégias para evitar os casos de abandono do tratamento para hanseníase: visitação domiciliar (busca ativa); controle cotidiano dos arquivos e organização do sistema de informação do Programa; implementação de um trabalho informativo através de entrevistas individuais; atividades de grupo de pacientes visando à discussão e trocas de experiência; acesso a informação sobre a doença; conhecimento dos profissionais acerca da população a qual se destina e o incentivo para investigação da não-aderência ao tratamento.

2.5. Óbitos por leishmaniose tegumentar

Os antimoniais pentavalentes são geralmente 10 vezes menos tóxicos em células de mamíferos, quando comparados aos antimoniais trivalentes (tártaro emético), utilizados primeiramente por Vianna em 1912. Em determinados casos, além de destruir o parasita, o medicamento acaba por levar o paciente a óbito (RATH et al., 2003).

A ocorrência de morte súbita, devido principalmente a arritmias cardíacas, tem sido descrita durante o tratamento com o antimoniato-N-metil-glucamina. A gravidade das alterações e a ocorrência de morte súbita estão, geralmente, relacionados a esquemas terapêuticos com doses diárias acima de 20 mg/Sb⁺⁵/Kg/dia, sendo que o mecanismo da toxicidade cardíaca aos antimoniais pentavalentes permanece obscuro (COSTA et al., 2003).

As principais alterações eletrocardiográficas observadas nos pacientes são: aumento do intervalo QTC; alteração de repolarização ventricular; alterações isquêmicas; e extrasístoles bigeminadas, polimorfos e polifocais (COSTA et al., 2003).

Costa et al. (2003) alertam para a verificação da qualidade e procedência do produto adquirido pelo Ministério da Saúde. Esse controle da qualidade do medicamento é essencial e, além disso, aponta as lacunas ainda existentes no conhecimento dos antimoniais.

Veloza et al. (2006) relatam a morte de uma criança de cinco anos que apresentou a forma mucosa da LT, tratada com o antimônio pentavalente e anfotericina B lipossomal, ambos sem sucesso. O quadro clínico se agravou levando a paciente à desnutrição e evoluindo para broncopneumonia, sepse e morte. Este caso levanta evidências de que a forma mais grave da LT (mucosa) pode ser debilitante causando desnutrição e imunodepressão, que propiciam infecções secundárias que podem ser mais graves que a própria doença de base.

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem evitar a cronificação da LT e conseqüentemente os danos que podem ser causados (bio-psico-sociais), incluindo a morte.

Oliveira et al. (2005) relataram um caso de morte súbita (parada cardíaca) após tratamento com antimonial pentavalente. O paciente tinha a forma clínica cutâneomucosa, era do sexo masculino, com 45 anos e não relatou doença cardíaca e a mesma não foi investigada pelos autores durante o tratamento. Fez o esquema preconizado, com a dose de 20mg $Sb^V/kg/dia$ durante 30 dias e como não houve remissão da lesão, a terapêutica seria repetida após 10 dias. Quarenta dias após o tratamento o paciente veio a óbito por parada cardíaca fatal.

Paciente de 58 anos, sexo feminino, diabética e hipertensa foi tratada com antimonial pentavalente (dose diária de 15 mg Sb^V/Kg), o tratamento foi liberado por um cardiologista após avaliação eletrocardiográfica. A paciente veio a falecer no 18º dia de tratamento com uma fibrilação ventricular e parada cardíaca, mostrando alteração do ECG com prolongamento do intervalo QTc. Embora a paciente tenha usado as doses preconizadas pelo MS, o acompanhamento médico periódico não foi realizado. Os autores acreditam que o fato de a paciente ser diabética e hipertensa, co-morbidades que aumentam o risco cardiovascular, tenha sido subestimado durante o tratamento da LT (LIMA, OLIVEIRA, LIMA, CERINO, et al., 2007).

Outro caso de paciente hipertensa com 56 anos de idade, com quadro clínico e histopatológico de leishmaniose tegumentar foi medicada com antimoniato de N-metil-glucamina intravenoso na dose de 20 mg/ $Sb^{+5}/kg/dia$, diluído em 250ml de soro glicosado (tempo de infusão: 3-4 horas), por 30 dias seguidos. Durante todo o tratamento, apenas apresentou como efeito colateral a ocorrência de tremores que desapareceram com a continuação da terapêutica. Três dias após o término do tratamento a paciente apresentou quadro convulsivo generalizado e perda de consciência de instalação abrupta. Exames laboratoriais revelaram-se compatíveis com insuficiência hepática e renal graves. Sete dias após o início do quadro convulsivo, a paciente veio a óbito. Levando-se em conta o largo uso dos antimoniais pentavalentes na LT, a ocorrência de insuficiências renal e hepática concomitantes é rara e deve ser relatada, os autores questionam se as manifestações neurológicas observadas no caso não seriam diretamente causadas pela droga (KOPKE et al., 1993).

Segura e García-Bolao (1999) associam as mortes súbitas por LT a arritmias ventriculares e descrevem que as alterações no intervalo QT e as arritmias podem ocorrer em pacientes em tratamento com o antimonial pentavalente e amiodarona.

A necessidade de uma avaliação clínica, acompanhamento e realização de exames, como o eletrocardiograma em pacientes com riscos de doenças cardíacas, ou com idade mais avançada mostra-se clara.

De acordo com o novo manual do Ministério da Saúde (2007), em pacientes acima de 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doenças de Chagas, deverá ser feita rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico duas vezes por semana, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (uréia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepáticas (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina).

Lima, Oliveira, Lima, Felix, et al. (2007) em estudo sobre o atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar observaram que a cura clínica foi de 95% nos serviços de saúde centralizados e 75% nos serviços descentralizados. No atendimento centralizado os pacientes tiveram um melhor acompanhamento que no serviço descentralizado. Nas unidades básicas de saúde apenas 20% dos pacientes com idade acima de 50 anos foram devidamente acompanhados, com relato de um óbito em 2004 de uma paciente diabética e hipertensa. Tais observações demonstram a necessidade de um rigor maior na implementação do programa de controle da leishmaniose tegumentar pelos municípios e que o processo de descentralização destes realmente melhore o acesso e o atendimento nos serviços públicos de saúde.

Lima, Oliveira, Lima, Cerino et al. (2007) consideram o óbito de portador de agravo de baixa letalidade como um indicador da qualidade da atenção oferecida pelo serviço. Aponta ainda que “a alta rotatividade e o despreparo dos profissionais de saúde, assim como a precariedade de infra-estrutura para atendimento dos casos nas unidades básicas de saúde, são condições frequentemente observadas e que exigem esforços adicionais para que a descentralização da atenção se transforme efetivamente em caminho para a redefinição das práticas de saúde” (p. 270).

A Organização Mundial de Saúde (2007) descreve mais de 500.000 casos de leishmaniose visceral (LV) por ano nos países em que a doença ocorre, sendo estimado mais de 50.000 mortes por LV. Já para a leishmaniose tegumentar que provoca 1.500.000 casos em diferentes países não há menção a mortes pela doença. Tais números são subestimados, pois em muitos países a doença não é notificada e frequentemente não diagnosticada, principalmente onde não há acesso a medicação. Além disso, aponta para a negligência com que a patologia é tratada.

2.6. Modelos preditivos

Medronho et al. (2003) ressalva a importância da generalização ou indução para fazer inferências de experiências passadas para prever o futuro. Em geral, utiliza-se a estatística para fazer inferências e gerar modelos preditivos.

- Regressão Logística Múltipla

A regressão logística é utilizada para estimar a probabilidade p associada com uma resposta dicotômica para vários valores de uma variável explicativa. O valor 1 é usado para representar um sucesso, ou o resultado que mais interessa, e 0 para representar um fracasso (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

Um modelo de regressão linear padrão utiliza a seguinte expressão: $P = \alpha + \beta x$. Onde y é o resultado de uma variável aleatória contínua (substituído por P), normalmente distribuída. Uma vez que P é uma probabilidade, ela está restrita a assumir valores entre 0 e 1, o que inviabiliza esse modelo (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

De acordo com Pagano e Gauvreau (2004), para resolver o problema, o modelo é ajustado de forma que a função não possa assumir um valor que seja negativo ou maior que 1, consequentemente restringindo o valor de p para o intervalo exigido. A função logística é expressa da seguinte forma:

$$p = \frac{e^{\alpha+\beta \cdot x}}{1 + e^{\alpha+\beta \cdot x}} \quad (1)$$

Lembrando que a probabilidade p tem a chance a seu favor de $p/(1-p)$ para 1. A equação é ajustada usando o logaritmo natural de cada lado da equação (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

$$\begin{aligned} \ln [p/1-p] &= \ln [e^{\alpha+\beta \cdot x}] \quad (2) \\ &= \alpha + \beta x \end{aligned}$$

Assim, modelar a probabilidade p com uma função logística é equivalente a ajustar um modelo de regressão linear no qual a resposta contínua y foi substituída pelo logaritmo da chance de sucesso de uma variável aleatória dicotômica. Em vez de assumir que a relação entre p e x seja linear, passa a assumir que a relação $\ln [p/(1-p)]$ e x seja linear. A técnica de ajustar o modelo dessa forma é conhecida como regressão logística (PAGANO e GAUVREAU, 2004).

Na regressão logística múltipla adicionam-se outras variáveis explicativas, ajustando o modelo de forma que ele possa melhor prever determinada situação.

A regressão linear múltipla emprega o método dos mínimos quadrados, o qual minimiza a soma de diferenças quadradas entre os valores reais e os previstos para a variável dependente. A natureza não-linear da transformação logística demanda que um outro procedimento, o de máxima verossimilhança, seja usado de forma iterativa para encontrar as estimativas “mais prováveis” para os coeficientes. Isso resulta no uso do valor de verossimilhança no lugar da soma dos quadrados quando se calcula a medida de ajuste geral do modelo (HAIR JR., ANDERSON, TATHAM e BLACK, 2005).

Um modelo bem ajustado terá o valor de verossimilhança ou -2 vezes o logaritmo do valor da verossimilhança (-2LL) baixo, e pode ser usado para comparar os modelos (HAIR JR., ANDERSON, TATHAM e BLACK, 2005). A avaliação do modelo também pode ser feita através da razão de verossimilhança, que é um teste estatístico que compara a função mais apropriada para estimar os coeficientes, ou seja, o melhor ajuste aos dados (KLEIBAUM, KUPPER e MORGENSTERN, 1982). Outros testes estatísticos também podem ser usados, como a estatística Wald, estatística do qui-quadrado, matrizes de classificação, entre outros.

- Redes Neurais Artificiais

O presente trabalho pretende utilizar como parte de sua metodologia uma nova técnica de análise no campo da saúde, que vem sendo utilizado por diversas áreas de conhecimento, que são as Redes Neurais Artificiais. Elas podem ser vistas como uma extensão da estatística multivariada em que modelos lineares ou não-lineares de predição ou de reconhecimento de padrão emergem naturalmente com a escolha da arquitetura e dos parâmetros das redes utilizadas (SAMESHIMA e TAKAHASHI, 2004).

Um estudo comparando os resultados das redes neurais artificiais (RNA) e da regressão binomial negativa como modelo preditivo de sobremortalidade de cólera no Ceará, utilizando o método backpropagation para o treinamento da RNA, obteve poucas diferenças nos resultados entre os dois métodos. Os resultados mostraram-se promissores quanto sua utilização pela vigilância epidemiológica e apontam para a necessidade de aprofundamento teórico quanto ao comportamento estatístico dos resíduos da rede, melhorando suas estimativas (PENNA, 2004).

Um modelo de regressão logística foi utilizado para identificar as variáveis relevantes para implementação de uma rede neural artificial, utilizando o algoritmo de retropropagação (backpropagation), com o objetivo de desenvolver um sistema de predição da soroprevalência da hepatite A. A proporção de concordância do diagnóstico foi superior para as RNAs quando comparadas a regressão logística (88 e 83%). Esse sistema de predição classifica o indivíduo como soropositivo ou não e a probabilidade de o indivíduo vir a ser soropositivo, além disso, os dados podem ser atualizados e validado em outras populações com características socioeconômicas semelhantes (SANTOS, SEIXAS, PEREIRA e MEDRONHO, 2005).

A modelagem por RNAs torna-se atraente e alternativa aos modelos convencionais pois caracteriza-se por uma modelagem não-paramétrica e não-linear, e que não há necessidade de aprender o processo propriamente dito (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

Esses trabalhos apontam para a possibilidade do uso da RNAs para a epidemiologia e para a Saúde Pública. Devido sua capacidade de reconhecer padrões poderão ser utilizadas como ferramenta para predição de agravos e aspectos relacionados aos mesmos, o que seria de grande utilidade para o planejamento de ações em saúde.

Devido a capacidade de “aprendizado” das RNAs e o reconhecimento de padrões, elas podem ser utilizadas para criação de um modelo preditivo para o abandono do tratamento e óbitos por LT. Após a testagem dos modelos e garantida sua generalização, eles poderão ser utilizados como ferramentas pelos gestores e profissionais de saúde no planejamento e direcionamento das ações para os indivíduos mais suscetíveis aos desfechos desfavoráveis do tratamento da LT. Soma-se a isso a facilidade interpretativa das RNAs quando comparadas aos modelos estatísticos tradicionais.

- Marco teórico-metológico sobre as redes neurais

De acordo com Haykin (2001), “uma rede neural artificial (RNA) é um processador paralelamente distribuído constituído de unidades de processamento simples, que têm a propensão natural para armazenar conhecimento experimental e torna-lo disponível para o uso”. Ela se assemelha ao cérebro em dois aspectos:

- I. O conhecimento é adquirido pela rede a partir de seu ambiente através de um processo de aprendizagem.
- II. Forças de conexão entre os neurônios, conhecidas como pesos sinápticos, são utilizadas para armazenar o conhecimento adquirido.

Braga, Carvalho e Ludemir (2007) conceituam as “RNAs como sistemas paralelos distribuídos compostos por unidades de processamento simples (neurônios artificiais) que calculam determinadas funções matemáticas (normalmente não-lineares)”.

Tais unidades são dispostas em uma ou mais camadas interligadas por um grande número de conexões, geralmente unidirecionais. Na maioria dos modelos, essas conexões estão associadas a pesos, os quais armazenam o conhecimento adquirido pelo modelo e servem para ponderar a entrada recebida por cada neurônio da rede (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

O procedimento para realizar o processo de aprendizagem é chamado de algoritmo de aprendizagem, cuja função é modificar os pesos sinápticos da rede de forma ordenada para alcançar um objetivo de projeto desejado (HAYKIN, 2001).

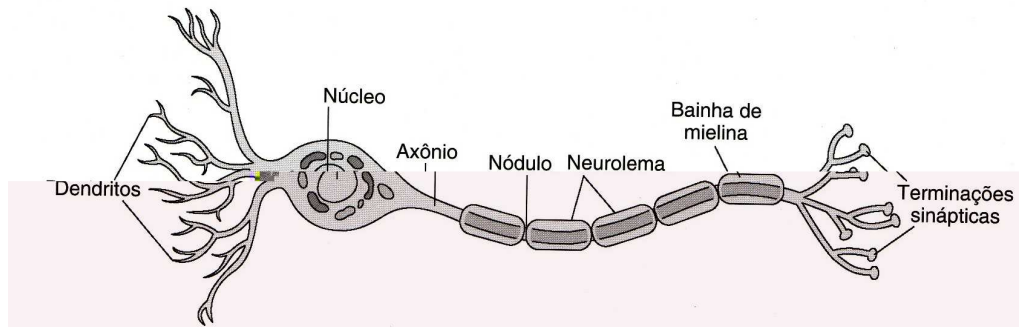
As RNAs também são chamadas de neurocomputadores, redes conexionistas e processadores paralelamente distribuídos (HAYKIN, 2001).

As redes neurais artificiais foram inspiradas na estrutura dos neurônios, topologia de suas conexões e o comportamento conjunto desses elementos de processamento naturais (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

As células nervosas ou neurônios são formados por três componentes:

- I. Dendritos – prolongamentos numerosos, especializados na função de receber os estímulos do meio ambiente, de células epiteliais sensoriais e de outros neurônios;
- II. Corpo celular ou pericário – que representa o centro trófico da célula e que é capaz de receber estímulos;
- III. Axônio – prolongamento único, especializado na condução de impulsos que transmitem informações do neurônio a outras células (nervosas, musculares, glandulares); a porção final do axônio termina na célula seguinte do circuito, por meio de botões terminais, que fazem parte da sinapse. Em geral a informação é unidirecional: dendrito, corpo e axônio (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

Figura 1: Desenho esquemático de um neurônio.

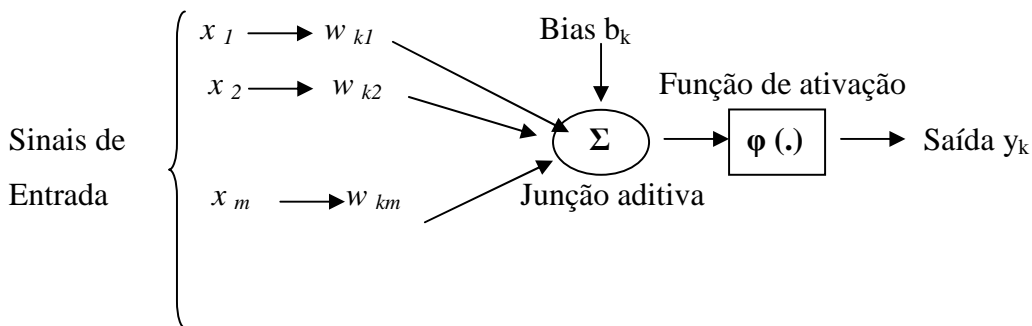


Fonte: BRUNNER e SUDDARTH, tratado de enfermagem médico-cirúrgica (p. 1538, 2002).

Os sinais oriundos dos neurônios pré-sinápticos são transmitidos para o corpo do neurônio pós-sináptico, no qual são comparados aos outros sinais recebidos pelo mesmo. Se o percentual de excitação do neurônio é suficientemente alto, a célula dispara, produzindo um impulso que é transmitido para as células seguintes (neurônios pós-sinápticos). A capacidade de realizar funções complexas surge com a operação em paralelo de todos os neurônios do nosso sistema nervoso (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

Um neurônio é uma unidade de informação que é fundamental para a operação de uma rede neural. É representado conforme esquema abaixo (figura 2):

Figura 2: Esquema não-linear de um neurônio.



Fonte: Haykin, p. 38, 2001.

Neste modelo identificamos três elementos básicos do modelo neuronal (HAYKIN, 2001):

- I. Um conjunto de sinapses ou elos de conexão, cada uma caracterizada por um peso. Especificamente, um sinal x_m na entrada da sinapse m conectada ao neurônio k é multiplicado pelo peso sináptico w_{km} . Ao contrário de uma sinapse do cérebro, o peso sináptico de um neurônio artificial pode estar em um intervalo que inclui valores negativos bem como positivos.

- II. Um somador (Σ) para somar os sinais de entrada, ponderados pelas respectivas sinapses do neurônio.
- III. Uma função de ativação (φ) para restringir a amplitude da saída de um neurônio. A função de ativação também é referida como função restritiva já que limita o intervalo permissível de amplitude do sinal de saída a um valor finito. Tipicamente este sinal é escrito em um intervalo unitário fechado $[0,1]$ ou alternativamente $[-1,1]$.

O modelo neuronal também inclui um bias (b_k) aplicado externamente. Este tem o efeito de aumentar ou diminuir a entrada líquida da função de ativação, dependendo se ele é positivo ou negativo (HAYKIN, 2001).

Em termos matemáticos, o neurônio k pode ser descrito pelas equações:

$$u_k = \sum_{j=1}^m w_{kj} x_j \quad \text{e} \quad y_k = \varphi (u_k + b_k)$$

onde $x_1, x_2, x_3, \dots, x_m$ são os sinais de entrada; $w_{k1}, w_{k2}, w_{k3}, \dots, w_{km}$ são os pesos sinápticos do neurônio k ; u_k é a saída do combinador linear devido aos sinais de entrada; b_k é o bias; $\varphi (\cdot)$ é a função de ativação; e y_k é o sinal de saída do neurônio (HAYKIN, 2001).

Como funções de ativação podem ser usadas: linear, degrau, sigmóide e gaussiana (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007). A função sigmóide é a mais comum e um exemplo deste tipo de função é a logística. A função sigmóide é uma função estritamente crescente que exhibe balanceamento adequado entre comportamento linear e não-linear (HAYKIN, 2001).

Outro aspecto das redes que deve ser considerado no processo de construção é a arquitetura da rede neural. A estrutura da rede está intimamente ligada ao algoritmo de aprendizagem utilizado para treinar a rede (HAYKIN, 2001). Segundo Braga, Carvalho e Ludemir (2007) para problemas de previsão podem ser utilizadas tanto redes recorrentes como com redes *feedforward* (alimentada para frente).

Haykin (2001, p. 75) define aprendizagem no contexto das redes neurais como: “um processo pelo qual os parâmetros livres de uma rede neural são adaptados através de um processo de estimulação pelo ambiente no qual a rede está inserida. O tipo de aprendizagem é determinado pela maneira pela qual a modificação dos parâmetros ocorre”.

A não-linearidade é inerente à maioria das situações e problemas reais, sendo necessária utilização de estruturas com características não-lineares para a resolução de

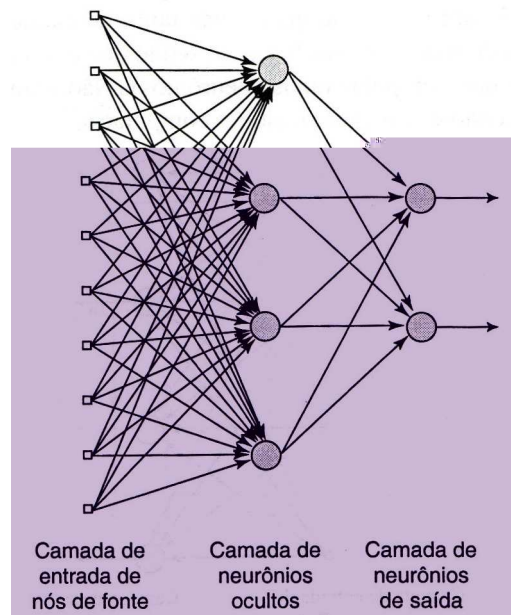
problemas de maior complexidade. As não-linearidades são incorporadas a modelos neurais através de funções de ativação (não-lineares) de cada neurônio da rede e da composição da sua estrutura em camadas sucessivas (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

A rede neural de múltiplas camadas composta por neurônios com funções de ativação sigmoidais nas camadas intermediárias dá-se o nome de *Percéptron* de Múltiplas Camadas (MLP). Uma rede MLP com uma camada intermediária pode aproximar qualquer função contínua, enquanto a utilização de duas camadas intermediárias permite a aproximação de qualquer função (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

O papel das múltiplas camadas em uma rede *feedforward*, como a MLP, é transformar sucessivamente o problema descrito pelo conjunto de dados no espaço de entrada, em uma representação tratável para a camada de saída da rede (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

O algoritmo de treinamento de redes MLP mais popular é *backpropagation*, que por ser supervisionado, utiliza pares de entrada e saída para, por meio de um mecanismo de correção de erros, ajustar os pesos da rede (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

Figura 3: Rede alimentada adiante (*feedforward*) ou acíclica totalmente conectada com uma camada oculta e uma camada de saída.



Fonte: Haykin, p. 48, 2001.

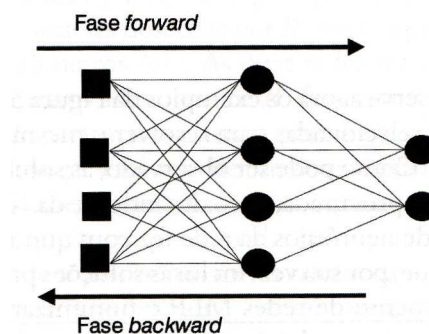
A rede deve ser estruturada de forma mínima para que atenda ao requisito de minimização do erro quadrático do conjunto de treinamento. Os neurônios devem ser

adicionados gradativamente até que o objetivo seja alcançado, sem ultrapassar o limite de tolerância do erro (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

Da mesma forma, a quantidade de neurônios na camada intermediária deve ser minimizada, pois o superdimensionamento da rede reduz sua capacidade de encontrar boas respostas para o problema. Portanto, o objetivo do treinamento das redes MLP é minimizar não somente o erro do conjunto, mas também a estrutura e complexidade da rede (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

O treinamento do algoritmo *backpropagation* ocorre em duas fases, e cada fase percorre a rede em um sentido. Essas duas fases são chamadas de fase *forward* e *backward*. A fase *forward* é utilizada para definir a saída da rede para um dado padrão de entrada. A fase *backward* utiliza a saída desejada e a saída fornecida pela rede para atualizar os pesos de suas conexões (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007).

Figura 4: Fluxo de processamento do algoritmo *backpropagation*. Os dados seguem da entrada para a saída no sentido *forward*, e os erros, da saída para a entrada no sentido *backward*.



Fonte: Braga, Carvalho e Ludemir, p. 74, 2007.

A fase forward envolve os seguintes passos segundo Braga, Carvalho e Ludemir (2007):

1. O vetor de entrada \mathbf{x} é apresentado as entradas da rede, e as saídas dos neurônios da primeira camada escondida C_1 (intermediária) são calculadas.
2. As saídas da camada escondida C_1 proverão as entradas da camada seguinte C_2 . As saídas da camada C_2 são então calculadas. O processo se repete ate que se chegue a camada de saída C_k .

3. As saídas produzidas pelos neurônios da camada de saída são então comparadas as saídas desejadas y_d para aquele vetor de entrada \mathbf{x} , e o erro correspondente $y_d - y$ é calculado.

A fase *backward* corresponde as etapas a seguir:

1. O erro da camada de saída C_k é utilizado para ajustar diretamente seus pesos, utilizando para isso o gradiente descendente de erro.
2. Os erros dos neurônios da camada de saída são propagados para a camada anterior C_{k-1} , utilizando para isso os pesos das conexões entre as camadas, que serão multiplicados pelos erros correspondentes.
3. Os erros calculados para o neurônio da camada C_{k-1} são então utilizados para ajustar os seus pesos pelo gradiente descendente, analogamente ao procedimento utilizado para a camada C_k .
4. Os processos se repetem até que os pesos da camada C_1 sejam ajustados, concluindo-se assim o ajuste dos pesos de toda a rede para o vetor de entrada \mathbf{x} e sua saída desejada y_d .

A rede de múltiplas camadas (MLP) é capaz de resolver boa parte das aplicações a que se destinam as redes neurais nos dias de hoje, como problemas de classificação, regressão e previsão (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007). Portanto, para construção do modelo preditivo proposto para os resultados desfavoráveis ao tratamento da leishmaniose tegumentar será utilizada a rede de múltiplas camadas e seu algoritmo de treinamento (aprendizagem) *backpropagation*.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é analítico de abordagem quantitativa, que busca analisar os fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento (abandono e óbito) por leishmaniose tegumentar na Região Sudeste, no período de 2002 a 2006 e também testar um modelo preditivo utilizando a Regressão Logística Múltipla e as Redes Neurais Artificiais, comparando seus resultados.

Como fonte de dados foram utilizados as bases de dados contendo os casos de leishmaniose tegumentar do Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN).

- Área de Estudo

A área de estudo compreende toda a Região Sudeste, que se subdivide em quatro Estados: Espírito Santo (ES), Minas Gerais (MG), Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP).

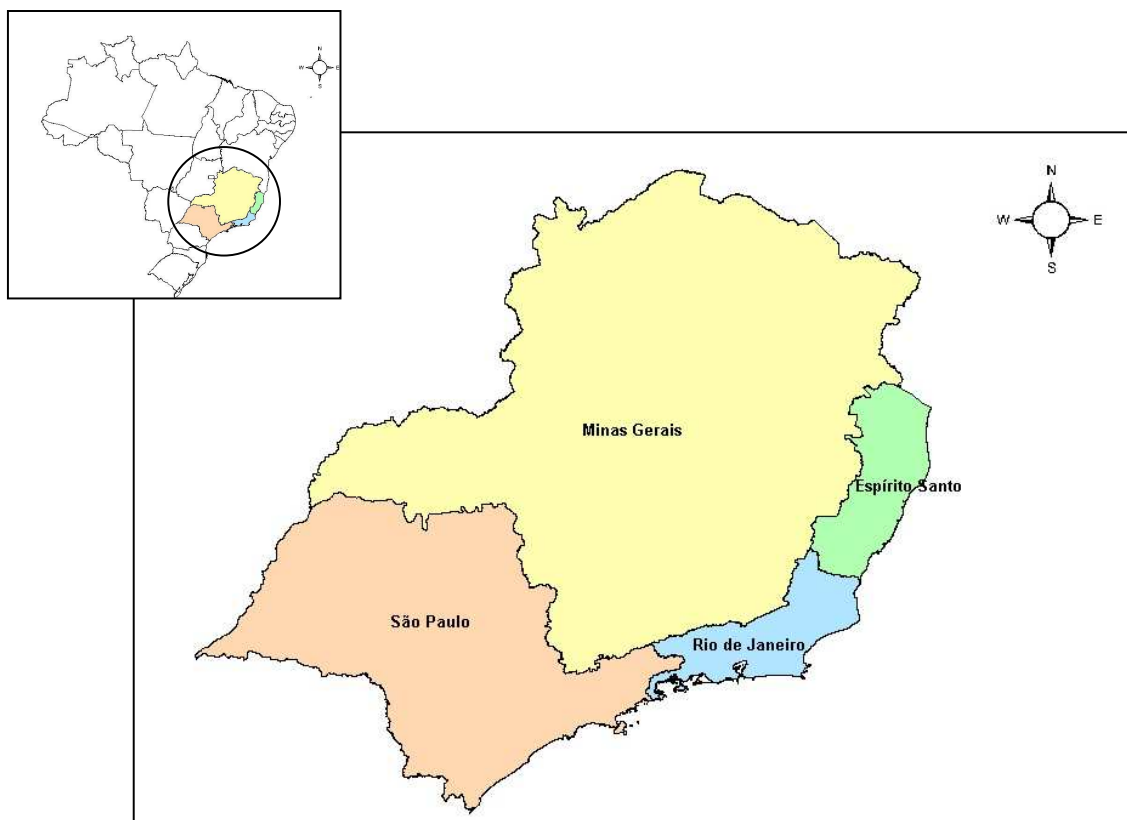
De acordo com a contagem realizada em 2007 pelo IBGE, a Região Sudeste representa 28,2% da população total e é a segunda região mais populosa. A amostra dos Estados registrou: São Paulo - 13.475.401 pessoas, Minas Gerais – 12.597.121 pessoas, Rio de Janeiro – 3.302.474 pessoas e Espírito Santo – 1.702.365 pessoas.

A população da Região Sudeste constitui-se de 49,6% de homens, sendo a proporção de homens e mulheres aproximadamente equivalente em todas as unidades federadas. Oitenta e três por cento da população da Região encontra-se nas cidades e 17% no meio rural. São Paulo e Rio de Janeiro são os Estados com o maior percentual de residentes em áreas urbanas, respectivamente (IBGE, 2007).

A faixa etária predominante na população (73,7%) na Região Sudeste é considerada economicamente ativa (10 a 59 anos), e o percentual de crianças na população de 15,3% (0 a 9 anos) e 11% de idosos (60 anos ou mais), conforme IBGE (2007).

A taxa de ocupação das pessoas com 10 anos ou mais de idade levantadas no período de julho a dezembro de 2007 pelo IBGE (2008) foi em média 93,2% em Belo Horizonte, 93,2% no Rio de Janeiro e 90,7% em São Paulo. Nas três capitais pesquisadas constavam: 47,4% de empregados com carteira de trabalho assinada, 20,4% de empregados sem carteira de trabalho assinada, 19,3% trabalham por conta própria, 6,7% são militares ou funcionários públicos estatutários, 6,2% outros.

Mapa 1: Região Sudeste do Brasil por unidade federada.



Fonte: Produzido com o software MapInfo Professional 6.0.

De acordo com o Anuário do Ministério da Saúde de 2001 foram realizadas 2,4 consultas por habitante no SUS, sendo que a maior concentração encontra-se na Região Sudeste (2,8) e a menor na Norte (1,6). A Região Sudeste possui a melhor cobertura de serviços de saúde do país quando comparada às outras regiões e o melhor nível de esgotamento sanitário (87%).

Analisando a Região Sudeste quanto às diferenças na oferta de serviços de saúde, São Paulo e o Rio de Janeiro são os Estados com melhor cobertura, desde baixa até alta complexidade (GUMARÃES, AMARAL e SIMÕES, 2008).

3.1. Procedimentos metodológicos

-Consolidação dos dados

Fizeram parte do estudo todos os casos notificados ao SINAN nos anos de 2002 a 2006, da Região Sudeste.

A consolidação das bases de dados do Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN) foi realizada pela equipe técnica da Coordenação Nacional das Leishmanioses.

Uma análise descritiva sobre o abandono do tratamento e óbito da leishmaniose tegumentar na Região Sudeste foi realizada através de mapas temáticos, avaliando sua distribuição na região com o intuito de observar uma possível concentração territorial dos casos. O programa Map-info 6.0 foi utilizado para a confecção dos mapas.

A descrição da doença foi realizada para as unidades federativas da Região Sudeste no período em questão, com a finalidade de apresentar uma parte da realidade da região estudada em relação à leishmaniose tegumentar. Também foram utilizados indicadores como a taxa de detecção e a densidade de casos para auxiliar no entendimento sobre a epidemiologia da LT.

A taxa de detecção de casos tem como denominador a população exposta ao risco, porém a leishmaniose tegumentar é uma doença focal e não se distribui por toda população homogeneamente. Portanto, seria importante que este indicador também pudesse ser calculado para as populações que estão sob risco de adoecer.

A densidade de casos é um indicador de concentração dos casos em determinado território (bairro, município, estado, país). Seu cálculo se faz dividindo os casos da doença no ano e local desejado pela área desse mesmo local onde os casos ocorreram. Este indicador pode nos ajudar a ver diferenças entre locais com áreas muito grandes ou pequenas, onde os casos podem estar mais ou menos concentrados, o que se aproxima mais da idéia de localidade da doença.

- 1º etapa:

Os modelos para o abandono do tratamento e do óbito foram realizados em separado, pois os dois desfechos estudados possuem fatores diferenciados para sua ocorrência, contudo os mesmos procedimentos metodológicos utilizado para a análise dos fatores associados ao abandono do tratamento também foram considerados para a análise dos fatores associados aos óbitos por LT.

Análise dos fatores associados ao abandono do tratamento

Inicialmente, foram descritos os casos que abandonaram o tratamento da LT, de acordo com a unidade federativa, permitindo uma visão geral de suas características e servindo de suporte na compreensão do problema.

As variáveis das bases de dados do SINAN utilizadas para a análise sobre o abandono do tratamento da LT foram:

- Sócio-demográficas – idade (dividida em quatro categorias por faixa etária: menores de 11 anos, pessoas com idade entre 11 e 20 anos, entre 21 e 50 anos e acima de 50 anos),

sexo (feminino e masculino), etnia (branca, negra, amarela, parda, indígena), escolaridade (baixa escolaridade inclui: desde nenhum até 7 anos de estudo; média a alta escolaridade compõe-se de indivíduos de 8 anos ou mais).

- Clínicas - forma clínica (cutânea ou mucosa) e critério de confirmação do diagnóstico (laboratorial e clínico-epidemiológico).
- Tratamento: uso do antimonial pentavalente (dicotômica), uso de anfotericina B (dicotômica), número total de ampolas administradas (variável numérica), recidiva (faz parte do tipo de entrada registrada no sistema de saúde, se o caso é novo ou se é recidiva), peso (variável numérica), dose diária prescrita para o tratamento do paciente (será utilizada apenas na fase descritiva do projeto e excluída da fase de modelagem devido a completude ruim) e a superdosagem (dicotômica).
- Relacionadas ao acesso aos serviços de saúde: deslocamento do município de residência para outro município em busca de tratamento (dicotômica) e tamanho da população do município (dividida em pequena, média e grande).
- Desfecho – evolução do caso (cura ou abandono do tratamento).

Foram compatibilizadas aos bancos de dados: o indicador deslocamento (positivo quando o código do município de residência for diferente do código do município de notificação e tratamento) e a população do município de residência. Este indicador e a população foram adicionados às análises, pois indiretamente relacionam-se ao acesso aos serviços de saúde. É comum acontecer de municípios menores encaminharem pacientes para centros de referências de outros municípios. Também podem refletir processos dinâmicos da economia, como a migração de trabalhadores de um município a outro.

Os dados sobre população são provenientes do Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia, porém estavam disponibilizados no site do Datasus (BRASIL, 2008b). A área dos municípios foi oriunda do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2008).

O tamanho da população foi dividido em três categorias: pequeno (até 50.000 habitantes), médio (entre 50.001 e 100.000 habitantes) e grande (acima de 100.001 habitantes), segundo o Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome (2004).

Outro indicador gerado para auxiliar na compreensão do problema foi a superdosagem. Esta foi definida de três formas. Primeiro utilizando a dose prescrita diária de antimônio pentavalente, todas as pessoas com doses acima de 20 mg/Kg/dia Sb^{+5} (dose máxima recomendada pelo Ministério da Saúde) é considerada superdose.

A segunda forma foi através do algoritmo que multiplica a dose diária prescrita (mg/Kg/dia de Sb⁺⁵) pelo peso do paciente (Kg). Utilizou-se como ponto de corte a dose máxima diária recomendada pelo Ministério da Saúde (1.215 mg/Sb⁺⁵, o equivalente a 3 ampolas). Pessoas com quantidades de antimoniato acima de 1.215 mg foram classificadas como tendo recebido superdosagem do medicamento. Foram considerados como informação ignorada os indivíduos com peso acima de 150 Kg (*outliers*), pois constatou-se a presença de valores incompatíveis com o esperado, melhor dizendo, erros de registro (5 pessoas com peso entre 285-735 kilos).

E a terceira forma utilizada para se verificar a superdosagem foi o algoritmo que considera pelo menos uma das duas formas em que esta ocorre (superdose 1 e a superdose 2), assim verifica-se a presença ou não de superdose durante o tratamento da LT. Esta será a forma utilizada para determinar a presença ou ausência da superdosagem durante as análises.

Superdose 1 = dose diária prescrita > 20 mg/Kg/dia de Sb⁺⁵

Superdose 2 = Dose prescrita diária (mg/Kg de Sb⁺⁵) x peso do paciente (Kg) > 1.215 mg/dia/Sb⁺⁵

Superdose 3 = superdose 1 ou/e superdose 2

Para a análise propriamente dita, foram construídas tabelas de contingência para verificar a associação entre as variáveis independentes ou explicativas e a variável dependente (abandono do tratamento). O teste estatístico utilizado usado foi o qui-quadrado com a correção de Yates, o teste exato de fisher (quando o valor da célula foi inferior a 5) e foi calculado a *odds ratio*, também chamada razão de chance. O nível de significância considerado foi de 10% (0,10). Dessa forma pode-se selecionar as covariáveis a serem incluídas no modelo logístico múltiplo.

Depois da análise conjunta, os dados foram separados de acordo com a variável forma clínica (cutânea e mucosa), pois deve-se considerar as diferenças clínicas e terapêuticas das duas formas (dose e duração) que podem influir distintamente na adesão ao tratamento.

Considerando a experiência anterior e após a consolidação das bases de dados do SINAN para leishmaniose tegumentar, observou-se um preenchimento das fichas de notificação ainda longe do desejado, soma-se a isso a carência de variáveis sócio-econômicas e clínicas no instrumento de notificação que melhor caracterizem o indivíduo (consumo de álcool, renda, maiores informações clínicas do paciente, entre outros).

Foram investigados os fatores associados ao abandono do tratamento de LT através da regressão logística múltipla (RLM), e a partir dessas variáveis estabeleceu-se um modelo explicativo. Na construção dos modelos foram incluídas todas as variáveis selecionadas e as interações de primeira ordem e retiradas as variáveis não significativas através do procedimento *backward elimination* (KLEIBAUM, KUPPER e MORGENSTERN, 1982), conforme o p-valor ($p \leq 0,10$), a observação dos *odds ratio* e seu intervalo de confiança (presença do 1). Foram confeccionadas tabelas estratificadas para as interações que foram mantidas no modelo a fim de compreendê-las e observar a coerência das mesmas.

Numa análise de variáveis categóricas, a permanência de um efeito de interação após os procedimentos de eliminação, todas as variáveis/indicador envolvidos ao efeito devem permanecer no modelo, sendo significativas ou não (*hierarchy principle*, discutido por Bishop), conforme menciona Kleibaum e colaboradores (1982).

Os modelos serão avaliados através da razão de verossimilhança ($p \leq 0,05$), que é um teste estatístico que compara a função mais apropriada para estimar os coeficientes, ou seja, o melhor ajuste aos dados (KLEIBAUM, KUPPER e MORGENSTERN, 1982).

Para realizar as análises foram utilizados os programas excel (Microsoft), epi-info for windows versão 3.3.2 e SPSS 9.0.

Análise dos fatores associados ao óbito

As variáveis das bases de dados do SINAN selecionadas para a análise dos óbitos de LT foram as mesmas utilizadas na análise do abandono do tratamento, com algumas diferenças: a idade foi dicotomizada de acordo com a faixa etária: 0 a 50 anos e acima de 50 anos) e a variável de desfecho também é denominada evolução do caso, porém divide-se em cura ou óbito por LT.

Embora a maior parte das variáveis utilizadas para a análise dos fatores associados para o abandono do tratamento e para os óbitos por LT seja coincidente ressalva-se que sua relevância é diferenciada para os dois eventos considerados.

Após a seleção das variáveis/indicadores através das tabelas de contingência, considerando as diferenças clínicas entre as manifestações cutânea e mucosa da patologia, ambas foram analisadas em separado. As diferenças clínicas e terapêuticas das duas formas (dose e duração do tratamento) podem trazer implicações distintas para os doentes que evoluem para a morte.

Depois associou-se variáveis/indicadores aos óbitos atribuídos a LT utilizando o modelo de regressão logística múltipla. Os passos para a construção do modelo final foram os mesmos realizados nas análises descritas anteriormente para o abandono do tratamento da LT.

- 2º etapa: Testagem de um modelo para análise dos fatores associados aos desfechos desfavoráveis do tratamento (abandono e óbito)

Após a seleção das variáveis estatisticamente significativas pela Regressão Logística Múltipla foram testados modelos através das redes neurais artificiais (RNA). Seus resultados foram comparados ao modelo final obtido com a regressão logística múltipla. Lembrando que os modelos construídos para o abandono do tratamento e dos óbitos por LT foram confeccionados e analisados em separado para as duas formas clínicas (cutânea e mucosa).

De acordo com Haykin (2001), as etapas para projetar a rede são:

1. Escolha de uma arquitetura adequada. Um subconjunto de exemplos é então utilizado para treinar a rede por meio de um algoritmo apropriado. Esta fase do projeto é chamada de aprendizagem.
2. O desenho de reconhecimento da rede treinada é testado com dados não apresentados anteriormente. O desempenho da rede é então estimado comparando-se o reconhecimento do dígito fornecido pela rede com a real identidade do dígito em questão. Esta segunda fase da rede é chamada de generalização.

Os percéptrons de múltiplas camadas têm sido aplicados com sucesso para resolver diversos problemas difíceis, através do seu treinamento de forma supervisionada com um algoritmo muito popular conhecido como algoritmo de retropropagação de erro (*error backpropagation*). Este foi o algoritmo utilizado para a confecção das redes neurais e para a seleção do modelo preferiu-se a validação cruzada.

Espera-se que a rede se torne bem treinada de modo que aprenda o suficiente sobre o passado para generalizar o futuro. Uma ferramenta estatística que nos ajuda a selecionar a melhor rede é a validação cruzada. Nesse processo o conjunto de dados é dividido aleatoriamente em um conjunto de treinamento e em um conjunto de teste, onde o conjunto de treinamento é subdividido em dois subconjuntos: um para estimação e outro para validação (HAYKIN, 2001).

A motivação é validar o modelo com um conjunto de dados diferente daquele usado para estimar os parâmetros. Desta forma, podemos utilizar o conjunto de treinamento para avaliar o desempenho de vários modelos e escolher o melhor dentre eles. O uso da validação

cruzada é atrativo particularmente quando temos que projetar uma rede neural grande cujo objetivo seja uma boa generalização (HAYKIN, 2001).

Haykin (2001) recomenda durante a fase de seleção do modelo a partição do conjunto de treinamento entre o conjunto de estimação e validação a partir de um parâmetro com valor fixo, e considera o valor igual a 0,2 o mais sensato (ou seja, 80% do conjunto para treinamento e 20% para a validação). Foi utilizado o *default* de 0,1.

A principal dificuldade no treinamento de redes MLP (multilayer perceptron, ou perceptron de múltiplas camadas) com o algoritmo backpropagation está relacionada a sua sensibilidade às características da superfície de erro, o que dificulta sua convergência em regiões de baixo gradiente e de mínimos locais. Algumas abordagens podem ser utilizadas para minimizar esses efeitos: utilizar taxa de aprendizado decrescente, utilizar um termo momentum e adicionar ruído aos dados.

A Taxa de aprendizado da rede é uma constante de proporcionalidade que define a velocidade com que o vetor de pesos é modificado (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007). Recomenda-se iniciar com valores maiores diminuindo ao longo do treinamento. Testou-se variações para a taxa entre 0,6 a 0,9.

A inclusão do termo momentum na expressão de ajuste dos pesos adiciona inércia ao aprendizado, resultando num aumento na velocidade de convergência em regiões de descida da superfície de erro, já que o novo ajuste será sempre adicionado a uma parcela do ajuste anterior (BRAGA, CARVALHO e LUDEMIR, 2007). Deve utilizar valores baixos para este termo ou corre-se o risco de tornar o treinamento instável. Foram testados valores entre 0,1 a 0,3 no modelo para as diferentes redes treinadas.

Para ajudar a reduzir a complexidade do modelo adicionamos o decaimento de pesos (*weight decay*) que nada mais é que um termo de punição definido como a norma quadrada do vetor de peso \mathbf{w} (isto é, todos os parâmetros livres) da rede. Este procedimento opera forçando alguns dos pesos sinápticos da rede a assumir valores próximos a zero, enquanto permite que outros pesos tenham valores relativamente elevados. Consequentemente, os pesos são agrupados em dois grupos: aqueles que tem pequena influência sobre a rede e aqueles que têm grande influência sobre ela. Esse processo ajuda a regular os valores excessivos encorajando a assumirem valores próximo de zero, melhorando assim a generalização (HAYKIN, 2001).

Para avaliar o desempenho recomenda-se alguns passos:

1. Para avaliar o número ótimo de neurônios na camada escondida observamos o erro médio quadrado das redes (embora seja incluído, um valor pequeno não significa boa generalização); Depois avaliamos a probabilidade de

classificação correta (a literatura indica um desempenho de 81,51% como razoável, contudo valores acima de 90% atendem melhor ao problema estudado).

2. Aprendizagem ótima e constantes de momento – escolher as redes que produzem melhor convergência, com o menor número de épocas e com a configuração de rede com a melhor generalização ou que convergem para um mínimo local na superfície de erro da rede.
3. Avaliação do projeto ótimo da rede determina sua fronteira de decisão, a curva de aprendizagem média e a probabilidade de classificação correta (HAYKIN, 2001).

Após todo o processo de seleção dos modelos e parâmetros, as redes foram treinadas através do método backward, retirando as variáveis uma a uma, observando o erro alcançado e verificando o ajuste do modelo. Quando ocorre alteração do erro ao se retirar a variável testada acredita-se que ela influi no modelo como um todo e deve permanecer no mesmo. Assim, as variáveis escolhidas foram verificadas e mantiveram-se no modelo aquelas que levaram a alteração do erro médio, portanto influenciando o resultado da rede.

Portanto, a confecção das redes neurais constituiu-se de três etapas: a fase de teste da configuração da rede com a definição da taxa de aprendizado, momentum e número de ciclos ou épocas durante o treinamento; uma segunda fase em que se avaliou o número de neurônios na camada escondida. E a terceira e última fase consiste na escolha das variáveis para o modelo final. As variáveis/indicador selecionadas para a modelagem foram aquelas que mostraram relação significativa ($p \leq 0,10$) na tabela de contingência, mantendo fixas as variáveis destacadas pela análise com a regressão logística múltipla.

Assim, sucessivas redes foram treinadas e testadas e o modelo final para cada desfecho desfavorável (abandono do tratamento e óbito) foi comparado ao resultado da regressão logística múltipla quanto a sua capacidade preditiva.

Foram comparados os percentuais de acertos de cada modelo utilizando as mesmas variáveis ou indicadores obtidos pela regressão logística múltipla, mesmo que no modelo final das redes neurais artificiais outras variáveis também tenham sido consideradas.

Não foi possível calcular a sensibilidade e especificidade dos modelos utilizando as redes neurais artificiais, pois o programa utilizado não oferece os resultados preditos individualmente. Espera-se que outros programas desenvolvidos no futuro seja capaz de dar esse resultado.

A escolha da regressão logística múltipla se deu pela possibilidade de estabelecer uma relação associativa entre o desfecho e as variáveis explicativas e seu uso corrente na epidemiologia. As redes neurais possuem algumas limitações quando comparadas a regressão logística múltipla, como a não parametrização das variáveis e ausência de medidas de associação. Porém, a utilização das redes neurais artificiais também oferece vantagens como sua maior flexibilidade (não-linearidade), sua capacidade de aprender padrões e prever eventos de forma robusta e com capacidade de generalização, e vem sendo aplicadas com maior frequência em distintas áreas de conhecimento.

O software utilizado para a realização do processamento das redes neurais foi o weka®, na versão 3.4.12, disponibilizado gratuitamente.

-Aspectos éticos envolvidos

O presente estudo utilizou apenas dados secundários provenientes das bases de dados do SINAN.

Como os bancos de dados utilizados continham os nomes dos pacientes, reiteramos que os resultados foram agrupados de forma a não divulgar nomes ou dados pessoais, respeitando a Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos, evitando danos de qualquer natureza aos envolvidos.

A autorização para utilização dos bancos de dados do SINAN foi obtida junto a Coordenação em 19 de maio de 2008, e aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (parecer nº 60/08).

4. RESULTADOS

4.1. Consolidação dos dados

O quadro 1 mostra os casos de leishmaniose tegumentar notificados ao SINAN tanto para o Brasil como para a Região Sudeste no período de 2002 a 2006, antes e após as correções das duplicidades presentes no sistema e a diferença, que totalizam o número de casos que foram excluídos após as correções.

Ao longo dos cinco anos estudados, o Brasil registrou um total de 146.735 casos de leishmaniose tegumentar, após a retirada de 14.860 duplicidades encontradas. A Região Sudeste apresentou 15.608 casos de LT neste período e foram excluídas 2.025 notificações repetidas (quadro 1). Apesar das modificações ocorridas no SINAN nos últimos anos, ainda se observa um elevado número de registros duplicados no sistema.

Quadro 1: Número absoluto dos casos de leishmaniose tegumentar no Brasil e na Região Sudeste antes e após a retirada dos casos duplicados no SINAN (2002-2006).

		2002	2003	2004	2005	2006	Total
Brasil	<i>Total de casos antes das correções</i>	34.626	36.046	33.054	31.058	26.811	161.595
	<i>Total de casos após as correções</i>	31.738	32.760	30.284	28.263	23.690	146.735
	<i>Diferença</i>	2.888	3.286	2.770	2.795	3.121	14.860
Sudeste	<i>Total de casos antes das correções</i>	3.497	3.845	2.995	3.543	3.753	17.633
	<i>Total de casos após as correções</i>	3.239	3.538	2.748	3.046	3.037	15.608
	<i>Diferença</i>	258	307	247	497	716	2.025

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Para o Brasil, nos últimos 5 anos, observou-se uma média de 29.347 casos notificados ao SINAN por ano e a Região Sudeste uma média de 3.122 (baseada nos dados do quadro 1).

Tendo em vista o foco do estudo, seria necessário selecionar da base de dados um conjunto de 16 variáveis (coluna 1, tabela 4). Porém após a análise de completitude das variáveis inicialmente propostas, cinco delas foram excluídas devido o mau preenchimento das informações. Para selecionar as variáveis que seriam incluídas nas análises foi utilizado o critério de classificação do SINAN quanto à completitude dos dados: excelente, acima de

90%; regular, de 70 a 89%; e ruim, abaixo de 70% de preenchimento (BRASIL, 2008a). Todas as variáveis com menos de 70% dos dados preenchidos foram consideradas inadequadas para as análises, embora tenha sido utilizada a dose prescrita de antimoniato de meglumina (que possui um preenchimento ruim) para a construção do indicador de superdosagem da medicação, devido a relevância da possível relação entre os desfechos desfavoráveis e o tratamento adotado.

Tabela 4: Percentual e número de informações ignoradas e/ou não preenchidas para cada variável do estudo (2002-2006).

Variáveis SINAN	2002 % (n)	2003 % (n)	2004 % (n)	2005 % (n)	2006 % (n)
<i>Idade</i>	0,0 (1)	0,0 (1)	0 (1)	0	0
<i>Sexo</i>	0,0 (1)	0,0 (1)	0	0	0
<i>Etnia</i>	20,1 (652)	6,6 (232)	8,7 (239)	11,2 (342)	9,5 (290)
<i>Escolaridade</i>	14,1 (456)	9,9 (351)	15,3 (421)	17,6 (536)	16,1 (489)
Ocupação	38,8 (1.256)	38,6 (1.366)	40,6 (1.115)	41,9 (1.278)	42,7 (1.296)
Relação com trabalho	39,9 (1.292)	24,3 (859)	40,2 (1.105)	39,6 (1.207)	39,6 (1.204)
<i>Forma clínica</i>	1,2 (40)	0	0,2 (5)	0	0
Presença cicatriz cutânea junto a lesão mucosa	-	92,0 (3388)	-	91 (2.773)	91,3 (2.773)
Associação HIV	-	-	-	-	-
Droga inicial administrada	10,0 (325)	6,6 (242)	5,1 (141)	7,3 (223)	6,8 (206)
Peso	29,2 (945)	13,0 (479)	13,5 (372)	13,4 (408)	12,7 (385)
Dose prescrita em mg/Kg/dia Sb+5	49,4 (1.600)	32,6 (1200)	28,7 (789)	28,9 (881)	31,7 (964)
<i>Nº ampolas</i>	21,1 (684)	8,1 (288)	10,3 (282)	9,8 (300)	7,5 (227)
<i>Tipo de entrada</i>	3,8 (124)	2,1 (77)	1,7 (47)	1,7 (53)	1,5 (46)
<i>Critério confirmação diagnóstico</i>	6,2 (200)	2,1 (78)	2,9 (80)	4,1 (126)	4,2 (127)
<i>Evolução do caso</i>	16,7 (540)	11,3 (417)	12,2 (336)	19,3 (588)	18,6 (565)

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

A variável “tipo de entrada” representa a forma como os pacientes são classificados pelos profissionais de saúde de acordo com a história progressiva da doença, ou seja, se o caso é novo ou uma recidiva da patologia.

Na tabela 4 são apresentados os percentuais e número de informações ignoradas e/ou não preenchidas para cada variável do estudo para o período (2002-2006). Assim, do total de 16 variáveis só foi possível selecionar 11 variáveis, a saber:

- 1) Sexo;

- 2) idade;
- 3) etnia;
- 4) escolaridade;
- 5) forma clínica;
- 6) tipo de entrada;
- 7) Peso;
- 8) droga inicial utilizada para tratamento;
- 9) n° de ampolas;
- 10) Critério de confirmação diagnóstica;
- 11) evolução do caso.

Das variáveis não preenchidas adequadamente temos a ocupação, relação com trabalho, presença de cicatriz cutânea junto à lesão mucosa, associação com o HIV e dose prescrita em MG/Kg/dia Sb+5. Vale ressaltar que o não preenchimento dessas variáveis dificulta o processo de entendimento e caracterização social, clínica e epidemiológica dessa epidemia necessário a vigilância e controle da doença.

A ocupação das pessoas, a relação da doença com o trabalho e a autoctonia da LT são informações muito úteis para o planejamento de intervenções por parte da vigilância epidemiológica. E as variáveis relacionadas a clínica da patologia, como a dose diária prescrita pelo médico responsável pelo tratamento do doente são fundamentais para uma avaliação da assistência prestada aos doentes com a leishmaniose tegumentar.

As variáveis peso e o número de ampolas não foram incluídas nas análises diretamente, participando da construção do indicador de superdosagem.

4.2. Descrição do problema nas unidades federadas

O quadro 2 apresenta os percentuais dos casos de LT da Região Sudeste comparados ao Brasil, com um percentual médio de casos de 10,7% para os anos estudados. A taxa de detecção média dos casos de LT na Região Sudeste foi de 4,1 por 100.000 habitantes para o período e a densidade média de casos foi de 0,4 por 1.000 quilômetros quadrados (2002-2006).

O tabela 5 apresenta a distribuição de casos de LT na Região Sudeste por unidade federada nos anos de 2002 a 2006, onde se verifica que Minas Gerais possui a maior média de casos de LT para os anos analisados (1.867), seguida por São Paulo (748), Rio de Janeiro (290) e Espírito Santo (217).

Quadro 2: Número de casos de leishmaniose tegumentar notificados ao SINAN no Brasil e na Região Sudeste, percentual dos casos da Região Sudeste com relação ao Brasil, taxa de detecção dos casos da Região SE por 100.000 habitantes e a densidade de casos da Região SE por 1.000 quilômetros quadrados (2002-2006).

	2002	2003	2004	2005	2006
<i>Brasil</i>	31.738	32.760	30.284	28.263	23.690
<i>Região Sudeste</i>	3.239	3.538	2.748	3.046	3.037
<i>Percentual dos casos da Região Sudeste com relação ao Brasil</i>	10,2	10,8	9,1	10,8	12,8
<i>Taxa de detecção dos casos Região Sudeste por 100.000 habitantes</i>	4,4	4,7	3,6	3,9	3,8
<i>Densidade de casos Região Sudeste por 1.000 Km quadrados</i>	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 5: Distribuição dos casos notificados ao SINAN de leishmaniose tegumentar por Unidade Federada (UF) da Região Sudeste, 2002-2006.

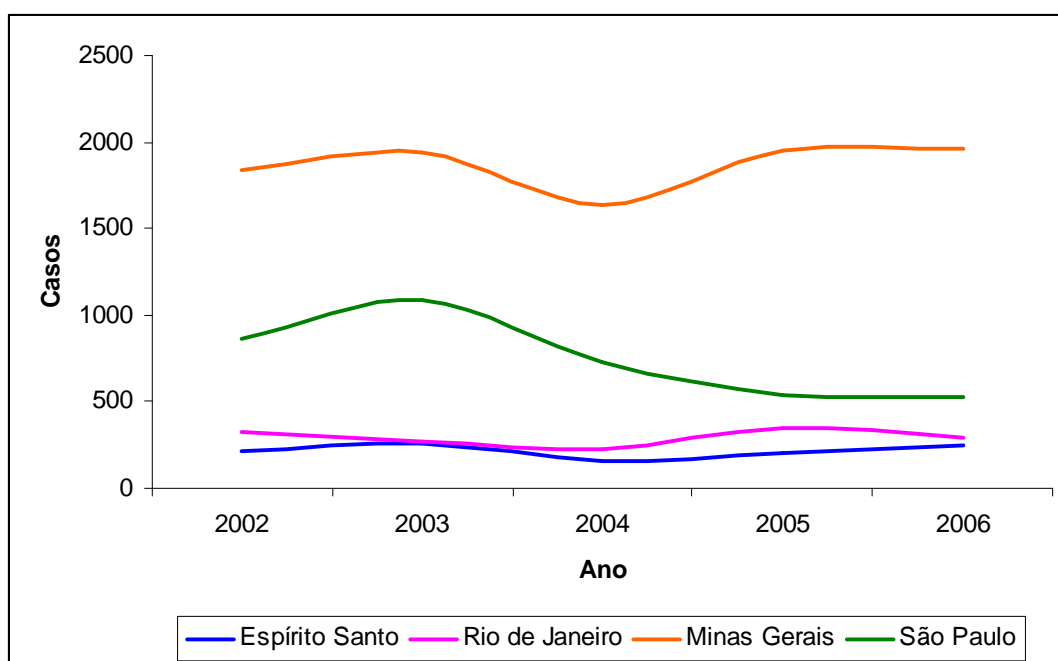
UF	2002	%	2003	%	2004	%	2005	%	2006	%	Total	Média	% médio
Espírito Santo	218	6,7	253	7,2	158	5,7	206	6,8	249	8,2	1084	217	6,9
Rio de Janeiro	320	9,9	1939	7,5	221	8,0	349	11,5	297	9,8	1451	290	9,3
Minas Gerais	1833	56,6	264	54,8	1639	59,6	1956	64,2	1966	64,7	9333	1867	60,0
São Paulo	868	26,8	1082	30,6	730	26,6	535	17,6	525	17,3	3740	748	23,8
Total SE	3239	100,0	3538	100,0	2748	100,0	3046	100,0	3037	100,0	15608	3122	100,0

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

O percentual de casos das unidades federadas com relação ao total de casos da Região Sudeste demonstrou que Minas Gerais possui o maior valor ao longo dos anos e com aumento nos três últimos anos. São Paulo tem o segundo maior percentual de casos, porém apresenta uma queda nos últimos três anos. O Rio de Janeiro oscila mais durante o período e o Espírito Santo desponta com o menor percentual de casos e mostrando um aumento nos dois últimos anos.

Com o gráfico 2, pode-se visualizar a tendência dos casos nas unidades federadas para a Região Sudeste nos anos de 2002 a 2006. Excetuando o Estado de São Paulo que mostra uma redução do número de casos ao longo do período, os outros estados mantêm uma regularidade de notificações de casos com leishmaniose tegumentar.

Gráfico 2: Distribuição dos casos notificados ao SINAN de leishmaniose tegumentar por Unidade Federada (UF) da Região Sudeste, 2002-2006.



Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

A taxa de detecção média para o período estudado na Região Sudeste foi de 4,1 casos por cem mil habitantes. Nas unidades federadas temos uma taxa de detecção média de 9,9 casos/cem mil habitantes para o estado de Minas Gerais, 6,5 para o Espírito Santo e 1,9 para os Estados do Rio de Janeiro e São Paulo (tabela 6). De acordo com o parâmetro utilizado pelo Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (MS/SVS, 2007) os estados podem ter o coeficiente geral de detecção de casos classificados como baixo ($<2,5$) a médio ($\geq 2,5$ a <10) e a Região Sudeste como médio.

Tabela 6: Taxa de detecção e densidade de casos de LT para as unidades federadas da Região SE (2002-2006).

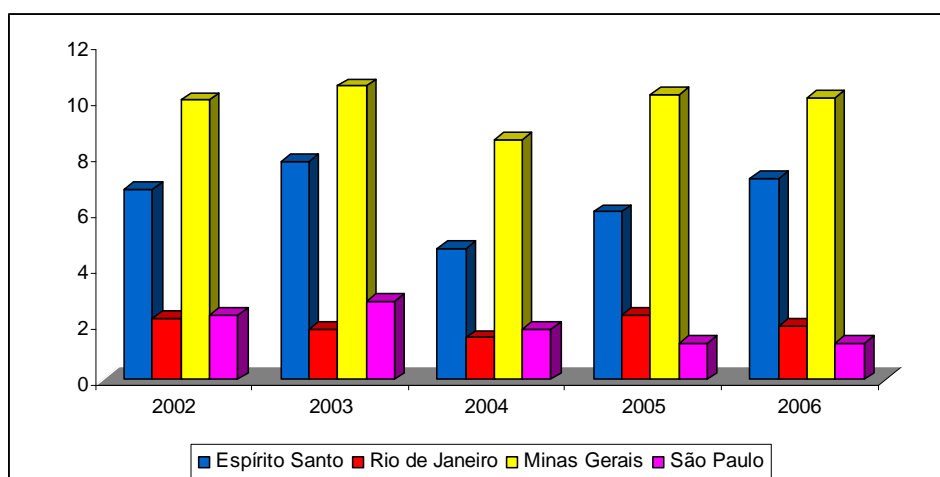
UF	Taxa de detecção					Densidade				
	2002	2003	2004	2005	2006	2002	2003	2004	2005	2006
ES	6,8	7,8	4,7	6	7,2	4,7	5,5	3,4	4,5	5,4
RJ	2,2	1,8	1,5	2,3	1,9	7,3	6	5	8	6,8
MG	10	10,5	8,6	10,2	10,1	3,1	3,3	2,8	3,3	3,4
SP	2,3	2,8	1,8	1,3	1,3	3,5	4,4	2,9	2,2	2,1
Total	4,4	4,7	3,6	3,9	3,8	3,5	3,8	3	3,3	3,3

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Com gráfico 3, pode se visualizar a taxa de detecção dos casos para as unidades federadas ao longo do período em estudo. Observa-se que São Paulo foi o estado que mostrou um declínio dos casos e da taxa de detecção conforme os anos foram se passando. Minas Gerais apresenta pouca variação, e o Rio de Janeiro e Espírito Santo variam discretamente.

A densidade de casos de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste foi em média de 3,4 casos por 1.000 habitantes/Km² (2002-2006) e nas unidades federadas variou de 3,0 a 6,6 por 1.000 habitantes/Km² (tabela 6). O Rio de Janeiro e o Espírito Santo possuem a maior densidade de casos para o período, apesar de possuírem os menores números de casos da Região Sudeste, estes se encontram mais concentrados que nos Estados de Minas Gerais e São Paulo.

Gráfico 3: Taxa de detecção dos casos (por 100.000 habitantes), por unidade federada na Região Sudeste, 2002-2006.



Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Excluindo as informações ignoradas, os casos de leishmaniose tegumentar para as unidades federadas da Região Sudeste, no período de 2002 a 2006, possuem as seguintes características sócio-demográficas: 61,7% de homens e 38,3% de mulheres para toda a Região, sendo o Estado de São Paulo o que possui o maior percentual de casos masculinos e Minas Gerais o maior percentual feminino de casos; a faixa etária predominante é composta por pessoas com idade variando de 20 a 59 anos (47,4%) para toda Região Sudeste, o Espírito Santo possui o maior percentual de casos entre crianças menores de 11 anos, Minas Gerais o maior percentual de adolescentes, o Espírito Santo o maior percentual de pessoas em idade econômica ativa (faixa etária de 20-50 anos) e o Rio de Janeiro possui o maior percentual de idosos do período (tabela 7).

Continuando a caracterização sócio-demográfica dos casos registrados na Região Sudeste temos: 52,3% dos indivíduos são denominados brancos, constituindo a maioria dos casos em todos os estados dessa Região; pessoas com baixa escolaridade são a maioria entre os casos notificados por LT para toda Região Sudeste (79,3%) e para todos as unidades federadas que a compõe (tabela 7).

Tabela 7: Média anual de LT de casos notificados ao Sinan e distribuição percentual de acordo com as variáveis sócio-demográficas: sexo, faixa etária, etnia e escolaridade, Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo	<i>Feminino</i>	80 (37,0)	113 (38,9)	745 (39,9)	257 (34,3)	1195 (38,3)
	<i>Masculino</i>	137 (63)	177 (61,1)	1121 (60,1)	491 (65,7)	1926 (61,7)
	<i>Total</i>	217	290	1867	748	3122
Faixa etária (anos)	0-10	19 (8,9)	31 (9,7)	166 (8,9)	73 (9,8)	289 (9,2)
	11-19	32 (14,9)	44 (13,5)	306 (16,4)	92 (12,3)	474 (15,0)
	20-59	109 (50,1)	147 (45,5)	885 (47,4)	356 (47,6)	1497 (47,4)
	60 ou mais	57 (26,1)	101 (31,2)	509 (27,3)	227 (30,3)	894 (28,4)
	<i>Total</i>	217	324	1866	748	3155
Escolaridade	<i>Baixa</i>	158 (83,1)	155 (73,4)	1175 (81,1)	462 (75,7)	1950 (79,3)
	<i>Média-alta</i>	32 (16,9)	56 (26,6)	274 (18,9)	148 (24,3)	510 (20,7)
	<i>Total</i>	190	211	1449	610	2460
Etnia	<i>Branca</i>	118 (59,0)	128 (59,8)	671 (42,0)	480 (72,6)	1397 (52,3)
	<i>Negra</i>	21 (10,5)	32 (14,9)	204 (12,8)	49 (7,4)	306 (11,4)
	<i>Parda</i>	61 (30,5)	54 (25,3)	722 (45,2)	132 (20)	969 (36,3)
	<i>Total</i>	200	214	1597	661	2672

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

A forma clínica da LT predominante na Região Sudeste é a cutânea (percentual médio de 89,8%) e a forma mucosa possui um percentual médio de 10,2%. O Estado de São Paulo possui o maior percentual de forma mucosa e Minas Gerais o menor percentual dessa manifestação clínica (tabela 8).

O critério diagnóstico mais utilizado para confirmar os casos de LT foi o laboratorial (82,4%) e o clínico-epidemiológico em apenas 17,6% para toda a Região Sudeste (2002-2006), tabela 8. Minas Gerais mostrou melhor desempenho em relação ao diagnóstico da leishmaniose tegumentar e São Paulo apresentou o pior percentual de diagnóstico laboratorial (79,6%).

Tabela 8: Média anual de LT de casos notificados ao Sinan e distribuição percentual de acordo com as variáveis clínicas: forma clínica e critério diagnóstico, Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Forma clínica	<i>Cutânea</i>	189 (87,5)	262 (91,3)	1707 (91,9)	631 (84,7)	2789 (89,8)
	<i>Mucosa</i>	27 (12,5)	25 (8,7)	150 (8,1)	114 (15,3)	316 (10,2)
	<i>Total</i>	216 (100)	287 (100)	1857 (100)	745 (100)	3105
Critério diagnóstico	<i>Clínico-epidemiológico</i>	41 (19,4)	51 (18,6)	291 (16,1)	144 (20,4)	527 (17,6)
	<i>Laboratorial</i>	170 (80,6)	223 (81,4)	1516 (83,9)	561 (79,6)	2470 (82,4)
	<i>Total</i>	211 (100)	274 (100)	1807 (100)	705 (100)	2997

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Na tabela 9 verifica-se que a droga inicial mais utilizada para o tratamento dos doentes na Região Sudeste (2002-2006) foi o antimonial de meglumina (98,8%). O percentual dos pacientes que tiveram uma recidiva da doença variou de 4,2 (ES) a 6,6% (MG).

Excluindo as informações não preenchidas pode-se analisar 1.908 pacientes quanto a superdosagem na Região SE durante os anos estudados, e 22,9% dos doentes foram submetidos a doses do antimoniato de meglumina acima do recomendado pelo Ministério da Saúde. Foram verificados dosagens superiores a 20% em três dos quatro estados da Região Sudeste, encontrando-se o maior percentual em São Paulo (30,6%) e o menor no Rio de Janeiro (12,4), tabela 9.

Tabela 9: Média anual de LT de casos notificados ao Sinan e distribuição percentual de acordo com as variáveis e indicador relacionados ao tratamento: droga inicial administrada, recidiva e superdosagem. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis /indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Droga inicial administrada	<i>Antimoniato de meglumina</i>	166 (98,8)	241 (99,6)	1591 (99,1)	629 (97,8)	2627 (98,8)
	<i>Anfotericina B</i>	2 (1,2)	1 (0,4)	14 (0,9)	14 (2,2)	31 (1,2)
	<i>Total</i>	168 (100)	242 (100)	1605 (100)	643 (100)	2658
Recidiva	<i>Não</i>	205 (95,8)	265 (95,0)	1705 (93,4)	695 (95,1)	2870 (94,1)
	<i>Sim</i>	9 (4,2)	14 (5,0)	121 (6,6)	36 (4,9)	180 (5,9)
	<i>Total</i>	214 (100)	279 (100)	1826 (100)	731 (100)	3050
Superdosagem	<i>Não</i>	67 (73,6)	142 (87,6)	925 (79,2)	338 (69,4)	1472 (77,1)
	<i>Sim</i>	24 (26,4)	20 (12,4)	243 (20,8)	149 (30,6)	436 (22,9)
	<i>Total</i>	91 (100)	162 (100)	1168 (100)	487 (100)	1908

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

O Ministério da Saúde recomenda doses máximas diárias do antimoniato de meglumina de até 20 mg/Kg/dia, sendo a manifestação mais grave da doença, a forma mucosa, a que possui recomendação da dosagem máxima e com um período de tratamento maior. Na tabela 10, verificam-se as doses prescritas aos pacientes com a LT na Região Sudeste (2002-2006): 90,0% dos casos de LT fizeram uso de antimoniato de meglumina até a dose de 20 mg/Kg/dia e 10,0% receberam uma dose superior a 20mg/Kg/dia do medicamento. O estado de São Paulo é que possui um percentual maior (17,1) de doses diárias prescrita acima das 20 mg/Kg/dia de antimoniato de meglumina, e o Rio de Janeiro demonstra o menor percentual.

Para auxiliar nas análises foram utilizados um indicador (deslocamento) e o tamanho da população do município de residência, ambos relacionados ao acesso aos serviços de saúde. Em toda a Região pesquisada (2002-2006) 13,2% dos pacientes tiveram que buscar o serviço de saúde em um município diferente do qual reside. Os estados com os maiores percentuais de deslocamento foram o Rio de Janeiro (14,5) e Minas Gerais (13,8), tabela 11.

Em geral, a Região Sudeste durante os anos de 2002 a 2006 apresentou a maioria dos casos de leishmaniose tegumentar em municípios com populações pequenas (62,0%). O Espírito Santo e Minas Gerais possuem os maiores percentuais de pessoas com LT em municípios com populações menores (73,2 e 68,4) e o Rio de Janeiro revela 56,6% de casos notificados provenientes de cidades com populações grandes, provavelmente a cidade do Rio de Janeiro (tabela 11).

Tabela 10: Média anual de LT de casos notificados ao Sinan e distribuição percentual de acordo com a variável dose diária prescrita de antimoniato de meglumina, Região Sudeste, 2002-2006.

Variável	Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Dose diária prescrita Mg/Kg/dia de Sb ⁺⁵	<i>Menor10</i>	21 (20,6)	97 (51,9)	177 (14,3)	43 (10,6)	338 (17,5)
	<i>>=10 e <15</i>	35 (34,3)	33 (17,6)	382 (30,8)	32 (7,9)	482 (24,9)
	<i>15</i>	10 (9,8)	27 (14,4)	279 (22,5)	153 (37,8)	469 (24,2)
	<i>>15 e <20</i>	17 (16,7)	10 (5,4)	173 (13,9)	73 (18,0)	273 (14,1)
	<i>20</i>	7 (6,9)	9 (4,8)	130 (10,5)	35 (8,6)	181 (9,3)
	<i>>20</i>	12 (11,7)	11 (5,9)	100 (8,0)	69 (17,1)	192 (10,0)
	<i>Total</i>	102 (100)	187 (100)	1241 (100)	405 (100)	1935

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 11: Média anual de LT de casos notificados ao Sinan e distribuição percentual de acordo com os indicadores relacionados ao acesso aos serviços de saúde: deslocamento do município de residência para outro município em busca de tratamento e tamanho da população do município onde o paciente mora. Região Sudeste, 2002-2006.

Indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Deslocamento	<i>Sim</i>	28 (12,9)	42 (14,5)	257 (13,8)	86 (11,4)	413 (13,2)
	<i>Não</i>	189 (87,1)	248 (85,5)	1610 (86,2)	662 (88,6)	2709 (86,8)
	<i>Total</i>	217 (100)	290 (100)	1867 (100)	748 (100)	3122
Tamanho da população	<i>Pequena</i>	159 (73,2)	105 (36,6)	1277 (68,4)	392 (52,4)	1933 (62,0)
	<i>Média</i>	19 (8,9)	34 (11,7)	288 (15,4)	157 (21,0)	498 (16,0)
	<i>Grande</i>	39 (17,9)	148 (51,6)	302 (16,2)	199 (26,6)	688 (22,0)
	<i>Total</i>	217 (100)	286 (100)	1867 (100)	748 (100)	3119

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Desconsiderando os casos transferidos e ignorados, nota-se para os anos estudados um percentual de 95,2% de pacientes com LT que receberam alta por cura para a Região Sudeste (2002-2006). Observa-se um percentual de 3,4% de abandono do tratamento da LT e 1,4% de mortes atribuídas à doença (tabela 12).

Entre as unidades federadas que compõe a Região Sudeste (2002-2006), o Rio de Janeiro apresenta o menor percentual de cura dos pacientes (69,1%) e o maior percentual de abandono do tratamento. Minas Gerais possui o maior número absoluto de óbitos registrados por leishmaniose tegumentar e São Paulo o maior percentual de mortes por LT. Cabe

ressalvar, que Minas Gerais e São Paulo notificam os maiores números de casos da Região (tabela 12).

Tabela 12: Média anual de LT de casos notificados ao Sinan e distribuição percentual de acordo com a evolução do caso (desfecho). Região Sudeste, 2002-2006.

Variável		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Evolução do caso	<i>Cura</i>	186 (95,9)	201 (92,6)	1500 (95,6)	581 (94,8)	2468 (95,2)
	<i>Abandono</i>	6 (3,1)	14 (6,4)	48 (3,1)	20 (3,3)	88 (3,4)
	<i>Óbito</i>	2 (1,0)	2 (1,0)	21 (1,3)	12 (1,9)	37 (1,4)
	<i>Total</i>	194 (100)	217 (100)	1569 (100)	613 (100)	2593

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

4.3. Distribuição geográfica da LT na Região Sudeste

No mapa 1, em anexo, pode-se visualizar a distribuição da leishmaniose tegumentar nas unidades federadas da Região Sudeste para o período em estudo. Existe uma ampla distribuição da doença em toda Região, mas em algumas áreas há uma concentração maior de casos notificados ao SINAN (norte de Minas Gerais, litoral Sul-fluminense, área circunvizinha a grande São Paulo). Com o mapa 3, pode-se visualizar os casos para todos os anos analisados e verifica-se a ampla distribuição da LT em toda a Região Sudeste.

A distribuição territorial do percentual dos casos que abandonaram o tratamento varia durante os anos pesquisados na Região Sudeste (mapas 3 e 4). As tabelas com os municípios onde existe os maiores percentuais de abandono do tratamento pelos pacientes de LT não demonstra uma concentração territorial, ocorrendo em cidades diversas ao longo dos anos. Porém, nota-se que os percentuais maiores ocorrem em municípios que notificam pouquíssimos casos (quadros C a G).

Em geral, a letalidade atribuída à leishmaniose tegumentar demonstra um comportamento heterogêneo em sua apresentação geográfica pelos estados, ocorrendo em municípios diversos ao longo dos anos (mapa 6), embora se observe que nos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo ocorre uma concentração maior (mapa 7).

Os quadros que mostram os municípios com as maiores letalidades confirmam a ausência de uma concentração espacial dos óbitos atribuídos a leishmaniose tegumentar na Região Sudeste ao longo dos anos (anexos H a L).

4.4. Descrição das variáveis

-Relacionadas ao abandono do tratamento

Em toda Região Sudeste, nos anos de 2002 a 2006, foram registrados 443 (0,03%) casos que não concluíram o tratamento da leishmaniose tegumentar. Minas Gerais apresenta o maior percentual médio (53,7) de não adesão ao tratamento e seguido por São Paulo (22,3), tabela 13.

Observa-se na tabela 13, que o percentual de casos que abandonaram o tratamento na Região Sudeste reduziu ao longo do tempo em 14,2%. Em geral, todas as unidades federativas dessa Região tiveram uma redução do percentual de não adesão a terapêutica medicamentosa para a leishmaniose tegumentar.

Tabela 13: Distribuição dos casos que abandonaram o tratamento da LT, por unidades federadas, Região Sudeste (2002-2006).

UF	Ano					Total	Média	% médio
	2002	2003	2004	2005	2006			
ES	9 (32,1)	11 (39,3)	5 (17,9)	1 (3,6)	2 (7,1)	28	6	6,3
RJ	48 (20,2)	92 (38,7)	38 (16,0)	37 (15,5)	23 (9,7)	238	48	53,7
MG	11 (14,1)	23 (29,5)	14 (17,9)	26 (33,3)	4 (5,1)	78	16	17,6
SP	34 (34,3)	23 (23,2)	23 (23,2)	9 (9,1)	10 (10,1)	99	20	22,3
Total	102 (23,0)	149 (33,6)	80 (18,1)	73 (16,5)	39 (8,8)	443	89	100

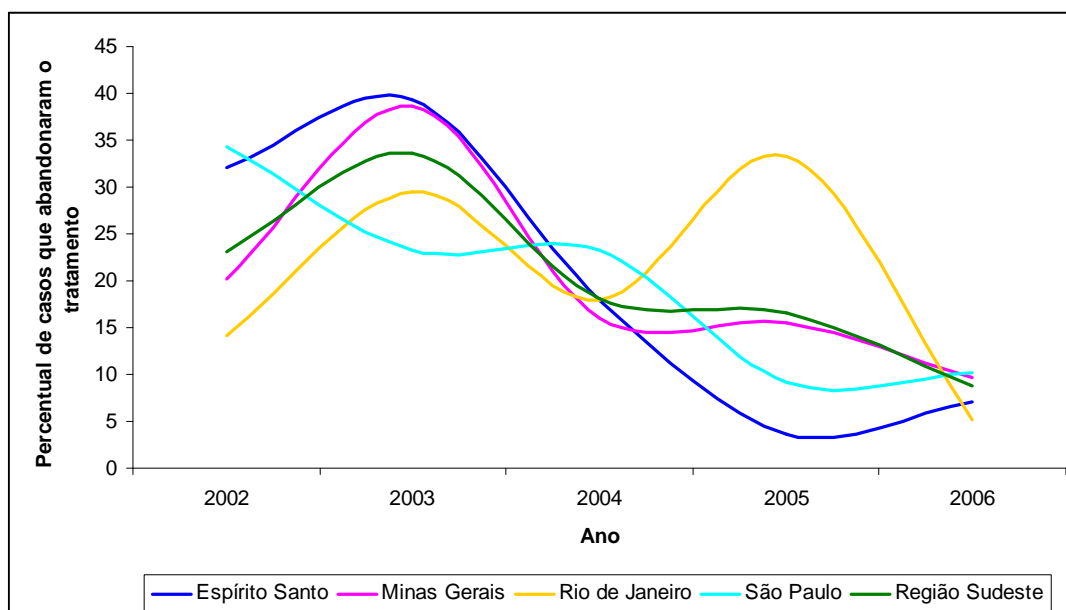
Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

O gráfico 4 apresenta os percentuais dos casos que não aderiram ao tratamento ao longo dos anos estudados. A Região Sudeste exibe uma tendência de queda ao longo do período, tendência esta acompanhada pelo estado de Minas Gerais. São Paulo e Espírito Santo mostram uma redução maior do número de pacientes que abandonam o tratamento da doença nos dois últimos anos, mas de forma menos acentuada que o estado de Minas. O Rio de Janeiro demonstra um padrão que pode ser cíclico com relação a não adesão a terapia medicamentosa da LT, com declínio em 2004 e 2006.

Entre os 443 pacientes que abandonaram o tratamento da LT na Região Sudeste (2002-2006), como mostra a tabela 14, tem-se as seguintes características sócio demográficas: maioria das pessoas que abandonam são homens (65%), faixa etária predominante de 20 a 59 anos (57%), com uma média de idade de 42 anos, em grande parte das pessoas foram denominadas brancas (52,5%) e 78,8% possui baixa escolaridade.

Destaca-se o percentual de pessoas idosas que abandonaram o tratamento da LT no estado do Espírito Santo (58,3%), o percentual de indivíduos mais escolarizados que não aderiram ao tratamento da LT são do estado de São Paulo (25,3%) e neste mesmo estado predomina a etnia branca (76,2%), Minas Gerais possui o maior percentual de pacientes negros e pardos (tabela 14).

Gráfico 4: Percentuais dos casos que abandonaram o tratamento da leishmaniose tegumentar, na Região Sudeste, 2002-2006.



Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 14: Distribuição dos casos (média) notificados ao Sinan que abandonaram o tratamento de acordo com as variáveis sócio-demográficas: sexo, faixa etária, etnia e escolaridade, Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo	<i>Feminino</i>	13 (46,4)	26 (33,3)	86 (36,1)	30 (30,3)	155 (35,0)
	<i>Masculino</i>	15 (53,6)	52 (66,7)	152 (63,9)	69 (69,7)	288 (65,0)
	<i>Total</i>	28 (100)	78 (100)	238 (100)	99 (100)	443
Faixa etária (anos)	0-10	2 (8,3)	4 (5,1)	17 (7,1)	4 (4,1)	27 (6,1)
	11-19	4 (16,7)	13 (16,7)	44 (18,5)	12 (12,1)	73 (16,6)
	20-59	4 (16,7)	50 (64,1)	137 (57,6)	59 (59,6)	250 (57,0)
	60 ou mais	14 (58,3)	11 (14,1)	40 (16,8)	24 (24,2)	89 (20,3)
	<i>Total</i>	24 (100)	78 (100)	238 (100)	99 (100)	439
Escolaridade	<i>Baixa</i>	22 (91,7)	45 (77,6)	165 (79,3)	62 (74,7)	294 (78,8)
	<i>Média-alta</i>	2 (8,3)	13 (22,4)	43 (20,7)	21 (25,3)	79 (21,2)
	<i>Total</i>	24 (100)	58 (100)	208 (100)	83 (100)	373

Etnia	<i>Branca</i>	12 (54,5)	32 (54,2)	93 (42,7)	64 (76,2)	201 (52,5)
	<i>Negra</i>	2 (9,1)	12 (20,3)	34 (15,6)	9 (10,7)	57 (14,9)
	<i>Parda</i>	8 (36,4)	15 (25,5)	91 (41,7)	11 (13,1)	125 (32,6)
	<i>Total</i>	22 (100)	59 (100)	218 (100)	84 (100)	383

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

As variáveis clínicas apontam como a principal manifestação da doença a forma cutânea (88,7%) para os pacientes que abandonaram o tratamento da LT (SE, 2002-2006). O critério laboratorial é utilizado na maioria dos diagnósticos realizados pelos profissionais de saúde (81,8%). São Paulo é o estado que apresenta o maior percentual da forma mucosa dentre os pacientes que abandonaram (19%) e o estado que menos confirmou o diagnóstico da leishmaniose tegumentar através dos recursos laboratoriais foi o Espírito Santo (25%), tabela 15.

Tabela 15: Distribuição dos casos (média) notificados ao Sinan que abandonaram o tratamento de acordo com as variáveis clínicas: forma clínica e critério diagnóstico, Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Forma clínica	<i>Cutânea</i>	23 (82,1)	72 (92,3)	218 (91,6)	80 (81,0)	393 (88,7)
	<i>Mucosa</i>	5 (17,9)	6 (7,7)	20 (8,4)	19 (19)	50 (11,3)
	<i>Total</i>	28 (100)	78 (100)	238 (100)	99 (100)	443
Critério diagnóstico	<i>Clínico-epidemiológico</i>	7 (25,0)	6 (8,1)	45 (19,1)	21 (22,1)	79 (18,2)
	<i>Laboratorial</i>	21 (75,0)	68 (91,9)	191 (80,9)	74 (77,9)	354 (81,8)
	<i>Total</i>	28 (100)	74 (100)	236 (100)	95 (100)	433

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

A droga inicialmente mais utilizada para o tratamento dos casos de LT que não deram continuidade ao mesmo foi o antimoniato de meglumina (99,2%), na Região Sudeste para o período analisado (tabela 16).

Entre os pacientes que abandonaram o tratamento da LT, na Região Sudeste, durante os anos pesquisados, 7,9% deles foram recidivas da doença (tabela 16).

Avaliando a questão da superdosagem do medicamento utilizado no tratamento da leishmaniose tegumentar, tem-se 16,8% dos pacientes receberam uma dose de antimoniato de meglumina acima do recomendado pelo Ministério da Saúde (Região SE, 2002-2006). São Paulo e Espírito Santo foram os estados que mais tiveram casos com superdosagem da medicação, com 30,5% e 27,3% respectivamente (tabela 16).

Do total de pacientes que abandonaram o tratamento da LT, 15,1% deles se deslocaram do município onde residem para outro município em busca do tratamento, na Região SE (2002-2006). O Rio de Janeiro foi o estado com o maior percentual de deslocamento (30,8%), conforme a tabela 17.

Em geral, 55% dos pacientes com LT que não aderiram a terapia medicamentosa residem em municípios com uma população pequena. O Espírito Santo é o estado com o maior percentual de pacientes morando em cidades com populações menores e o Rio de Janeiro apresenta o maior percentual de pacientes residindo em cidades com grandes populações (63,9%), tabela 17.

Tabela 16: Distribuição dos casos (média) notificados ao Sinan que abandonaram o tratamento de acordo com as variáveis/indicador relacionados ao tratamento: droga inicial administrada, recidiva e superdosagem. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis /indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Droga inicial administrada	<i>glucantime</i>	20 (100)	73 (100)	210 (98,6)	81 (100)	384 (99,2)
	<i>Anfotericina B</i>	0	0	3 (1,4)	0	3 (0,8)
	<i>Total</i>	20 (100)	73 (100)	213	81 (100)	387
Recidiva	<i>Não</i>	27 (96,4)	69 (88,5)	217 (92,7)	85 (92,4)	398 (92,1)
	<i>Sim</i>	1 (3,6)	9 (11,5)	17 (7,3)	7 (7,6)	34 (7,9)
	<i>Total</i>	28 (100)	78 (100)	234 (100)	92 (100)	432
Superdosagem	<i>Não</i>	8 (72,7)	62 (95,4)	142 (84,0)	41 (69,5)	253 (83,2)
	<i>Sim</i>	3 (27,3)	3 (4,6)	27 (16,0)	18 (30,5)	51 (16,8)
	<i>Total</i>	11 (100)	65 (100)	169 (100)	59 (100)	304

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 17: Distribuição dos casos (média) notificados ao Sinan que abandonaram o tratamento de acordo com os indicadores relacionados ao acesso aos serviços de saúde: deslocamento e tamanho da população do município. Região Sudeste, 2002-2006.

Indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Deslocamento	<i>Sim</i>	1 (3,6)	24 (30,8)	28 (11,8)	14 (14,1)	67 (15,1)
	<i>Não</i>	27 (96,4)	54 (69,2)	210 (88,2)	85 (85,9)	376 (84,9)
	<i>Total</i>	28 (100)	78 (100)	238 (100)	99 (100)	443
Tamanho da população	<i>Pequena</i>	21 (75,0)	13 (16,9)	155 (65,1)	54 (54,5)	243 (55,0)
	<i>Média</i>	2 (8,6)	15 (19,5)	17 (7,3)	14 (13,9)	48 (10,8)
	<i>Grande</i>	5 (16,4)	49 (63,9)	66 (27,6)	31 (31,5)	151 (34,2)
	<i>Total</i>	28 (100)	77 (100)	238 (100)	99 (100)	442

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Dos pacientes que não aderiram ao tratamento da LT na Região SE (2002-2006) e que tiveram o indicador de superdosagem preenchido, 269 (88,5%) apresentaram a forma clínica cutânea e 35 (11,5%) deles a forma mucosa da doença. Dos doentes que foram medicados com doses acima do recomendado pelo MS (2007), 16,7% tinham a forma clínica cutânea e 17,1% a forma mucosa. Ressalva-se que o estado de São Paulo possui o maior percentual de superdosagem para as duas manifestações clínicas da LT (tabela 18).

Tabela 18: Distribuição dos pacientes que abandonaram o tratamento da leishmaniose tegumentar, Região Sudeste (2002-2006), para a variável de superdosagem do medicamento estratificada pelas formas clínicas da doença.

Indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Super dosagem em pacientes Com a forma cutânea	<i>Não</i>	6 (70,0)	56 (90,0)	128 (80,0)	34 (70,0)	224 (83,3)
	<i>Sim</i>	3 (30,0)	3 (10,0)	26 (20,0)	13 (30,0)	45 (16,7)
	<i>Total</i>	9 (100)	59 (100)	154 (100)	47 (100)	269
Super dosagem em pacientes Com a forma mucosa	<i>Não</i>	2 (100)	6 (100)	14 (90,0)	7 (58,3)	29 (82,9)
	<i>Sim</i>	0	0	1 (10,0)	5 (41,7)	6 (17,1)
	<i>Total</i>	2 (100)	6 (100)	15 (100)	12 (100)	35

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

- Relacionadas aos óbitos da LT

Na Região Sudeste totalizaram-se 182 pessoas que foram a óbito registrado no Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN), nos anos estudados. Os maiores números de óbitos ocorreram nos estados de Minas Gerais e São Paulo. Nos dois últimos anos da pesquisa todos os estados reduziram a notificação de óbitos atribuídos a LT, conforme tabela 19 e gráfico 5.

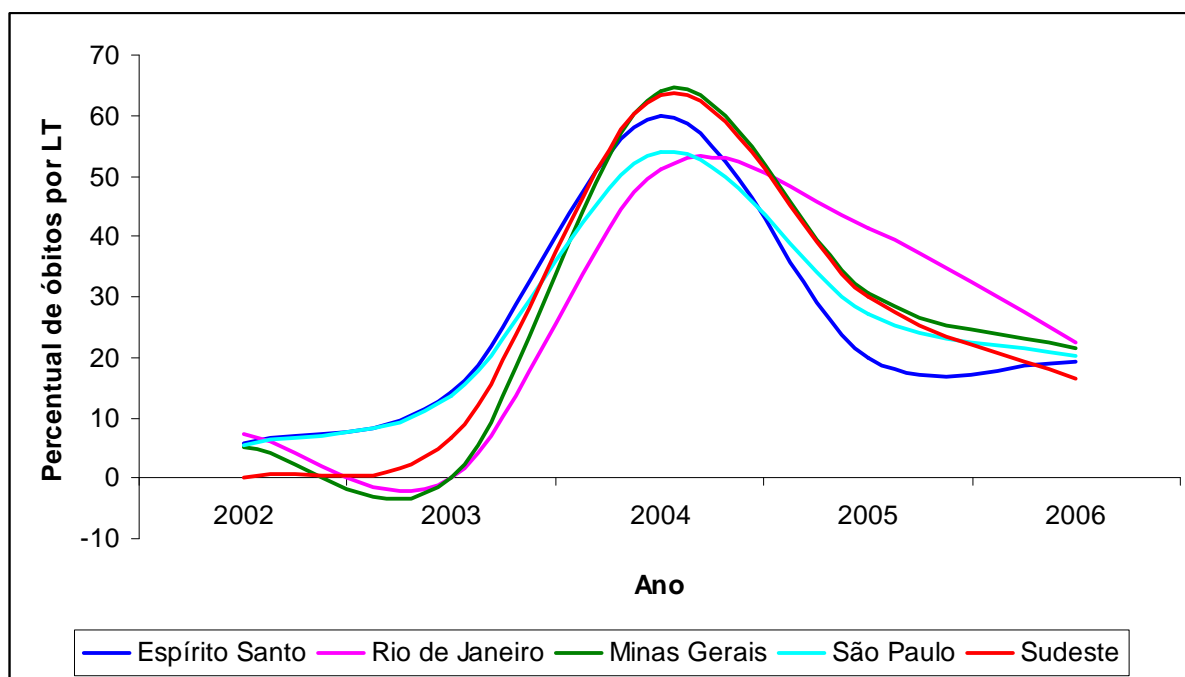
A caracterização sócio-demográficas dos doentes que morreram devido a leishmaniose tegumentar, na Região SE (2002-2006), se deu da seguinte forma: o sexo masculino foi maioria (56,1%) para toda a Região SE e suas unidades federadas, exceto no Espírito Santo, onde 66,7% dos óbitos ocorrem em mulheres; a faixa etária predominante foi dos indivíduos acima de 50 anos (73,1%); 91,5% dos doentes que morreram tinham baixa escolaridade, sendo o estado de Minas Gerais o que possui o maior percentual; a etnia branca foi maioria em todos os estados da Região Sudeste (tabela 20).

Tabela 19: Distribuição dos casos que foram a óbito por LT, por unidades federadas, Região Sudeste (2002-2006).

UF	Ano					Total	Média	% médio
	2002	2003	2004	2005	2006			
ES	2 (22,2)	3 (33,4)	2 (22,2)	2 (22,2)	0	9 (100)	1,8	5
RJ	5 (41,7)	0	0	5 (41,7)	2 (16,6)	12 (100)	2,4	6,6
MG	21 (19,8)	21 (19,8)	25 (23,6)	20 (18,9)	19 (17,9)	106 (100)	21,2	58,2
SP	7 (12,7)	17 (30,9)	12 (21,8)	10 (18,2)	9 (16,4)	55 (100)	11	30,2
Total	35 (19,2)	41 (22,5)	39 (21,4)	37 (20,3)	30 (16,6)	182	36,4	100

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Gráfico 5: Letalidade dos casos com leishmaniose tegumentar, na Região Sudeste e suas unidades federadas, 2002-2006.



Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 20: Distribuição dos casos que foram a óbito por LT notificados ao SINAN de acordo com as variáveis sócio-demográficas: sexo, faixa etária, etnia e escolaridade. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo	<i>Feminino</i>	6 (66,7)	2 (16,7)	52 (49,1)	20 (36,4)	80 (43,9)
	<i>Masculino</i>	3 (33,3)	10 (83,3)	54 (50,9)	35 (63,6)	102 (56,1)
	<i>Total</i>	9 (100)	12 (100)	106 (100)	55 (100)	182
Faixa etária	0-50	2 (22,2)	4 (33,3)	28 (26,4)	15 (27,3)	49 (26,9)
	50 ou mais	7 (77,8)	8 (66,7)	78 (73,6)	40 (72,7)	133 (73,1)
	<i>Total</i>	9 (100)	12 (100)	106 (100)	55 (100)	182
Escolaridade	<i>Baixa</i>	7 (87,5)	8 (80,0)	71 (94,7)	32 (88,9)	118 (91,5)
	<i>Média-alta</i>	1 (12,5)	2 (20,0)	4 (5,3)	4 (11,1)	11 (8,5)
	<i>Total</i>	8 (100)	10 (100)	75 (100)	36 (100)	129
Etnia	<i>Branca</i>	5 (55,6)	6 (60,0)	39 (45,3)	34 (77,3)	84 (56,4)
	<i>Negra</i>	1 (11,1)	0 (0,0)	16 (18,6)	3 (6,8)	20 (13,4)
	<i>Parda</i>	3 (33,3)	4 (40,0)	31 (36,0)	7 (15,9)	45 (30,2)
	<i>Total</i>	9 (100)	10 (100)	86 (100)	44 (100)	149

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

As lesões cutâneas predominaram nos pacientes que foram a óbito por LT (72,8), na Região SE nos anos de 2002 a 2006. Os estados de São Paulo e Espírito Santo possuem o maior percentual de apresentações cutâneas (44,4%) para o período estudado (tabela 21).

O critério de confirmação diagnóstica dominante para a Região SE foi o laboratorial em 87,9% dos casos que evoluíram para óbito (2002-2006), e o estado do Rio de Janeiro mostrou o menor percentual para este tipo de diagnóstico.

Tabela 21: distribuição dos casos notificados ao SINAN de leishmaniose tegumentar que foram a óbito, de acordo com as variáveis clínicas: forma clínica e critério diagnóstico, Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Forma clínica	<i>Cutânea</i>	5 (55,6)	11 (91,7)	85 (81,0)	30 (55,6)	131 (72,8)
	<i>Mucosa</i>	4 (44,4)	1 (8,3)	20 (19,0)	24 (44,4)	49 (27,2)
	<i>Total</i>	9 (100)	12 (100)	105 (100)	54 (100)	180
Critério diagnóstico	<i>Laboratorial</i>	8 (88,9)	10 (83,3)	89 (86,4)	45 (91,8)	152 (87,9)
	<i>Clínico-epidemiológico</i>	1 (11,1)	2 (16,7)	14 (13,6)	4 (8,2)	21 (12,1)
	<i>Total</i>	9 (100)	12 (100)	103 (100)	49 (100)	173

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

O antimoniato de meglumina foi a medicação mais utilizada como droga inicial para o tratamento das pessoas com LT que faleceram (95,2%), principalmente no Espírito Santo e Minas Gerais (tabela 22).

Entre os pacientes que foram a óbito por leishmaniose tegumentar (Região SE, 2002-2006): 11,3% foram considerados recidivas e o estado do Rio de Janeiro teve um percentual de 40% de recidivas da doença; 26% dos doentes fizeram uso do antimoniato pentavalente acima do recomendado pelo Ministério da Saúde (2007), e os estados do Rio de Janeiro e Minas Gerais tiveram os maiores percentuais de superdosagem, respectivamente (tabela 22).

Para os indicadores relacionados ao acesso aos serviços de saúde para os pacientes que morreram por LT (Região SE, 2002-2006) temos: 18,7% das pessoas se deslocaram em busca de tratamento para a doença, e os estados de São Paulo e Minas Gerais tiveram os maiores percentuais de deslocamento; a maioria dos doentes que foram a óbitos por LT são residentes de municípios com populações pequenas (62,1%), sendo o estado do Espírito Santo o que possui o maior percentual e o estado do Rio de Janeiro contém o maior percentual de pacientes que residem em municípios com população grande (tabela 23).

Tabela 22: Distribuição dos casos notificados ao SINAN de leishmaniose tegumentar que foram a óbito de acordo com as variáveis e indicador relacionados ao tratamento: droga inicial administrada, recidiva e superdosagem. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis /indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Droga inicial administrada	<i>Antimoniato de meglumina</i>	5 (100)	10 (90,9)	86 (97,7)	38 (90,5)	139 (95,2)
	<i>Anfotericina B</i>	0	1 (9,1)	2 (2,3)	4 (9,5)	7 (4,8)
	<i>Total</i>	5 (100)	11 (100)	88 (100)	42 (100)	146
Recidiva	<i>Não</i>	9 (100)	6 (60,0)	86 (87,6)	48 (94,1)	149 (88,7)
	<i>Sim</i>	0	4 (40,0)	12 (12,4)	3 (5,9)	19 (11,3)
	<i>Total</i>	9 (100)	10 (100)	98 (100)	51 (100)	168
Superdosagem	<i>Não</i>	3 (100)	3 (60,0)	40 (69,0)	23 (85,2)	69 (74,2)
	<i>Sim</i>	0	2 (40,0)	18 (31,0)	4 (14,8)	24 (25,8)
	<i>Total</i>	3 (100)	5 (100,0)	58 (100)	27 (100)	93

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 23: Distribuição dos casos notificados ao SINAN de leishmaniose tegumentar que foram a óbito de acordo com os indicadores relacionados ao acesso aos serviços de saúde: deslocamento e tamanho da população do município. Região Sudeste, 2002-2006.

Indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total Médio
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Deslocamento	<i>Sim</i>	1 (11,1)	2 (16,7)	19 (17,9)	12 (21,8)	34 (18,7)
	<i>Não</i>	8 (88,9)	10 (83,3)	87 (82,1)	43 (78,2)	148 (81,3)
	<i>Total</i>	9 (100)	12 (100)	106 (100)	55 (100)	182
Tamanho da população	<i>Pequena</i>	6 (75,0)	6 (50,0)	71 (67,0)	30 (54,5)	113 (62,1)
	<i>Média</i>	1 (12,5)	1 (8,3)	15 (14,1)	7 (12,7)	24 (13,2)
	<i>Grande</i>	1 (12,5)	5 (41,7)	21 (18,9)	18 (32,8)	45 (24,7)
	<i>Total</i>	8 (100)	12 (100)	106 (100)	55 (100)	182

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Entre os doentes que receberam superdosagem do antimoniato de meglumina e vieram a falecer com a LT: 24,6% apresentaram a forma cutânea da doença e Minas Gerais foi o estado com o maior percentual de utilização de doses prescritas acima do recomendado pelo MS; o percentual de manifestações mucosas foi de 30,4% dos casos que foram a óbito, e novamente o estado de Minas Gerais teve o maior percentual de superdosagem (tabela 24).

Tabela 24: Distribuição dos pacientes que foram a óbito com leishmaniose tegumentar, Região Sudeste (2002-2006), para a variável de superdosagem do medicamento estratificada pelas formas clínicas da doença.

Indicador		Espírito Santo	Rio de Janeiro	Minas Gerais	São Paulo	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Superdosagem em pacientes Com a forma cutânea	<i>Não</i>	1 (100)	3 (60,0)	34 (72,3)	14 (87,5)	52 (75,4)
	<i>Sim</i>	0	2 (40,0)	13 (27,7)	2 (12,5)	17 (24,6)
	<i>Total</i>	1 (100)	5 (100)	47 (100)	16 (100)	69
Super dosagem em pacientes Com a forma mucosa	<i>Não</i>	2 (100)	0	6 (54,5)	8 (80,0)	16 (69,6)
	<i>Sim</i>	0	0	5 (45,5)	2 (20,0)	7 (30,4)
	<i>Total</i>	2 (100)	0	11 (100)	10 (100)	23

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

4.5. Análise dos fatores associados através da Regressão Logística Múltipla

- Para o abandono do tratamento

Foram confeccionadas tabelas de contingência para fazer a seleção das variáveis relacionadas estatisticamente ao abandono do tratamento. Primeiro foram feitas tabelas para os dados com as duas formas clínicas juntas, depois essas foram separadas nas duas manifestações principais: cutânea e mucosa.

Essa separação, como mencionado anteriormente, é consequência das diferenças quanto a gravidade da doença, o tempo de tratamento, dosagem da medicação e a resposta clínica.

A tabela 25 apresenta as variáveis/indicadores e sua relação com o abandono do tratamento da leishmaniose tegumentar. Aquelas que apresentaram-se estatisticamente associadas ao desfecho foram:

- Forma clínica mucosa;
- Recidiva;
- Superdosagem;
- Deslocamento;
- Tamanho da população (pequena, média e grande).

Tabela 25: Fatores associados ao abandono do tratamento e as variáveis/indicador propostas pelo estudo – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	Sub-variáveis	OR	IC (95%)		Chi square - corrected (Yates)	P-valor	Fisher exact
Idade (anos)	<i>Menores 11 anos</i>		Base de comparação				
	<i>Entre 11 e 20 anos</i>	0,59	0,27	1,26	1,48	0,22	0,11
	<i>Entre 21 e 50 anos</i>	0,55	0,25	1,20	1,88	0,17	0,08
	<i>Acima de 50 anos</i>	0,60	0,28	1,30	1,31	0,25	0,12
Sexo	<i>Masculino</i>	0,94	0,72	1,23	0,14	0,71	0,35
Etnia	<i>Branca</i>		Base de comparação				
	<i>Parda</i>	0,72	0,50	1,05	2,59	0,11	0,06
	<i>Negra</i>	0,95	0,71	1,28	0,05	0,81	0,40
	<i>Indígena</i>	0,86	0,66	1,13	1,00	0,32	0,16
	<i>Amarela</i>	0,85	0,65	1,12	1,18	0,28	0,14
Escolaridade	<i>Baixa escolaridade</i>	0,83	0,61	1,13	1,18	0,28	0,14
Forma clínica	<i>Mucosa</i>	1,80	1,21	2,68	8,02	0,00	0,00
Critério conf. Diag.	<i>Clínico-laboratorial</i>	0,99	0,69	1,43	0,00	0,95	0,53

Antimônio		-	-	-	-	-	-
Anfo		-	-	-	-	-	-
Recidiva		1,81	1,07	3,06	4,36	0,04	0,02
Superdosagem		0,67	0,47	0,94	4,87	0,03	0,01
Deslocamento		1,76	1,26	2,46	10,46	0,00	0,00
Tam. Pop.	<i>Pequena</i>	3,24	1,98	5,29	23,2	0,00	0,00
	<i>Média</i>	2,19	1,64	2,94	28,2	0,00	0,00
	<i>Grande</i>	Base de comparação					

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Separando as bases de dados de acordo as formas clínicas cutânea e mucosa, obteve-se como variáveis associadas ao abandono do tratamento e selecionadas para a modelagem das RLM:

a) Cutânea (tabela 26):

- Recidiva;
- Superdosagem;
- População (pequena, média e grande).
- Também foi incluída o deslocamento, considerando a relação estabelecida na tabela anterior.

b) Mucosa (tabela 27):

- Idade acima de 50 anos;
- Deslocamento;
- População (pequena, média e grande).

Tabela 26: Fatores associados ao abandono do tratamento e as variáveis/indicador propostas pelo estudo, para os pacientes que apresentaram lesões cutâneas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	Sub-variáveis	OR	IC (95%)		Chi square - corrected (Yates)	P-valor	Fisher exact
Idade	<i>Menores 11 anos</i>		Base de comparação				
	<i>Entre 11 e 20 anos</i>	0,57	0,25	1,29	1,44	0,23	0,11
	<i>Entre 21 e 50 anos</i>	0,53	0,23	1,23	1,75	1,18	0,08
	<i>Acima de 50 anos</i>	0,56	0,24	1,28	1,51	0,22	0,10
Sexo	<i>Masculino</i>	0,89	0,66	1,19	0,53	0,47	0,23

Etnia	<i>Branca</i>	Base de comparação					
		<i>Parda</i>	0,75	0,50	1,13	1,60	0,20
	<i>Negra</i>	0,98	0,72	1,35	0,00	0,99	0,49
	<i>Indígena</i>	0,87	0,65	1,16	0,72	0,39	0,19
	<i>Amarela</i>	0,86	0,65	1,15	0,86	0,35	0,18
Escolaridade	<i>Baixa escolaridade</i>	0,83	0,59	1,15	1,06	0,30	0,15
Critério conf. Diag.	<i>Clínico-laboratorial</i>	0,91	0,61	1,36	0,12	0,73	0,37
Antimônio		-	-	-	-	-	-
Anfo		-	-	-	-	-	-
Recidiva		1,78	0,98	3,25	2,95	0,08	0,05
Superdosagem		0,69	0,47	1,00	3,44	0,06	0,03
Deslocamento		1,38	0,93	2,05	2,31	0,13	0,07
Tam. Pop.	<i>Pequena</i>	2,81	1,69	4,65	16,5	0,00	0,00
	<i>Média</i>	2,15	1,56	2,95	22,0	0,00	0,00
	<i>Grande</i>	Base de comparação					

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 27: Fatores associados ao abandono do tratamento e as variáveis/indicador propostas pelo estudo, para os pacientes que apresentaram lesões mucosas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	Sub-variáveis	OR	IC (95%)		Chi square - corrected (Yates)	P-valor	Fisher exact
Idade	<i>Menores 11 anos</i>	Base de comparação					
	<i>Entre 11 e 20 anos</i>	1,12	0,14	8,85	0,19	0,66	0,61
	<i>Entre 21 e 50 anos</i>	1,02	0,13	8,23	0,27	0,60	0,65
	<i>Acima de 50 anos</i>	1,27	1,15	10,36	0,13	0,72	0,57
Sexo	<i>Masculino</i>	1,27	0,55	2,91	0,13	0,72	0,37
Etnia	<i>Branca</i>	Base de comparação					
	<i>Parda</i>	0,52	0,19	1,40	1,04	0,31	0,15
	<i>Negra</i>	0,75	0,34	1,66	0,26	0,61	0,30
	<i>Indígena</i>	0,77	0,36	1,64	0,23	0,63	0,31
	<i>Amarela</i>	0,76	0,36	1,62	0,27	0,60	0,30
Escolaridade	<i>Baixa escolaridade</i>	0,70	0,27	1,76	0,25	0,61	0,29
Critério conf. Diag.	<i>Clínico-epidemiológico</i>	2,06	0,80	5,29	1,54	0,21	0,11
Antimônio		-	-	-	-	-	-
Anfo		-	-	-	-	-	-
Recidiva		1,39	0,46	4,16	0,08	0,78	0,36
Superdosagem		0,46	0,17	1,24	1,85	0,17	0,08
Deslocamento		4,10	1,93	8,73	13,49	0,00	0,00
Tam. Pop.	<i>Pequena</i>	-	-	-	4,75	0,03	0,00

	<i>Média</i>	2,03	0,96	4,29	2,84	0,09	0,04
	<i>Grande</i>	Base de comparação					

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Utilizando a regressão logística múltipla, foram associadas ao abandono do tratamento da leishmaniose tegumentar quando a manifestação da doença atinge a pele (cutânea) as variáveis/indicador: deslocamento, etnia negra e recidiva. Nota-se que todas as *odds ratio* foram acima de um, mostrando uma chance maior de não adesão ao tratamento quando essas variáveis ou indicador estão presentes (quadro 3).

Quadro 3: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente abandono do tratamento da LT e as variáveis/indicador significativos estatisticamente, para os pacientes que apresentaram lesões cutâneas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	OR	IC (95%)		Coefficiente	S.E.	Z-statistic	P-value S.E.
<i>Deslocamento</i>	1,42	0,96	2,11	0,35	0,20	1,76	0,08
<i>Etnia negra</i>	1,52	1,02	2,25	0,42	0,20	2,08	0,04
<i>Recidiva</i>	1,74	0,95	3,19	0,56	0,31	1,81	0,07
<i>Final-2*log-likelihood</i>	1691,57						
<i>Cases included</i>	5723						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Entre as variáveis ou indicador com associação estatística significativa para a forma mucosa da LT temos: o deslocamento do paciente em busca de tratamento, pacientes que moram em cidades com grandes populações e a interação entre o deslocamento e a população grande (quadro 4).

Tanto o deslocamento quanto o tamanho da população mostram uma *odds ratio* positiva, o que significa que a presença destes dois indicadores aumenta as chances de não adesão a terapia medicamentosa por parte das pessoas acometidas pela LT, em 13,26 e 8,01 respectivamente (quadro 4).

A interação entre o deslocamento e o tamanho da população do município em que o doente vive para aqueles que abandonaram o tratamento da LT e possuem a forma clínica mucosa, verificou-se que os casos que residiam em cidades pequenas e médias apresentam maiores chances de deixar a terapêutica medicamentosa oferecida pelos serviços de saúde quando se deslocam em busca da mesma (quadro 5 e 6). Isso significa que a presença simultânea desses dois fatores potencializam o abandono do tratamento. Por isso, a interação

mostrou uma relação protetora entre o deslocamento e a população grande no modelo final da regressão.

Quadro 4: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente abandono do tratamento da LT e as variáveis/indicador significativos estatisticamente, para os pacientes que apresentaram lesões mucosas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variáveis/indicador	Odds Ratio	95% C.I.		Coefficiente	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Deslocamento</i>	13,26	4,14	42,47	2,58	0,59	4,35	0,00
<i>População grande</i>	8,01	2,53	25,38	2,08	0,59	3,53	0,00
<i>Deslocamento x população grande</i>	0,07	0,01	0,50	-2,66	1,00	-2,66	0,01
<i>Final-2*log-likelihood</i>	199,2296						
<i>Cases included</i>	502						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Quadro 5: Estratificação dos casos com a forma clínica mucosa que moram em cidades pequenas e médias de acordo com o abandono do tratamento da LT e o deslocamento do paciente, Região SE (2002-2006).

Deslocamento	Abandono		Total
	Sim	Não	
Sim	12	64	287
não	4	283	76
Total	16	347	363
OR	13,27	Fisher-exact	0,00
X² (Yates)	26,24	P-valor	0,00

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Quadro 6: Estratificação dos casos com a forma clínica mucosa que moram em cidades grandes de acordo com o abandono do tratamento da LT e o deslocamento do paciente, Região SE (2002-2006).

Deslocamento	Abandono		Total
	Sim	Não	
Sim	2	19	21
não	12	106	118
Total	14	125	139
OR	0,93	Fisher-exact	0,64
X² (Yates)	0,09	P-valor	0,76

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

- Indicador de superdosagem

O indicador gerado para avaliar a superdosagem dos pacientes mostrou associação estatística no modelo de regressão logística para a forma clínica cutânea, porém não foi incluído ao modelo final pois apresentou uma difícil interpretação: *odds ratio* de 0,68, o que significaria que pessoas que não receberam uma dose acima do recomendado teria 1,47 vezes mais chances de abandonar o tratamento que as pessoas que tomaram doses acima do desejado (conforme quadro 7).

De acordo com Kleibaum, Kupper e Morgenstern (1982), um estudo válido é aquele em que a associação não é devida à doença ou ocorrência que antecede a exposição ou a várias fontes de erro que pode distorcer (viés) nossos resultados. Este indicador tornou-se de difícil interpretação e a relação de causa-efeito não fica clara, pois pacientes que abandonam o tratamento recebem um tempo e número de doses menores. A superdose leva a efeitos colaterais mais potentes, o que torna a relação entre superdosagem-abandono do tratamento confusa.

Utilizando o indicador de superdosagem como variável dependente tivemos como resultado de um modelo logístico uma relação estatisticamente significativa com todas as variáveis/indicador utilizadas para esse modelo (quadro 8), inclusive o abandono do tratamento como variável independente. Isso significa que a superdose está alterando as outras variáveis do modelo e inclusive seus *odds ratio*, soma-se a isso a incompreensão dos resultados e a falta de robustez levou a optarmos por sua retirada do modelo final.

Quadro 7: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente abandono do tratamento da LT e as variáveis/indicador significativos estatisticamente (incluindo a superdose), para os pacientes que apresentaram lesões cutâneas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variáveis/indicador	Odds Ratio	95% C.I.		Coefficiente	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Deslocamento</i>	1,40	1,01	1,95	0,34	0,20	1,67	0,09
<i>Etnia negra</i>	1,50	1,07	2,08	0,40	0,20	2,00	0,04
<i>Rrecidiva</i>	1,78	1,07	2,96	0,58	0,31	1,88	0,06
<i>Superdose</i>	0,70	0,51	0,96	-0,36	0,19	-1,86	0,06
<i>Final-2*log-likelihood</i>	1687,87						
<i>Cases included</i>	5723						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Quadro 8: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente superdose e as variáveis/indicador significativos estatisticamente, para os pacientes que apresentaram lesões mucosas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variáveis/indicador	Odds Ratio	95% C.I.		Coefficiente	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Abandono</i>	0,69	0,47	1,00	-0,38	0,19	-1,95	0,05
<i>Deslocamento</i>	0,72	0,58	0,88	-0,33	0,10	-3,22	0,00
<i>Menores de 11 anos</i>	0,34	0,23	0,50	-1,07	0,19	-5,47	0,00
<i>Etnia negra</i>	0,75	0,61	0,93	-0,28	0,10	-2,68	0,01
<i>Recidiva</i>	1,43	1,05	1,94	0,36	0,16	2,27	0,02
<i>Final-2*log-likelihood</i>	6135,75						
<i>Cases included</i>	5723						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

- Para os óbitos por LT

Como feito na análise dos fatores relacionados ao abandono do tratamento pelos pacientes com leishmaniose tegumentar, também utilizou-se as tabelas de contingência para fazer a primeira seleção das variáveis ou indicadores a serem incluídos no processo de modelagem com a regressão logística múltipla.

Analisando as variáveis/indicadores observou-se que pessoas com idade acima de 50 anos, com baixa escolaridade e forma clínica mucosa tem maiores chances de morrer pela leishmaniose tegumentar, considerando um nível de significância de 10%. O sexo masculino mostrou-se como fator de proteção (tabela 28).

Separando a variável forma clínica, temos as seguintes variáveis associadas aos óbitos relacionados a leishmaniose tegumentar:

a) Forma cutânea (tabela 29):

- pessoas com idade acima de 50 anos;
- sexo;
- etnia negra;
- escolaridade;
- população média e grande.

b) Forma mucosa (tabela 30):

- idade acima de 50 anos;

Observa-se que a idade é um fator fortemente associado as mortes ocorridas por LT para as duas formas clínicas.

O modelo com as variáveis/ indicador e seus efeitos de segunda ordem significativos para a forma clínica cutânea não se apresentou bem ajustado aos dados quando a idade acima dos 50 anos foi incluída. Como observado anteriormente na tabela 29, a *odds ratio* para as pessoas com 51 anos ou mais apresentou-se muito alta (18,39) e a regressão nos mostra que a idade relaciona-se com as outras variáveis/indicadores incluídas no modelo (quadro 9).

O que leva a crer que a força de associação entre a idade e as mortes por LT é tão forte que influencia todas as outras variáveis ou indicadores considerados.

Retirando a idade da análise e matendo as variáveis/indicadores significativos do modelo anterior obtivemos uma melhor resposta quanto ao valor e razão de verossimilhança, mostrando um ajuste mais adequado ao dados, como pode-se visualizar no quadro 10. As variáveis/indicadores associados foram: sexo e população pequena.

O quadro 11 apresenta a idade como única variável relacionada aos óbitos dos pacientes com LT que apresentaram lesões mucosas, com uma *odds ratio* com um valor muito elevado. O que só reforça a importância da idade do paciente quando se atribui mortes devido a leishmaniose tegumentar. Porém com um p-valor para a variável acima do nível de significância estabelecido ($p > 0,10$).

Tabela 28: Fatores associados aos óbitos atribuídos a LT e as variáveis/indicador propostas pelo estudo – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	Sub-variáveis	OR	IC (95%)		Chi square - corrected (Yates)	P-valor	Fisher exact
Idade	<i>Acima de 50 anos</i>	23,0	10,47	50,52	124,53	0,00	0,00
Sexo	<i>Masculino</i>	0,53	0,32	0,87	5,79	0,02	0,01
Etnia	<i>Branca</i>	Base de comparação					
	<i>Parda</i>	0,60	0,31	1,15	1,88	0,17	0,09
	<i>Negra</i>	0,93	0,53	1,60	0,02	0,89	0,44
	<i>Indígena</i>	0,82	0,50	1,35	0,42	0,52	0,26
	<i>Amarela</i>	0,81	0,49	1,33	0,48	0,49	0,24
Escolaridade	<i>Baixa escolaridade</i>	2,53	1,09	5,88	4,34	0,04	0,01
Forma clínica	<i>Mucosa</i>	3,58	1,99	6,44	18,73	0,00	0,00
Critério conf. Diag.	<i>Clínico-epidemiológico</i>	0,88	0,43	1,79	0,03	0,86	0,45
Antimonio		-	-	-	-	-	-
Anfo		-	-	-	-	-	-
Recidiva		2,01	0,80	5,05	1,43	0,23	0,12

Superdosagem		0,81	0,44	1,49	0,28	0,60	0,30
Deslocamento		1,00	0,48	2,12	0,03	0,86	0,55
Tamanho da população	<i>Pequena</i>	0,90	0,32	2,59	0,00	0,93	0,53
	<i>Média</i>	0,53	0,24	1,17	2,05	0,15	0,07
	<i>Grande</i>	Base de comparação					

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 29: Fatores associados aos óbitos atribuídos a LT e as variáveis/indicador propostas pelo estudo, para a forma clínica cutânea – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	Sub-variáveis	OR	IC (95%)		Chi square - corrected (Yates)	P-valor	Fisher exact
Idade	<i>Acima de 50 anos</i>	18,39	8,24	41,03	93,17	0,00	0,00
Sexo	<i>Masculino</i>	0,39	0,22	0,70	9,95	0,00	0,00
Etnia	<i>Branca</i>	Base de comparação					
	<i>Parda</i>	0,44	0,21	0,90	4,42	0,03	0,02
	<i>Negra</i>	0,79	0,41	1,51	0,29	0,59	0,29
	<i>Indígena</i>	0,65	0,37	1,16	1,76	0,18	0,09
	<i>Amarela</i>	0,62	0,35	1,10	2,26	0,13	0,06
Escolaridade	<i>Baixa escolaridade</i>	2,38	0,94	6,01	2,93	0,09	0,04
Critério conf. Diag.	<i>Clínico-epidemiológico</i>	1,02	0,48	2,18	0,02	0,89	0,54
Antimonio		-	-	-	-	-	-
Anfo		-	-	-	-	-	-
Recidiva		2,42	0,86	6,79	1,81	0,18	0,10
Superdosagem		0,84	0,42	1,68	0,10	0,74	0,38
Deslocamento		0,65	0,23	1,82	0,37	0,54	0,28
Tam. Pop.	<i>Pequena</i>	0,58	0,14	2,43	0,16	0,69	0,34
	<i>Média</i>	0,29	0,09	0,94	4,01	0,04	0,01
	<i>Grande</i>	Base de comparação					

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Tabela 30: Fatores associados aos óbitos atribuídos a LT e as variáveis/indicador propostas pelo estudo, para a forma clínica mucosa – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variável/indicador	Sub-variáveis	OR	IC (95%)		Chi square - corrected (Yates)	P-valor	Fisher exact
Idade	<i>Acima de 50 anos</i>	-	-	-	16,0	0,00	0,00
Sexo	<i>Masculino</i>	1,27	0,40	4,05	0,01	0,90	0,47
Etnia	<i>Branca</i>	Base de comparação					
	<i>Parda</i>	2,22	0,28	17,7	0,14	0,71	0,38
	<i>Negra</i>	1,28	0,43	0,82	0,03	0,86	0,44
	<i>Indígena</i>	1,66	0,56	4,92	0,43	0,51	0,26

	<i>Amarela</i>	2,04	0,63	6,61	0,89	0,34	0,17
Escolaridade	<i>Baixa escolaridade</i>	2,44	0,31	18,83	0,26	0,61	0,33
Critério conf. Diag.	<i>Clínico-epidemiológico</i>	0,59	0,08	4,58)	0,01	0,93	0,51
Antimonio		-	-	-	-	-	-
Anfo		-	-	-	-	-	-
Recidiva		0,65	0,08	5,02	0,00	0,98	0,55
Superdosagem		0,58	0,16	2,09	0,31	0,58	0,30
Deslocamento		1,70	0,53	5,48	0,31	0,57	0,27
Tam. Pop.	<i>Pequena</i>	0,91	0,16	5,12	0,12	0,73	0,61
	<i>Média</i>	1,03	0,31	3,41	0,06	0,79	0,59
	<i>Grande</i>	Base de comparação					

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Quadro 9: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente óbito por LT e as variáveis/indicador significativos estatisticamente, para os pacientes que apresentaram lesões cutâneas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variáveis/indicador	Odds Ratio	95% C.I.		Coefficiente	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Idade acima de 50 anos</i>	64,15	14,94	275,43	4,16	0,74	5,60	0,00
<i>População pequena</i>	1,19	0,60	2,36	0,17	0,35	0,50	0,61
<i>sexo</i>	1,08	0,55	2,11	0,07	0,34	0,21	0,83
<i>Idade x População pequena</i>	4,61	1,10	19,27	1,53	0,73	2,09	0,04
<i>Idade x ssexo</i>	0,03	0,01	0,11	-3,50	0,67	-5,19	0,00
<i>Final-2*log-likelihood</i>	1004,06						
<i>Cases included</i>	5577						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Quadro 10: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente óbito por LT e as variáveis/indicador significativos estatisticamente, para os pacientes que apresentaram lesões cutâneas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variáveis/indicador	Odds Ratio	95% C.I.		Coefficiente	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>População pequena</i>	2,47	1,16	5,29	0,91	0,39	2,34	0,02
<i>Sexo</i>	0,40	0,22	0,71	-0,92	0,29	-3,13	0,00
<i>Final-2*log-likelihood</i>	544,47						
<i>Cases included</i>	5577						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

Quadro 11: Resultado da regressão logística múltipla para a variável dependente óbito por LT e as variáveis/indicador significativos estatisticamente, para os pacientes que apresentaram lesões mucosas – Região Sudeste – 2002 a 2006.

Variáveis/indicador	Odds Ratio	95% C.I.		Coefficiente	S. E.	Z-Statistic	P-Value
<i>Idade acima de 50 anos</i>	7758156,27	0,00	>1.0E12	15,86	388,85	0,04	0,97
<i>Final-2*log-likelihood</i>	110,08						
<i>Cases included</i>	487						

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007.

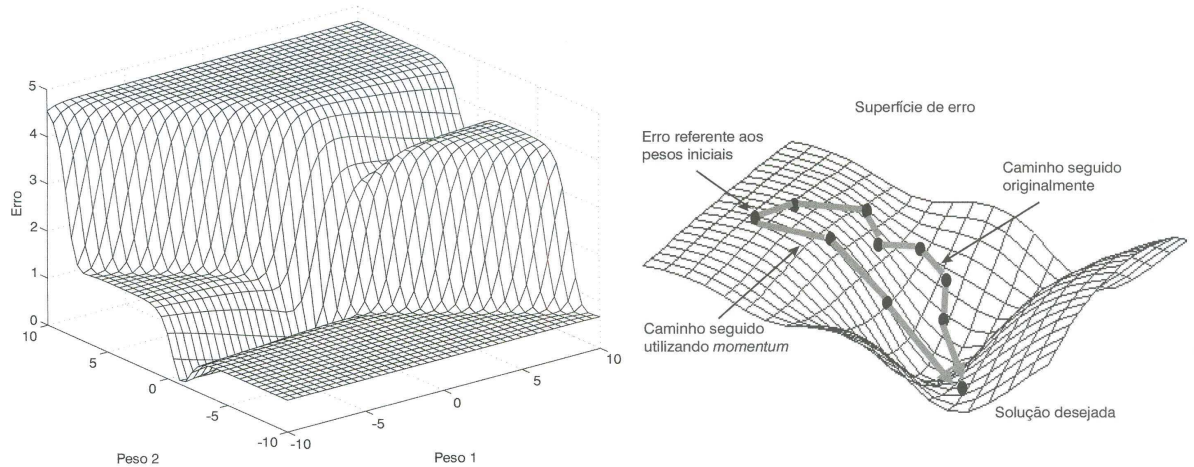
4.6. Análise dos fatores associados através das Redes Neurais Artificiais

- Para o abandono do tratamento

Considerando as diferenças clínicas entre as formas cutânea e mucosa, foram processados modelos separados para cada uma.

O processo de aprendizagem (ou seja, treinamento da rede neural) pode ser visto como um problema de “ajuste de curva”. A própria rede pode ser considerada simplesmente como um mapeamento não-linear de entrada-saída. Uma outra peculiaridade da superfície de erro que causa impacto sobre o desempenho do algoritmo de retropropagação é a presença de mínimos locais (i.e., vales isolados), adicionalmente aos mínimos globais. Como a aprendizagem por retropropagação é basicamente uma técnica de “escalada de colina”, ela corre o risco de ficar presa num mínimo local, onde toda pequena variação dos pesos sinápticos causa aumento da função de custo. É evidentemente indesejável que o processo de treinamento termine em um mínimo local, especialmente se estiver muito distante do mínimo global (HAYKIN, 2001).

Figura 5: Superfície de erro para neurônios com funções de ativação não-lineares.



Fonte: Haykin, 2001.

Para ajudar a rede a não ficar presa em um mínimo local são utilizadas a taxa de aprendizagem e o termo momentum. O algoritmo de retropropagação fornece uma aproximação para a trajetória no espaço de pesos calculada pelo método da descida mais íngeme. Quanto menor for o parâmetro da taxa de aprendizagem menor serão as variações dos pesos sinápticos da rede, de uma iteração para outra, e mais suave será a trajetória no espaço de pesos. Esta melhoria, entretanto é obtida à custa de uma taxa de aprendizagem mais lenta (HAYKIN, 2001).

Por outro lado, se a taxa de aprendizado for muito grande, para acelerar a taxa de aprendizagem, as grandes modificações nos pesos sinápticos resultantes podem tornar a rede instável (i.e., oscilatória). Uma forma de aumentar a taxa de aprendizagem e evitar a instabilidade é adição do termo momentum (HAYKIN, 2001).

A incorporação do momento no algoritmo de retropropagação representa uma modificação pequena na atualização dos pesos, contudo ela pode ter alguns efeitos benéficos, como evitar que o processo de aprendizagem termine em um mínimo local raso da superfície de erro (HAYKIN, 2001).

Para chegar a melhor arquitetura de rede seguiu-se os passos apresentados no fluxograma abaixo.

Para os pacientes com a forma cutânea da doença foram treinadas redes neurais com diferentes configurações e arquiteturas e conclui-se que a rede com melhor desempenho tinha: taxa de aprendizado de 0,6, momentum de 0,3, um neurônio na camada escondida e o número de ciclos de treinamento de 10.000 (quadro 12).

As variáveis/indicador selecionadas para a modelagem foram aquelas que mostraram relação significativa ($p \leq 0,10$) na tabela de contingência (tabela 26), mantendo fixas as variáveis destacadas pela análise com a regressão logística múltipla. Portanto, mantiveram-se fixas as variáveis/indicador: etnia negra, recidiva e deslocamento. Foram retiradas uma-a-uma com ou sem reposição as seguintes variáveis/indicador: superdosagem e os diferentes tamanhos de população. Foi avaliado o erro médio absoluto, e o aumento do erro após a retirada da variável ou indicador demonstra sua importância para o modelo.

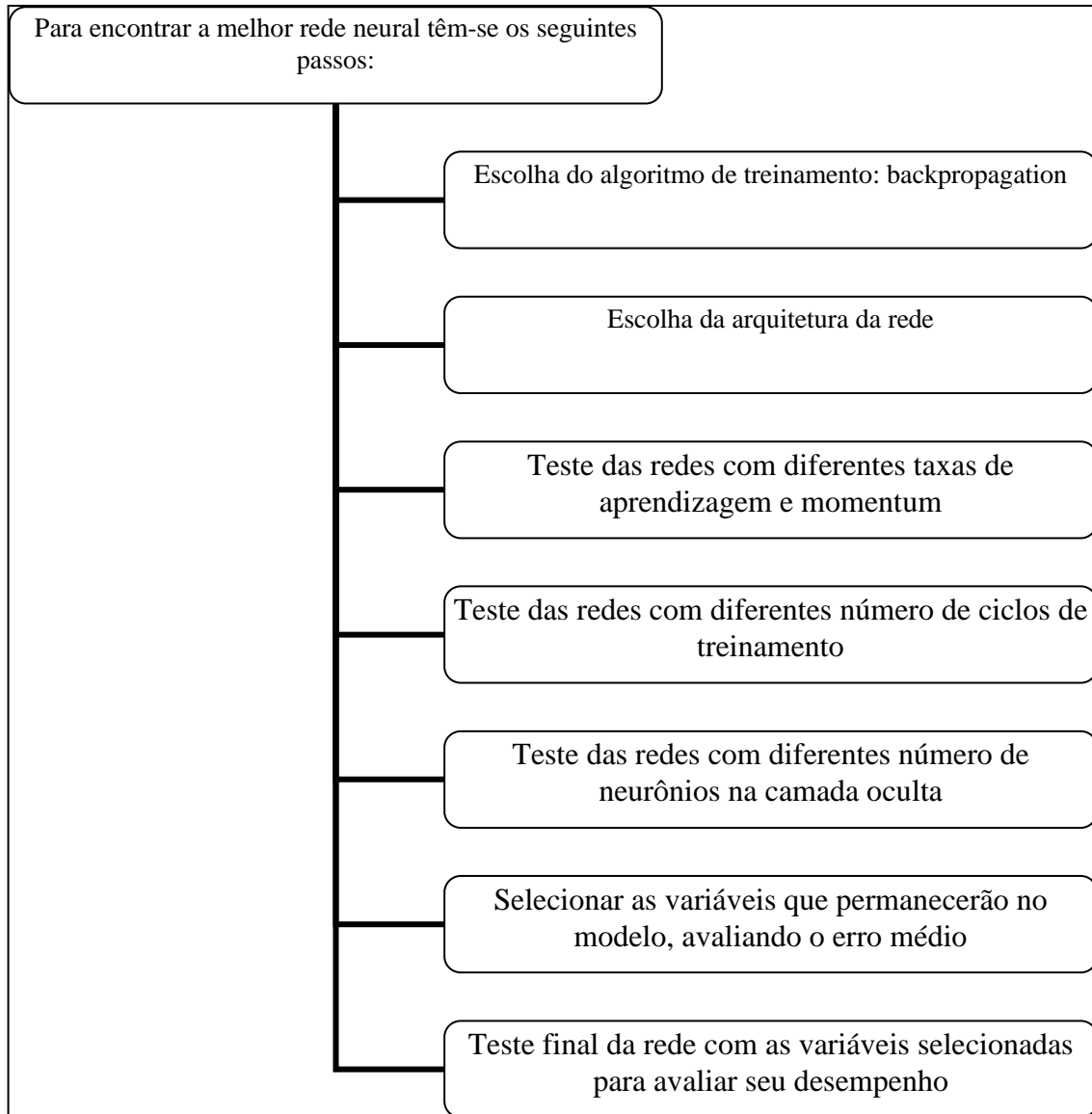
O modelo final com a RNA para a forma cutânea destacou como variáveis/indicador associados ao abandono do tratamento: etnia negra, recidiva, deslocamento e municípios com população grande (quadro 13).

Para a forma mucosa foram testadas diferentes configurações e o melhor desempenho alcançado continha uma taxa de aprendizado de 0,9, momentum de 0,3, 10.000 épocas para o treinamento e 7 neurônios na camada escondida (quadro 14).

As variáveis e indicadores consideradas estatisticamente significativas na tabela de contingência anteriormente apresentada (tabela 27) foram usadas para a construção do modelo final. Mantiveram-se fixas as variáveis deslocamento e população grande, e foram testadas a etnia negra, recidiva, superdosagem, as populações pequena e média.

No quadro 15, tem-se os resultados do modelo com a retirada das variáveis/indicadores, e as que mostraram relação com o abandono do tratamento para os pacientes com a forma mucosa foram o deslocamento, o tamanho da população, a superdosagem e a etnia negra. Para as variáveis testadas, o erro médio absoluto aumenta quando comparado ao erro do modelo com todas as variáveis indicando relação destas com o desfecho.

Figura 6: Fluxograma das etapas realizadas para confecção das redes neurais.



Fonte: Confeccionada pela autora para melhor entendimento do processo de construção das redes.

Quadro 12: Resultados das redes neurais para os pacientes que abandonaram o tratamento e possuem lesões cutâneas, na fase de construção do modelo e seleção da melhor configuração. Região Sudeste, 2002-2006.

Melhores configurações das redes neurais							
treino	Nº neurônios na camada escondida	Tx. aprendido	momentum	Nº de épocas ou ciclos	Validation threshold	Erro médio absoluto	RMSE*
37	1	0,6	0,3	10000	20	0,0658	0,1827
<i>Conclusões: melhores número de épocas de 10.000 , taxa de aprendizado de 0,6 e momentum de 0,3. Utilizando o decaimento dos pesos e apenas uma camada escondida.</i>							
Escolha do número de neurônios na camada escondida							
3	3	0,6	0,3	10000	20	0,066	0,1837
7	5	0,6	0,3	10000	20	0,0672	0,1856
11	7	0,6	0,3	10000	20	0,0669	0,185
15	9	0,6	0,3	10000	20	0,0672	0,1845
<i>Conclusões: melhor desempenho com 1 neurônio na camada escondida.</i>							

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

Quadro 13: Resultado dos modelos construídos com as redes neurais artificiais para as variáveis/indicadores associadas ao abandono do tratamento da LT, que possuem a lesão cutânea. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis/ Indicadores	Nº neurônios na camada Escondida	Tx. aprendido	momentum	Nº de épocas ou ciclos	Erro médio absoluto	RMSE*
Todas as Seleccionadas	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Retirando uma por vez, com reposição						
Superdose	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Pop pequena	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Pop média	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Pop grande	1	0,6	0,3	10000	0,0657	0,1815
Retirando uma a uma, sem reposição						
Superdose	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Pop pequena	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Pop média	1	0,6	0,3	10000	0,0655	0,1811
Pop grande	1	0,6	0,3	10000	0,0659	0,1816

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

Quadro 14: Resultados das redes neurais para os pacientes que abandonaram o tratamento e possuem lesões mucosas, na fase de construção do modelo e seleção da melhor configuração. Região Sudeste, 2002-2006.

Melhores configurações das redes neurais								
treino	Nº de neurônios na camada escondida	Tx. aprendido	momentum	Nº de épocas ou ciclos	Validation threshold	desempenho	Erro médio absoluto	RMSE*
46	1	0,9	0,3	10000	20	91,25	0,0872	0,2171
48	1	0,9	0,1	10000	20	91,25	0,0872	0,217

<i>Conclusões: melhores número de épocas de 10.000, taxa de aprendizado de 0,9 e momentum de 0,3. Utilizando o decaimento dos pesos e apenas uma camada escondida.</i>								
Escolha do número de neurônios na camada escondida								
9	7	0,9	0,3	10000	20	90,8549	0,0878	0,2208
<i>Conclusões: melhor desempenho com 7 neurônios na camada escondida.</i>								

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

Quadro 15: Resultado dos modelos construídos com as redes neurais artificiais para as variáveis/indicadores associadas ao abandono do tratamento da LT, que possuem a lesão mucosa. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis/ Indicadores	Nº de neurônios na camada escondida	Tx. aprendizado	momentum	Nº de épocas ou ciclos	desempenho	Erro médio absoluto	RMSE*
Todas as selecionadas	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0798	0,194
Retirando uma a uma, com reposição							
Superdosagem	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0805	0,1944
Pop pequena	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0802	0,1939
Pop média	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0805	0,1947
Etnia negra	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,08	0,1932
Recidiva	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0798	0,1935
Retirando uma a uma, sem reposição							
Superdosagem	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0805	0,1944
Pop pequena	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0809	0,1944
Pop média	7	0,9	0,3	10000	93,387	0,0812	0,1958
Etnia negra	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0806	0,1954
Recidiva	7	0,9	0,3	10000	93,837	0,0796	0,1945

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

- Para os óbitos por LT

Com relação as mortes atribuídas a leishmaniose tegumentar, para as pessoas com a forma cutânea obteve-se como a melhor configuração da redes treinadas: taxa de aprendizado de 0,8, momentum de 0,3, 10.000 ciclos/ épocas de treinamento e uma camada intermediária contendo 1 neurônio (quadro 16).

As variáveis consideradas para a construção do modelo foram: idade acima de 50 anos, população pequena, sexo (variáveis/indicadores resultantes do modelo de regressão logística e permacem fixas, quadro 9 e 10), etnia negra e indígena, escolaridade, população pequena e grande (variáveis associadas estatisticamente nas tabelas de contingência, tabela 29).

No quadro 17, observa-se o comportamento do modelo com a retirada das variáveis e indicadores chega-se a conclusão que: a idade acima de 50 anos, população pequena, sexo são as únicas variáveis que devem permanecer no modelo pois nenhuma das variáveis/indicadores retirados aumentam o erro médio. Embora, a escolaridade e a

superdosagem aumentem o erro quando retiradas da etapa sem reposição, sua exclusão vista individualmente não piora o erro do modelo. O que pode indicar uma relação mais fraca destas variáveis com os óbitos por LT para os pacientes com lesões cutâneas.

Quadro 16: Resultados das redes neurais para os doentes que morreram devido a leishmaniose tegumentar e possuem lesões cutâneas, na fase de construção do modelo e seleção da melhor configuração. Região Sudeste, 2002-2006.

Melhores configurações das redes neurais							
treino	Nº de neurônios camada escondida	Tx. De aprendizado	momentum	Nº de épocas ou ciclos	Validation threshold	Erro médio absoluto	RMSE*
43	1	0,8	0,3	10000	20	0,0164	0,0914
<i>Conclusões: melhores número de épocas de 10.000, taxa de aprendizado de 0,8 e momentum de 0,3. Utilizando o decaimento dos pesos e apenas uma camada escondida.</i>							
Escolha do número de neurônios na camada escondida							
4	5	0,8	0,3	10000	20	0,0177	0,0927
5	7	0,7	0,3	10000	20	0,0177	0,0921
<i>Conclusões: melhor desempenho com 1 neurônios na camada escondida.</i>							

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

Quadro 17: Resultado dos modelos construídos com as redes neurais artificiais para as variáveis/indicadores associadas aos óbitos por LT, que possuíam a lesão cutânea. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis/ Indicadores	Nº de neurônios na camada escondida	Tx. aprendizado	momentum	Nº de épocas ou ciclos	Erro médio absoluto	RMSE*
Todas as selecionadas	1	0,8	0,3	10000	0,0182	0,0925
Retirando uma a uma, com reposição						
Etnia negra	1	0,8	0,3	10000	0,0177	0,0925
Escolaridade	1	0,8	0,3	10000	0,0181	0,0922
Etnia indígena	1	0,8	0,3	10000	0,0172	0,092
Superdose	1	0,8	0,3	10000	0,0174	0,0924
Deslocamento	1	0,8	0,3	10000	0,0176	0,0925
Pop grande	1	0,8	0,3	10000	0,0174	0,0918
Retirando uma a uma sem reposição						
Etnia negra	1	0,8	0,3	10000	0,0177	0,0925
Escolaridade	1	0,8	0,3	10000	0,0179	0,0924
Etnia indígena	1	0,8	0,3	10000	0,0174	0,0924
Superdose	1	0,8	0,3	10000	0,0175	0,0925
Deslocamento	1	0,8	0,3	10000	0,0175	0,0924
Pop grande	1	0,8	0,3	10000	0,0172	0,0924

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

Os doentes que morreram devido a leishmaniose tegumentar e apresentavam a forma mucosa tiveram como melhores resultados no processo de construção das redes neurais: taxa

de aprendizado de 0,6, momentum de 0,1, 500 ciclos para o treinamento e um neurônio na camada escondida (quadro 18).

Dentre as variáveis destacadas pelas tabelas de contingência (tabela 30) para os casos que evoluíram para morte temos: pessoas com idade acima de 50 anos (mantida fixa por apresentar associação no modelo de regressão logística, observado no quadro 11), deslocamento, superdosagem, população grande, etnia negra, etnia indígena e escolaridade (variáveis para serem testadas).

No quadro 19 visualiza-se as variáveis ou indicadores que relacionam-se ao óbitos atribuídos a LT, ampliando o número de variáveis obtidas no modelo resultante da regressão logística múltipla. Com isso, a superdosagem, as etnias indígenas e negra e a escolaridade são variáveis/indicadores que devem consideradas no modelo final.

Quadro 18: Resultados das redes neurais para os doentes que morreram devido a leishmaniose tegumentar e possuem lesões mucosas, na fase de construção do modelo e seleção da melhor configuração. Região Sudeste, 2002-2006.

Melhores configurações das redes neurais							
treino	Nº de neurônios camada escondida	Tx. aprendizado	momentum	Nº de épocas ou ciclos	acertos	Erro médio absoluto	RMSE*
3	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0503	0,1459
<i>Conclusões: melhores número de épocas de 500, taxa de aprendizado de 0,6 e momentum de 0,1. Utilizando o decaimento dos pesos e apenas uma camada escondida.</i>							
Escolha do número de neurônios na camada escondida							
5	7	0,6	0,1	500	96,7213	0,054	0,1457
<i>Conclusões: melhor desempenho com 1 neurônios na camada escondida.</i>							

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

Quadro 19: Resultado dos modelos construídos com as redes neurais artificiais para as variáveis/indicadores associadas aos óbitos por LT, que possuíam a lesão mucosa. Região Sudeste, 2002-2006.

Variáveis/ Indicador	Nº neurônios camada escondida	Tx. aprendizado	momentum	Nº de épocas ou ciclos	acertos	Erro médio absoluto	Root mean Squared Error
Todas as selecionadas	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0496	0,1458
Retirando uma a uma, com reposição							
Deslocamento	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0495	0,1458
Superdose	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0497	0,1458
Etnia indígena	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0497	0,1858
Pop grande	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0496	0,1458
Etnia negra	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0498	0,1457

Escolaridade	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0497	0,1457
Retirando uma a uma, sem reposição							
Deslocamento	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0495	0,1458
Superdose	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0496	0,1458
Etnia indígena	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0497	0,1458
Pop grande	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0499	0,1458
Etnia negra	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,051	0,1458
Escolaridade	1	0,6	0,1	500	96,7213	0,0524	0,1457

Fonte: Elaborado a partir do SINAN, 2007. * Root mean Squared Error.

4.7. Comparação do desempenho dos modelos construídos com a regressão logística múltipla e as redes neurais artificiais

Para comparar os modelos da regressão logística múltipla e as redes neurais artificiais foram utilizados os modelos compostos pelas mesmas variáveis ou indicadores selecionados pela regressão logística múltipla.

Para os pacientes com a forma cutânea que abandonaram o tratamento da LT foram destacadas as variáveis/indicador: deslocamento, etnia negra e recidiva. Embora as redes neurais mostrem um bom desempenho quando se incluiu o tamanho da população (grande). Para aqueles que apresentaram lesões mucosas foram utilizadas: deslocamento, população grande e a interação entre elas. Com as redes neurais, o modelo incluindo a superdosagem e etnia negra mostrou-se bom.

Os doentes com LT que foram a óbito tiveram como variáveis ou indicadores inclusos na modelagem: população pequena e sexo (forma cutânea); e idade acima de 50 anos (forma mucosa).

Quadro 20: Resultado dos modelos construídos com a regressão logística múltipla e as redes neurais artificiais para as variáveis/indicadores significativos para os desfechos desfavoráveis do tratamento da leishmaniose tegumentar. Região Sudeste, 2002-2006.

Percentual de acertos entre os modelos				
	<i>Abandono cutânea</i>	<i>Abandono mucosa</i>	<i>Óbito cutânea</i>	<i>Óbito mucosa</i>
<i>Regressão logística Múltipla</i>	96,6	94,0	99,1	96,9
<i>Redes Neurais Artificiais</i>	96,5	93,8	99,0	97

Fonte: SINAN, 2007.

Observa-se com o quadro 20 que as redes neurais artificiais mostram um desempenho similar a regressão logística múltipla para todos os modelos. Além disso, devido a sua maior

flexibilidade matemática outras variáveis/indicadores puderam ser relacionados aos desfechos, como aconteceu para o abandono do tratamento (para as duas formas clínicas, mencionado anteriormente) e para as pessoas que morreram por LT (acréscimo da idade acima de 50 anos para a forma cutânea; a superdosagem, as etnias indígenas e negra e a escolaridade também podem ser consideradas para os pacientes com a forma clínica mucosa).

5. DISCUSSÃO

5.1. Consolidação dos dados

Após a verificação dos pacientes notificados repetidamente no Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN) observou-se um percentual de duplicidades de 10,1% para o Brasil e aproximadamente 13% para a Região Sudeste. O que ressalva a necessidade de melhorias no sistema e requer muita atenção daqueles que forem utilizar esses dados.

As variáveis descartadas pelo mau preenchimento poderiam ser úteis as coordenações de vigilância epidemiológica ao traçar o perfil dos doentes com leishmaniose tegumentar, e assim direcionar ações estratégicas e articuladas com diferentes setores públicos a fim de minimizar os determinantes que favorecem a ocorrência dessa endemia.

A falta de informação sobre o esquema terapêutico adotado, como o mau preenchimento da dose prescrita do antimoniatado de N-metil meglumina, assim como a inexistência de outras variáveis importantes, como o tempo de tratamento e o número de lesões corporais presentes, impedem uma análise adequada do que vem ocorrendo aos pacientes.

Rodrigues et al. (2006) apontam a relação entre o insucesso do tratamento com os antimoniais e um maior número de lesões cutâneas e o tratamento irregular. O tempo prolongado do tratamento, assim como doses excessivas podem aumentar a ocorrência de efeitos colaterais e levar pacientes ao abandono do tratamento, e fornece informação a vigilância epidemiológica quanto a adequação do esquema terapêutico recomendado pelo Ministério da Saúde, podendo servir como um indicador da necessidade de treinamento dos profissionais de saúde da região.

5.2. Descrição do problema nas unidades federadas

Nos anos estudados, observou-se nos estados que compõe a Região Sudeste a manutenção da LT, com redução dos casos maior em São Paulo. O coeficiente de detecção dos casos varia de baixo a médio entre os estados, sendo médio na Região SE.

As características das pessoas com esta doença apresentou: maioria dos casos masculinos e denominados brancos ou pardos, faixa etária predominante de 20 a 59 anos e baixa escolaridade. Passos et al. (2001) descreve a distribuição dos casos de LT na Região Metropolitana de Belo Horizonte e sugere dois modelos de transmissão para essa área. O maior atendimento de homens e de adultos aponta para a transmissão extradomiciliar em população economicamente ativa, enquanto que o atendimento de mulheres, crianças e pessoas com ocupações não agrícolas indica a transmissão no intra ou peri domicílio. Também prevalece nessa região casos com baixa escolaridade, renda e com ocupações pouco qualificadas, o que se traduz em um nível socioeconômico mais baixo.

No município de Campinas (São Paulo) constatou-se que 60% dos casos eram masculinos, 16% em menores de 10 anos e 44% de pessoas com idade entre 11 e 30 anos (CORTE et al., 1996). Stolf (1993) verificou que em Itaporanga (SP) a maioria dos casos eram masculinos (59%), já na cidade do Rio de Janeiro, Kawa e Sabroza (2002) verificaram que não houve distinção entre homens, mulheres e crianças para os casos de LT.

Embora a forma clínica cutânea atinja grande parte das pessoas com LT, o percentual de manifestações mucosas é razoável (10,2%). A prevalência da leishmaniose tegumentar mucosa depende da virulência do parasito, da imunocompetência do hospedeiro e da assistência médica, sua frequência vem diminuindo em áreas endêmicas, não excedendo a 3%, provavelmente devido ao tratamento e diagnóstico precoces (Passos et al., 2001). Em Campinas (SP) todos os pacientes possuíam lesões exclusivamente cutâneas (CORTE et al., 1996), Kawa e Sabroza (2002) encontraram uma proporção de doentes com a forma mucosa de 11,6%, considerada muito alta quando comparada com as frequências atuais.

As características demográficas dos casos com LT mostram-se semelhantes aos estudos realizados em diferentes locais da Região Sudeste, contudo deve-se considerar as diferentes realidades dentro de cada estado e dos próprios municípios onde esta endemia ocorre. O percentual de forma mucosa encontrado neste estudo (10,2%) para a Região Sudeste está acima do esperado. O que pode ter diversos significados: melhora da sensibilidade na detecção das lesões nas mucosas nasobucofaríngeas, dificuldades de acesso aos serviços de saúde, busca tardia pelo tratamento, baixa imunidade das pessoas, pouca adesão ao tratamento, entre outros.

O critério diagnóstico mais utilizado foi o laboratorial em toda a Região, sendo Minas Gerais o estado que mais tem confirmado laboratorialmente os casos. Impressiona o estado de São Paulo possuir o maior percentual de diagnóstico clínico-epidemiológico, quando se leva em conta que este é o estado de maior importância econômica do sudeste brasileiro, e consequentemente com maiores recursos para investimentos na saúde e infra-estrutura (GUIMARÃES, AMARAL e SIMÕES, 2006).

O tratamento da leishmaniose tegumentar preconizado utiliza como primeira escolha a mais de 60 anos o antimoniato de meglumina, apesar de sua conhecida toxicidade. Noventa e oito por cento das pessoas com LT foram tratadas com esta medicação na Região Sudeste. A recidiva ocorre quando os doentes que passaram por esquema terapêutico anterior, após um tempo tiveram reativação das lesões, significando que a droga usada no tratamento não foi eficaz. Na Região Sudeste ocorreram em torno de 4,2 a 6,6% de pacientes que sofreram recidivas.

Estudo realizado por Rodrigues, Hueb, Santos e Fontes (2006) apontam índices de insucesso terapêutico variados (26 a 100%) descritos na literatura, e encontraram em sua pesquisa um percentual de insucesso terapêutico, após o primeiro ciclo de antimonial, de 47%. Os fatores associados a essa falhas foram: dose de antimonial abaixo de 10 mg/Kg/dia, tratamento prévio para leishmaniose, três ou mais lesões, tratamento irregular e peso maior que 68 Kg.

Apesar do preenchimento insatisfatório da dosagem prescrita, menor que 70% (quadro 2), o que pode estar refletindo problemas na qualidade de atendimento nos serviços de saúde e nas condições de trabalho presentes. Apesar disso, confeccionou-se um algoritmo para avaliar a superdosagem dos pacientes que utilizaram o antimoniato de meglumina como droga de escolha.

Obteve-se 10% de indivíduos tratados que receberam doses de antimônio acima de 20 mg/Kg/dia (dose máxima preconizada pelo Ministério da Saúde) e 22,9% de pessoas foram submetidas a superdosagem dessa medicação para a Região Sudeste como um todo. São Paulo destaca-se por ser o estado com o maior percentual de pacientes tratados com doses altas e o indicador de superdosagem. O Rio de Janeiro observa-se o contrário, o que é esperado visto que existem pesquisas neste estado utilizando esquemas com baixas doses em um serviço de referência, que centraliza grande parte dos casos tratados.

O indicador que avalia o deslocamento do paciente do município em que reside para outro onde possa obter o tratamento para a leishmaniose tegumentar foi de 13,2% para a Região Sudeste. O estado do Rio de Janeiro apresentou o maior percentual de pacientes que se

deslocaram, o que reforça a idéia anterior de centralização do tratamento em um centro de referência da cidade. Além disso, quando se avaliou o tamanho da população dos municípios onde os casos originavam-se, 56,6% deles provinham de cidades com populações classificadas como grande para este estado. Minas Gerais apresentou o segundo maior percentual de deslocamento, mas apresenta um padrão diferente do estado do Rio de Janeiro, onde a maioria dos pacientes são provenientes de cidades com populações pequenas.

Tais diferenças na distribuição dos doentes por cidades com populações de tamanho diferente pode relacionar-se tanto ao abandono do tratamento, devido a necessidade de busca pelo tratamento mais adequado em cidades com porte e estrutura de serviços de saúde melhores, quanto as mortes atribuídas a LT. Para um atendimento de qualidade, os serviços devem dispor de profissionais capacitados, estrutura física e organizacional, redes de laboratórios para o diagnóstico e exames complementares, acolhimento, práticas educativas, entre outros. Este cenário descrito favorece a adesão do paciente ao tratamento pois este se sentirá confiante quanto ao serviço ofertado.

Um dos princípios do Sistema Único de Saúde é a descentralização dos serviços de saúde, porém esforços a fim de evitar a ineficiência da prestação de todos os níveis de assistência em cada município, tenta-se estabelecer pólos regionais de saúde. Por um lado tem-se esse processo de otimização, por outro observa-se municípios com carência na oferta de serviços. Essa carência pode ser dividida quanto a instalação física e disponibilidade de profissionais (GUIMARÃES, AMARAL e SIMÕES, 2006).

A realidade brasileira é muito diversa, mas as regiões mais desenvolvidas, como a Sudeste, apresentam melhor estrutura que outras regiões do país. As maiores disparidades na oferta de serviços ocorrem em relação a estrutura física e humana de baixa complexidade, ou seja, grande parte dos municípios, especialmente nas regiões Norte e Nordeste do país, não estão aptos para oferecer nem as demandas mais frequentes e básicas da população, que corresponde a cerca de 85% das demandas de saúde (GUIMARÃES, AMARAL e SIMÕES, 2006).

A proporção de casos que receberam alta por cura na Região Sudeste está próxima aos achados na literatura, assim como o percentual de 3,4 % de abandono do tratamento da LT pode ser esperado. Estudos apontam variações de 1,6 a 25,8% de pessoas que não retornaram ao serviço para dar continuidade ao esquema terapêutico ou a fase de acompanhamento para avaliação da cura.

O mesmo não acontece com os óbitos associados a leishmaniose tegumentar. Como pode ser visto na tabela 2, a Região Sudeste só perde em número de óbitos notificados ao

SINAN para a Região Nordeste, o que pode indicar situações variadas. Uma das hipóteses seria que o Sudeste, por ter uma rede de serviços mais estruturada quando comparada ao resto do país, provavelmente acompanha os pacientes com mais frequência, levando a um número de notificações de mortes mais próxima do real do que ocorre nas outras regiões do país, onde o acesso aos serviços de saúde, mesmo básicos, é mais difícil.

Também pode estar apontando para a necessidade de capacitação dos profissionais quanto a adoção do esquema terapêutico mais adequado e acompanhamento clínico dos pacientes, averiguando co-morbidades e a ocorrência de efeitos colaterais.

A análise sobre a distribuição geográfica da doença quanto aos desfechos estudados leva a conclusão que a ausência de uma concentração dos pacientes que abandonam o tratamento ou morrem com a leishmaniose tegumentar, demonstra a possibilidade de utilização de um modelo preditivo geral para toda Região Sudeste.

5.3. Descrição das variáveis

-Relacionadas ao abandono do tratamento

Este estudo mostra um percentual de não adesão a terapia medicamentosa baixa e com tendência a diminuição nos últimos anos. Isto não minimiza o problema estudado, pois um dos objetivos do Programa Nacional das Leishmanioses é a redução das formas graves da doença. Tal objetivo será cada vez mais atingido considerando questões relevantes como o abandono do tratamento por parte das pessoas acometidas por esta endemia.

Os casos que não aderiram a terapêutica medicamentosa tinham características sócio-demográficas semelhantes a outros relatos na Região Sudeste. O predomínio de indivíduos em idade economicamente ativa, homens e com baixa escolaridade ressaltam a importância das questões sociais relacionadas a doenças transmissíveis e negligenciadas como a leishmaniose tegumentar. A importância dada a doença frente ao suprimento das necessidades básicas humanas provavelmente é um dos principais fatores que levam pessoas a deixar um tratamento gratuito, disponibilizado nos serviços públicos de saúde.

O percentual de pacientes com a forma cutânea da LT e o diagnóstico laboratorial foi ligeiramente menor quando comparada ao total da Região Sudeste.

São Paulo apresentou o maior percentual de forma mucosa entre os que não aderiram ao tratamento e também o maior percentual de pacientes que fizeram superdosagem. Essa maior utilização de esquemas terapêuticos acima do recomendado pode estar vinculado a dificuldade de tratamento desses pacientes com a forma mais grave da doença e de mais

difícil tratamento. A incidência de efeitos colaterais é dose-dependente, portanto, as pessoas em uso de dosagens maiores provavelmente terão uma frequência maior desses efeitos.

A forma mucosa da LT está ligada a cronificação da doença, a falta ou abandono do tratamento, dificuldades de acesso aos serviços, aspectos imunológicos individuais, variações da espécie de leishmania, entre outros aspectos. Levando em conta que São Paulo é um estado que conta com recursos financeiros e tecnológicos, boa distribuição de serviços de saúde quando comparado a outros estados brasileiros, o percentual elevado de doentes com a forma mais grave deve ser investigado pelas vigilâncias epidemiológicas estaduais e municipais.

PASSOS et al. (2001) mencionam a associação entre o aparecimento das lesões mucosas com o tempo de lesão, os autores acreditam que as piores condições de renda e escolaridade estejam na raiz deste tempo prolongado da doença em paciente que não tem acesso, ou não procuram assistência médica em tempo hábil.

Aproximadamente 8% das pessoas que abandonaram o tratamento da LT apresentaram recidiva da doença, levantando a possibilidade de resistência medicamentosa.

Entre os pacientes que abandonaram a terapia medicamentosa, 16,8% receberam doses de antimoniato acima do recomendado. Este alto percentual de superdose ressalva a necessidade de se fazer educação continuada e capacitação profissional constante nos serviços de saúde. Cabe as coordenações identificarem os locais dentro de seus municípios onde os casos ocorrem e selecionar entre os serviços públicos de saúde disponíveis, aqueles que servirão de referência para o tratamento e acompanhamento desses casos.

Outra medida muito importante, é a articulação entre os Programas de Saúde da Família e de Agentes Comunitários com os serviços assistenciais e as coordenações das doenças encontradas em sua região. Locais com transmissão de leishmaniose tegumentar podem contar com este reforço na busca ativa por casos e estímulo ao tratamento. Novamente, destaca-se a importância da capacitação profissional e dos agentes envolvidos.

Quanto ao deslocamento dos doentes em busca dos serviços de saúde obteve-se um percentual de 15,1% para os casos que abandonaram a terapia medicamentosa na região Sudeste. O que pode ser influenciado pelo fato de mais da metade dos pacientes notificados com LT e que não aderiram ao tratamento serem provenientes de cidades com populações pequenas.

O Rio de Janeiro é o estado com maiores percentuais de deslocamentos desses casos e sua maior concentração em cidades com populações grandes (cidade do Rio de Janeiro principalmente), onde o tratamento deve ser mais centralizado pelos serviços de referência.

Quanto a superdosagem, os doentes com a forma mucosa tiveram um percentual maior que os que apresentaram a forma cutânea, o que é mais coerente, visto que os pacientes com a forma mais grave em geral recebem doses maiores e a probabilidade dessa ultrapassagem aos limites preconizados é maior. Em contrapartida, o uso de superdoses nesses pacientes também pode aumentar as dificuldades de adesão ao tratamento, pois a possibilidade de efeitos colaterais é muito maior.

-Relacionadas aos óbitos da LT

Nos cinco anos estudados, 182 (média de 37 ao ano) pessoas faleceram devido a leishmaniose tegumentar. No mesmo período foram registrados 143 óbitos por dengue, endemia esta com uma forma mais grave e aguda que a LT e que não possui um tratamento específico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Observa-se nos últimos anos uma tendência a queda dos óbitos por LT em todas as unidades federadas da Região Sudeste, apesar desta endemia se manter estável, como visto anteriormente. Os estados de Minas e São Paulo destacam-se com relação ao número de mortes da Região Sudeste, compatível com o esperado, pois são esses os dois estados com os maiores números de casos.

A caracterização dos doentes que morreram com LT é a seguinte: em geral os pacientes são homens, exceto no Espírito Santo; a faixa etária predominante são de pessoas acima de 50 anos, baixa escolaridade e maioria foram denominados brancos.

Madeira (2008) relacionou os óbitos notificados ao SINAN às mortes registradas no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) para o período de 2002 a 2005 e obteve 73% de concordância entre os dois sistemas. Das 332 mortes relacionadas nos dois bancos de dados, 31% tinham como causa da morte a leishmaniose tegumentar subdividindo-se em: 17% com a LT como causa básica e 14% com a LT como causa subsequente.

A toxicidade do antimoniato de meglumina é conhecida e casos de morte súbita ou ocorridas ao longo do tratamento são relatados por diversos autores (RATH et al., 2003; COSTA et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2005, SEGURA e GARCIA-BOLAO, 1999; VELOZO et al., 2006; LIMA, OLIVEIRA, LIMA, CERINO et al., 2007; KOPKE, 1993).

Deve-se atentar que a leishmaniose tegumentar por si não será a principal causa de morte desses pacientes e sim os efeitos colaterais da medicação, associados ou não a outras patologias. Portanto, a causa de morte será na maioria dos casos iatrogênica e relacionada a medicação.

Os efeitos adversos ou qualquer problema com medicamentos devem ser notificados a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a farmacovigilância e pode ser feito pela internet, por qualquer pessoa (desde usuários, profissionais de saúde a gestores). Essa notificação é muito importante para que os órgãos relacionados (ANVISA e Ministério da Saúde) possam rastrear os lotes dos medicamentos e pesquisar possíveis problemas.

O Programa Nacional das Leishmanioses, em seu manual de controle da LT (MS, 2007), recomenda a realização de rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento dos pacientes acima de 50 anos, com co-morbidades como cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doenças de chagas.

A mortes de pacientes acima de 50 anos, como observado neste estudo, só corrobora a medida já mencionada e serve como um indicador da qualidade da assistência prestada aos pacientes com a LT. Portanto, as vigilância epidemiológicas onde esta endemia ocorre devem se atentar a este indicador e tomar medidas preventivas para que essas mortes não aconteçam. Medidas estas que podem ir desde capacitação dos profissionais até estabelecimento de acordos entre serviços de saúde do próprio município ou em cidades circunvizinhas a fim de dar uma assistência mais adequada aos casos.

Destaca-se a importância do bom preenchimento das variáveis relacionadas ao tratamento dos casos notificados ao SINAN, como a dose diária prescrita de antimoniato de meglumina, a inclusão de novas variáveis a ficha individual de investigação como: o tempo de tratamento, o número de esquemas já realizados, efeitos colaterais, co-morbidades e número de lesões. Tudo com o intuito de possibilitar a avaliação da eficácia do medicamento, dos esquemas terapêuticos adotados e da assistência a saúde desses pacientes.

Observou-se um percentual de 27,2% de formas mucosas entre as pessoas que morreram com LT. A maior gravidade da leishmaniose tegumentar relaciona-se a imunidade do hospedeiro e pode levar a deformidades faciais, dificuldades de deglutição e alimentação, desnutrição grave, infecções secundárias, pneumonias e a sepse. Além disso, seu tratamento requer um tempo e doses maiores, mais efeitos colaterais, podendo levar a quadros de arritmias, insuficiência renal, pancreatite e hepatopatias. A associação com a imunodeficiência humana deve ser investigada nos casos mais graves.

A maioria dos pacientes que foram a óbito fizeram uso do antimoniato N-metil-meglumina, destes 26% utilizaram doses acima do preconizado pelo Ministério da Saúde. O percentual de manifestações mucosas da doença foi elevado para aqueles que receberam superdose, o que pode estar refletindo tentativas de resolver o quadro apresentado com doses acima do recomendado levando esses doentes a morte devido a toxicidade da medicação.

O Rio de Janeiro apresentou um percentual de recidivas e de superdosagem muito elevado, apesar do uso de esquemas alternativos com baixa dosagem num centro de referência da cidade do Rio de Janeiro (OLIVEIRA-NETO e MATTOS, 2006a; OLIVEIRA-NETO e MATTOS, 2006b). O esquema alternativo de baixa doses para os casos de leishmaniose cutânea, nos casos em que as altas doses não são recomendadas alcançou 86% de eficácia (OLIVEIRA-NETO e MATTOS, 2006b) e não há como relacionar a esse percentual aumentado de recidivas neste estudo.

Os indicadores de acesso aos serviços mostram um percentual significativo de deslocamento (quase 20%) para os casos que foram a óbito, destacando os estados de São Paulo e Minas Gerais. Assim como acontece com as pessoas com LT que abandonam o tratamento, os doentes que foram a óbito são residentes de municípios com populações pequenas na maioria dos casos.

Guimarães, Amaral e Simões (2006) apresentam a distribuição espacial dos serviços de saúde na Região Sudeste. E os estados com a melhor oferta desses serviços são São Paulo e Rio de Janeiro. A Região Sudeste possui serviços de saúde desde baixa a alta complexidade distribuídos em praticamente toda a Região, exceto o norte do estado de Minas Gerais, onde ocorre escassez até mesmo de assistência de baixa complexidade.

A presença do serviço público de saúde não garante a assistência de qualidade, o que pode gerar insatisfação por parte da população e levar a processos de migração em busca por um tratamento ou recursos de saúde em outros municípios.

5.4. Análise dos fatores associados através da Regressão Logística Múltipla

-Para o abandono do tratamento

O modelo final para os casos com a forma clínica cutânea obtiveram como variáveis/indicadores associados ao abandono do tratamento: **deslocamento, etnia negra e recidiva**. Todas aumentam as chances do paciente abandonar. E para a forma mucosa destacam-se as variáveis/indicadores: **deslocamento** do paciente em busca de tratamento, pacientes que moram em cidades com **grandes populações** e tendo sido identificado uma **interação entre essas duas variáveis**. Esta interação significa uma probabilidade maior de abandono para as pessoas que residem em cidades médias a pequenas (quadros 5 e 6).

O resultado desses modelos realçam o valor dos indicadores de acesso aos serviços para boa adesão ao tratamento da leishmaniose tegumentar. Indiretamente esses indicadores

relacionam-se as baixas condições de vida dessas pessoas como a baixa escolaridade, sub-emprego ou desemprego, baixa renda, falta de acesso a informação, entre outros.

As desigualdades espaciais na oferta de serviços de saúde refletem, sobretudo, as disparidades no nível de desenvolvimento social e econômico entre as localidades. Representa também, as deficiências no planejamento de políticas públicas e prioridades na distribuição de recursos em áreas estratégicas para a população (GUIMARÃES, AMARAL e SIMÕES, 2006).

Pesquisa sobre os serviços de saúde realizada por Silva (2003) aponta que a procura por atendimento médico é progressivamente maior a medida que a renda cresce. Said (1984) e Sabroza (1981) levantam a percepção sobre a doença nas camadas populares, relacionando a capacidade produtiva e ao sustento familiar, levando essas pessoas a minimizar a doença abstendo-se de procurar o serviço de saúde ou mesmo a abandonar a terapia medicamentosa estabelecida.

Pesquisas sobre a não adesão ao tratamento da tuberculose levantam como fator associado tratamentos anteriores. A própria recidiva da doença em si pode levar ao descrédito e insatisfação quanto ao tratamento da doença. A frustração associada a outras questões podem levar ao abandono do tratamento da LT.

No Brasil, as desigualdades entre os rendimentos pessoais estão relacionadas a etnia e ao gênero, sendo os negros os mais afetados. Essa realidade resulta de complexos e interativos mecanismos de discriminação, preconceito, diferenciação, superexploração, cuja compreensão requer a análise de suas raízes e determinações histórico-estruturais (QUADROS, 2004).

Segundo o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (2008), as diferenças raciais, contudo, são muito marcantes: os negros e negras estão menos presentes nas escolas, apresentam médias de anos de estudo inferiores e taxas de analfabetismo bastante superiores. As desigualdades se ampliam quanto maior o nível de ensino. Outro indicador dessa diferenciação é o desemprego, onde as mulheres e os negros apresentam os maiores níveis.

“A discriminação motivada por sexo e por pertencimento a um grupo de cor/etnia encontra-se disseminada em diversos campos da vida social. Se o sistema educacional é o campo no qual são reproduzidos muitos dos estereótipos de gênero existentes em nossa sociedade, no caso da questão racial, ainda se constitui uma esfera marcada por fortíssimas desigualdades no acesso e na permanência dos indivíduos dos diferentes grupos populacionais. Esta é uma característica muito importante na medida em que o acesso à escolaridade é uma das formas por excelência de ascensão social e de potencialização do acesso a muitos bens produzidos pela sociedade. Desta forma, enquanto as desigualdades raciais se perpetuarem no campo

educacional, também está garantida a perpetuação de seus mecanismos de reprodução.” (IPEA, 2008).

Conclui-se que o maior abandono de pessoas negras está relacionado aos problemas histórico-sociais e econômicos que se traduzem em menos acesso a saúde, educação, níveis melhores de renda e de vida.

O comprometimento mucoso, que pode levar de meses a anos para se manifestar, principalmente quando o doente não recebeu tratamento, é sinal de gravidade e necessita de um tempo e dosagem maiores da medicação. O abandono do tratamento por parte dos pacientes pode levar a essa situação e a busca por fatores associados pode orientar as vigilâncias epidemiológicas a traçar um perfil deste paciente e auxiliar nas ações direcionadas para reduzir os casos graves da leishmaniose tegumentar.

Os fatores encontrados para o abandono do tratamento mostram nitidamente a presença das questões sociais, e outras variáveis que não foram incluídas por falta de preenchimento com certeza corroborariam essa conclusão (como exemplo a ocupação dos pacientes).

A saúde como um direito de todos os cidadãos, é reflexo de toda uma construção histórica e social, e para reduzir as desigualdades presentes, planos e políticas a curto e longo prazo devem ser discutidas entre a população e os gestores em todos os níveis.

- Para os óbitos por LT

Os modelos gerados para a compreensão das mortes ocorridas por leishmaniose tegumentar não mostraram-se bons para as duas formas clínicas. As variáveis/indicadores associados aos óbitos dos pacientes com lesões cutâneas foram: **idade acima de 50 anos** (fortemente associada e confundidora), **população pequena** e **sexo** (proteção). Para os doentes com a forma clínica mucosa foi relacionada apenas **a idade acima de 50 anos**, embora não tenha sido significativa, sua *odds ratio* atingiu valor muito elevado.

Trabalhos utilizando baixas doses tem mostrado bons resultados no Rio de Janeiro, porém há a necessidade de pesquisas clínicas que averiguem a eficácia e a dose mais adequada para os casos em que as doses altas não são desejáveis. Deve-se pensar em esquemas alternativos para as pessoas acima de 50 anos, principalmente as que apresentam co-morbidades associadas.

Oliveira-Neto e Mattos (2006a e 2006b) relatam dois casos de cura de pacientes que apresentaram resistência medicamentosa utilizando doses baixas de antimoniato (1 ampola), e uma pesquisa com 40 casos utilizando uma ampola para o tratamento alcançou 86% de

eficácia. Os autores propõe esquemas de baixas doses em casos em que doses mais altas não são toleradas pelos pacientes.

Paula et al. (2003) compararam o esquema tradicional de 20mg/Kg/dia de antimoniato de meglumina com o isotionato de pentamidina apresentando eficácia semelhante entre os dois medicamentos. O isotionato de pentamidina possui a vantagem como a duração do tratamento reduzida e baixa toxicidade cardiológica, podendo ser uma alternativa para pacientes cardiopatas e idosos.

Solomon et al. (2007) comparou a anfotericina B lipossomal com o stibogluconato de sódio e obteve boa resposta da anfotericina, sendo bem tolerada pelos doentes e dependendo do caso deve-se avaliar o custo-benefício de sua utilização.

Outras drogas como o miltefosine oral estão sendo utilizadas na Índia para o tratamento da leishmaniose visceral com bons resultados (SUNDAR et al., 2002) e pesquisas estão sendo realizadas para investigar sua eficácia para a leishmaniose tegumentar no Brasil. Os efeitos colaterais do miltefosine em geral são gastrointestinais e podem ser atenuados quando ingeridos junto as refeições ou utilizando terapias medicamentosas para aliviar os sintomas. Contudo, há relatos de sérios efeitos adversos a medicação, como convulsões, e anemia.

Pesquisas de novos fármacos para doenças negligenciadas como a leishmaniose tegumentar não são atrativas para a indústria farmacêutica, pois as populações atingidas possuem poder econômico reduzido, é uma doença restrita a países tropicais, embora ocorra no sul dos Estados Unidos e em alguns países da Europa, sua magnitude não gera incentivos nesse sentido (PÉCOUL, 2004). Esforços conjuntos entre os países e instituições deve ser realizado para que novas drogas possam ser elaboradas, com menos toxicidade e de fácil manuseio.

5.5. Análise dos fatores associados através das Redes Neurais Artificiais

O processo de construção das redes neurais artificiais é mais demorado que a regressão logística múltipla, contudo a não-linearidade das funções matemáticas envolvidas e a sua maior facilidade interpretativa tornam as redes uma ferramenta muito interessante para a confecção de modelos preditivos.

Para os pacientes que não aderiram ao tratamento da LT permaneceram como variáveis/indicadores relacionadas:

- a) forma cutânea: etnia negra, recidiva, deslocamento e **população grande**.

- b) Forma mucosa: deslocamento, **superdosagem**, tamanho da população e **etnia negra**.

Para os doentes que foram a óbito por LT permaneceram como variáveis/indicadores:

- a) forma cutânea: idade acima de 50 anos, população pequena e sexo.
b) Forma mucosa: idade acima de 50 anos, **superdosagem**, **etnias negra e indígena** e a **escolaridade**.

Relações entre o desfecho e outras variáveis não incluídas pela regressão logística múltipla foram observadas (em negrito), provavelmente em decorrência da flexibilidade das redes neurais, ampliando as possibilidades explicativas do modelo.

Um limitante para a utilização dessa ferramenta estatística é a não parametrização das variáveis/indicadores. Contudo, seu poder preditivo mostrou-se similar ao da regressão logística (quadro 20).

Os resultados das redes neurais levantam a importância da superdosagem nos dois desfechos com a forma clínica mucosa. A superdose por causar maiores efeitos colaterais está aumentando as chances tanto para o abandono do tratamento quanto para morte do paciente. Esse dado ressalva as considerações feitas anteriormente sobre discussões a respeito de esquemas terapêuticos alternativos (dose mais baixas para casos específicos), incentivo a pesquisa de novas drogas e aponta a necessidade de investigação do uso abusivo do antimonio pentavalente nos casos mais graves da doença.

Fatores de ordem socioeconômica estão intimamente ligados as questões étnicas, a baixa escolaridade, municípios com menos recursos de saúde para o bom atendimento dos doentes (tamanhos menores) e dificuldades de acesso. Considerando que a leishmaniose tegumentar é uma doença de curso benigno, ressalta-se a relevância das questões externas à tríade hospedeiro-vetor-parasita como fatores que aumentam as chances para os desfechos desfavoráveis do tratamento desta endemia.

A construção de modelos preditivos tem sua grande importância não só pela possibilidade de condução de ações de prevenção, promoção e assistência direcionadas, otimizando tempo e custos. Também podem ser utilizadas como base teórica para discussões de novos modelos de atenção, esquemas terapêuticos, medidas educacionais, entre outros.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica claro neste estudo que ações multisetoriais em todos os níveis hierárquicos de poder são necessárias para a viabilização de realizações mais concretas na saúde. Políticas gerais para redução das desigualdades sociais surtirão efeito na qualidade de vida da população. É necessário distribuir melhor os recursos da saúde e priorizar as áreas mais pobres, melhorando o acesso dessas comunidades.

Ações educativas, boa condução clínica, acolhimento nos serviços de saúde, capacitação dos profissionais da área, investimentos em infraestrutura, realização de grupos e divulgação de informação à comunidade são ações em níveis mais próximos ao indivíduo e estão ao alcance dos gestores municipais e locais de saúde. A participação comunitária no planejamento e controle dessas ações trará grande benefício as pessoas envolvidas.

Os modelos testados para as pessoas com a leishmaniose tegumentar tanto para o abandono como para as mortes que lhe são atribuídas destacam a importância dos aspectos socioeconômicos nesses desfechos.

Destaca-se a importância do bom preenchimento das variáveis relacionadas ao tratamento dos casos notificados ao SINAN, como a dose diária prescrita de antimoniato de meglumina e a ocupação do paciente, e este estudo propõe a inclusão de novas variáveis a ficha individual de investigação como: o tempo de tratamento, o número de esquemas já realizados, efeitos colaterais, co-morbidades e número de lesões.

As variáveis descartadas pelo mau preenchimento poderiam ser úteis às coordenações de vigilância epidemiológica ao traçar o perfil dos doentes com leishmaniose tegumentar, e assim direcionar ações estratégicas e articuladas com diferentes setores públicos a fim de minimizar os determinantes que favorecem a ocorrência dessa endemia.

Apesar de ter sido excluída do modelo, a superdosagem é um indicador muito importante para a vigilância epidemiológica (VE), visto que está relacionado a efeitos colaterais maiores, a possibilidade de não adesão do paciente ao tratamento e consequentemente pode vir a contribuir para o aparecimento de manifestações mais graves da LT.

Levando em consideração que entre os objetivos do Programa de Vigilância da LT (MS, 2007) estão o monitoramento de formas graves (com destruição de mucosas) e dos eventos adversos aos medicamentos, e devido a grande probabilidade de associação desses dois itens a superdosagem da medicação utilizada na terapêutica da LT, recomendamos a elaboração de um indicador mais robusto pelas Vigilâncias Epidemiológicas para auxiliá-las

no direcionamento de ações de supervisão e controle, educação continuada dos profissionais de saúde e da comunidade envolvida.

A articulação dos serviços de saúde locais e dos Programas de Saúde da Família (PSF) e Agente Comunitários (PACS) pode favorecer o diagnóstico precoce e encaminhamento dos doentes aos serviços para o tratamento evitando a cronificação das lesões, a divulgação de informações à comunidade, acompanhamento da cura clínica e servir de ponte entre a população local e os serviços de saúde.

Os modelos finais da regressão logística e das redes neurais mostraram bom desempenho (percentual de acerto acima de 90%), variando a inclusão de algumas variáveis/indicadores. Indicamos a confecção de um programa (*software*) simples que possa ser utilizado pelas vigilâncias epidemiológicas para prever os pacientes com maiores chances de abandonar o tratamento da LT. Os modelos para os óbitos precisam ser revistos, com a inclusão de novas variáveis, já mencionadas, na ficha de investigação e a melhoria do preenchimento.

REFERÊNCIAS

- 1- BADARÓ, F. *Advances in therapy of leishmaniasis*. Brandão-Filho, S.P. (org.). In: *Research and control of leishmaniasis in Brazil*. Recife: Fundação Oswaldo Cruz/ Centro de Pesquisas Ageu Magalhães, 1993; 269-274.
- 2- BARROSO, E.C; MOTA, R.M.S.; MORAIS, F.M.; CAMPELO, C.L.; BARROSO, J.B.; RODRIGUES, J.L.B. *Fatores associados aos tratamentos inadequados em grupo de portadores de tuberculose multirresistente*. São Paulo: *Jornal de pneumologia*, 2003; 26(6): 350-7.
- 3- BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. *Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle*. São Paulo: *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2004; 7 (3): 328-337.
- 4- BERGEL, S.B.; GOUVEIA, N. *Retornos frequentes como nova estratégia para adesão ao tratamento de tuberculose*. São Paulo: *Rev. Saúde Pública*, 2005; 39(6).
- 5- BIRMAN, J. *A physis da saúde coletiva*. Rio de Janeiro: Physis, 2005. Vol. 15, suplemento. Disponível em: www.scielo.br.php?pid=S0103-73312005000300002&script=sci_arttext. Acessado em: 22 de maio de 2007.
- 6- BRAGA, A.P.; CARVALHO, A.P.L.; LUDEMIR, T.B. *Redes neurais artificiais: teorias e aplicações*. Rio de Janeiro: LTC, 2007.
- 7- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana*. 2º edição atualizada. Brasília: MS, 2007.
- 8- BRASIL. Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação. *Parâmetros para avaliação de completude*. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>. Acessado em: novembro de 2008a.
- 9- BRASIL. Ministério da Saúde, Departamento de informática do SUS (DATASUS). *Informações de saúde (demográficas e socioeconômicas): população residente*. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popbr.def>. Acessado em: novembro de 2008b.
- 10- CECHINEL, M.P. *Análise dos casos de abandono do tratamento de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste no período de 2002 a 2004*. 56 f. Monografia

- (conclusão da graduação) – Faculdade de Enfermagem, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.
- 11- CLARO, L.B.L.; MONNERAT, G.L.; PESSOA, V.L.R. *Redução dos índices de abandono no Programa de Controle da Hanseníase. A experiência de um serviço de saúde no Rio de Janeiro, Brasil*. Rio de Janeiro: Cad. Saúde Pública, 1993; 9(4): 504-507.
 - 12- COSTA, J.M.L.; GARCIA, A.M.; RÊBELO, J.M.M.; GUIMARÃES, K.M.; GUIMARÃES, R.M.; NUNES, P.M.S. *Óbito durante tratamento da leishmaniose tegumentar americana com stibogluconato de sódio bp 88® (Shandong xinhua)*. Brasília: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2003; 36(2): 295-298.
 - 13- COSTA, L.; SOLER, Z.A.S.G.; VENDRAMINI, S.H.F. *Tuberculose: análise das variáveis relacionadas ao abandono de tratamento no município de São José do Rio Preto – SP no ano 2000*. Disponível em: www.famerp.br/publicações/revistahb/vd9-n2/tuberculose.pdf. Acessado em: março de 2007.
 - 14- Da CRUZ, A.M.; PIRMEZ, C. *Leishmaniose tegumentar americana*. In: Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias (org. José Rodrigues Coura). Rio de Janeiro: Guanabara & Koogan, 2005.
 - 15- do VALE, E.C.S., FURTADO, T. *Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia*. Anais Brasileiros de Dermatologia 2005; 80 (4): 421-8.
 - 16- EPI-INFO FOR WINDOWS. *Database and statistics software for public health professionals*. Versão 3.3.2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 9 de fevereiro de 2005. Disponível em: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>. Acessado em: 16 de fevereiro de 2008.
 - 17- GOMES, M.L.S., ALVES, W.A., ELKHOURY, A.N.S.M. *Análise dos óbitos de leishmaniose tegumentar notificados no SINAN, Brasil – 2003*. In: Anais do XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina tropical, 2006; Terezinha, Brasil.
 - 18- GONTIJO, B.; de CARVALHO, M.R.L. *Leishmaniose tegumentar americana*. Revista Brasileira de Medicina tropical 2003; 36 (1): 71-80.
 - 19- GUIMARÃES, C.; AMARAL, P.; SIMÕES, R. Rede urbana da oferta de serviços de saúde: uma análise multivariada macro regional – Brasil, 2002. Caxambu (MG): apresentado no XV Encontro Nacional de estudos populacionais, setembro de 2006.

- 20- HAYKIN, S. *Redes neurais: princípios e prática*. Trad. Paulo Martins Engel. Porto Alegre: Bookman, 2001.
- 21- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Contagem da população 2007*. Disponível em: <
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/default.shtm>>.
Acessado em: 14 de outubro de 2007.
- 22- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Bancos de dados agregados (SIDRA). Disponível em:
<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/emprego/default.asp?t=3&z=t&o=15&u1=26674&u2=26674&u3=26674&u4=26674&u5=26674&u6=26674>. Acessado em: 29 de janeiro de 2008.
- 23- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Área da unidade territorial. Disponível em:
<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/acervo/acervo3.asp?e=c&p=%C1rea&v=615&cd=C&d=Censo+Demogr%Elfico&z=t&o=3>. Acessado em: novembro de 2008.
- 24- INSTITUTO DE PESQUISA ECONOMICA APLICADA, Secretaria Especial de Políticas para Mulheres, Fundo de Desenvolvimento das Nações Unidas para a Mulher. *Retrato das desigualdades de gênero e raça: análise preliminar dos dados*. 3 ed. Brasília, setembro de 2008.
- 25- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. *Tecido nervoso*. In: Histologia básica. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara e Koogan, 1995.
- 26- KAWA, H., SABROZA, P.C. *Espacialização da leishmaniose tegumentar na cidade do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, 2002; v. 18, nº 3, may/jun.
- 27- KLEIBAUM, D.G.; KUPPER, L.L.; MORGENSTERN, H. *Epidemiologic research*. New York (EUA): John Wiley & Sons, 1982.
- 28- KOPKE, L.F.F.; CAFÉ, M.E.M.; NEVES, L.B.; SCHERRER, M.A.R.; PINTO, J.M.; SOUZA, M.S.L.A.; do VALE, E.S.; ANDRADE, A.R.C.; FIGGUEIREDO, J.O.P.; SILVA, R.A.N.P. *Death after the use of pentavalent antimonial in American cutaneous leishmaniasis*. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, 1993; 68(5): 259-261.

- 29- LIMA, E.B.; PORTO, C.; MOTTA, J.O.C.; SAMPAIO, R.N.R. *Tratamento da leishmaniose tegumentar americana*. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, 2007; 82(2): 111-24.
- 30- LIMA, M.V.N.; OLIVEIRA, R.Z.; LIMA, A.P.; CERINO, D.A.; SILVEIRA, T.G.V. *Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante tratamento com antimonial pentavalente*. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, 2007; 82(3): 269-71.
- 31- LIMA, M.B., MELLO, D.A., MORAIS, A.P.P., SILVA, W.C. *Estudo de casos sobre abandono do tratamento da tuberculose: avaliação do atendimento, percepção e conhecimentos sobre a doença na perspectiva dos clientes (Fortaleza, Ceará, Brasil)*. Rio de Janeiro: Cad. Saúde Pública, 2001; 17(4): 877-885.
- 32- LIMA, M.V.N.; OLIVEIRA, R.Z.; LIMA, A.P.; FELIX, M.L.O.; SILVEIRA, T.G.V.; ROSSI, R.M.; TEODORO, U. *Atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar americana: avaliação nos serviços de saúde de municípios do noroeste do estado do Paraná, Brasil*. Rio de Janeiro: Cad. Saúde Pública, 2007; 23(12): 2938-2948.
- 33- LUCCIOLA, G.V.; PASSOS, V.M.A.; PATRUS, O.A. *Mudanças no padrão epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana*. Rio de Janeiro: Anais Brasileiro de Dermatologia, 71 (2): 99-105, 1996.
- 34- MARSDEN, P.D. *Endemic leishmaniasis in Brazil: Future implications*. Rio de Janeiro: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1994. v. 89, p. 425-426, jul/sep.
- 35- MARSDEN, P.D. *Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases*. Brasília: Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1985; 18(3): 187-198.
- 36- MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. *Tegumentary and visceral leishmaniases in Brazil – Emerging anthroponosis and possibilities for their control*. Rio de Janeiro: Caderno de Saúde Pública, 1994; 10 (supl. 2): 359-375.
- 37- MEDRONHO, R.A., PEREZ, M.A. *Testes diagnósticos*. In: Epidemiologia (Editor-chefe: MEDRONHO, R.A.). São Paulo: Ed. Atheneu, 2003.
- 38- MINISTÉRIO DA SAÚDE, FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos*. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Rio de Janeiro, julho de 1998.

- 39- MINISTÉRIO DA SAÚDE, SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO. Dengue: Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/dengue/bases/denguebr.def>. Acessado em: fevereiro de 2009.
- 40- MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL E COMBATE À FOME, Secretaria de Assistência Social. Análise Situacional. In: Política nacional de assistência social. Brasília, novembro de 2004.
- 41- MIRANDA, E.S. *Avaliação da segurança da administração do antimoniato de meglumina durante a gravidez*. Dissertação de mestrado em Ciências na área de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 2003.
- 42- NATAL, S.; VALENTE, J.; GERHARDT, G.; PENNA, M.L. *Modelo de predição para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar*. Rio de Janeiro: Boletim de Pneumologia Sanitária, 1999; vol. 7 n. 1, jan-jun.
- 43- OLIVEIRA, M.C., AMORIM, R.F.B., FREITAS, R.A., COSTA, A.L.L. *Óbito em caso de leishmaniose cutâneomucosa após o uso de antimonial pentavalente*. Brasília: Rev. Sociedade Brasileira de medicina tropical, 2005; 38(3): 258-260.
- 44- OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.S. *Successful therapeutic response of resistant cases of mucocutaneous leishmaniasis to a very low dose of antimony*. Brasília: Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 39(4): 376-378, 2006a.
- 45- OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.S. *An alternative antimonial schedule to be used in cutaneous leishmaniasis when high doses of antimony are undesirable*. Brasília: Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 39(4): 323-336, 2006b.
- 46- PAGANO, M., GAUVREAU, K. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.
- 47- PAIXÃO, L.M.M., GONTIJO, E.D. *Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG*. São Paulo: Rev. Saúde Pública, 2007; 41(2): 205-13.
- 48- PAULA, C.D.R. de; SAMPAIO, J.H.D., CARDOSO, D.R., SAMPAIO, R.N.R. *Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/Kg/dia durante 20 dias*

- para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana*. Brasília: Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2003; 36(3): 365-371.
- 49- PASSOS, V.M.A.; BARRETO, S.M.; ROMANHA, A.J.; KRETTLI, A.U.; VOLPINI, A.C.; GONTIJO, C.M.F.; FALCÃO, A.L.; LIMA-COSTA, M.F.F. *Leishmaniose tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos (1989-1995)*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2001; 34(1): 5-12.
- 50- PÉCOUL, B. *News drugs for neglected diseases: from pipeline to patients*. São Francisco (EUA): Public Library of Science, 1(1), 2004. Disponível em: <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0010006&ct=1>. Acessado em: fevereiro, 2009.
- 51- PENNA, M.L. *Rede neural artificial para detecção de sobremortalidade atribuível à cólera no Ceará*. São Paulo: Rev. Saúde Pública, 2004; vol. 38, nº 4, junho.
- 52- PESSOA, S.M.; MARTINS, A.V. *Leishmanioses tegumentares*. In: Parasitologia médica. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- 53- QUADROS, W. *Gênero e raça na desigualdade social brasileira recente*. São Paulo: Estudos Avançados (USP), 18(50), 2004.
- 54- RATH, S.; TRIVELIN, L.A.; IMBRUNITO, T.R.; TOMAZELA, D.M.; JESÚS, M.N.; MARZAL, P.C. *Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte*. São Paulo (Campinas): Química Nova, vol. 26 (4): 550-555, 2003.
- 55- REY, L. *Leishmanioses cutâneas e mucocutâneas do novo mundo*. In: Bases da parasitologia médica. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1992.
- 56- RODRIGUES, A.M.; HUEB, M.; SANTOS, T.A.R.R.; FONTES, C.J.F. *Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina*. Brasília: Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2004; 39 (2): 139-145.
- 57- ROSAS FILHO, M.; BOULLLOS, M. *Doenças Tropicais*. Disponível em: <<http://www.lincx.com.br/>>. Acessado em: novembro de 2005.
- 58- SABROZA, P.C. *O domicílio como fator de risco na leishmaniose tegumentar americana: estudo epidemiológico em jacarepaguá, município do Rio de Janeiro*.

- Dissertação de mestrado apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz: Rio de Janeiro, 1981.
- 59- SABROZA, P.C.; KAWA, H.; CAMPOS, W.S.Q. *Doenças transmissíveis: ainda um desafio*. In: Os muitos Brasis: saúde e população na década de 80. São Paulo-Rio de Janeiro: Ed. Hucitec – Abrasco, 1995.
- 60- SABROZA, P.C. *Concepções sobre saúde doença*. Texto disponibilizado para o curso de aperfeiçoamento de gestão em saúde. Educação a distância/ Escola Nacional de Saúde Pública. Disponível em: <http://www.abrasco.org.br/UserFiles/File/13%20CNS/SABROZA%20P%20ConcepcoesSaudeDoenca.pdf>. Acessado em: 27 de fevereiro de 2008.
- 61- SAID, R.V.A. *A percepção popular da leishmaniose tegumentar americana*. Tese de mestrado apresentada para o curso de pós-graduação em Saúde Pública da ENSP. Rio de Janeiro, ENSP-FIOCRUZ, 1984.
- 62- SAMESHIMA, K.; TAKAHASHI, D.Y. *Redes neurais artificiais*. In: Massad E, Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS. Métodos quantitativos em medicina. São Paulo: Ed. Manole, 2004.
- 63- SAMPAIO, R.N.R.; MARSDEN, P.D.; FURTADO, T.; SAMPAIO, J.H. *Avaliação do tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa com três esquemas diferentes de antimoniais pentavalentes*. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, 1989; 64(3): 189-192.
- 64- SANTOS, A.M.; SEIXAS, J.M.; PEREIRA, B.B.; MEDRONHO, R.A. *Usando redes neurais artificiais e regressão logística na predição da hepatite A*. São Paulo: Rev. Brasileira de Epidemiologia, 2005; v.8, n.2.
- 65- SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/ FIOTEC. *Desenvolvimento de Processos de Vigilância e Monitoramento de Endemias*. Convênio 005/2005, de 01/03/2005, firmado entre a SVS e a FIOTEC, com interveniência técnica da ENSP/FIOCRUZ.
- 66- SEGURA I, GARCÍA-BOLAO I. *Meglumine antimoniate, amiodarone and torsades de pointes: a case report*. Ireland: Resuscitation, 1999; 42(1): 65-8.
- 67- SOLOMON, M.; BAUM, S.; BARZILAI, A.; SCOPE, A.; TRAU, H.; SCHWARTZ, E. *Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous*

- infection due to leishmania braziliensis*. Worcester (EUA): Journal of the American Academy of dermatology, 2007; vol. 56, issue 4, april, p. 612-616.
- 68- SUNDAR, S.; ENGEL, J.; SINDERMAN, H.; FISHER, C.; JUNGE, K.; BRYCESON, A.; BERMAN, J. *Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis*. Massachusetts (EUA): The New England Journal of Medicine, 347 (22): 1739-1746, 2002.
- 69- VELOZO, D., et al. *Leishmaniose mucosa fatal em criança*. Rio de Janeiro: Anais Brasileiros de Dermatologia, 2006; 81(3): 255-9.
- 70- WEKA. *Waikato Environment for Knowledge Analysis*. Versão 3.4.12. Projetado na Wakato University desde 1993 e licenciado pela GNU (General Public License), Copyright © 2007 Free Software Foundation, Inc. Disponível em: <http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>. Acessado em: maio de 2008.
- 71- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Informação sobre a doença*. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm>>. Acessado em: 2 de setembro de 2007.

ANEXOS

ANEXO A - Ficha do SINAN para notificação dos casos de leishmaniose tegumentar.

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº _____

FICHA DE INVESTIGAÇÃO **LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA**

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual		2 Data da Notificação																
	3 Município de Notificação		Código (IBGE)																
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código																
	5 Agravado LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA		Código (CID10) B 5 5 - 2	6 Data do Diagnóstico															
Dados do Caso	7 Nome do Paciente		8 Data de Nascimento																
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1 - Branca 2 - Preta 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Indígena 9 - Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1 - Nenhuma 2 - De 1 a 3 3 - De 4 a 7 4 - De 8 a 11 5 - De 12 e mais 6 - Não se aplica 9 - Ignorado															
	13 Número do Cartão SUS		14 Nome da mãe																
	15 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	16 Número															
Dados de Residência	17 Complemento (apto., casa, ...)		18 Ponto de Referência																
	19 UF		20 Município de Residência																
	Código (IBGE)		Distrito																
	21 Bairro		Código (IBGE)	22 CEP															
	23 (DDD) Telefone		24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)															
Código																			
Dados Complementares do Caso																			
Antecedentes Epidemiológicos	26 Data da Investigação		27 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica																
	28 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de seis meses anterior ao início dos sinais e sintomas)																		
	Data	Local/Município	UF	País															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>																			
Dados Clínicos	29 Presença de Lesão 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		30 Em Caso de Presença de Lesão Mucosa, Há Presença de Cicatrizes Cutâneas 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado																
	<input type="checkbox"/> Cutânea <input type="checkbox"/> Cutânea Difusa <input type="checkbox"/> Mucosa																		
Dados Labor.	31 Parasitológico Direto 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado		32 IRM 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado 9 - Ignorado																
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																
Clas. Caso	34 Tipo de Entrada 1 - Caso Novo 2 - Recidiva 9 - Ignorado		35 Forma Clínica 1 - Cutânea 2 - Mucosa																
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																
Tatamento	36 Data do Início do Tratamento		37 Droga Inicial Administrada 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outras 5 - Não Utilizada																
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>																
	38 Peso Kg	39 Dose Prescrita em mg/kg/dia Sb ⁵ 1 - < 10 2 - >= 10 < 15 3 - 15 4 - > 15 < 20 5 - 20 6 - > 20		40 Nº Total de Ampolas Prescritas Ampolas															
41 Outra Droga Utilizada, na Falência do Tratamento Inicial 1 - Antimonial Pentavalente 2 - Anfotericina b 3 - Pentamidina 4 - Outros 5 - Não Se Aplica		<input type="checkbox"/>																	

Dados Entomológicos	42 Local Investigado <input type="checkbox"/> 1-Rural 2-Urbano 3-Periurbano 4- Não se aplica 5- Não Pesquisado 9- Ignorado	43 Existência no Local da investigação : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Matas <input type="checkbox"/> Canavial <input type="checkbox"/> Bananal <input type="checkbox"/> Lixo Orgânico <input type="checkbox"/> Outros 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 4 - Não Pesquisado 9 - Ignorado
	44 Proximidade do local de investigação <input type="checkbox"/> _____ Metros	45 Presença de Flebotomíneo <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 4 - Não Pesquisado 9 - Ignorado
	46 Se Afirmativo <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Intradomicílio <input type="checkbox"/> Peridomicílio <input type="checkbox"/> Extradomicílio 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	47 Existência de Animais no Peridomicílio <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Cão <input type="checkbox"/> Equino <input type="checkbox"/> Outros 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 4 - Não Pesquisado 9 - Ignorado
	48 Existência de Animais com Lesão Aparente de Leishmaniose <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 4 - Não Pesquisado 9 - Ignorado	49 Espécies Capturadas de Flebotomíneos _____ Obs: _____
	50 Possibilidade de Transmissão no Local Pesquisado <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	51 Indicação de Inseticida <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 3 - Não se Aplica 4 - Não Pesquisado 9 - Ignorado
Conclusão	52 Criterio de Confirmação <input type="checkbox"/> 1 - Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico	53 O Caso é Autóctone da UF ? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado 9 - Ignorado
	54 Autóctone do Município de Residência <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado 9 - Ignorado	55 Importado <input type="checkbox"/> 1 - Outros Países 2 - Outra UF 3 - Outro Município
	Local Provável de Fonte de Infecção	
	56 UF <input type="checkbox"/> 57 País <input type="checkbox"/>	58 Município <input type="checkbox"/>
	59 Bairro <input type="checkbox"/>	60 Distrito <input type="checkbox"/>
61 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
62 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1 - Alta por Cura 2 - Abandono 3 - Óbito 4 - Transferência 9 - Ignorado		
63 Data do Óbito _____		
64 Data do Encerramento _____		

Observações:

Investigador	65 Município/Unidade de Saúde _____	66 Código da Unid. de Saúde _____
	67 Nome _____	68 Função _____

ANEXO B – Esquema terapêutico preconizado para as diferentes formas clínicas da LT segundo a Organização Mundial de Saúde e o Ministério da Saúde.

Forma clínica	Dose	Tempo de duração mínimo
Leishmaniose cutânea	10-20 mg/Sb⁺⁵/Kg/dia (recomenda-se 15 mg/Sb⁺⁵/Kg/dia)	20 dias
Leishmaniose Difusa	20 mg/Sb⁺⁵/Kg/dia	20 dias
Leishmaniose mucosa	20 mg/Sb⁺⁵/Kg/dia	30 dias

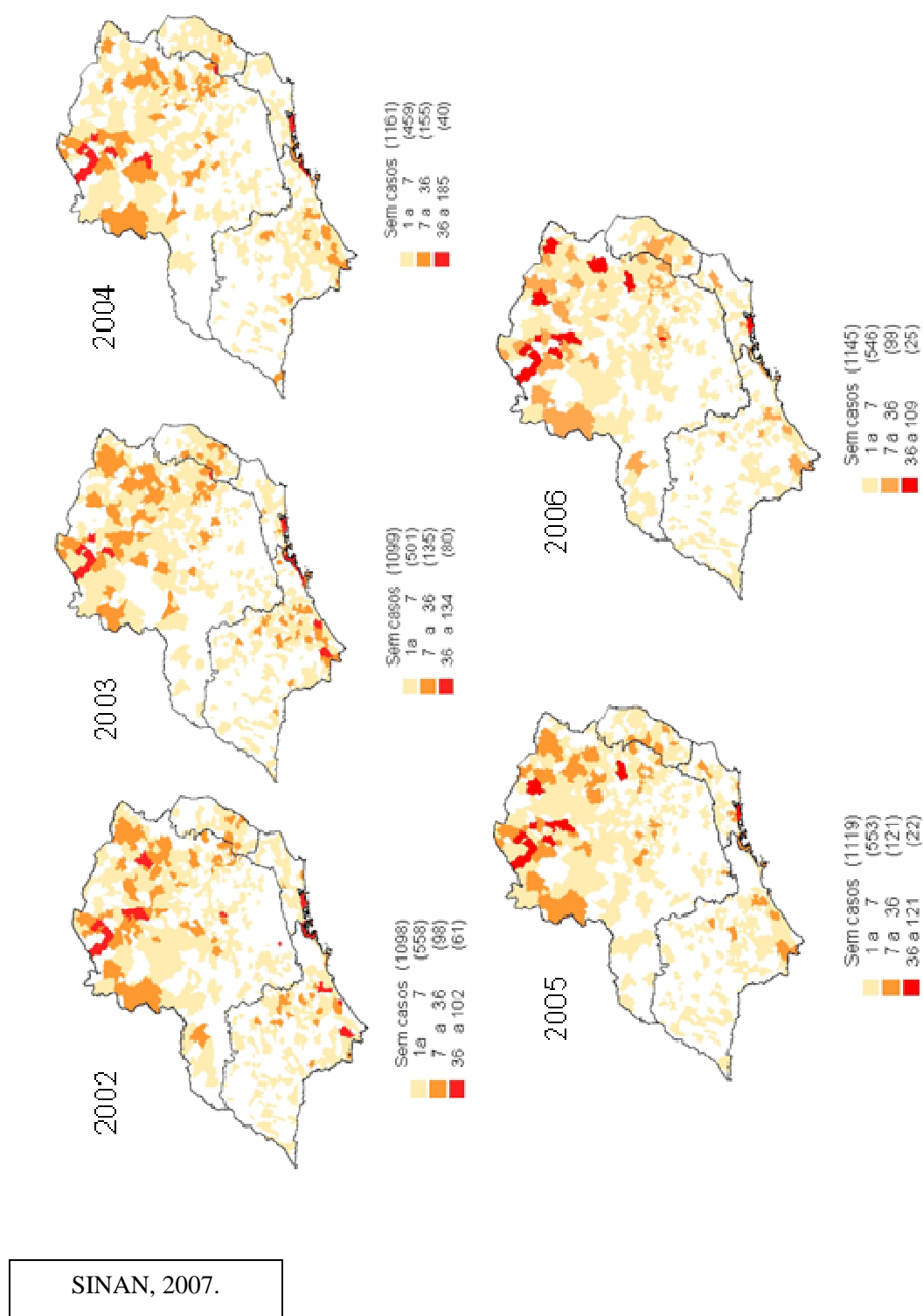
Fonte: MS/SVS, 2007.

Quadro 47: População de residência e área das unidades federadas e do Brasil.

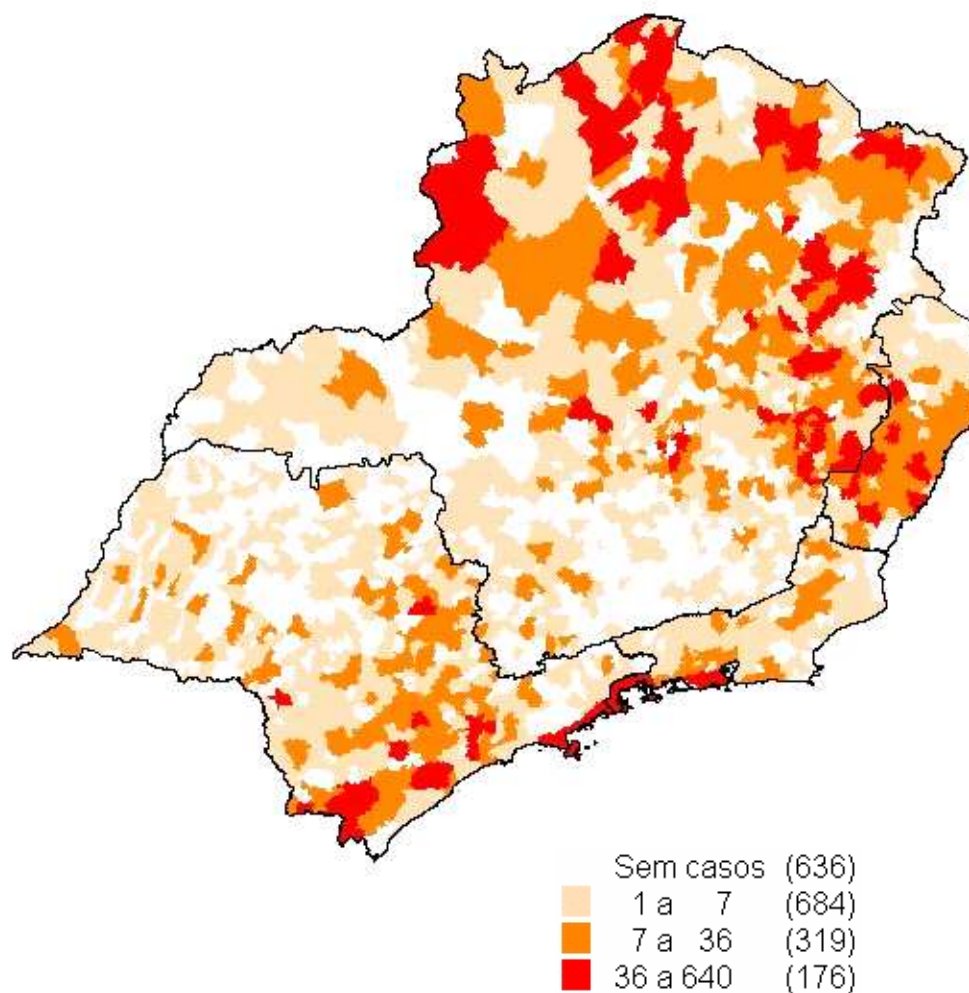
População	2002	2003	2004	2005	2006
<i>Brasil</i>	174.632.960	176.871.437	181.581.024	184.184.264	186.770.562
<i>Região Sudeste</i>	74447456	75391969	77374720	78472017	79561095
<i>Espírito Santo</i>	3201722	3250219	3352024	3408365	3464285
<i>Rio de Janeiro</i>	14724475	14879118	15203750	15383407	15561720
<i>Minas Gerais</i>	18343517	18553312	18993720	19237450	19479356
<i>São Paulo</i>	38177742	38709320	39825226	40442795	41055734
Área (km²)	2000				
<i>Espírito Santo</i>	46.047				
<i>Rio de Janeiro</i>	43.797				
<i>Minas Gerais</i>	586.552				
<i>São Paulo</i>	248.177				
<i>Área Brasil 2002</i>	8.502.117				

Fontes: População – site datasus e área – IBGE, 2008.

Mapa 2: Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste no ano de 2002 a 2006.

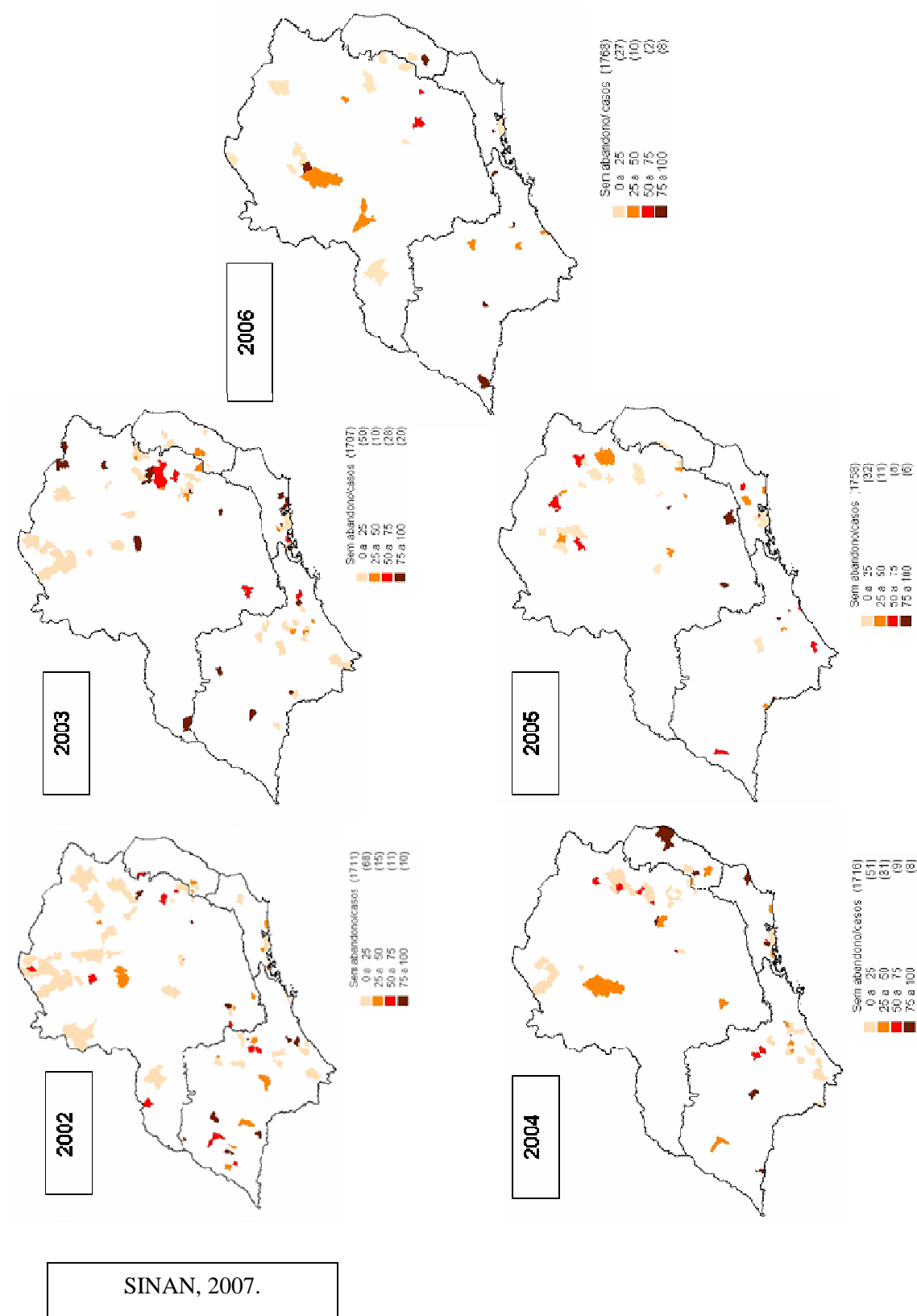


Mapa 3: Distribuição dos casos de leishmaniose tegumentar na Região Sudeste por município e para o período agregado (2002-2006).

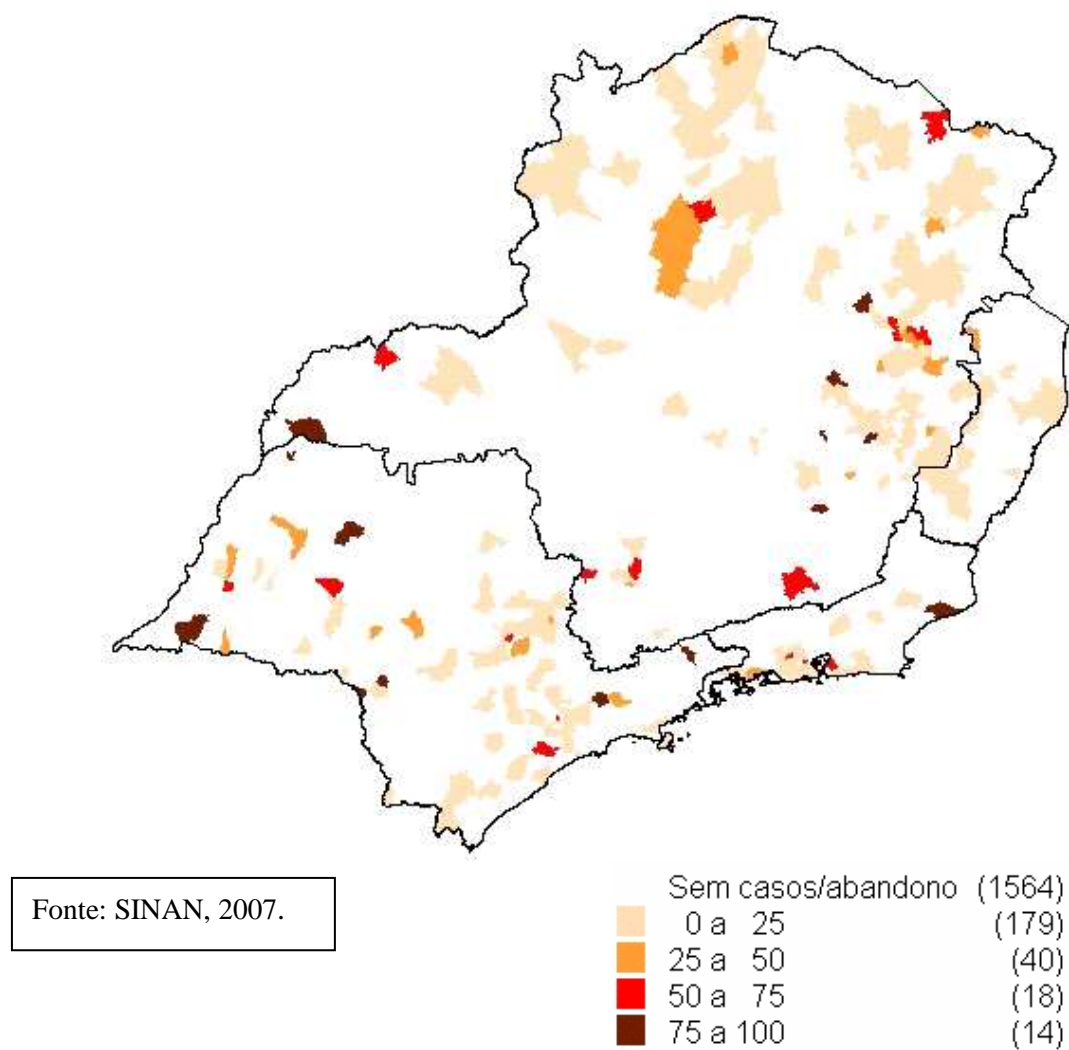


SINAN, 2007.

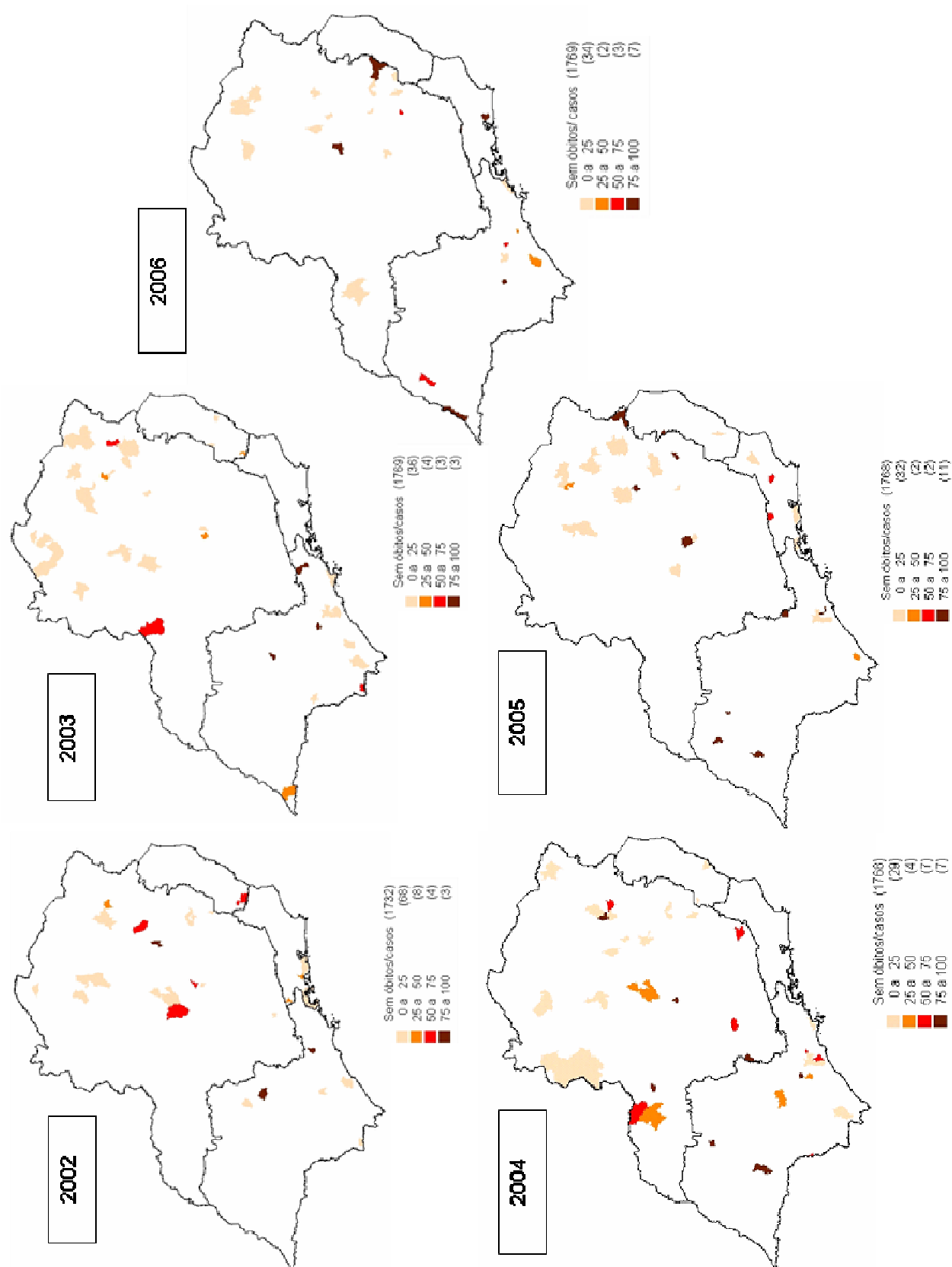
Mapa 4: Percentual de casos que abandonaram o tratamento da LT por município, Região Sudeste, 2002 a 2006.



Mapa 5: Percentual de casos que abandonaram o tratamento da LT por município, Região Sudeste, nos anos de 2002 a 2006 agregados.

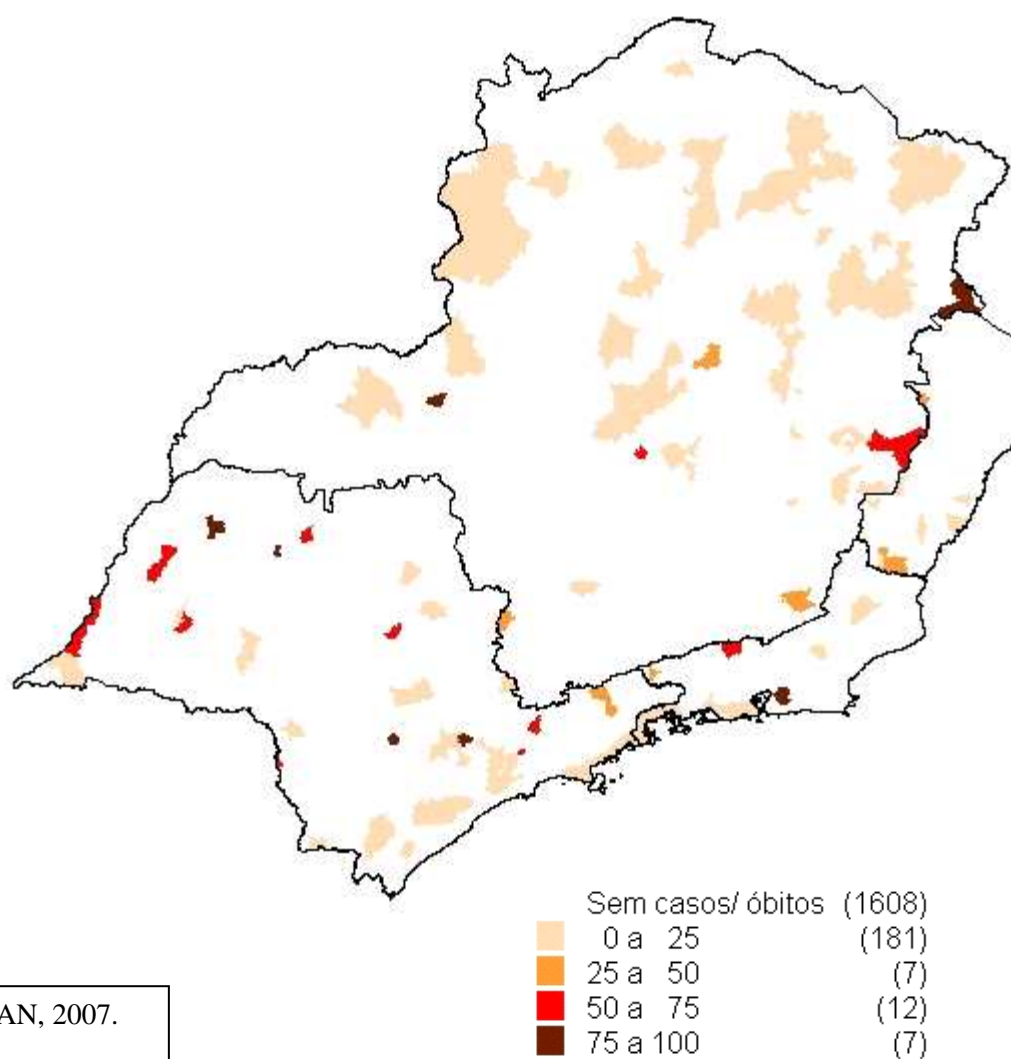


Mapa 6: Letalidade para a LT por município, Região Sudeste, 2002 a 2006.



Fonte: SINAN, 2007.

Mapa 7: Letalidade para a LT por município, Região Sudeste, nos anos de 2002 a 2006 agregados.



Fonte: SINAN, 2007.

ANEXO C: Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2002.

UF	COD	municípios	cura	abandono	obito	casos	Perecentual abandono	letalidade
MG	313507	Jampruca	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	314720	Paraguaçu	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	317050	Urucânia	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	350010	Adamantina	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	350400	Assis	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	351300	Cotia	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	352570	José Bonifácio	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	352620	Juquitiba	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	353590	Paranapuã	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	355730	Estiva Gerbi	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	310840	Botelhos	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	311180	Canápolis	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	312960	Ibiaí	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	314225	Miravânia	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	316805	Taparuba	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	316840	Tarumirim	1	1	0	2	50,0	0,0
ES	320016	Água Doce do Norte	1	1	0	2	50,0	0,0
SP	350280	Araçatuba	2	2	0	4	50,0	0,0
SP	350330	Araras	1	1	0	2	50,0	0,0
SP	351512	Emilianópolis	1	1	0	2	50,0	0,0
SP	352690	Limeira	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	311470	Carvalhópolis	2	1	0	3	33,3	0,0
MG	312980	Ibirité	2	1	0	3	33,3	0,0
MG	313810	Lassance	2	1	0	3	33,3	0,0
MG	313835	Leme do Prado	2	1	0	3	33,3	0,0
ES	320170	Conceição do Castelo	4	2	0	6	33,3	0,0
ES	320265	Irupi	2	1	0	3	33,3	0,0
SP	351440	Dracena	2	1	0	3	33,3	0,0

ANEXO D: Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2003.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	letalidade
MG	310100	Aguas Vermelhas	0	2	0	2	100,0	0,0
MG	310480	Augusto de Lima	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	312000	Córrego Novo	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	312245	Divisópolis	0	2	0	2	100,0	0,0
MG	312690	Frei Inocêncio	0	2	0	2	100,0	0,0
MG	313440	Iturama	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	313507	Jampruca	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	314010	Marilac	0	3	0	3	100,0	0,0
MG	314630	Padre Paraíso	0	3	0	3	100,0	0,0
MG	315310	Presidente Bernardes	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	316300	São José da Safira	0	2	0	2	100,0	0,0
RJ	330270	Maricá	0	1	0	1	100,0	0,0
RJ	330414	Queimados	0	1	0	1	100,0	0,0
RJ	330430	Rio Bonito	0	1	0	1	100,0	0,0
RJ	330490	São Gonçalo	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	351200	Colina	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	351700	Getulina	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	352860	Manduri	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	354680	Santa Isabel	0	1	0	1	100,0	0,0
RJ	330260	Mangaratiba	1	2	0	3	66,7	0,0
MG	312770	Governador Valadares	13	18	0	31	58,1	0,0
MG	310180	Alpercata	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	312730	Galiléia	2	2	0	4	50,0	0,0
MG	313900	Machado	2	2	0	4	50,0	0,0
MG	314720	Paraguaçu	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	316840	Tarumirim	1	1	0	2	50,0	0,0
SP	352440	Jacareí	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	316160	São Geraldo da Piedade	3	2	0	5	40,0	0,0
MG	313770	Lajinha	34	20	0	54	37,0	0,0

ANEXO E: Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2004.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	Letalidade
MG	312310	Dores de Guanhães	0	1	0	1	100,0	0
ES	320170	Conceição do Castelo	0	1	0	1	100,0	0
ES	320320	Linhares	0	1	0	1	100,0	0
RJ	330415	Quissamã	0	1	0	1	100,0	0
RJ	330555	Seropédica	0	1	0	1	100,0	0
SP	351060	Carapicuíba	0	1	0	1	100,0	0
SP	353220	Narandiba	0	1	0	1	100,0	0
SP	353670	Pederneiras	0	1	0	1	100,0	0
MG	314630	Padre Paraíso	2	3	0	5	60,0	0
MG	312690	Frei Inocência	1	1	0	2	50,0	0
MG	315240	Poté	0	1	1	2	50,0	50
MG	316160	São Geraldo da Piedade	1	1	0	2	50,0	0
MG	317120	Vespasiano	1	1	0	2	50,0	0
RJ	330414	Queimados	1	1	0	2	50,0	0
SP	352690	Limeira	1	1	0	2	50,0	0
SP	354390	Rio Claro	1	1	0	2	50,0	0
SP	354670	Santa Gertrudes	1	1	0	2	50,0	0
MG	310940	Buritzeiro	9	7	0	16	44,0	0
MG	311160	Campos Gerais	3	2	0	5	40,0	0
SP	351880	Guarulhos	2	1	0	3	33,0	0
SP	355700	Votorantim	2	1	0	3	33,0	0
RJ	330260	Mangaratiba	5	2	0	7	29,0	0
MG	312590	Ferros	3	1	0	4	25,0	0
ES	320120	Cachoeiro de Itapemirim	3	1	0	4	25,0	0
ES	320245	Ibatiba	3	1	0	4	25,0	0
RJ	330550	Saquarema	3	1	0	4	25,0	0
SP	350280	Araçatuba	3	1	0	4	25,0	0
SP	355060	São Roque	2	1	1	4	25,0	25
SP	350950	Campinas	4	1	0	5	20,0	0

ANEXO F: Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2005.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	Letalidade
MG	310600	Bela Vista de Minas	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	313670	Juiz de Fora	0	2	0	2	100,0	0,0
MG	314720	Paraguaçu	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	350920	Cajamar	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	351380	Diadema	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	355460	Timburi	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	315450	Riacho dos Machados	1	2	0	3	67,0	0,0
MG	315217	Ponto dos Volantes	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	316225	São João da Lagoa	1	1	0	2	50,0	0,0
RJ	330045	Belford Roxo	1	1	0	2	50,0	0,0
RJ	330050	Bom Jardim	0	1	1	2	50,0	50,0
SP	352600	Junqueirópolis	1	1	0	2	50,0	0,0
SP	354100	Praia Grande	1	1	0	2	50,0	0,0
SP	354260	Registro	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	312352	Durandé	2	1	0	3	33,0	0,0
MG	314625	Padre Carvalho	1	1	1	3	33,0	33,0
MG	314710	Pará de Minas	2	1	0	3	33,0	0,0
MG	316360	São José do Mantimento	2	1	0	3	33,0	0,0
MG	316860	Teófilo Otoni	5	3	1	9	33,0	11,0
RJ	330580	Teresópolis	2	1	0	3	33,0	0,0
RJ	330550	Saquarema	5	2	0	7	29,0	0,0
MG	314200	Mirabela	3	1	0	4	25,0	0,0
MG	317050	Urucânia	3	1	0	4	25,0	0,0
SP	352840	Mairinque	3	1	0	4	25,0	0,0
SP	353470	Ourinhos	3	1	0	4	25,0	0,0
RJ	330350	Nova Iguaçu	7	2	0	9	22,0	0,0
MG	316870	Timóteo	5	1	0	6	17,0	0,0
RJ	330455	Rio de Janeiro	102	18	1	121	15,0	1,0

ANEXO G: Lista dos municípios com os maiores percentuais de abandono do tratamento da LT, Região Sudeste, 2006.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	Letalidade
MG	312960	Ibiaí	0	1	0	1	100,0	0,0
ES	320140	Castelo	0	1	0	1	100,0	0,0
RJ	330227	Japeri	0	1	0	1	100,0	0,0
RJ	330510	São João de Meriti	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	350860	Cachoeira Paulista	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	351450	Duartina	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	351640	Franco da Rocha	0	1	0	1	100,0	0,0
SP	353020	Mirante do Paranapanema	0	1	0	1	100,0	0,0
MG	314000	Mariana	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	315790	Santa Margarida	1	1	0	2	50,0	0,0
MG	310940	Buritzeiro	2	1	0	3	33,0	0,0
SP	353760	Peruíbe	2	1	0	3	33,0	0,0
SP	355220	Sorocaba	2	1	0	3	33,0	0,0
SP	355650	Várzea Paulista	2	1	0	3	33,0	0,0
SP	353930	Pirassununga	8	3	0	11	27,0	0,0
MG	314800	Patos de Minas	3	1	0	4	25,0	0,0
MG	316450	São Sebastião do Maranhão	3	1	0	4	25,0	0,0
MG	314270	Montalvânia	7	2	0	9	22,0	0,0
MG	311880	Coração de Jesus	6	1	0	7	14,0	0,0
MG	314400	Mutum	6	1	0	7	14,0	0,0
MG	317020	Uberlândia	6	1	1	8	13,0	13,0
MG	317000	Ubaí	10	1	0	11	9,0	0,0
MG	315430	Resplendor	12	1	0	13	8,0	0,0
MG	315700	Salinas	10	1	1	12	8,0	8,0
ES	320010	Afonso Cláudio	14	1	0	15	7,0	0,0
MG	312770	Governador Valadares	102	7	0	109	6,0	0,0
RJ	330455	Rio de Janeiro	36	2	0	38	5,0	0,0
MG	316800	Taiobeiras	22	1	0	23	4,0	0,0

ANEXO H: Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2002.

UF	COD	municípios	cura	abandono	obito	casos	Perecentual abandono	letalidade
MG	316280	São João Evangelista	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	352020	Igaratá	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	354750	Santa Rita do Passa Quatro	0	0	1	1	0,0	100,0
ES	320340	Mimoso do Sul	1	0	2	3	0,0	66,7
MG	310060	Água Boa	1	0	1	2	0,0	50,0
MG	314930	Pedro Leopoldo	1	0	1	2	0,0	50,0
MG	315200	Pompéu	1	0	1	2	0,0	50,0
MG	314630	Padre Paraíso	2	0	1	3	0,0	33,3
RJ	330200	Itaguaí	2	0	1	3	0,0	33,3
RJ	330225	Itatiaia	2	0	1	3	0,0	33,3
MG	312090	Curvelo	8	0	2	10	0,0	20,0
MG	313090	Inhapim	4	0	1	5	0,0	20,0
MG	311860	Contagem	8	1	1	10	10,0	10,0
MG	313055	Imbé de Minas	9	1	1	11	9,1	9,1
MG	312352	Durandé	10	0	1	11	0,0	9,1
SP	354340	Ribeirão Preto	12	1	1	14	7,1	7,1
MG	316245	São João das Missões	18	0	1	19	0,0	5,3
MG	316780	Soledade de Minas	36	0	2	38	0,0	5,3
SP	354280	Ribeira	18	0	1	19	0,0	5,3
MG	314330	Montes Claros	35	3	2	40	7,5	5,0
SP	355220	Sorocaba	19	1	1	21	4,8	4,8
MG	313545	Jenipapo de Minas	68	2	3	73	2,7	4,1
SP	353720	Pedro de Toledo	28	0	1	29	0,0	3,4
MG	310860	Brasília de Minas	29	0	1	30	0,0	3,3
MG	310340	Araçuaí	34	1	1	36	2,8	2,8
RJ	330010	Angra dos Reis	36	2	1	39	5,1	2,6
RJ	330455	Rio de Janeiro	52	4	1	57	7,0	1,8
SP	352330	Itariri	57	1	1	59	1,7	1,7
RJ	330380	Parati	61	0	1	62	0,0	1,6

ANEXO I: Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2003.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	letalidade
SP	350840	Cabreúva	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	351840	Guaratinguetá	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	351930	Ibaté	0	0	1	1	0,0	100,0
MG	311930	Coromandel	1	0	1	2	0,0	50,0
MG	314535	Novo Oriente de Minas	1	0	1	2	0,0	50,0
SP	354280	Ribeira	1	0	1	2	0,0	50,0
ES	320050	Apiacá	2	0	1	3	0,0	33,3
MG	310670	Betim	3	0	1	4	0,0	25,0
MG	312650	Francisco Badaró	3	0	1	4	0,0	25,0
SP	355430	Teodoro Sampaio	3	0	1	4	0,0	25,0
MG	315700	Salinas	4	0	1	5	0,0	20,0
SP	355030	São Paulo	15	0	3	18	0,0	16,7
MG	312780	Grão Mogol	6	0	1	7	0,0	14,3
MG	314870	Pedra Azul	6	0	1	7	0,0	14,3
MG	315445	Riachinho	6	0	1	7	0,0	14,3
MG	316935	Três Marias	6	0	1	7	0,0	14,3
MG	313580	Jequitinhonha	8	0	1	9	0,0	11,1
SP	352610	Juquiá	8	0	1	9	0,0	11,1
SP	354870	São Bernardo do Campo	9	0	1	10	0,0	10,0
SP	355070	São Sebastião	9	0	1	10	0,0	10,0
MG	316245	São João das Missões	19	1	2	22	4,5	9,1
MG	316860	Teófilo Otoni	10	0	1	11	0,0	9,1
MG	313545	Jenipapo de Minas	10	1	1	12	8,3	8,3
MG	317080	Várzea da Palma	14	0	1	15	0,0	6,7
SP	353880	Piraju	28	1	2	31	3,2	6,5
MG	311680	Coluna	31	0	2	33	0,0	6,1
MG	313700	Ladainha	17	0	1	18	0,0	5,6
SP	351050	Caraguatatuba	34	0	2	36	0,0	5,6

ANEXO J: Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2004.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	Letalidade
MG	313160	Iraí de Minas	0	0	1	1	0	100
MG	314580	Onça de Pitangui	0	0	1	1	0	100
MG	315180	Poços de Caldas	0	0	1	1	0	100
MG	316555	Setubinha	0	0	1	1	0	100
SP	350840	Cabreúva	0	0	1	1	0	100
SP	351750	Guapiaçu	0	0	1	1	0	100
SP	352900	Marília	0	0	1	1	0	100
MG	315240	Poté	0	1	1	2	50	50
MG	310350	Araguari	1	0	1	2	0	50
MG	313840	Leopoldina	1	0	1	2	0	50
MG	316940	Três Pontas	1	0	1	2	0	50
SP	350500	Barão de Antonina	1	0	1	2	0	50
SP	352310	Itaquaquecetuba	1	0	1	2	0	50
SP	354870	São Bernardo do Campo	1	0	1	2	0	50
MG	317020	Uberlândia	2	0	1	3	0	33
SP	355060	São Roque	2	1	1	4	25	25
MG	312090	Curvelo	3	0	1	4	0	25
SP	353870	Piracicaba	3	0	1	4	0	25
ES	320265	Irupi	4	0	1	5	0	20
SP	352940	Mauá	4	0	1	5	0	20
MG	311680	Coluna	16	0	3	19	0	16
MG	312800	Guanhães	6	0	1	7	0	14
ES	320240	Guarapari	6	0	1	7	0	14
MG	314530	Novo Cruzeiro	7	0	1	8	0	13
MG	316590	Senador Modestino Gonçalves	7	0	1	8	0	13
MG	313920	Malacacheta	10	0	1	11	0	9
MG	314700	Paracatu	10	0	1	11	0	9
MG	316110	São Francisco	10	0	1	11	0	9

ANEXO K: Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2005.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	Letalidade
MG	310220	Alvarenga	0	0	1	1	0,0	100,0
MG	312410	Esmeraldas	0	0	1	1	0,0	100,0
MG	314430	Nanuque	0	0	1	1	0,0	100,0
MG	316350	São José do Jacuri	0	0	1	1	0,0	100,0
ES	320035	Alto Rio Novo	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	351690	General Salgado	0	0	2	2	0,0	100,0
SP	352450	Jaci	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	353460	Oswaldo Cruz	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	353600	Parapuã	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	354780	Santo André	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	355210	Socorro	0	0	1	1	0,0	100,0
RJ	330050	Bom Jardim	0	1	1	2	50,0	50,0
RJ	330450	Rio das Flores	1	0	1	2	0,0	50,0
MG	314625	Padre Carvalho	1	1	1	3	33,0	33,0
SP	353620	Pariquera-Açu	3	0	1	4	0,0	25,0
MG	313250	Itamarandiba	10	0	3	13	0,0	23,0
MG	312707	Fruta de Leite	4	0	1	5	0,0	20,0
SP	355030	São Paulo	11	0	2	13	0,0	15,0
MG	314630	Padre Paraíso	5	1	1	7	14,0	14,0
MG	316860	Teófilo Otoni	5	3	1	9	33,0	11,0
MG	310670	Betim	8	0	1	9	0,0	11,0
MG	314050	Martinho Campos	8	1	1	10	10,0	10,0
MG	315700	Salinas	18	0	2	20	0,0	10,0
RJ	330480	São Fidélis	10	0	1	11	0,0	9,0
RJ	330010	Angra dos Reis	15	0	1	16	0,0	6,0
MG	311940	Coronel Fabriciano	18	2	1	21	10,0	5,0
MG	310340	Araçuaí	21	0	1	22	0,0	5,0
ES	320503	Vargem Alta	25	0	1	26	0,0	4,0

ANEXO L: Lista dos municípios com as maiores letalidades atribuídas a LT, Região Sudeste, 2006.

UF	COD	municípios	cura	abandono	óbito	casos	Percentual abandono	Letalidade
MG	310110	Aimorés	0	0	1	1	0,0	100,0
MG	312760	Gouveia	0	0	1	1	0,0	100,0
MG	315190	Pocrane	0	0	1	1	0,0	100,0
RJ	330095	Comendador Levy Gasparian	0	0	1	1	0,0	100,0
RJ	330190	Itaboraí	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	354130	Presidente Epitácio	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	354165	Quadra	0	0	1	1	0,0	100,0
SP	353010	Mirandópolis	1	0	2	3	0,0	67,0
MG	317050	Urucânia	1	0	1	2	0,0	50,0
SP	350920	Cajamar	1	0	1	2	0,0	50,0
SP	352940	Mauá	2	0	1	3	0,0	33,0
SP	352990	Miracatu	3	0	1	4	0,0	25,0
MG	311680	Coluna	4	0	1	5	0,0	20,0
MG	312980	Ibirité	4	0	1	5	0,0	20,0
MG	317020	Uberlândia	6	1	1	8	13,0	13,0
MG	311940	Coronel Fabriciano	7	0	1	8	0,0	13,0
MG	313940	Manhuaçu	7	0	1	8	0,0	13,0
SP	352390	Itu	7	0	1	8	0,0	13,0
MG	316590	Senador Modestino Gonçalves	8	0	1	9	0,0	11,0
MG	311860	Contagem	10	0	1	11	0,0	9,0
MG	315700	Salinas	10	1	1	12	8,0	8,0
MG	313090	Inhapim	14	0	1	15	0,0	7,0
MG	313770	Lajinha	13	0	1	14	0,0	7,0
MG	316240	São João da Ponte	13	0	1	14	0,0	7,0
MG	313920	Malacacheta	15	0	1	16	0,0	6,0
MG	310620	Belo Horizonte	48	1	2	51	2,0	4,0
SP	355540	Ubatuba	27	0	1	28	0,0	4,0
MG	315560	Rio Pardo de Minas	46	0	1	47	0,0	2,0