



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Núcleo de Medicina Tropical

LÚCIA ROLIM SANTANA DE FREITAS

**TENDÊNCIAS TEMPORAIS, DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E
FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DA HANSENÍASE
NO BRASIL, 2001 A 2012.**

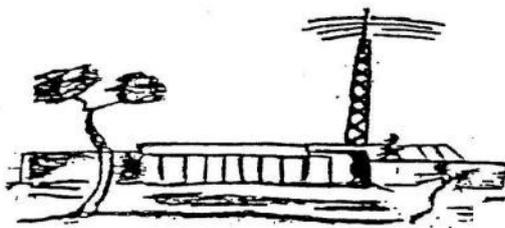
Brasília, 2015

**TENDÊNCIAS TEMPORAIS, DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E
FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DA HANSENÍASE
NO BRASIL, 2001 A 2012.**

LÚCIA ROLIM SANTANA DE FREITAS

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília para a obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical, na área de concentração: Epidemiologia e Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Elisabeth Carmen Duarte
Coorientadora:
Dr^a. Leila Posenato Garcia



Brasília, 2015

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

FF866t Freitas, Lúcia Rolim Santana de
Tendências temporais, distribuição espacial e
fatores associados à ocorrência de hanseníase no
Brasil, 2001 a 2012 / Lúcia Rolim Santana de
Freitas; orientador Elisabeth Carmen Duarte; co
orientador Leila Posenato Garcia. -- Brasília, 2015.
113 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Medicina Tropical)
-- Universidade de Brasília, 2015.

1. Hanseníase. 2. Estudos ecológicos. 3. Tendência.
4. Análise espacial. 5. Fatores socioeconômicos. I.
Duarte, Elisabeth Carmen, orient. II. Garcia, Leila
Posenato, co-orient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA:

Professor Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Programa de Computação Científica

Professora Dra. Marília Miranda Forte Gomes

Universidade de Brasília (UnB) – Faculdade do Gama (FGA)

Professora Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira

Universidade de Brasília (UnB) – Faculdade de Medicina

Professor Dr. Mauro Niskier Sanchez

Universidade de Brasília (UnB) – Faculdade de Ciências da Saúde

Professor Dr. Juan José Cortez Escalante

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde
(OPAS/OMS)

Professora Dra. Elisabeth Carmen Duarte - Orientadora

Universidade de Brasília (UnB) – Faculdade de Medicina

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois sem Ele nada teria acontecido.

A toda a minha família, pelo apoio e incentivo aos estudos, especialmente aos meus pais Walter dos Santos Santana (em memória) e Maria de Lourdes Rolim Santana.

Ao meu marido, José Antônio Oliveira de Freitas, pela paciência, ajuda, companheirismo, amor e total apoio que me fez alcançar este objetivo.

A minha filha, Sofia Santana de Freitas, por me proporcionar momentos de alegria.

A minha querida orientadora, Elisabeth Carmen Duarte, e a minha coorientadora, Leila Posenato Garcia, pela confiança, dedicação, incentivo, amizade, e por ter colaborado com a minha formação profissional.

Aos meus amigos pela convivência, apoio, companheirismo e principalmente pela grande amizade dedicada.

Aos professores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, pelos ensinamentos concedidos.

À secretária da pós-graduação em Medicina Tropical, da Universidade de Brasília, Lúcia Martins, pelo apoio e amizade.

Aos participantes da banca examinadora, pelas excelentes sugestões e contribuições.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), e à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde, pelo

apoio financeiro, fundamental para o desenvolvimento desta tese.

LISTA DE TABELAS

Artigo 1: Tendência de indicadores selecionados da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão da doença, 2001-2012.

Tabela 1: Indicadores epidemiológicos da hanseníase, segundo ano de notificação e UF. Brasil, 2001-2012.....	30
Tabela 2: Análise de regressão Joinpoint dos indicadores epidemiológicos da hanseníase. Brasil, 2001-2012.....	31

Artigo 2: Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001-2003 e 2001-2012

Tabela 1: Clusters estatisticamente mais significativos* definidos usando a estatística scan espacial, segundo indicadores e períodos. Brasil, 2001-2012.....	48
---	----

Artigo 3: Associação ecológica entre as características dos municípios e a taxa média de incidência de hanseníase no Brasil: 2009-2011

Tabela 1: Taxas médias de incidência de hanseníase suavizadas (por 100.000 habitantes) segundo características dos municípios. Brasil, 2009-2011	65
Tabela 2: Associações ecológicas entre as taxas médias de hanseníase (por 100.000 habitantes) e variáveis selecionadas, em municípios brasileiros. Brasil, 2009- 2011	71

Tabelas completas do artigo 2 referente ao total de clusters estatisticamente significativos, segundo indicadores epidemiológicos

Tabela 1: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2001-2003.....	98
Tabela 2: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2010-2012.....	100
Tabela 3: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2001-2003.....	101
Tabela 4: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2001-2003.	103

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1: Coeficientes de prevalência da hanseníase no mundo em janeiro de 2012.	10
Figura 2: Análise de clusters da taxa de detecção geral de hanseníase no Brasil, no triênio 2011-2013.	12

Artigo 1: Tendência de indicadores selecionados da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão da doença, 2001-2012.

Figura 1: Área de estudo: todos os municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão.	26
Figura 2: Variação percentual entre os períodos 2001-2003 e 2010-2012, e indicadores epidemiológicos no período 2001-2003. Brasil, 2001-2012.	34

Artigo 2: Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001-2003 e 2001-2012

Figura 1: Área de estudo: todos os municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão.	45
Figura 2: Clusters mais significativos definidos usando a estatística scan espacial, segundo períodos 2001-2003 e 2010-2012.	50

Artigo 3: Associação ecológica entre as características dos municípios e a taxa média de incidência de hanseníase no Brasil: 2009-2011

Figura 1: Boxplot das taxas médias de incidência de hanseníase suavizadas (por 100.000 habitantes), segundo porte do município. Brasil, 2009-2011 ..	69
Figura 2: Mapa da taxa média de hanseníase suavizada (por 100.000 habitantes), segundo municípios. Brasil, 2009-2011 ..	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Percentual de Variação Anual
AAPC	Média do Percentual de Variação Anual
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
ESRI	Environmental Systems Research Institute
et al.	Et alter (e outro)
FGA	Faculdade do Gama
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IRR	Razões de taxas de incidência ajustadas
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
MA	Maranhão
MLG	Modelos Lineares Generalizados
MT	Mato Grosso
MS	Ministério da Saúde
M. leprae	Mycobacterium leprae
MB	Multibacilar
MDT	Multidrug Therapy
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PA	Pará
PB	Paucibacilar
PNCH	Programa Nacional de Controle da Hanseníase
PQT	Poliqumioterapia
PSF	Programa Saúde da Família
PBF	Programa Bolsa Família
Q1	Primeiro quartil
Q3	Terceiro quartil
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
RR	Risco relativo

RO	Rondônia
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIR	Taxa Média Suavizada de Incidência de Hanseníase
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TO	Tocantins
UnB	Universidade de Brasília
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

FINANCIAMENTO

Instituição financiadora:

- A autora doutoranda recebeu bolsa de estudo da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).
- Ministério da Saúde (MS): Projeto FUB/NMT – 2014/05407 intitulado “Doenças transmissíveis e situação socioeconômica no Brasil: análise espacial”.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
1.1 Definição e transmissão	6
1.2. Aspectos clínicos e tratamento da hanseníase.....	7
1.3. Situação Epidemiológica da Hanseníase	9
1.4. Programa de vigilância, prevenção e controle da hanseníase no Brasil	12
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo geral	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
4. MÉTODOS	15
4.1 Delineamentos do estudo	16
4.2 Fontes de dados.....	16
4.3 Variáveis estudadas.....	17
4.4 Considerações éticas	18
4.5 Análise estatística.....	18
5. RESULTADOS	23
5.1 Artigo 1: Tendência de indicadores selecionados da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão da doença, 2001- 2012.	23
5.2 Artigo 2: Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001-2003 e 2010-2012	42
5.3. Artigo 3: Associação ecológica entre as características dos municípios e a taxa média de incidência de hanseníase no Brasil: 2009-2011	60
6. DISCUSSÃO	82
7. CONCLUSÕES	88
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
9. APÊNDICES.....	92
9.1 Figuras dos resultados da análise de regressão Joinpoint (taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade)	93
9.2 Tabelas completas do artigo 2 referente ao total de clusters estatisticamente significativos, segundo indicadores epidemiológicos.....	98

RESUMO

A hanseníase persiste como problema de saúde pública em países da África, Ásia e América do Sul. Entre esses, destacam-se a Índia e o Brasil que juntos somaram 74% de todos os casos notificados no mundo em 2014. A cadeia de transmissão da doença é complexa e envolve fatores de risco desconhecidos, o que interfere na efetividade das medidas de controle. O presente trabalho tem como objetivos: 1) descrever a tendência temporal e a distribuição espacial dos principais indicadores da hanseníase em uma região endêmica no período 2001-2012; e 2) analisar os fatores ecológicos associados à doença no Brasil no período 2009-2011. Para atender ao objetivo 1, foram realizados dois estudos ecológicos – um de série temporal e outro de análise espacial – com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram incluídos todos os 692 municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão (área responsável por 34,6% de todos os casos novos do Brasil de 2001-2012). Foram calculadas as taxas de incidência geral, incidência em menores de 15 anos e taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, por 100 mil habitantes. A tendência anual dos indicadores foi verificada utilizando modelos de regressão Joinpoint, no período 2001-2012. A estatística espacial *scan* foi utilizada para detectar clusters significativos dentro da área de estudo. Para atender ao objetivo 2, foi realizado estudo ecológico no qual as unidades de análise foram os municípios brasileiros. Foi utilizado o estimador bayesiano empírico local e o modelo de regressão log linear binomial negativa. No período de 2001-2012, foram notificados 176.929 casos de hanseníase no agregado de municípios do Brasil. Neste agregado, a taxa de incidência geral apresentou redução significativa a partir de 2003 (variação percentual anual = APC: -6,2%, IC 95%: -7,2% a -5,2%). A taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade apresentou estabilidade em todo o período de análise. No último triênio (2010-2012), a estatística espacial *scan* identificou 42 *clusters* significativos para a taxa de incidência de hanseníase.

Destes, 28 estão localizados nos estados do Pará (11) e Mato Grosso (17). Maiores taxas de incidência foram identificadas para os municípios com: maiores taxas de analfabetismo (razão de taxas de incidência: IRR=2,15), mais urbanizados (IRR=1,53), maior desigualdade social aferida por meio do índice de Gini (IRR=1,26), elevado percentual de domicílios com saneamento inadequado (IRR=1,63), elevada média de moradores por cômodo (IRR=1,41), elevadas proporções de cobertura do Programa Saúde da Família (IRR=1,29), elevado percentual de contatos examinados (IRR=2,30) e com proporção intermediária de casos com grau 2 de incapacidade física (IRR=1,26). Embora avanços na redução da taxa de incidência de hanseníase tenham sido observados no país, existe a necessidade de novas estratégias de controle e monitoramento da doença e para a melhoria das condições de vida da população, especialmente nos clusters de alta vulnerabilidade social.

Palavras-chave: hanseníase, estudos ecológicos, tendência, análise espacial, fatores socioeconômicos, epidemiologia.

ABSTRACT

Leprosy remains a public health problem in countries of Africa, Asia and South America. Among these, we highlight India and Brazil which together totaled 74% of all cases reported worldwide in 2014. The transmission chain disease is complex and involves unknown risk factors, which interferes with the effectiveness of control measures. This study aims to: 1) describe the temporal trend and spatial distribution of the main indicators of leprosy in an endemic region in the period 2001-2012; and 2) to analyze the ecological factors associated with the disease in Brazil in the period 2009-2011. To attend the objective 1, were performed two ecological studies - a time series and other spatial analysis - using data from the Communicable Diseases Information System (SINAN). It included all 692 municipalities in the states of Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará and Maranhão (area accounts for 34.6% of all new cases of Brazil from 2001-2012). The incidence rates of leprosy were calculated, as well as incidence rate in children under 15 years per 100,000 inhabitants and rates of new cases presenting grade-2 disabilities per 100,000 inhabitants. The annual trend of the indicators was verified using Joinpoint regression models in the period 2001-2012. The spatial scan statistic was used to detect significant clusters within the study area. To attend the objective 2, was conducted ecological study in which the analysis units were the Brazilian municipalities. Local empirical Bayes estimates and the log-negative binomial regression model was used. In the period 2001-2012, it was reported 176,929 cases of leprosy in the aggregate municipalities in Brazil. In aggregate, the incidence rates of leprosy was decreased significantly from 2003 (annual percent change = APC: -6.2%, 95% CI: -7.2% to -5.2%). The new case rate with grade 2 disabilities remained stable in the period. In the last three years (2010-2012), the scan spatial statistics identified 42 significant clusters for leprosy incidence rate. Of these, 28 are located in the states of Pará (11) and Mato Grosso (17). Highest incidence rates were identified for municipalities with: higher illiteracy

rates (ratio of incidence rates: IRR = 2.15), more urbanized (IRR = 1.53), greater social inequality measured by the Gini index (IRR = 1.26), high percentage of households with inadequate sanitation (IRR = 1.63), high average number of residents per room (IRR = 1.41), higher proportions of coverage of the Family Health Program (IRR = 1, 29), high percentage of contacts (IRR = 2.30) and intermediate proportion of cases with grade 2 disability (IRR = 1.26). Although advances in reducing leprosy incidence rates have been observed in the country, there is a need for new control strategies and monitoring of the disease and to improve people's living conditions, especially in high social vulnerability clusters.

Keywords: leprosy, ecological studies, trend, spatial analysis, socioeconomic factors, epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença transmissível relacionada à pobreza que permanece como problema de saúde pública em muitos países do mundo. Na maioria dos países endêmicos, o controle da doença melhorou significativamente devido aos esforços dirigidos para a identificação precoce e tratamento dos casos. Em maio de 1991, na 44^a Assembleia Mundial da Saúde, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o compromisso de eliminar, em nível mundial, a hanseníase como problema de saúde pública (prevalência menor que 1 caso por 10 mil habitantes), até o ano de 2000. Como resultado, essa meta foi atingida em nível mundial (WHO, 2002; WHO, 2014). Entretanto, diversos países não alcançaram a eliminação da doença.

Em 2009, por meio da Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (2011-2015), a OMS propôs a introdução da meta global de reduzir a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por cada 100 mil habitantes em pelo menos 35% até o final de 2015, em comparação com a linha de base registrada no final de 2010 (OMS, 2010). Em 2010, o Brasil redefiniu as metas e os indicadores de monitoramento da hanseníase, em âmbito nacional. As novas metas, definidas nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM), devem ser cumpridas até 2015. O sexto ODM (ODM 6) tem como metas reduzir em 7,8%, entre 2011 e 2015, a taxa de detecção de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos, e em 13%, entre 2008 e 2015, a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade física. A redução dessas taxas pode significar a detecção precoce dos casos e a diminuição da endemia oculta (Ipea, 2010).

Atualmente, existe a necessidade de identificação de novas formas de detecção e controle da hanseníase, e a sua manutenção como prioridade na agenda mundial de saúde (Barreto et al., 2011, WHO, 2012; WHO, 2014). A dinâmica da transmissão da doença e a sua causalidade envolvem uma rede

ampla de fatores. Além dos fatores individuais – como a proximidade entre contatos intradomiciliares¹, sexo, idade, educação -, os fatores socioeconômicos, ambientais e geográficos são importantes na continuidade da transmissão da doença (Cabral-Miranda et al., 2014). A abordagem dessa rede de fatores que favorecem a manutenção da doença como problema de saúde pública no Brasil é complexa.

1.1 Definição e transmissão

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo organismo intracelular *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos. Devido ao acometimento desses nervos, a doença pode levar a deficiências físicas graves e deformidades, se não for diagnosticada e tratada adequadamente em seus estágios iniciais (Ministério da Saúde, 2009; Walker e Lockwood, 2006; Barreto et al., 2014).

A transmissão da hanseníase não é completamente compreendida. A principal via de transmissão conhecida é de pessoa para pessoa, por meio de dispersão de gotículas nasal e bucal, especialmente entre os contatos domiciliares de pacientes multibacilares (MB) sem tratamento (Hatta et al., 1995; Rodrigues e Lockwood, 2011; Cabral-Miranda et al., 2014). A transmissão da doença pelo meio ambiente não está clara. Estudos recentes sugerem que a doença pode ser uma zoonose em algumas regiões, incluindo o Sul dos Estados Unidos (Truman et al., 2011). Essa hipótese foi levantada uma vez que o *M. leprae* foi identificado em espécies animais, como o tatu (*Dasypus novemcinctus*) (Loughry et al., 2009). Além disso, pessoas que manipularam e cozinharam carne desses animais foram diagnosticadas com a doença sem nunca terem sido expostas aos pacientes ou áreas conhecidas de transmissão da doença.

Um estudo caso-controle também conduzido no Brasil, no estado do

¹ Contato intradomiciliar é toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido nos últimos cinco anos com o doente.

Ceará, com o objetivo de identificar fatores socioeconômicos, ambientais e comportamentais associados com a ocorrência da hanseníase, apontou que muitos dos casos novos não podem ser ligados ao contato intradomiciliar do paciente com a doença, sugerindo também a existência de fatores até então desconhecidos, envolvidos na transmissão (Kerr-Pontes et al., 2006).

Evidentemente, o domicílio continua sendo considerado importante espaço de transmissão da doença, embora ainda existam lacunas de conhecimento quanto aos prováveis fatores de risco implicados, especialmente aqueles relacionados ao ambiente social.

1.2. Aspectos clínicos e tratamento da hanseníase

O período de incubação da hanseníase é longo. Entre o contato com a pessoa doente e o aparecimento dos primeiros sinais, podem se passar de dois a sete anos. Os sintomas podem incluir manchas esbranquiçadas e avermelhadas em qualquer parte do corpo, com formigamento, diminuição e/ou perda da sensação de calor a engrossamento e dor nos nervos dos braços, pernas e pés a dormência e enfraquecimento das mãos e dos pés e caroços e inchaços no rosto e nas orelhas (Ministério da Saúde, 2009). A classificação operacional definida para o caso de hanseníase – para orientar o tratamento com poliquimioterapia – baseia-se no número de lesões cutâneas: casos com até 5 lesões de pele são classificados como paucibacilares (PB), e casos com mais de 5 lesões de pele como multibacilares (MB) (Ministério da Saúde, 2009).

O alto potencial incapacitante da doença pode ser verificado pelo grau de incapacidade física, determinado a partir da avaliação neurológica dos olhos, mãos e pés dos pacientes. Os escores variam de 0 a 2, sendo que 0 significa que não há comprometimento da função neural; 1 significa diminuição ou perda da sensibilidade; e 2 significa presença de incapacidades e deformidades visíveis (mãos e pés), e nos olhos (grave

deficiência visual, iridociclites², lagofalmo³, opacidade corneana, incapacidade de contar dedos a uma distância de 6 metros) (Ministério da Saúde, 2009; Alberts et al., 2011).

Atualmente, a doença pode ser curada. No Brasil, desde 1991, é adotado o tratamento com a poliquimioterapia (PQT), que elimina a bactéria e interrompe a disseminação da doença (Monot et al., 2009; Ministério da Saúde, 2009). A PQT é composta pelos seguintes medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, e os regimes utilizados são distintos para os pacientes paucibacilares e multibacilares.

Para os casos paucibacilares, é utilizada a poliquimioterapia paucibacilar (PQT-PB) durante seis meses. O esquema de combinação é composto por rifampicina e dapsona, acondicionados numa cartela, é o seguinte: rifampicina: uma dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada; e dapsona: uma dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária autoadministrada por seis meses, podendo ser administradas em até nove meses (Ministério da Saúde, 2009).

No caso de pacientes multibacilares, é utilizada a poliquimioterapia multibacilar (PQT-MB) por 12 meses. O esquema de combinação é formado pelo conjunto de medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina, acondicionados numa cartela. A dose mensal é composta por rifampicina: uma dose mensal de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg) com administração supervisionada; clofazimina: uma dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg auto-administrada; e dapsona: uma dose mensal de 100 mg supervisionada e uma dose diária autoadministrada. Para as crianças, os medicamentos são os mesmos, entretanto com dosagens reduzidas (Ministério da Saúde, 2009).

Ao completar o tratamento com PQT, o paciente não deverá mais ser considerado como um caso de hanseníase. Apesar da eficácia comprovada

² Iridociclites são inflamações da íris e do corpo ciliar que se manifestam por exsudação proteica, dentro da câmara anterior (hipópio).

³ Lagofalmo é definida como a incapacidade para fechar completamente as pálpebras dos olhos.

dos esquemas PQT recomendados pela OMS, o paciente deverá continuar sendo monitorado pelos profissionais da Unidade de Saúde, especialmente nos casos de intercorrências pós-alta, como recidivas, reações e monitoramento neural (Ministério da Saúde, 2002).

Em estudo realizado recentemente, foi recomendado que a duração do tratamento com PQT fosse reduzida para 6 meses. Penna e colaboradores (2014) avaliaram a associação entre a duração do tratamento e a tendência de redução do índice bacteriológico ao longo do tempo. Os autores sugerem que uma duração mais curta (de 6 meses) pode permitir uniformidade de tratamento de todos os casos, e com isso tornar desnecessária a classificação dos casos segundo os regimes utilizados (paucibacilar e multibacilar).

1.3. Situação Epidemiológica da Hanseníase

A hanseníase é uma doença antiga. As referências mais remotas datam de 600 a.C. e procedem da África, que, juntamente com a Ásia, podem ser consideradas o berço da doença (Ministério da Saúde, 2009). Há evidências de que o bacilo evoluiu – no tempo e no espaço – junto com os seres humanos. Isso faz com a infecção seja considerada a mais antiga conhecida do ser humano (Han e Silva, 2014). Atualmente, a melhoria das condições de vida e o avanço do conhecimento científico modificaram significativamente a sua situação epidemiológica.

Segundo relatório da OMS, a distribuição mundial dos coeficientes de prevalência de hanseníase revelou que, em janeiro de 2012, foram registrados de 1,51 casos da doença no Brasil a cada 10 mil habitantes. Dos dados apresentados pela OMS, vale ressaltar que o Brasil é o único país das Américas no qual a hanseníase é considerada um problema de saúde pública (WHO, 2012) (Figura 1).

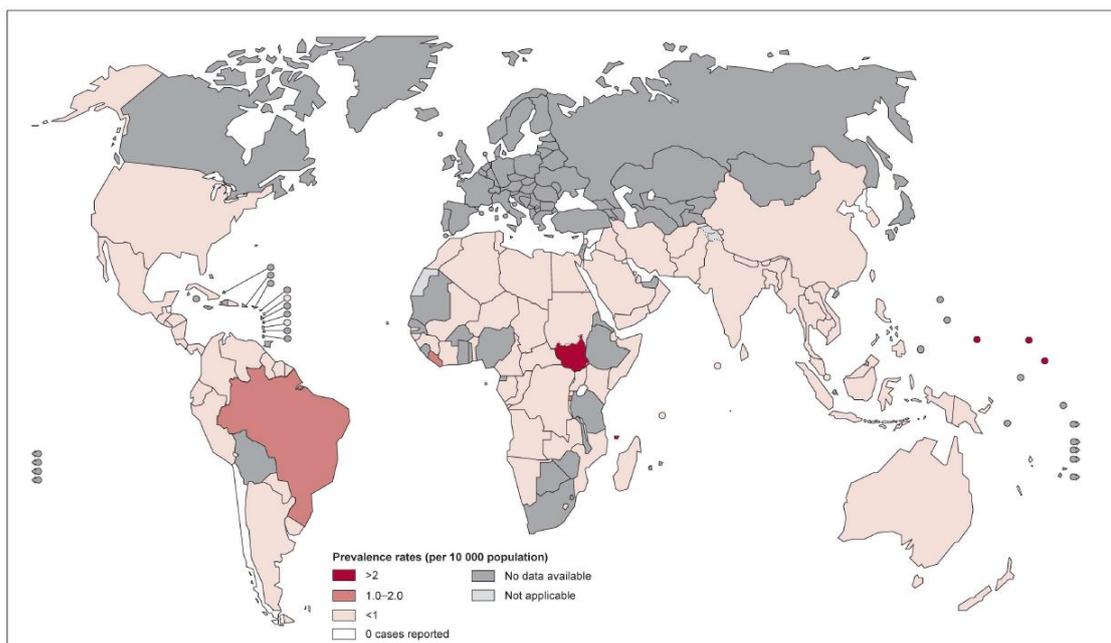


Figura 1: Coeficientes de prevalência da hanseníase no mundo em janeiro de 2012.

Fonte: WHO/Control of Neglected Tropical Diseases (NTD).

Em 2013, a OMS divulgou que 14 países no mundo notificaram mil ou mais casos novos de hanseníase (detecção). Um total de 206.107 casos foi notificado pelo conjunto desses países, o que representa 96% dos casos detectados no mundo. Entre as regiões da OMS, a Ásia apresentou a maior taxa de detecção, 8,38 casos novos por 100.000 habitantes, seguida das Américas com 3,78 casos novos por 100.000 habitantes. Nestas regiões, os dados foram fortemente influenciados pelos 126.913 casos novos notificados pela Índia (país com o maior número de casos novos), e pelos 31.044 casos novos notificados pelo Brasil (segundo país em número de casos novos no mundo) (WHO, 2015).

No Brasil, em 2013, a taxa de prevalência da hanseníase foi 1,42 casos por 10 mil habitantes, a taxa de detecção da doença foi 15,44 casos novos por 100 mil habitantes e a taxa de detecção em menores de 15 anos foi 5,03 casos novos por 100 mil habitantes nesta faixa etária. As regiões com taxas de detecção mais elevadas foram Centro-Oeste (38,59 casos novos por 100 mil habitantes), Norte (35,89 casos novos por 100 mil

habitantes) e Nordeste (23,79 casos novos por 100 mil habitantes). Entre os 31.044 casos novos notificados no mesmo ano, aproximadamente 7,9% corresponderam a menores de 15 anos de idade e 6,4% dos pacientes apresentavam grau 2 de incapacidade física (Saúde Brasil, 2014).

No período 2011-2013, o Ministério da Saúde descreveu 10 prováveis clusters⁴ de hanseníase no Brasil (WHO, 2014). Nesses clusters, os riscos relativos foram entre 3 a 8 vezes o risco da doença registrado no Brasil. As áreas que apresentaram maior risco de transmissão da doença estão concentradas nos 621 municípios localizados nos estados do Mato Grosso, Pará, Maranhão, Tocantins, Goiás, Rondônia e Bahia (Figura 2). Nesses estados, foram registrados 44% (13.597/31.044) do total de casos diagnosticados, em 2013, no Brasil, e estão concentrados em 14% da população brasileira.

⁴ Clusters são aglomerados de eventos relativamente raros ou de casos de uma doença definidos no espaço e/ou no tempo, em quantidades maiores do que se esperaria pelo acaso.

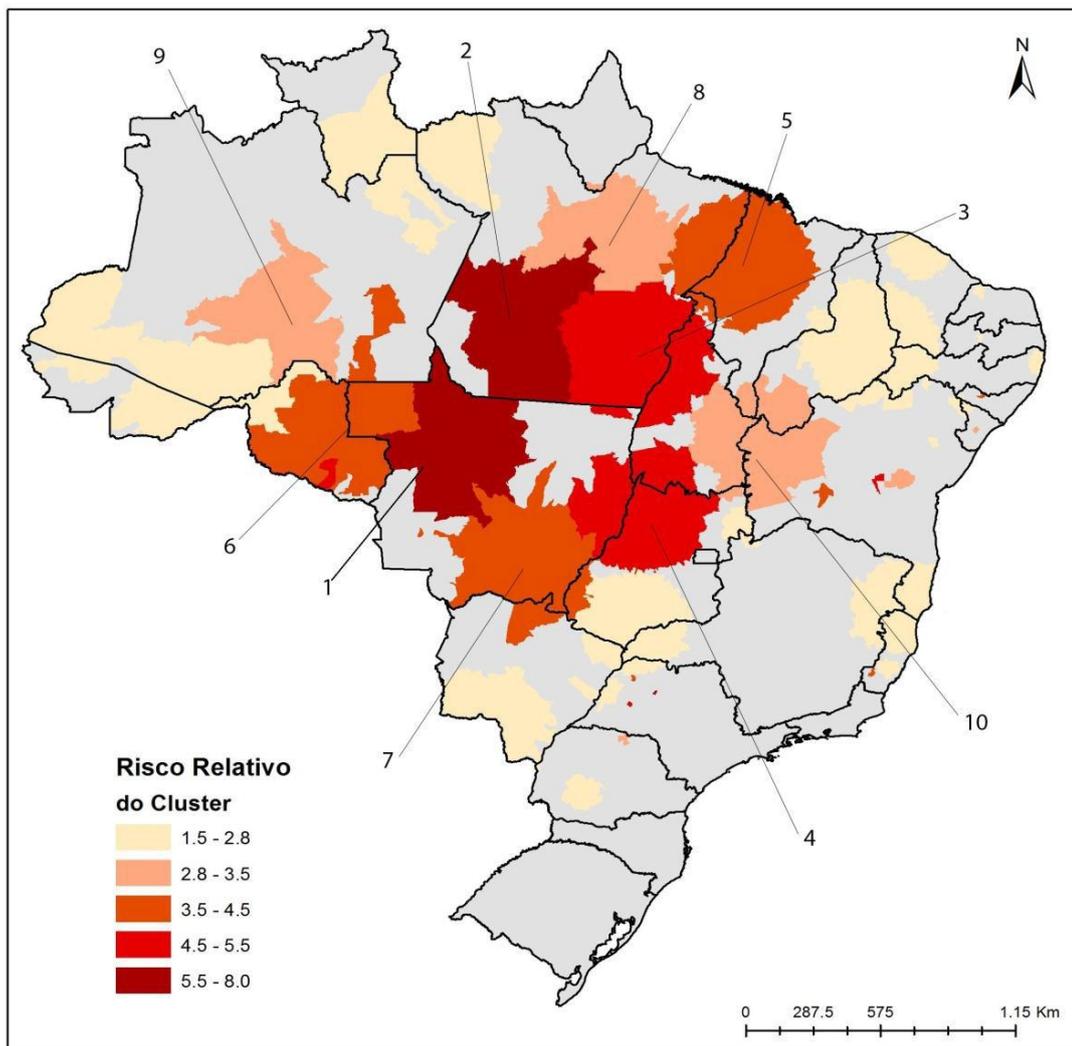


Figura 2: Análise de clusters da taxa de detecção geral de hanseníase no Brasil, no triênio 2011-2013.
 Fonte: OMS/MS/SVS/CGHDE-Sinan.

1.4. Programa de vigilância, prevenção e controle da hanseníase no Brasil

No Brasil, o indicador de prevalência pontual dos casos em tratamento da hanseníase passou a ser secundário, por sofrer influências operacionais decorrentes do tempo de duração do tratamento e do fluxo para atualização do sistema de informações (Ipea, 2010). Diante disso, entre os indicadores para monitoramento e avaliação da magnitude do problema

da hanseníase no Brasil, destacam-se a taxa de detecção de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes (taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes), taxa de detecção de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos por 100 mil habitantes (taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos por 100 mil habitantes) e a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes.

Em 2011, o Ministério da Saúde agregou um conjunto de endemias, dentre elas a hanseníase, para o desenvolvimento de estratégias visando à eliminação da doença como problema de saúde pública ou à redução da carga da doença. Para a hanseníase, foram implementadas novas diretrizes e estratégias para eliminar a prevalência oculta da doença, principalmente nas regiões com alta endemicidade. Em 2013, foi realizada a Campanha Nacional de Hanseníase e Geo-helmintíase, que abrangeu escolares de 852 municípios, sendo 654 prioritários. Foram detectados 291 casos novos de hanseníase em menores de 15 anos, mais 114 casos confirmados entre contatos (Ministério da Saúde, 2014; Ipea, 2014).

2. JUSTIFICATIVA

De acordo com a classificação da OMS, a hanseníase pertence ao grupo das doenças classificadas como negligenciadas. Essas doenças atingem predominantemente populações de países considerados em desenvolvimento e são diretamente ligadas à pobreza, o que torna difícil a manipulação e interesse das indústrias farmacêuticas e biotecnológica pela produção de vacinas, medicamentos e kits de diagnóstico (Rodrigues e Lockwood, 2011; WHO, 2012). De fato, no Brasil, um estudo ecológico realizado no estado do Ceará mostrou que a hanseníase está associada a um elevado nível de pobreza e urbanização descontrolada (Kerr-Pontes et al., 2004). Potencializando as condições negativas das condições sociais, encontram-se as dificuldades em operacionalizar adequadamente a

vigilância e controle da doença nesses ambientes, e ampliam a sua carga nessas populações com morbidade, incapacidade e mortalidade aumentadas. Casos diagnosticados e não curados inflam a prevalência e demonstram o não seguimento da padronização do tratamento por PQT. Além disso, casos tratados inadequadamente levam mais tempo até a cura e apresentam risco aumentado de desenvolvimento de incapacidades e de recidivas da doença (Ferreira et al., 2010). Dessa forma, o monitoramento de alguns indicadores disponíveis permite elucidar a epidemiologia atual da hanseníase nas diferentes áreas geográficas, identificar áreas e grupos mais vulneráveis, e melhor instituir e direcionar as medidas de controle.

A OMS formulou a Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase (2011-2015) com o objetivo de acelerar a redução da carga da hanseníase e manter o compromisso político de controlar a doença. A taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes foi recomendada por centrar a atenção em deficiências que têm impactos importantes sobre as pessoas afetadas pela hanseníase, e sua adoção incentiva a melhora na identificação dos casos (OMS, 2010).

Existem diversas ações programáticas definidas com o objetivo de eliminar a doença como problema de saúde pública. No entanto a doença persiste como um problema relevante em um grande número de municípios brasileiros, afetando particularmente a população mais vulnerável do ponto de vista social. Consequentemente, é possível que, em 2015, a meta referente à taxa detecção de casos novos de hanseníase em menores de 15 anos, pactuada nos ODM, não seja atingida no país, embora relevantes avanços tenham sido documentados.

Assim, uma melhor compreensão da epidemiologia atual da hanseníase no território nacional poderia ajudar a explicar por que o Brasil ainda não foi capaz de reduzir significativamente a transmissão da hanseníase em sua população (Kerr-Pontes et al., 2004). No Brasil, até o momento, nenhum estudo publicado analisou os fatores associados à ocorrência de hanseníase no Brasil, em nível ecológico, tendo como unidade de agregação os municípios.

Dessa forma, este estudo auxiliará na identificação de áreas de maior gravidade do problema, e permitirá identificar a magnitude do problema segundo agregados de indivíduos que vivem sob diferentes condições ambientais, hábitos e regiões, o que poderá facilitar o planejamento de intervenções de Saúde Pública.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Descrever tendência temporal e distribuição espacial de indicadores selecionados da hanseníase em uma região endêmica (2001-2012) e analisar os fatores ecológicos associados à doença no Brasil (2009-2011).

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as tendências dos principais indicadores da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão, no período 2001-2012. [artigo 1]
- Descrever a distribuição espacial da hanseníase em um agregado de municípios brasileiros com alto risco de transmissão da doença. [artigo 2]
- Analisar os fatores associados à taxa média de incidência de hanseníase (taxa média de detecção de casos novos), em municípios brasileiros, no período 2009-2011. [artigo 3]

4. MÉTODOS

4.1 Delineamentos do estudo

Três delineamentos de estudos ecológicos foram propostos: artigo 1) estudo de série temporal e múltiplos grupos para investigar as tendências de indicadores selecionados da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão, no período 2001-2012; artigo 2) estudo de análise espacial para descrever a distribuição espacial da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão, nos períodos 2001-2003 e 2001-2012; e artigo 3) estudo com análise multivariada tendo como desfecho as taxas médias suavizadas de incidência de hanseníase no período 2009-2011, e como unidade de análise todos os municípios brasileiros.

4.2 Fontes de dados

Os dados relativos aos números de casos novos de hanseníase, referentes ao período de 2001 a 2012, foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), por meio do Serviço de Informação ao Cidadão do Ministério da Saúde, na data de 18 de fevereiro de 2013. O período de estudo foi escolhido porque a partir de 2001 houve uma melhora significativa na qualidade dos dados registrados no SINAN, e durante a elaboração deste estudo apenas os dados até o ano de 2012 estavam disponíveis. Foi solicitada uma análise da qualidade dos dados antes de sua disponibilização, por meio dos atributos de completude, consistência e duplicidade.

Os dados populacionais foram provenientes de censos e projeções intercensitárias produzidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os microdados do censo demográfico, realizado pelo IBGE, em 2010, foram utilizados para a caracterização socioeconômica dos municípios.

4.3 Variáveis estudadas

Os indicadores de monitoramento e avaliação utilizados neste estudo são os seguintes:

- Taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes;
- Taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos, por 100 mil habitantes (<15 anos de idade);
- Taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, por 100 mil habitantes (taxa de detecção).

Esses indicadores, recomendados pela OMS, são utilizados pelo Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) para o monitoramento da hanseníase. A taxa de incidência em menores de 15 anos e a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade têm a vantagem de mostrar, respectivamente, a transmissão ativa e o diagnóstico tardio da doença.

Quanto aos indicadores de incidência, foi adotada a terminologia recomendada pela Rede Interagencial de Informações para a Saúde (Ripsa) (Ripsa, 2012). No entanto, vários autores, assim como o Programa Nacional de Controle da Hanseníase no Brasil, adotam a terminologia “taxa de detecção de casos novos de hanseníase”. Isso porque esse indicador representa de fato apenas uma aproximação do que poderia ser considerada “*stricto sensu*” uma taxa de incidência (casos novos da infecção ou da doença). Essa limitação caracteriza a maioria das doenças infecciosas, crônicas, de início insidioso com ausência de sintomas bem definidos, que permitam a procura dos serviços de saúde e a oportunidade de diagnóstico precoce. Embora reconhecendo essa limitação, este estudo não tem como objetivo ampliar esse debate quanto à terminologia mais adequada, e aderiu de maneira padronizada à terminologias adotada nas publicações RIPSA mais atuais (a partir do ano de 2009).

Foram utilizadas as variáveis socioeconômicas e demográficas dos

municípios e indicadores de saúde como variáveis independentes (explicativas) na etapa analítica. Essas variáveis estão descritas em detalhe no artigo 2.

4.4 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, com número do CAAE 20249613.9.0000.0030 e parecer número 392.809, emitido em 10 de setembro de 2013. O estudo foi realizado exclusivamente com dados de acesso público, obtidos a partir do SINAN, sem identificação dos sujeitos e observando os princípios da ética na pesquisa envolvendo seres humanos.

4.5 Análise estatística

Etapa 1 (artigos 1 e 2):

Inicialmente, foi realizada análise exploratória descritiva para todas as variáveis, por meio da verificação da distribuição de frequência das variáveis categóricas e das medidas de tendência central e dispersão das variáveis contínuas.

As tendências dos indicadores foram investigadas por meio de estudo ecológico de séries temporais. Para calcular a tendência anual dos indicadores epidemiológicos, bem como a sua variação dos últimos doze anos, utilizou-se o método *jointpoint* (ponto de inflexão) (Kim et al., 2000). Este método permite o ajuste de dados de uma série a partir do menor número de possíveis *jointpoints* (zero, que indica uma reta sem pontos de inflexão) e testa se a inclusão de mais *jointpoints* é estatisticamente significativa, ou seja, o método permite a verificação de mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo. Mudanças bruscas na estrutura da população - tais como novos padrões de migração - podem resultar em

mudanças nas tendências dos indicadores.

O modelo de regressão *joinpoint* para as observações $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$, em que $x_1 \leq \dots \leq x_n$ representa a variável no tempo, e y_i , $i = 1, 2, \dots, n$ é a variável dependente, é dado por (Jiang et al., 2010)

$$E[y_i|x_i] = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \gamma_1(x_i - \tau_1)^+ + \dots + \gamma_n(x_i - \tau_n)^+$$

em que $\beta_0, \beta_1, \gamma_1, \dots, \gamma_n$ são os coeficientes de regressão e $\gamma_k, k = 1, 2, \dots, n, n < N$, são os k -ésimos *joinpoints* desconhecidos (ou pontos de inflexão) em que

$$(x_i - \tau_k)^+ = (x_i - \tau_k) \text{ se } (x_i - \tau_k) > 0; \\ = 0, \text{ caso contrário}$$

Este modelo assume uma tendência linear entre os *joinpoints*, e é conhecido como modelo de regressão segmentada.

O modelo de regressão *joinpoint* tem os mesmos pressupostos da regressão simples, exceto os pressupostos de independência e variância constante (homocedasticidade). Neste caso, para dados de séries temporais, são assumidos os pressupostos de variações heteroscedásticas. Para estimação dos parâmetros, é empregado o método dos mínimos quadrados ponderados, em que os pesos são iguais ao tamanho de cada intervalo de tempo segmentado (Jiang et al., 2010).

O número de *joinpoints* significativos é obtido através da realização de vários testes de permutação (default: 4.499 permutações). O desempenho desses testes é analisado por meio de simulações de Monte Carlo. Estes testes são estendidos para a situação com variância não constante, para lidar com as taxas com distribuição de Poisson e com erros possivelmente autocorrelacionados (Kim et al., 2000). O modelo de regressão *joinpoint* foi utilizado neste estudo por permitir testar se uma aparente mudança na tendência do indicador é estatisticamente significativa.

Outra técnica que foi utilizada no artigo 2 é a estatística *scan* espacial.

Essa técnica serve para identificar e testar a significância estatística de possíveis clusters de casos da doença em uma população. A estatística espacial *scan* é definida por uma janela geográfica circular que se move sobre a área em diferentes posições, para que a janela inclua diferentes conjuntos de municípios vizinhos dentro da área de interesse. Uma área será incluída no círculo se o seu centroide estiver incluído na janela. O raio de cobertura da janela circular pode variar de 0 até um valor máximo, de modo que a janela não inclua mais que 50% do total da população sob risco. Deste modo, a janela circular é flexível, tanto na localização quanto no tamanho. O método gera um grande número de janelas circulares distintas, cada uma delas pode conter um conjunto diferente de municípios vizinhos com a possibilidade de conter um cluster de eventos. O cluster mais provável é obtido ao maximizar a razão de verossimilhança para todas as janelas. O valor de *p* é obtido por meio de teste de hipótese via simulações de Monte Carlo (Kulldorff, 1997; Kulldorff, 2001).

Para cada janela, foi testada a hipótese nula de que existe um risco elevado de ocorrência de casos de hanseníase dentro desta janela (Ministério da Saúde, 2007).

Diversos modelos de probabilidade podem ser utilizados para modelar a variável de interesse. Dentre eles, destacam-se os modelos de Bernoulli, Poisson, permutação espaço temporal e normal. No presente estudo, foi utilizado o modelo de Poisson, com análise prospectiva puramente espacial (Kulldorff, 2001). O modelo Poisson considerou a contagem de casos e população para cada município da área endêmica, e assim foram utilizadas as coordenadas geográficas para cada uma destas localizações.

Essa técnica possibilita o monitoramento dos indicadores ao longo de vários anos, e assim contribui para a vigilância epidemiológica da hanseníase, identificando-se, dessa forma, um possível aumento ou uma redução de casos em determinadas áreas. Neste estudo, a técnica *scan* espacial foi utilizada por possuir um elevado poder de detecção de clusters, com capacidade de atribuir um nível de significância à estatística de teste via simulação de Monte Carlo. Ademais, uma das desvantagens deste método

torna-se uma vantagem para a detecção dos casos de hanseníase, uma vez que os clusters são sempre definidos como círculos, e, neste caso, se uma área de baixa ocorrência de casos estiver cercada por outra área com um elevado número de casos, a primeira será sempre incluída no cluster.

Etapa 2 (artigo 3):

No artigo 3, na etapa descritiva, utilizou-se o estimador bayesiano empírico para suavizar a flutuação associada às pequenas áreas. O modelo bayesiano empírico de suavização local (Bernardinelli e Montomoli, 1992) diminui a variabilidade das estimativas ao restringir a flutuação aleatória ocasionada pelos eventos raros. Neste método, as informações das áreas vizinhas são utilizadas para gerar estimativas médias do risco naquela região, de tal forma que o risco subjacente seja convergente para a média local da vizinhança (Marshall, 1991).

Suponha que θ_i seja a taxa bruta do município i . Temos que θ_i é uma variável aleatória com média μ_i e variância τ_i^2 .

O método para calcular as estimativas bayesianas empíricas $\hat{\theta}_i$ é uma combinação linear entre a taxa observada no município i e um valor médio μ_i ponderados por um fator w_i , dado por (Marshall, 1991; Ministério da Saúde, 2007)

$$\hat{\theta}_i = w_i t_i + (1 - w_i) \mu_i,$$

em que $w_i = \frac{\tau_i^2}{\tau_i^2 + \frac{\mu_i}{n_i}}$ é o fator de ponderação e n_i é a população do município i .

Esse fator reflete o grau de confiança da taxa de acordo com o tamanho da população – quanto menor a população em estudo do i -ésimo município, menor será o fator. Municípios com populações muito pequenas terão uma correção maior, e municípios populosos terão pouca alteração em suas taxas. No presente estudo, foi utilizado o estimador bayesiano empírico local. Neste caso, quando a população do município for pequena, θ_i será

estimado com maior peso da média da vizinhança (Ministério da Saúde, 2007; Cromley e McLafferty, 2012).

Na etapa analítica, o modelo binomial negativa foi utilizado para identificar quais fatores tinham maior importância na ocorrência da hanseníase. Esse modelo pertence à família de Modelos Lineares Generalizados (MLG) (Nelder e Wedderburn, 1972; McCullagh e Nelder, 1989).

A distribuição binomial negativa é indicada nos casos de excesso de dispersão dos dados, ou seja, quando a variância é maior do que a resposta média. Uma explicação para esse fenômeno é a heterogeneidade presente nas unidades amostrais, devido à variabilidade entre as unidades experimentais (Paula, 2013).

Isso pode ser mostrado, por exemplo, supondo que para um conjunto fixo $(x_1, \dots, x_p)^T$ de valores de variáveis explicativas, $Y|z$ tem média z e variância z , no entanto Z , que é não observável, varia nas unidades amostrais com x fixo, de modo que $E(Z) = \mu$. Então,

$$E(Y) = E[E(Y|Z)] = E[Z] = \mu \quad e$$

$$\begin{aligned} Var(Y) &= E[Var(Y|Z)] + Var[E(Y|Z)] \\ &= \mu + Var(Z). \end{aligned}$$

Para os modelos de regressão com resposta binomial negativa, suponha que Y_1, \dots, Y_n são variáveis aleatórias independentes tais que $Y_i \sim \text{BN}(\mu_i, \phi)$. A função de probabilidade de Y_i é dada por

$$f(y_i, \mu_i, \phi) = \frac{\Gamma(\phi + y_i)}{\Gamma(y_i + 1)\Gamma(\phi)} \left(\frac{\mu_i}{\mu_i + \phi}\right)^{y_i} \left(\frac{\phi}{\mu_i + \phi}\right)^\phi \quad y_i = 0, 1, 2, \dots$$

Neste caso, temos que $E(Y_i) = \mu_i$ e $Var(Y_i) = \mu_i + \mu_i^2/\phi$. Similarmente aos modelos lineares generalizados, assumimos parte sistemática dada por $g(\mu_i) = \eta_i = x_i^T \beta$, em que $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})^T$ contém

valores de variáveis explicativas, $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ é um vetor de parâmetros desconhecidos e $g(.)$ é a função de ligação. Neste trabalho, foi utilizada a função de ligação logarítmica $g(\mu_i) = \mu_i$.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos pacotes estatísticos Stata versão 12.0 e R versão 3.1.0.

5. RESULTADOS

5.1 Artigo 1: Tendência de indicadores selecionados da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão da doença, 2001-2012.

Resumo

Introdução: No Brasil, a incidência de hanseníase reduziu-se nos últimos anos, todavia a doença persiste como problema de saúde pública em algumas regiões.

Objetivos: Investigar as tendências de indicadores selecionados da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão, no período 2001-2012.

Métodos: Foi realizado estudo ecológico de série temporal e múltiplos grupos com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram incluídos todos os 692 municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão. Foram calculadas as taxas de incidência de hanseníase, de incidência em menores de 15 anos e de casos novos com grau 2 de incapacidade, por 100 mil habitantes.

Regressão Joinpoint foi utilizada para análise da tendência temporal dos diferentes indicadores estudados. A distribuição espacial das variações temporais dos indicadores no período foi apresentada.

Resultados: No período de 2001-2012, foram notificados 176.929 casos de hanseníase na área de estudo, equivalente a 34,6% do total de casos no Brasil. No agregado de municípios, houve redução da taxa de incidência de hanseníase de 89,10 para 56,98 casos novos por 100.000 habitantes, no período 2001-2012, com redução significativa no período de 2003 a 2012 (APC: - 6,2%, 95% IC: -7,2% a -5,2%). A taxa de incidência em menores de 15 anos também reduziu significativamente de 2003 a 2012 (APC: -5,6%; IC 95%: -7,2% a -4,1%). A taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade permaneceu estável no período 2001-2012 (APC: -1,3%; IC 95%: -2,6% a 0,1%).

Conclusão: Apesar da redução na taxa de incidência da hanseníase, é necessário o aprimoramento das estratégias de controle da doença para identificação precoce dos casos, especialmente em municípios hiperendêmicos, visando à prevenção de incapacidades.

Palavras-chave: hanseníase; estudos ecológicos, tendência; análise espacial; epidemiologia; vigilância.

Introdução

A hanseníase persiste como importante problema de saúde pública em várias partes do mundo. De acordo com relatórios oficiais de 102 países, em 2013, 215.656 casos novos foram notificados no mundo, dos quais 126.913 (59%) ocorreram na Índia, 33.044 (15%) no Brasil e 16.856 (8%) na Indonésia. Esses países somaram 81% de todos os casos novos notificados no mundo (WHO 2014).

Estima-se que, atualmente, existam entre um e dois milhões de pessoas no mundo com deformidades ou incapacidades decorrentes da hanseníase, que continua a ser uma das principais causas de neuropatia e incapacidades entre as doenças transmissíveis (Yadav et al 2014).

No Brasil, em 2013, foram notificados 31.044 casos novos de

hanseníase e 2.439 casos novos em menores de 15 anos. O coeficiente de detecção de casos novos foi 15,44 casos por 100.000 habitantes, o coeficiente de casos novos com grau 2 de incapacidade foi 0,99 por 100.000 habitantes, e o coeficiente de detecção em menores de 15 anos foi 5,03 casos por 100.000 habitantes (Saúde Brasil 2014).

Após a introdução da poliquimioterapia (PQT), do alcance de alta cobertura da vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) em crianças e de melhorias nos serviços de controle da doença, a prevalência da hanseníase no Brasil diminuiu substancialmente de 180 casos por 100.000 habitantes, em 1988, para 26 casos por 100.000 habitantes, em 2008 (Barreto et al. 2011). Apesar dos esforços para reduzir a prevalência da doença, aparentemente essas ações tiveram pouco efeito sobre a redução de sua transmissão e incidência (Barreto et al. 2011 Lancet; Alencar et al 2012; Scheelbeek et al. 2013). A utilização do indicador prevalência da hanseníase tem sido criticada, pois este é influenciado por fatores como a duração do tratamento e identificação dos casos. Indicadores alternativos, como o coeficiente de casos novos com grau 2 de incapacidades, têm sido sugeridos para o monitoramento da doença (Alberts et al. 2011; Yadav et al 2014).

Dessa forma, o objetivo deste estudo é descrever as tendências dos principais indicadores da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão, no período 2001-2012.

Métodos

Foi realizado estudo ecológico de série temporal e de múltiplos grupos (análise espacial) (Kleinbaum et al. 1982) de indicadores selecionados epidemiológicos de monitoramento da hanseníase, no período 2001-2012. A unidade de análise do presente estudo é o município segundo critérios de inclusão.

O Brasil está dividido em cinco regiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), 26 estados e no Distrito Federal. É o maior país da América do Sul (8.515.767 km²). Em 2010, sua população era de 190,7

milhões de habitantes (IBGE, 2011).

Todos os 692 municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão, localizados nas regiões Norte e Nordeste do país, foram incluídos na análise (Figura 1). A área de estudo ocupa 2.998.569 km² e, segundo o censo demográfico de 2010, tinha uma população total de 20,1 milhões de habitantes, o que representa 10,6% da população do Brasil. Esses municípios estão em uma área considerada de alto risco de transmissão da hanseníase, de acordo com uma análise de cluster realizada em 2009 pelo Ministério da Saúde do Brasil (Penna et al. 2009 – Leprosy review). Ademais, em um estudo realizado no período 2009-2011, observou-se que do total de 914 municípios localizados nas regiões Centro-Oeste e Norte, 442 (48,4%) apresentaram taxas de incidência média acima de 40 casos novos por 100.000 habitantes, sendo considerados hiperendêmicos (Freitas et al. 2014).

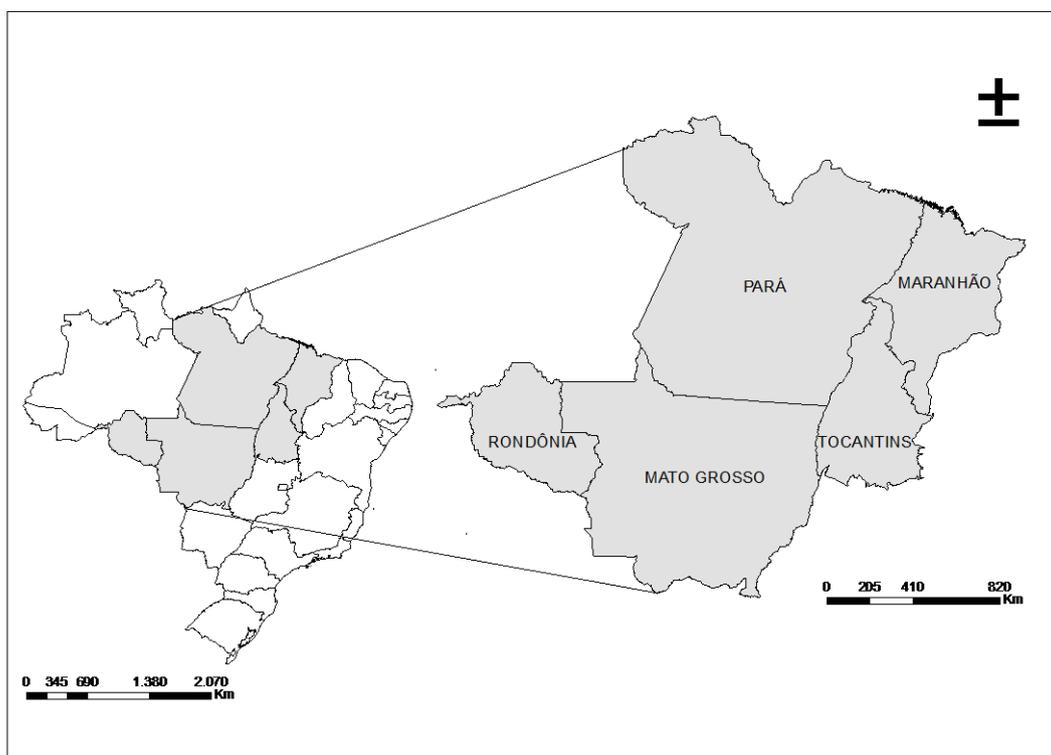


Figura 1: Área de estudo: todos os municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão.

Os dados foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de

Notificação (SINAN) (DATASUS 2014). O SINAN é o principal sistema de informação que registra as notificações compulsórias de diversas doenças em todo o território nacional - dentre elas a hanseníase (Ministério da Saúde 2007).

Foram selecionados e calculados os seguintes indicadores epidemiológicos da hanseníase: taxa de incidência de hanseníase/100 mil habitantes, taxa de incidência em menores de 15 anos/100 mil habitantes e taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade/100 mil habitantes. O tamanho da população residente empregado como denominador foi proveniente do Censo de 2010 e das projeções intercensitárias (2001 a 2012) produzidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (DATASUS 2014).

Para cada indicador, foram definidas as categorias referentes aos parâmetros de sua interpretação, adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde 2009), a saber: taxa de incidência de hanseníase – baixo: < 2,00 por 100 mil habitantes; médio: 2,00 a 9,99 por 100 mil habitantes; alto: 10,00 a 19,99 por 100 mil habitantes; muito alto: 20,00 a 39,99 por 100 mil habitantes e hiperendêmico: $\geq 40,00$ por 100 mil habitantes); taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos – baixo: < 0,50 por 100 mil habitantes; médio: 0,50 a 2,49 por 100 mil habitantes; alto: 2,50 a 4,99 por 100 mil habitantes; muito alto: 5,00 a 9,99 por 100 mil habitantes e hiperendêmico: $\geq 10,00$ por 100 mil habitantes). Para o coeficiente de casos novos com grau 2 de incapacidade, as categorias utilizadas foram baseadas em quartis aproximados do número de casos notificados nos períodos 2001-2003 e 2010-2012 – baixo: 0; alto: > 0 a < 4 casos e muito alto: ≥ 4 casos.

As taxas foram agregadas em quatro triênios (2001-2003, 2004-2006, 2007-2009 e 2010-2012). Foram gerados mapas da variação percentual dos indicadores epidemiológicos da hanseníase entre os períodos 2001-2003 e 2010-2012. Considerando os períodos 2001-2003 e 2010-2012, foram criados dois grupos de municípios para cada indicador segundo os parâmetros definidos para sua interpretação: municípios que apresentaram

aumento (variação percentual > 20%); e os demais municípios – aqueles que apresentaram redução, manutenção ou aumento não superior a 20% no indicador (variação percentual \leq 20%).

Empregou-se a regressão Joinpoint para o cálculo da variação anual dos indicadores, no período entre 2001 e 2012. Esse método de análise consiste em uma regressão linear segmentada (joinpoint regression) para identificar pontos em que há modificação da tendência e estimar a Variação Percentual Anual (APC), e a Média da Variação Percentual Anual (AAPC) considerando o período inteiro da série. Foram ajustados sucessivos modelos, nos quais foi assumido um número diferente de “pontos” de modificação da tendência, desde zero (caso em que a tendência é representada por um único segmento de reta) até o número máximo de três, devido à quantidade de observações. O modelo escolhido foi aquele com o maior número de pontos e que manteve a significância estatística ($p < 0,05$). A partir da inclinação estimada para cada segmento de reta (coeficiente de regressão), foi calculada a variação anual em porcentagem e sua significância estatística, estimada pelo método dos mínimos quadrados por um modelo linear generalizado, assumindo que as taxas seguem a distribuição de Poisson e que a variação das taxas não é constante ao longo do tempo. Para cada segmento de reta, com inclinação estimada, foram calculados os limites do intervalo de confiança (IC 95%). Na análise de tendência, para a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, foi excluído o valor desta taxa no ano de 2007, uma vez que nesse ano houve mudança no sistema de informação em relação à definição do grau 2 de incapacidade, o que poderia gerar inconsistência nas tendências. No capítulo de resultados essa decisão metodológica é mais claramente justificada (Tabela 1).

As análises foram feitas com auxílio dos softwares Joinpoint, versão 3.5.1 (Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, Rockville, MD, EUA), SatScan 9.3 (Kulldorff 2014), R 3.0.2 (R Core Team 2013) e ArcGis 9.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA) (ESRI 2010).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, com número do CAAE 20249613.9.0000.0030 e parecer número 392.809, emitido em 10 de setembro de 2013. O presente estudo foi realizado exclusivamente com dados secundários, de acesso público, sem identificação dos sujeitos, e seus procedimentos estão de acordo com os princípios da ética na pesquisa envolvendo seres humanos.

Resultados

No período 2001-2012, foram notificados 176.929 casos de hanseníase no agregado de municípios estudado, o que representa 34,6% de todos os casos novos de hanseníase do Brasil em 10% da população do país. Essa taxa de incidência caiu de 89,10 casos novos por 100 mil habitantes, em 2001, para 56,98 casos novos por 100 mil habitantes, em 2012 (Tabelas 1 e 2); sendo essa redução estatisticamente significativa para o período 2003-2012 (variação percentual anual - APC: -6,2%, IC 95%: -7,2% a -5,2%; Tabela 2). Em todas as cinco UF do estudo, as taxas de incidência de hanseníase também apresentaram redução estatisticamente significativa, destacando-se os estados de Tocantins no período 2008-2012 (APC: -9,7%, IC 95%: -15,2% a -4,0%), e Mato Grosso no período 2001-2012 (APC: -6,2%, IC 95%: -7,2% a -5,2%) (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Indicadores epidemiológicos da hanseníase, segundo ano de notificação e UF. Brasil, 2001-2012.

Indicador	UF (total de municípios)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Gráfico de linha
Taxa de incidência por 100 mil habitantes	Agregado de UF (692)	89,10	94,08	98,16	95,29	91,25	81,63	72,05	73,17	66,52	61,95	60,87	56,98	
	RO (52)	82,46	85,14	95,82	91,22	82,82	87,17	73,08	74,59	71,15	59,91	53,79	50,19	
	PA (143)	80,97	90,65	92,46	89,47	77,45	69,38	60,94	63,46	55,54	49,29	50,53	49,50	
	TO (139)	91,74	98,18	104,78	102,37	95,35	107,47	96,48	105,50	88,31	78,14	71,88	72,23	
	MA (217)	78,07	82,30	86,13	89,08	91,90	75,37	66,81	68,76	62,87	62,33	59,26	53,84	
	MT (141)	136,30	131,84	137,14	122,36	126,85	110,60	98,99	91,86	89,78	86,39	88,79	79,03	
	Outras UF do Brasil (4.873)	18,88	20,40	21,33	20,31	19,31	17,64	15,71	15,61	14,67	13,78	13,05	12,10	
Taxa de incidência em < 15 anos por 100 mil habitantes	Agregado de UF (692)	24,32	26,40	27,80	26,30	25,47	21,41	20,22	21,43	19,74	18,35	18,48	15,79	
	RO (52)	15,64	15,98	21,87	19,36	13,75	17,75	16,28	21,09	20,20	11,08	10,51	10,18	
	PA (143)	25,68	27,57	28,62	28,22	24,05	20,32	19,99	21,54	19,07	17,20	17,41	15,21	
	TO (139)	23,74	24,02	28,66	24,28	24,20	27,99	28,51	32,14	27,26	17,84	19,86	22,08	
	MA (217)	21,96	25,57	25,77	25,07	28,42	22,62	18,89	19,05	19,22	20,70	19,36	16,22	
	MT (141)	30,22	31,39	32,37	27,84	28,90	19,23	21,70	21,12	18,22	19,24	20,62	16,24	
	Outras UF do Brasil (4.873)	4,33	4,45	4,91	4,76	4,53	4,11	4,14	4,08	3,64	3,54	3,23	3,06	
Taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes	Agregado de UF (692)	3,62	4,08	3,83	3,43	3,78	3,29	4,87	3,96	3,55	3,15	3,27	3,41	
	RO (52)	2,77	4,33	6,94	4,46	6,00	4,80	4,34	5,49	4,12	3,14	2,47	3,46	
	PA (143)	3,33	3,90	3,10	2,97	2,90	2,33	3,96	3,25	2,93	2,40	2,80	2,80	
	TO (139)	3,04	4,81	3,82	4,87	4,29	3,75	6,77	3,98	3,87	3,54	4,35	3,88	
	MA (217)	4,19	3,89	3,46	3,23	4,08	3,75	5,17	4,84	4,08	3,45	3,36	3,65	
	MT (141)	3,83	4,45	4,79	3,74	3,89	3,64	5,88	3,08	3,53	4,22	4,16	4,21	
	Outras UF do Brasil (4.873)	1,12	1,16	1,19	1,22	1,16	1,09	1,32	1,21	1,06	1,01	0,94	0,86	

Tabela 2: Análise de regressão Joinpoint dos indicadores epidemiológicos da hanseníase. Brasil, 2001-2012.

Indicador	Agregados/UF	Variação Percentual Anual (APC)			Média Variação Percentual Anual (AAPC)		
		Períodos	ACP	IC (95%)	Período inteiro	AAPC	IC (95%)
Taxa de incidência por 100 mil habitantes	Agregado de UF	2001-2003	5,8	-5,3 a 18,1	2001-2012	-4,2*	-5,9 a -2,4
		2003-2012	-6,2*	-7,2 a -5,2			
	Rondônia	2001-2004	4,7	-4,7 a 14,9	2001-2012	-4,1*	-6,5 a -1,7
		2004-2012	-7,2*	-9,3 a -5,1			
	Pará	2001-2003	5,2	-13,1 a 27,3	2001-2012	-5,3*	-8,3 a -2,3
		2003-2012	-7,5*	-9,3 a -5,8			
	Tocantins	2001-2008	0,6	-1,9 a 3,1	2001-2012	-3,3*	-5,5 a -1,1
		2008-2012	-9,7*	-15,2 a -4,0			
	Maranhão	2001-2004	4,5	-5,0 a 15,0	2001-2012	-3,4*	-5,8 a -1,0
		2004-2012	-6,3*	-8,3 a -4,2			
Mato Grosso	2001-2012	-5,2*	-6,2 a -4,3	2001-2012	-5,2*	-6,2 a -4,3	
Outras UF do Brasil	2001-2003	6,3	-1,4 a 14,6	2001-2012	-4,0*	-5,2 a -2,8	
	2003-2012	-6,2*	-6,9 a -5,5				
Taxa de incidência em < 15 anos por 100 mil habitantes	Agregado de UF	2001-2003	6,0	-10,1 a 24,9	2001-2012	-3,6*	-6,2 a -1,0
		2003-2012	-5,6*	-7,2 a -4,1			
	Rondônia	2001-2012	-3,0	-7,5 a 1,7	2001-2012	-3,0	-7,5 a 1,7
	Pará	2001-2012	-5,3*	-6,9 a -3,7	2001-2012	-5,3*	-6,9 a -3,7
	Tocantins	2001-2012	-0,9	-4,0 a 2,3	2001-2012	-0,9	-4,0 a 2,3
	Maranhão	2001-2012	-3,5*	-5,6 a -1,4	2001-2012	-3,5*	-5,6 a -1,4
	Mato Grosso	2001-2012	-5,9*	-7,8 a -3,9	2001-2012	-5,9*	-7,8 a -3,9
	Outras UF do Brasil	2001-2003	7,9	-1,7 a 18,5	2001-2012	-2,7*	-4,2 a -1,2
	2003-2012	-4,9*	-5,8 a 4,0				
	Taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes	Agregado de UF	2001-2012	-1,3	-2,6 a 0,1	2001-2012	-1,3
Rondônia		2001-2003	52,1	-33,8 a 249,0	2001-2012	0,9	-11,3 a 14,8
		2003-2012	-7,8*	-13,9 a -1,4			
Pará		2001-2012	-2,2	-4,4 a 0,1	2001-2012	-2,2	-4,4 a 0,1
Tocantins		2001-2012	-0,4	-3,0 a 2,2	2001-2012	-0,4	-3,0 a 2,2
Maranhão		2001-2004	-0,4	-2,8 a 2,1	2001-2012	-0,4	-2,8 a 2,1
Mato Grosso		2001-2012	-0,3	-2,7 a 1,9	2001-2012	-0,3	-2,7 a 1,9
Outras UF do Brasil		2001-2008	0,2	-2,0 a 2,5	2001-2012	-2,6*	-4,3 a -0,9
2008-2012		-7,4*	-11,3 a -3,2				

* significativamente diferente de zero ($p < 0,05$).

APC: Variação Percentual Anual

AAPC: Média da Variação Percentual Anual

IC: Intervalo de Confiança

A taxa de incidência em menores de 15 anos no agregado de análise apresentou redução de 24,32 para 15,79 casos novos por 100 mil habitantes, de 2001 a 2012, sendo essa redução estatisticamente significativa no período 2003-2012 (APC: -5,6%, IC 95%: -7,2% a -4,1%). Também houve redução estatisticamente significativa nos estados do Pará no período 2001-2012 (APC: -5,3%, IC 95%: -6,9% a -3,7%) e nos estados do Maranhão e Mato Grosso no período 2001-2012 (APC: -3,5%, IC 95%: -5,6% a -1,4% e APC: -5,9%, IC 95%: -7,8% a -3,9%, respectivamente). No entanto, a taxa de incidência em menores de 15 anos apresentou estabilidade nos estados de Rondônia (APC: -3,0%, IC 95%: -7,5% a 1,7%) e Tocantins (APC: -0,9%, IC 95%: -4,0% a 2,3%) no período 2001-2012.

A taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade apresentou estabilidade no período, variando de 3,62 casos por 100 mil habitantes, em 2001, para 3,41 casos por 100 mil habitantes, em 2012. Houve redução estatisticamente significativa apenas nos estados de Rondônia (APC: -7,8%, IC 95%: -13,9% a -1,4%) no período 2003-2012, e nos municípios localizados nas outras UF (não incluídas no agregado de estudo) do Brasil (APC: -7,4%, IC 95%: -11,3% a -3,2%) no período 2008-2012 (Tabelas 1 e 2). Na tabela 1 é possível observar a inconsistência dos valores desse indicador no ano de 2007, justificando sua exclusão na análise de tendência conforme descrito na metodologia.

Na figura 2 é ilustrada a mudança dos diferentes indicadores de estudo, estratificada pelas taxas iniciais no período de linha de base (2001-2003). Assim, os municípios na escala de cores vermelho/rosa são aqueles que apresentaram incrementos (>20%) da taxa sendo analisada, sendo o vermelho a pior situação (pois já partiam de taxas altas na linha de base). Por sua vez, os municípios ilustrados na escala de cor azul são os que apresentaram redução, manutenção ou apenas discreto incremento (máximo de 20%) na taxa sendo analisada, sendo o azul mais forte a melhor situação - pois já partiam de taxas baixas na linha de base.

No período 2001-2003, 404 (58,4%) municípios do agregado foram considerados hiperendêmicos em relação à taxa de incidência de hanseníase. Dentre eles, 63 (9,1%) apresentaram um incremento superior a 20% nessa taxa (municípios destacados em vermelho - Figura 2-A). No mesmo período, 288 (41,6%) municípios apresentaram taxas moderadas (baixa, média ou alta) quanto a esse indicador, destes 100 (14,5%) ainda assim apresentaram redução ou manutenção ou incremento não superior a 20% na variação percentual (municípios destacados em azul forte – Figura 2-A), ao comparar os períodos 2001-2003 e 2010-2012.

Ao analisar a taxa de incidência em menores de 15 anos, observou-se que, no período 2001-2003, 362 (52,3%) municípios foram considerados hiperendêmicos. Dentre eles, 58 (8,4%) apresentaram incremento de mais de 20% na taxa, ao comparar os períodos 2001-2001 e 2010-2012

(municípios destacados em vermelho – Figura 2-B). Para esse indicador poucos municípios (n = 9) apresentaram a melhor situação – taxas baixas na linha de base e redução importante no período de análise (destacados em azul forte – Figura 2-B).

Em relação à taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, no período 2001-2003, 51,6% (357/692) dos municípios não notificaram casos com grau 2 de incapacidade. Dentre eles, 32,1% (222/692) permaneceram sem casos notificados no período 2010-2012 (municípios destacados em azul forte – Figura 2-C). No entanto, no período 2001-2003, 184 (26,6%) municípios apresentaram uma taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade considerada muito alta (≥ 4 por 100.000 habitantes). Dentre eles, 19 (2,8%) municípios ainda apresentaram incremento $> 20\%$ dessa taxa, ao comparar os períodos 2001-2001 e 2010-2012 (municípios destacados em vermelho - Figura 2-C).

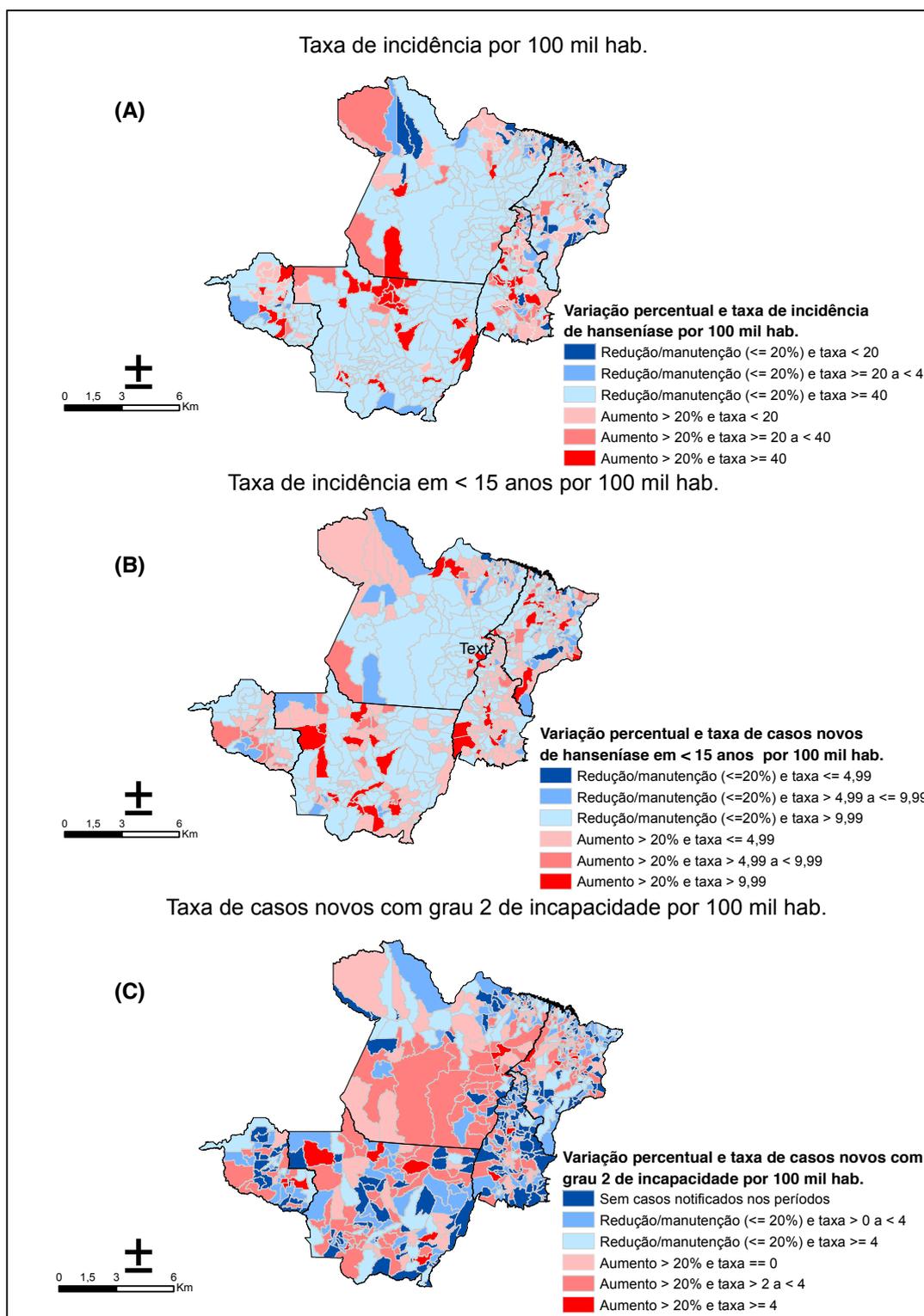


Figura 2: Variação percentual entre os períodos 2001-2003 e 2010-2012, e indicadores epidemiológicos no período 2001-2003. Brasil, 2001-2012.

Discussão

No período 2001-2012, o agregado de municípios analisado no presente estudo concentrou 34,6% de todos os casos novos de hanseníase em apenas 10% da população brasileira. Para este agregado, a análise de tendência revelou, em geral, redução estatisticamente significativa na taxa de incidência de hanseníase e na taxa de incidência em menores de 15 anos, com comportamentos diferentes entre os estados. Vale destacar que uma redução na taxa de incidência de hanseníase foi intensificada e estatisticamente significativa nos anos de 2003/2004 (para os estados de Rondônia, Pará e Maranhão) e no ano de 2008 (para o estado de Tocantins). Entretanto, a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade apresentou estabilidade no período, o que sugere diagnóstico tardio, com permanência da ocorrência de casos com deformidades ou incapacidades decorrentes da doença neste agregado.

A redução na taxa de incidência de hanseníase observada neste estudo é semelhante aos resultados de estudos realizados em outros países. Estudo de base hospitalar, realizado em Calcutá (Índia), no período de abril de 2008 a março de 2011, mostrou uma redução nesta taxa, porém sem significância estatística (Ghosh and Panda 2013). Estudo semelhante realizado em Nova Deli (capital da Índia), no período 1994-2009, também mostrou uma redução gradual na taxa de detecção de casos, com um aumento marginal em 2005 e 2008. Apesar da redução global da hanseníase, observam-se, em alguns países, focos da doença em nível local e com isso sua manutenção. De fato, no Brasil, em relação à taxa de incidência de hanseníase, no período 2010-2012, 58,5% (404/692) dos municípios da área de estudo ainda permanecem hiperendêmicos. Uma possível explicação para a identificação de focos da doença em nível local pode ser a existência de fontes extra-humanas ou ambientais do bacilo *Mycobacterium leprae*. Estudos recentes sugerem que a doença pode ser uma zoonose em algumas regiões, incluindo o Sul dos Estados Unidos (Truman et al., 2011). Essa hipótese foi levantada uma vez que o *M. leprae*

foi identificado em espécies animais, como o tatu (*Dasypus novemcinctus*) (Loughry et al., 2009). Ademais, pesquisa recente de Wheat e colaboradores mostrou que, em um estudo experimental, o bacilo pode apresentar uma sobrevivência prolongada dentro de cistos de amebas (Wheat et al 2014).

No presente estudo observou-se também redução relevante da taxa de incidência em menores de 15 anos de idade. É importante destacar que essa taxa tem sido utilizada como um importante indicador da transmissão ativa da doença. Estudo com dados do período de 1991 a 2010, realizado na Zâmbia (África), mostrou que existe transmissão ativa de hanseníase nas crianças da comunidade. Os autores destacam que, apesar de graves lacunas no programa de controle da hanseníase no país, a transmissão ativa da doença em crianças e o diagnóstico tardio dos casos ainda suscitam preocupação de saúde pública (Kapata et al. 2012). No Brasil, em 2012, a taxa de incidência em menores de 15 anos foi 4,8 casos novos por 100 mil habitantes (Ministério da Saúde 2013). No presente estudo, esta taxa foi 22,2 casos novos por 100 mil habitantes no agregado. Embora com tendências de redução, esse resultado delineia um cenário de transmissão continuada da doença no local estudado e confirma que o agregado de municípios estudado é uma área com elevada endemicidade de hanseníase (Penna et al. 2009, Alencar et al. 2012).

Surpreendentemente, nesse agregado, a despeito das quedas nas incidências da doença, a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade apresentou estabilidade durante o período de doze anos do estudo. Esse indicador tem sido utilizado no lugar da prevalência de hanseníase por ser um marcador robusto para mapear os casos mais graves da doença e por não ser influenciado por fatores operacionais (Alberts et al. 2011). Essa estabilidade da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, observada no presente estudo, foi semelhante a outros estudos (Moreira et al. 2008; Tiwary PK et al. 2011; Monteiro et al. 2013). Esse resultado pode indicar algumas lacunas no controle da doença, como falhas no diagnóstico precoce e o não acompanhamento e/ou monitoramento dos casos. A aparente inconsistência da estabilidade deste indicador com a queda nas tendências

da incidência (total) e em menores de 15 anos de idade pode estar relacionada com viés de detecção que será discutido mais adiante.

O presente estudo apresenta algumas limitações que merecem ser mencionadas. Destacam-se aquelas limitações inerentes aos estudos realizados a partir de dados secundários que por vezes podem apresentar problemas de cobertura e qualidade, o que pode afetar a validade das taxas estimadas. No caso da hanseníase, em particular, a subnotificação de casos é esperada uma vez que a doença tem início insidioso e sintomatologia com multiplicidade de manifestações partindo uma longa fase assintomática a oligossintomática, demandando por vezes capacitação específica e experiência dos profissionais de saúde para seu diagnóstico precoce (Limeira et al. 2013; de Souza et al. 2014). Assim, as taxas de incidência consideram apenas os casos “detectados” da doença e a subnotificação é mais provável na fase inicial da doença. Além disso, a hanseníase é uma doença que possui uma cadeia de transmissão complexa, dificultando o estabelecimento de nexos epidemiológicos claros para apoiar na etapa de diagnóstico (Meima et al. 2004; Job et al. 2008). Esse fato poderia justificar, pelo menos em parte, a estabilidade observada das taxas de casos novos com grau 2 de incapacidades (situação em que a subnotificação pode ser mais rara) e a redução das taxas de incidências de hanseníase (onde espera-se um número elevado de subnotificação). A variação das probabilidades de subnotificação da doença no tempo poderia determinar um viés de detecção importante na análise das tendências, e esse pressuposto merece maior aprofundamento em estudos futuros. Por exemplo, a perda de prioridade e interesse acerca da doença no âmbito acadêmico (cursos de Medicina), pode reduzir o alerta e a habilidade do clínico para sua detecção na rotina dos serviços de saúde, aumentando a sua subnotificação em anos recentes. Dessa forma, essa reflexão determina cautela na análise das tendências apresentadas neste estudo.

Outra limitação foi relacionada à mudança no critério de definição de caso para o grau 2 de incapacidade impactando a notificação no sistema de informação no ano de 2007. Visando minimizar essa limitação, no presente

estudo, foi realizada a exclusão do ano de 2007, uma vez que poderia influenciar na análise da tendência deste indicador.

Em conclusão, os achados do presente estudo sugerem um atraso no diagnóstico precoce dos casos e falhas na prevenção de incapacidades no agregado estudado, destacando possíveis dificuldades operacionais no controle da doença. Além disso, foi observada certa incoerência nas tendências dos indicadores. Como houve redução na taxa de incidência de hanseníase e taxa de incidência em menores de 15 anos, o esperado seria que a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade também apresentasse redução. Falhas na notificação de casos incidentes poderiam, em parte, justificar esses achados e merecem estudos futuros.

O tratamento adequado com PQT e o diagnóstico precoce e acurado dos casos, ainda são as principais estratégias de controle da doença (WHO 2014, Huang and Jou 2013). No entanto, baseado na combinação de evidências biológicas e epidemiológicas, Yadav e colaboradores sugerem que a hanseníase não pode ser eliminada apenas com o tratamento com PQT, uma vez que a microbiologia da doença não está totalmente esclarecida. Nesse sentido, acredita-se que novas formas de controle e detecção de casos são necessárias para combater a transmissão mais diretamente. Uma abordagem que pode ser promissora envolve quimioprevenção, por meio de campanhas nas escolas localizadas em áreas de alto risco, e destinadas também a grupos como os contatos intradomiciliares (Scheelbeek et al., 2013; Ekeke N et al., 2014). De fato, recentemente o Ministério da Saúde do Brasil vem implantando estratégias desta natureza cujas avaliações poderão orientar sobre sua efetividade (Saúde Brasil, 2013).

Apesar da redução na taxa de incidência da hanseníase, existe a necessidade de melhorar as estratégias de controle da doença para prevenir os casos com grau 2 de incapacidade, especialmente em municípios hiperendêmicos do agregado, com o objetivo de reduzir a carga da doença e prevenir incapacidades. Ademais, a vigilância ativa ainda é necessária para a detecção dos casos classificados como subclínicos e dos casos não

diagnosticados. Finalmente, devem ser enfrentados os desafios para a inclusão e manutenção da hanseníase como uma prioridade mundial na agenda de saúde pública, e assim intensificar essas ações de controle e evitar um declínio no interesse de pesquisadores voltados para o tema.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO) (2014). Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. Vol. III, no. 89(36), pp. 389–400.
2. Yadav N, Kar S, Madke B, Dashatwar D, Singh N, Prasad K, and Kesari V (2014). Leprosy elimination: A myth busted. *J. Neurosci. Rural Pract.*, vol. 5, p. 28.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2014). *Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza*. Brasília: Ministério da Saúde.
4. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes R, Barata RB, Rodrigues LC (2011). Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*, vol. 377, no. 9780, pp. 1877–89.
5. Alencar CH, Ramos AN, Barbosa JC, Kerr LRFS, De Oliveira MLW, Heukelbach J (2012). Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. *Lepr. Rev.*, vol. 83, no. 4, pp. 344–53.
6. Scheelbeek PFD, Balagon MVF, Orcullo FM, Maghanoy A, Abellana J, Saunderson PR (2013). A retrospective study of the epidemiology of leprosy in Cebu: an eleven-year profile. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 7, no. 9, p. e2444.
7. Alberts CJ, Smith WCS, Meima A, Wang L, Richardus JH (2011). Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bull. World Health Organ.*, vol. 89, no. 7, pp. 487–95.
8. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982). *Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods*. New York: Van Nostrand Reinhold.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2011). *Sinopse do Censo Demográfico 2010*. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

10. Penna MLF, Wand-Del-Rey-de-Oliveira ML, Penna G (2009). Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 15, no. 4, pp. 650–2.
11. Freitas LRS, Duarte EC, Garcia LP (2014). Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Trop. Med. Int. Health*, vol. 19, no. 10, pp. 1216–25.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica (2007). Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan: normas e rotinas. Brasília: Ministério da Saúde.
13. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Retrieved from DATASUS website:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popbr.def>.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (2009). Portaria n. 125/SVS-SAS, de 26 de março de 2009. Define ações de controle da hanseníase (Ordinance No. 125/SVS-SAS of March 26, 2009. Defines actions to control leprosy). Brasília: Ministério da Saúde.
15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.*, vol. 19, no. 3, pp. 335–351.
16. Ghosh A, Panda S (2013). Tropical medicine rounds Current trends in leprosy transmission in eastern India in the era of 12-month multi-drug treatment : a hospital-based retrospective study. *International Journal of Dermatology*, pp. 462–465.
17. Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A et al. (2011). Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 17, pp. 1626–33.
18. Loughry WJ, Truman RW, McDonough CM, Tilak MK, Garnier S, Delsuc F (2009). Is leprosy spreading among nine-banded armadillos in the southeastern United States? *J. Wildl. Dis.*, vol. 45, no. 1, pp. 144–52.
19. Wheat WH, Casali AL, Thomas V, Spencer JS, Lahiri R, Williams DL, McDonnell GE et al. (2014). Long-term Survival and Virulence of *Mycobacterium leprae* in Amoebal Cysts. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, no. 12, p. e3405.

20. Kapata N, Chanda-Kapata P, Grobusch MP, O'Grady J, Bates M, Mwaba P, Zumla A (2012). Leprosy trends in Zambia 1991-2009. *Trop. Med. Int. Health*, vol. 17, no. 10, pp. 1289–93.
21. Penna MLF, de Oliveira MLVDR, Penna GO (2009). The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Lepr. Rev.*, vol. 80, no. 3, pp. 332–44.
22. Alencar CH, Ramos AN, dos Santos ES, Richter J, Heukelbach J (2012). Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Trop. Med. Int. Health*, vol. 17, no. 4, pp. 518–25.
23. Moreira MV, Waldman EA, Martins CL (2008). Hanseníase no Estado do Espírito Santo, Brasil: uma epidemia em ascensão? *Cad. Saude Publica*, vol. 24, no. 7, pp. 1619–1630.
24. Tiwary PK, Kar HK, Sharma PK, Gautam RK, Arora TC, Naik H et al. (2011). Epidemiological trends of leprosy in an urban leprosy centre of Delhi: A retrospective study of 16 years. *Indian J. Lepr.*, vol. 83, pp. 201–208.
25. Monteiro LD, Alencar CHM, Barbosa JC, Braga KP, Castro MD, Heukelbach J (2012). Physical disabilities in leprosy patients after discharge from multidrug therapy in Northern Brazil. *Cad. Saude Publica*, vol. 29, no. 5, pp. 909–920.
26. Limeira OM, Gomes CM, De Moraes OO, Cesetti MV, Alvarez RRA (2013). Active search for leprosy cases in Midwestern Brazil: a serological evaluation of asymptomatic household contacts before and after prophylaxis with bacillus Calmette-Guérin. *Rev. do Inst. Med. Trop. São Paulo*, vol. 55, no. 3, pp. 173–177.
27. Meima A, Smith WCS, Van Oortmarssen GJ, Richardus JH, Habbema JDF (2004). The future incidence of leprosy: A scenario analysis. *Bull. World Health Organ.*, vol. 82, no. 03, pp. 373–380.
28. Job CK, Jayakumar J, Kearney M, Gillis TP (2008). Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 78, no. 3, pp. 518–521.
29. Huang WL, Jou R (2014). Leprosy in taiwan, 2002-2011. *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 113, no. 9, pp. 579–80.

30. Ekeke N, Chukwu J, Nwafor C, Ogbudebe C, Oshi D, Meka A, Madichie N (2014). Children and leprosy in southern Nigeria: burden, challenges and prospects. *Lepr. Rev.*, vol. 85, no. 2, pp. 111–7.

5.2 Artigo 2: Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001-2003 e 2010-2012

Resumo

Introdução: No Brasil, a distribuição espacial da hanseníase é heterogênea: os estados mais desenvolvidos socioeconomicamente na região Sul alcançaram a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. No entanto, áreas com alta transmissão da doença permanecem nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste do país. O objetivo deste estudo é descrever a distribuição espacial da hanseníase em municípios brasileiros com alto risco de transmissão, nos períodos 2001-2003 e 2010-2012.

Métodos: Trata-se de um estudo ecológico com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram incluídos todos os 692 municípios localizados nos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão. Os seguintes indicadores de hanseníase foram calculados por 100.000 habitantes: taxa de incidência de hanseníase, taxa de incidência em menores de 15 anos e a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade. A estatística espacial scan foi usada para detectar clusters significativos ($p \leq 0,05$) na área de estudo, nos períodos 2001-2003 e 2010-2012. Os clusters foram identificados utilizando análise puramente espacial, com um raio de cobertura de até 100 km.

Resultados: No período 2001-2003, a estatística espacial scan identificou 44 clusters significativos para a taxa de incidência da hanseníase. Destes,

30 estão localizados nos estados do Pará (12) e Mato Grosso (18). No período 2010-2012, foram identificados 42 clusters significativos para a taxa de incidência de hanseníase. Destes, 28 estão localizados nos estados do Pará (11) e Mato Grosso (17). No período 2001-2003, foram identificados 20 clusters significativos para a taxa de incidência da hanseníase em menores de 15 anos. No período 2010-2012, foram identificados 14 clusters significativos para a taxa de incidência em menores de 15 anos. Para a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, a estatística scan identificou 19 clusters significativos no período 2001-2003, 7 deles localizados no estado do Pará, e 14 agrupamentos significativos no triênio 2010-2012.

Conclusão: Apesar da redução na detecção de casos de hanseníase, há uma necessidade de intensificar as ações de controle da doença, especialmente nos clusters identificados, a fim de alcançar a meta de eliminação da doença como problema de saúde pública no Brasil.

Palavras-chave: hanseníase; estudos ecológicos, análise espacial; vigilância epidemiológica.

Introdução

A hanseníase é uma doença crônica causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos (Ministério da Saúde, 2009; Walker e Lockwood, 2006). A doença representa um problema de saúde pública em algumas partes do mundo, inclusive no Brasil.

Segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2014, foram notificados 213.899 casos novos de hanseníase no mundo. No Brasil, no mesmo ano, foram notificados 31.064 casos novos de hanseníase. Destes, 2.341 (7,5%) casos novos corresponderam a menores de 15 anos de idade e 2.034 (6,5%) dos pacientes apresentavam grau 2 de incapacidade física (WHO, 2015).

Para intensificar as estratégias de intervenção e controle da hanseníase em determinadas zonas geográficas, a análise espacial tem sido

usada por meio da identificação da distribuição da doença em níveis nacional, regional e local (Bakker et al., 2005; Fisher et al., 2008; Queiroz et al., 2010; Alencar et al., 2012b; Barreto et al., 2014).

No Brasil, a distribuição espacial da hanseníase é heterogênea: os estados mais desenvolvidos socioeconomicamente da região Sul alcançaram a meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde pública – prevalência menor de 1 caso para 10 mil habitantes. Porém, bolsões de alta carga da doença ainda permanecem nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil, as quais são consideradas as áreas de maior transmissão da doença no país (Ministério da Saúde, 2009; Freitas et al., 2014; Penna et al., 2009; Barreto et al., 2014).

Uma análise de cluster realizada em 2009 pelo Ministério da Saúde mostrou que os estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão pertencem a uma área com alto risco de transmissão persistente da hanseníase (Penna et al. 2009). Recentemente, sistemas de informações geográficas e análise espacial tornaram-se ferramentas importantes para a epidemiologia, ajudando a entender a dinâmica de transmissão de várias doenças. Estes resultados podem ser aplicados para guiar programas de controle da hanseníase para direcionar a intervenção para áreas de alto risco (Queiroz et al., 2010; Barreto et al., 2014; Ministério da Saúde, 2014). Assim, conhecer os padrões espaciais e temporais da doença nos municípios desses estados é fundamental para fornecer subsídios para o planejamento das ações de vigilância e controle da doença.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é descrever a distribuição espacial da hanseníase em um agregado de municípios brasileiros com alto risco de transmissão da doença.

Métodos

Foi realizado estudo ecológico de análise espacial com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) (DATASUS, 2014), nos triênios 2001-2003 e 2010-2012.

As unidades de análise do estudo foram todos os 692 municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão. Este agregado está localizado na área central do Brasil (Figura 1). A área de estudo ocupa 2.998.569 km² e, segundo o censo demográfico 2010, tinha uma população total de 20,1 milhões de habitantes. Isso representa 10,6% da população do Brasil.

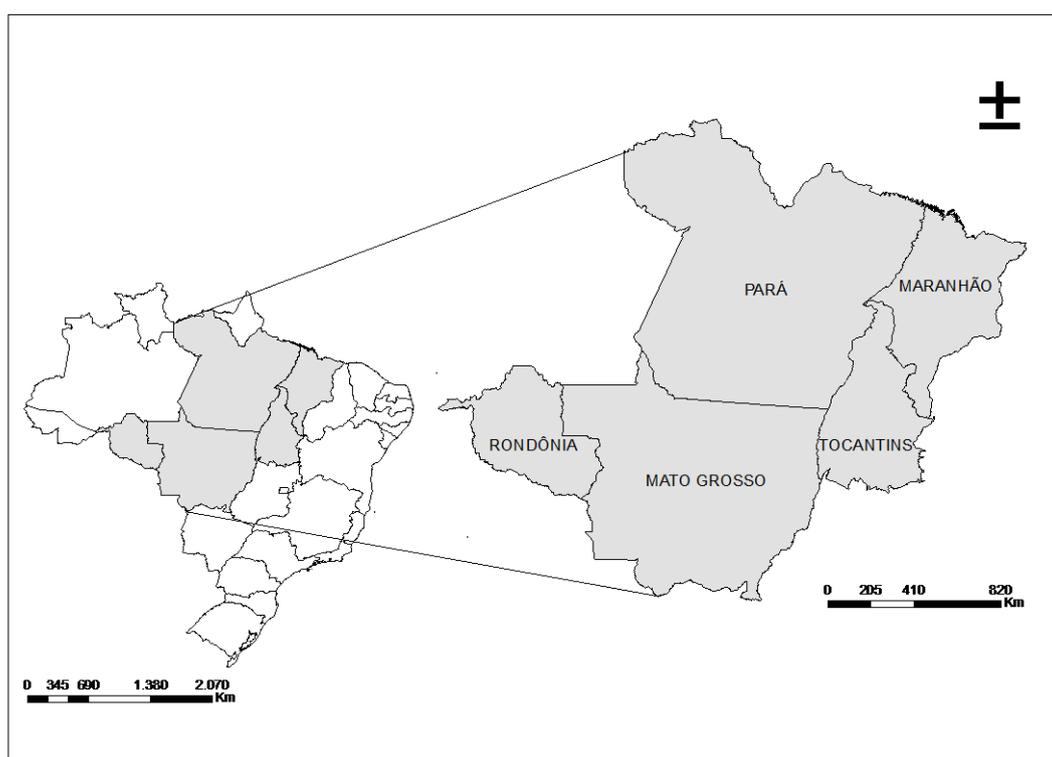


Figura 1: Área de estudo: todos os municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão.

Foram calculados os seguintes indicadores epidemiológicos da hanseníase para os municípios que compõem o agregado, nos triênios 2001-2003 e 2010-2012: taxa de incidência de hanseníase/100 mil habitantes, taxa de incidência em menores de 15 anos/100 mil habitantes e taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade/100 mil habitantes. O tamanho da população residente empregado como denominador foi proveniente do Censo de 2010 e das projeções intercensitárias produzidas pelo IBGE, nos demais anos utilizados no estudo (IBGE, 2011; DATASUS, 2014).

A estatística espacial *scan* foi utilizada para detectar clusters significativos dentro da área de estudo, nos triênios 2001-2003 e 2010-2012. Esta técnica é definida por uma janela geográfica circular que se move na área de interesse (Kulldorff e Nagarwalla, 1995; Kulldorff, 1997). O método identifica uma região formada por todas as áreas com os respectivos centroides que estão dentro do círculo, e testa a hipótese nula de risco constante versus a hipótese alternativa de que existe um risco elevado de ocorrência de eventos dentro da janela em comparação com o exterior. O modelo com distribuição Poisson foi utilizado. Este modelo baseia-se em um número de eventos (casos de hanseníase) distribuído de acordo com uma população sob risco conhecida (Scheelbeek et al., 2013; Ministério da Saúde, 2007). A significância estatística foi avaliada considerando valor de $p \leq 0,05$ (teste da razão de verossimilhança). Os clusters foram identificados por meio de análise puramente espacial (Kulldorff e Nagarwalla, 1995), com um raio de busca de até 100 km (Alencar et al., 2012b).

As análises foram feitas com auxílio dos softwares SatScan 9.3 (Kulldorff, 2014) e ArcGis 9.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA) (ESRI, 2010).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, com número do CAAE 20249613.9.0000.0030 e parecer número 392.809, emitido em 10 de setembro de 2013. O presente estudo foi realizado exclusivamente com dados secundários, de acesso público, sem identificação dos sujeitos, e seus procedimentos estão de acordo com os princípios da ética na pesquisa envolvendo seres humanos.

Resultados

No período 2001-2012, foram notificados 176.929 casos de hanseníase no agregado de municípios, o que equivale a 34,6% de todos os casos do Brasil. No agregado, no período 2001-2003, 404 (58,4%) municípios foram classificados como hiperendêmicos (taxa de incidência

anual média maior que 40 casos/100.000 habitantes), com um valor máximo de 538,5 casos por 100.000 habitantes. Por sua vez, no período 2010-2012, 402 (58,1%) municípios foram classificados como hiperendêmicos (taxa de incidência anual média maior que 40 casos/100.000 habitantes), com um valor máximo de 314,5 casos por 100.000 habitantes.

No período 2001-2003, a estatística espacial *scan* identificou 44 *clusters* significativos para a taxa de incidência de hanseníase. Destes, 30 estão localizados nos estados do Pará (12) e Mato Grosso (18). Por sua vez, no período 2010-2012, a estatística espacial *scan* identificou 42 *clusters* significativos para a taxa de incidência de hanseníase. Destes, 28 estão localizados nos estados do Pará (11) e Mato Grosso (17) (Tabela 1).

Foram também identificados 20 *clusters* significativos para a taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos, no período 2001-2003. Destes, 7 estão localizados no estado do Pará. Por sua vez, no período 2010-2012, a estatística espacial *scan* identificou 14 *clusters* significativos para a taxa de incidência em menores de 15 anos.

Para a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, a estatística espacial *scan* identificou 19 *clusters* significativos no período 2001-2003. Destes, 7 estão localizados no estado do Pará. Por sua vez, no período 2010-2012, a estatística espacial *scan* identificou 14 *clusters* significativos para essa taxa, com concentração homogênea entre os 5 estados brasileiros pertencentes ao agregado (Tabela 1).

Tabela 1: Clusters estatisticamente mais significativos* definidos usando a estatística scan espacial, segundo indicadores e períodos. Brasil, 2001-2012.

Indicador	2001-2003				2010-2012			
	Cluster - Município central (UF)	Nº de municípios	Taxa anual	Risco relativo	Cluster - Município central (UF)	Nº de municípios	Taxa anual	Risco relativo
Taxa de incidência	1- Canaã dos Carajás (PA)	8	292,5	3,20	1- Marituba (PA)	1	221,6	3,76
	2- Açailândia (MA)	15	201,6	2,23	2- Nova Guarita (MT)	12	155,1	2,63
	3- Jacundá (PA)	9	267,2	2,92	3- Itinga do Maranhão (MA)	4	141,7	2,4
	4- Brejo de Areia (MA)	29	230,1	2,49	4- Bom Jardim (MA)	11	110,1	1,87
	5- Conceição do Araguaia (PA)	14	156,5	1,72	5- Sinop (MT)	5	129,4	2,19
	6- Matões do Norte (MA)	5	302,6	3,26	6- Pau D'Arco (TO)	14	122,8	2,08
	7- Paragominas (PA)	1	194,7	2,1	7- Jacundá (PA)	1	188,4	3,16
	8- Peixoto de Azevedo (MT)	1	201,9	2,18	8- Alto Alegre do Maranhão (MA)	38	83,2	1,42
	9- Tangará da Serra (MT)	1	225,8	2,43	9- Formoso do Araguaia (TO)	9	124,9	2,1
	10- Boa Vista do Gurupi (MA)	7	255,6	2,74	10- Araputanga (MT)	1	280,1	4,69
	11- Guaraí (TO)	1	236,7	2,54	11- Altamira (PA)	1	132	2,22
	12- Altamira (PA)	1	216,1	2,32	12- Eldorado dos Carajás (PA)	6	88,8	1,5
	13- Itaituba (PA)	2	191,9	2,06	13- Rurópolis (PA)	1	155,9	2,61
	14- Rolim de Moura (RO)	1	286,6	3,07	14- Castanheira (MT)	3	137,7	2,31
	15- Araguaiana (MT)	1	238,5	2,55	15- Juara (MT)	2	162,5	2,72
Taxa de incidência em < 15 anos	1- Canaã dos Carajás (PA)	8	104,4	4,15	1- Dom Eliseu (PA)	5	53,7	3,16
	2- Açailândia (MA)	15	65,6	2,63	2- Conceição do Lago-Açu (MA)	34	31,8	1,91
	3- Jacundá (PA)	9	76,9	3,05	3- Canaã dos Carajás (PA)	8	44,9	2,63
	4- Brejo de Areia (MA)	29	49,4	1,96	4- Jacundá (PA)	9	35,2	2,05
	5- Conceição do Araguaia (PA)	14	76,3	2,97	5- Jacareacanga (PA)	1	96,5	5,54
	6- Matões do Norte (MA)	5	77,1	2,98	6- Altamira (PA)	1	50,9	2,93
	7- Paragominas (PA)	1	85,2	3,29	7- Mãe do Rio (PA)	1	84,7	4,86
	8- Peixoto de Azevedo (MT)	1	145	5,57	8- Carlinda (MT)	8	44,2	2,55
	9- Tangará da Serra (MT)	1	93,9	3,61	9- São Luis (MA)	1	26,8	1,57
	10- Boa Vista do Gurupi (MA)	7	64,9	2,5	10- Timon (MA)	1	40,1	2,31
	11- Guaraí (TO)	1	126,9	4,86	11- Tailândia (PA)	3	37,1	2,14
	12- Altamira (PA)	1	62,1	2,38	12- Riachinho (TO)	1	196,8	11,26
	13- Itaituba (PA)	2	52,5	2,02	13- Nova Olinda (TO)	11	34,1	1,96
	14- Rolim de Moura (RO)	1	71,5	2,74	14- Montes Altos (MA)	15	27,7	1,6
Taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade	1- Monte Negro (RO)	5	20,1	5,4	1- Marituba (PA)	1	22,3	7,01
	2- Marituba (PA)	1	21,8	5,79	2- Bela Vista do Maranhão (MA)	2	33,3	10,28
	3- Açailândia (MA)	15	8,8	2,38	3- Carlinda (MT)	9	10,8	3,35
	4- São Luis Gonzaga do Maranhão (MA)	5	12,5	3,33	4- Rurópolis (PA)	1	20,2	6,23
	5- São João dos Patos (MA)	1	34,2	8,97	5- Rolim de Moura (RO)	3	14,8	4,58
	6- Nova Brasilândia (MT)	1	79,6	20,82	6- Alto Alegre do Maranhão (MA)	38	5,2	1,63
	7- Canaã dos Carajás (PA)	5	12,4	3,29	7- Formoso do Araguaia (TO)	5	10	3,09
	8- Concórdia do Pará (PA)	1	30	7,86	8- Vila Rica (MT)	1	21,4	6,56
	9- Mirante (TO)	1	38,9	10,18	9- Goianésia do Pará (PA)	2	10,4	3,21
	10- Centro do Guilherme (MA)	2	31,8	8,29	10- Cláudia (MT)	6	8,4	2,58
	11- Jacundá (PA)	9	7,6	2	11- Colinas do Tocantins (TO)	1	16	4,91
	12- Cantanhede (MA)	7	9,4	2,48	12- São Luis (MA)	1	4,8	1,5
	13- Matupá (MA)	2	16,1	4,2	13- Itinga do Maranhão (MA)	4	6,7	2,06
	14- São Félix do Araguaia (MT)	1	32	8,35	14- Castanheira (MT)	1	28,2	8,64

* Clusters significativos ao nível $p < 0,05$.

A Figura 2-a mostra os 15 clusters mais significativos para a taxa de incidência de hanseníase, entre os períodos 2001-2003 e 2010-2012. Destes, destaca-se a sobreposição de três clusters com o mesmo município principal (Marituba, Altamira e Paragominas), localizados no estado do Pará, e o município de Araguaiana em Mato Grosso, que estão entre os 15 clusters mais significativos. No período 2001-2003, o cluster mais significativo incluiu oito municípios do Pará (risco relativo [RR] = 3,20). Por sua vez, no período 2010-2012, o cluster mais significativo incluiu apenas o

município de Marituba, localizado na Região Metropolitana de Belém (Pará) (RR = 3,76) (Tabela 1).

A Figura 2-b mostra os 15 clusters mais significativos para a taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos, entre os períodos 2001-2003 e 2010-2012. Destes, destaca-se a sobreposição de três clusters com o mesmo município principal (Itaituba, Marituba e São João do Araguaia), localizados no estado do Pará e o município de Ariquemes, em Rondônia. No período 2001-2003, o cluster mais significativo incluiu oito municípios do Pará (risco relativo [RR] = 4,15). Por sua vez, no período 2010-2012, o cluster mais significativo incluiu cinco municípios também localizados no Pará (risco relativo [RR] = 3,16) (Tabela 1).

A Figura 2-c mostra os 14 clusters mais significativos para a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, entre os períodos 2001-2003 e 2010-2012. Destes clusters, destaca-se a sobreposição de apenas um cluster com o mesmo município principal, localizado no município de Marituba (Pará). No período 2001-2003, o cluster mais significativo incluiu cinco municípios de Rondônia (risco relativo [RR] = 5,40). Por sua vez, no período 2010-2012, o cluster mais significativo incluiu apenas o município de Marituba (Pará) (risco relativo [RR] = 7,01) (Tabela 1).

Houve sobreposição de 17 clusters - com o mesmo município principal - para os três indicadores utilizados no triênio de 2010-2012. Destacam-se os estados do Mato Grosso, Maranhão e Pará que juntos concentraram 13 desses clusters. Por sua vez, entre os indicadores taxa de incidência e taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, houve sobreposição de 11 clusters - com o mesmo município principal no triênio de 2010-2012.

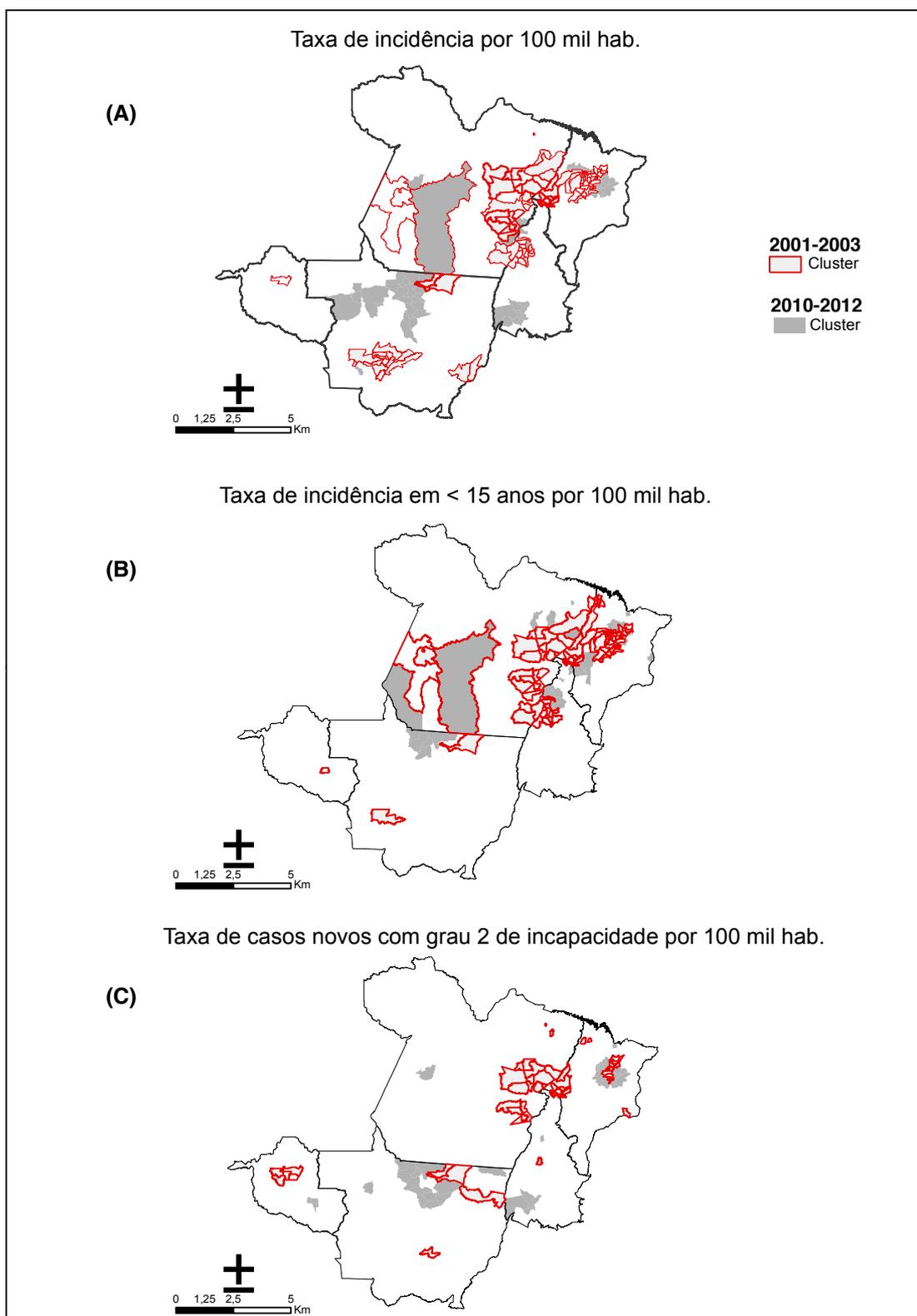


Figura 2: Clusters mais significativos definidos usando a estatística scan espacial, segundo períodos 2001-2003 e 2010-2012. Clusters circulado em vermelho foram identificados no período 2001-2003.

(A) Taxa de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes, (B) Taxa de casos novos de hanseníase em < 15 anos por 100 mil habitantes e (C) Taxa de casos novos de hanseníase com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes. Brasil, 2001-2012.

Em anexo, são apresentadas as tabelas com a lista completa com o total de clusters significativos para cada indicador utilizado no presente estudo (Apêndices).

Discussão

O presente estudo analisou o agregado de municípios brasileiros que concentra 34,6% de todos os casos de hanseníase notificados no país, no período 2001-2012. Nesse agregado, 58% dos municípios foram classificados como hiperendêmicos, em ambos os triênios analisados (2001-2003, e 2010-2012). A análise espacial permitiu a identificação de clusters estatisticamente significativos para os três indicadores analisados: taxa de incidência, taxa de incidência em menores de 15 anos de idade e taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade. Nessa análise, mereceu destaque os estados do Pará e Mato Grosso que juntos apresentaram o maior número de clusters para a taxa de incidência de hanseníase, nos dois triênios (30 dos 44 clusters em 2001 a 2003, e 28 dos 42 clusters em 2010 a 2012). Além disso, foram identificados clusters (n=17) onde ocorreram sobreposições de altas taxas para os três indicadores analisados em 2010-2012, e 13 deles localizados nos estados do Mato Grosso, Maranhão e Pará.

Estudos têm destacado a tendência de redução temporal de diferentes indicadores da hanseníase no Brasil. A taxa de prevalência no Brasil caiu de 4,52 para 1,42 por 10 mil habitantes, entre 2003 e 2013 (Radis, 2015). Além disso, Freitas *et al.* (2015), estudando o mesmo agregado de municípios do presente estudo, descreveu uma tendência temporal de queda da taxa de incidência de hanseníase de 89,10 para 56,98 por 100 mil habitantes, entre 2001 e 2012, assim como da taxa de incidência em menores de 15 anos de idade, de 24,32 para 15,79 casos por 100 mil crianças, também no período de 2001 a 2012 (Freitas et al, 2015). De maneira surpreendente, os mesmos autores destacam que a taxa de novos casos com grau 2 de incapacidade nesse agregado de municípios ficou estável (de 3,62 para 3,41 casos por 100 mil habitantes), no mesmo período de

análise (de 2001 a 2012).

A queda temporal de alguns indicadores da hanseníase não é coerente com o fato de que a doença persista com magnitude elevada, e como problema relevante de saúde pública no Brasil. De fato, o ritmo de queda dos indicadores da hanseníase no Brasil, embora relevante, parece não ser suficiente para o alcance da meta de eliminação da doença como problema de saúde pública (prevalência <1 caso por 10 mil habitantes), conforme proposta pela Organização Mundial de Saúde (Objetivos de Desenvolvimento do milênio – ODM, ONU) (Radis, 2015; WHO, 2010). Embora essa meta tenha sido incluída como um dos componentes estratégicos do Plano Brasil sem Miséria, a doença persiste como problema relevante em sua magnitude.

Ademais, a hanseníase apresenta uma distribuição geográfica também persistente em algumas áreas geográficas da região Centro-Oeste, Norte e Nordeste do país (Radis, 2015; Freitas et al, 2015). De fato, no presente estudo foi demonstrada sobreposição de clusters nos dois triênios separados temporalmente por 10 anos, o que reforça a ideia de persistência temporal e geográfica dos indicadores da doença analisados. Mereceu destaque os estados de Mato Grosso (região norte do estado), Maranhão (região centro-oeste do estado) e Pará (região centro-sul do estado), que juntos concentraram 13 dos 17 clusters identificados para os três indicadores de analisados no triênio de 2010-2012. Outros autores têm mostrado a persistência da distribuição geográfica da hanseníase e a sua concentração espacial (Barreto et al., 2014; Scheelbeek et al., 2013; Alencar et al, 2012a; Alencar et al, 2012b; Cury et al., 2012; Penna et al., 2009; Duarte-Cunha et al., 2012). Por exemplo, os clusters identificados para a taxa de incidência de hanseníase e para a taxa de incidência em menores de 15 anos estão localizados em áreas semelhantes aos citados em estudos prévios, (Alencar et al, 2012a; Alencar et al, 2012b; Penna et al., 2009). Alencar e colaboradores (Alencar et al., 2012b), utilizando a mesma metodologia de análise e os mesmos indicadores do presente estudo - porém em área geográfica e período (2001-2009) distintos – identificaram 23 clusters significativos para a taxa de incidência da doença. Na área geográfica comum entre o presente estudo e o de Alencar et al., 2012b, no que se refere à taxa de incidência, observou-se que 9 clusters foram coincidentes (com o mesmo município principal), no período 2001-2003, e que 3 clusters foram coincidentes no período 2010-2012. Ademais, merece destaque a sobreposição de

clusters com altas taxas para os três indicadores analisados no presente estudo, indicando elevado risco de incidência da hanseníase, transmissão ativa da doença e diagnóstico tardio. Em outras áreas geográficas, não é possível encontrar consistência óbvia do panorama de indicadores encontrados. Por exemplo, áreas com baixa taxa de incidência da doença, com altas taxas de incidência em menores de 15 anos e da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade.

Várias explicações podem ser levantadas para esses achados. Destacam-se, entre elas: i) explicações ligadas às vulnerabilidades sociais das áreas geográficas, ii) explicações ligadas à qualidade da atenção à saúde e iii) explicações ligadas à qualidade da informação em saúde como um elemento de distorção do resultados analisados.

Quanto às vulnerabilidades sociais da população, vários estudos têm apontado a sua associação com o risco de hanseníase (Ponnighaus et al. 1994; Souza et al, 2001; Kerr-Pontes et al. 2006; Imbiriba, et al 2009; Queiroz et al. 2010; Sales et al. 2011; Suzuki et al. 2012; Moura et al., 2013; Cabral-Miranda, 2014; Freitas et al, 2014). Particularmente, Freitas et al (2014), em estudo recente de abrangência nacional, apontam algumas características ecológicas associadas significativamente com mais altas taxas de incidência de hanseníase entre os municípios do Brasil. Nesse tema, os autores destacam maiores razões de taxas entre municípios com elevada taxa de analfabetismo (IRR, razão de taxas de incidência= 2,15), maior porte populacional do município (IRR=1,67), maior proporção de domicílios com saneamento inadequado (IRR = 1,63), maior taxa de urbanização (IRR=1,53), maior média de número de pessoas por cômodo nos domicílios (IRR = 1,41) e maior desigualdade de renda, medida pelo Índice Gini (IRR=1,26) (Freitas, Duarte e Garcia, 2014). Além disso, Silva e colaboradores (2010), em estudo ecológico realizado na Amazônia brasileira, descrevem que existem evidências de associação entre o desmatamento intenso e elevadas taxas de incidência de hanseníase, destacando também as precárias condições sociais dos municípios analisados (Silva et al, 2010). Dessa forma, segundo esse referencial, as explicações para a persistência por décadas da hanseníase em clusters significativos estatisticamente descritos no presente estudo e por outros autores, pode ser consequência da persistência de bolsões de pobreza e condições de vida precária dessas populações. Dessa forma, as ações de enfrentamento

devem incluir medidas de distribuição de renda, inclusão social e melhoria de condições de vida em geral.

Quanto às explicações ligadas à qualidade da atenção em saúde, deve ser considerado que, embora não exista uma vacina efetiva, a hanseníase é uma doença tratável, cujo tratamento é gratuito em todo o Brasil e, se associado a outras medidas de controle, limitam marcadamente o seu potencial de transmissibilidade, particularmente porque o homem é o único reservatório da infecção, com claro significado epidemiológico (Noordeen, 1995). Desde 1995, a OMS já indicava que experiências em vários países já haviam apontado evidências convincentes de que programas de controle bem organizados poderiam reduzir dramaticamente a prevalência de casos notificados da doença em até 10 vezes dentro de um período de cinco anos (Noordeen, 1995). Dessa forma, é plausível supor que, a atenção à saúde com qualidade e orientada pela equidade, tem potencial não só para ampliar o potencial de cura e minimizar a exposição da população à doença, como também reduzir o potencial negativo das vulnerabilidades sociais da população. O diagnóstico precoce da doença, adesão e não abandono ao tratamento e o fortalecimento de ações de prevenção e controle da doença são certamente elementos relevantes que podem contribuir com o melhor controle da hanseníase nas populações brasileiras mais vulneráveis. A ausência desses elementos podem em certa medida explicar a persistência da hanseníase por pelo menos 10 anos em certos clusters identificados nesse estudo e por outros autores (Alencar et al, 2012a; Alencar et al, 2012b; Penna et al., 2009);

As explicações ligadas à qualidade da informação em saúde como um elemento de distorção dos resultados analisados, assim como outras limitações ligadas ao uso de dados secundários de vigilância, merecem reflexão. A subnotificação de casos pode estar associada à existência de casos assintomáticos ou oligosintomáticos, à precariedade nos serviços de vigilância para a identificação e notificação dos casos, às áreas de difícil acesso geográfico dificultando sobremaneira o alcance dos serviços de saúde, como ocorre em particular na região Norte do país, por exemplo, em populações ribeirinhas, à dificuldade dos profissionais de saúde para realizar a suspeita clínica e o diagnóstico de confirmação da doença, entre outros aspectos. Freitas et al (2014) observou gradiente de incremento das taxas de incidência da hanseníase (atenuadas) nos municípios brasileiros à medida que aumentavam a proporção de cobertura do

unidades com Programa de Saúde da Família, e o percentual de contatos examinados (Freitas et al, 2014; Nery et al, 2014). Esse fato pode estar apontando para a existência de subnotificação de casos que, gradativamente pode ser superada quando os serviços de atenção básica ampliam sua capacidade e sua qualidade, como por exemplo, com a ampliação da cobertura de PSF. No presente estudo, algumas combinações de indicadores são pouco plausíveis, por exemplo, os municípios que apresentaram baixas taxas de incidência de hanseníase concomitante com altas taxas de incidência da doença em crianças menores de 15 anos de idade e elevadas taxas de casos novos com grau 2 de incapacidade. A existência de subnotificação da incidência da doença poderia ser uma explicação para esse achado. Embora neste estudo tenha sido adotado o termo “taxa de incidência” para os casos novos notificados, esses achados reforçam a ideia de que essa medida reflete tanto a incidência da doença quanto a capacidade de detecção e notificação dos casos novos. Embora claramente apresente essa limitação, a opção por manter o termo “taxa incidência” em contraponto à “taxa de detecção” para essa medida no presente estudo foi proposital e consciente. A motivação foi a de dar relevância a esses desfechos como carga de morbidade populacional (taxa de incidência), e não apenas uma estatística de casos notificados (taxa de detecção), essa última com a ideia intrínseca de que quanto maior, melhor é a qualidade da vigilância da doença. Se por um lado isso é verdade, por outro reflete também pessoas doentes cuja incidência não pôde ser prevenida pelas ações de controle. A conotação “taxa de incidência”, por sua vez, é coerente e possui estreita analogia com o que se usa em um número de outras doenças crônicas (câncer, AIDS, entre outras), cuja notificação do caso novo embora se afaste temporalmente da incidência em termos de início do processo patológico, devido a longos períodos de incubação ou indução, mesmo assim tem essa denominação. Por outro lado deve ser notado que a “taxa de incidência” da hanseníase aqui estimada é uma subestimativa da verdadeira taxa de incidência, já que está baseada apenas nos casos notificados (Noordeen, 1995). Além disso, Richardus e Habbema (2007) no alerta que tendências nas taxas de detecção de novos casos da doença apenas refletem tendência nas taxas de incidência se não houver importante mudança na probabilidade de detecção dos casos ao longo dos anos estudados. Esse pressuposto pode não ser verdadeiro já que mudanças ocorreram na probabilidade

de detecção de casos de hanseníase devido a fatores operacionais dos programas de controle e vigilância da doença.

Outras limitações podem estar ligadas às opções metodológicas do presente estudo. O presente estudo optou como menor unidade de análise o município. Vale lembrar que mesmo dentro dos municípios brasileiros, variações importantes dos indicadores de hanseníase podem ser encontradas e merecem aprofundamento. De fato, estudo realizado no município de Castanhal (Pará) identificou uma heterogeneidade intramunicipal na distribuição da hanseníase, com clusters significativos de altas e baixas taxas de detecção da doença (Barreto et al., 2014). Dessa forma, detalhamento intramunicipal nos clusters identificados como significativos neste estudo devem ser abordados em estudos futuros. Além disso, a interpretação da “persistência” de dado cluster deve ser vista à luz da ressalva de que os clusters são definidos a partir de um município principal. Sendo assim, o agregado dos municípios que compõem um dado cluster pode ser alterado, sem que isso implique na necessária mudança de seu município principal. O inverso também é verdadeiro, o município principal pode ser modificado sem que isso implique na mudança de todos os demais municípios que compõem o cluster. Outra limitação, relacionada com a estatística *scan* espacial, é que os clusters são sempre definidos como círculos ou elipses. Nesse sentido, uma área com baixa frequência de casos cercada por áreas com um maior número de casos poderá ser incluída em um cluster, embora possa ter características diferentes (Sankoh et al., 2001; Ministério da Saúde, 2007). Além disso, a estatística *scan* espacial usa as coordenadas geográficas do município como referência geográfica, o que pode não refletir a real distribuição dos casos dentro dos municípios (Alencar et al, 2012b).

Algumas das limitações citadas podem ser minimizadas pela realização de análises mais detalhadas nos municípios envolvidos nos clusters identificados, permitindo assim identificar o perfil da doença e definir as estratégias de controle mais específicas.

A persistência geográfica e temporal da hanseníase descrita nesse estudo aponta para a necessidade de buscar novas estratégias de controle nessas áreas onde existe sobreposição de riscos. Este estudo, assim como outros com abordagens intramunicipais, poderão orientar a detecção de áreas prioritárias de maior vulnerabilidade para a doença e nortear intervenções mais efetivas. A dissociação entre os três indicadores analisados permite refletir sobre a qualidade

dos sistemas de informação e de vigilância e apontam para novas estratégias de investigação nessa temática.

Referências Bibliográficas

- Alencar, C.H., Ramos, A.N., Barbosa, J.C., et al., 2012a. Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. *Leprosy review*, 83(4), pp.344–53.
- Alencar, C.H., Ramos, A.N., dos Santos, E.S., et al., 2012b. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 17(4), pp.518–25.
- Bakker, M.I. et al., 2005. Genetic, household and spatial clustering of leprosy on an island in Indonesia: a population-based study. *BMC medical genetics*, 6, p.40.
- Barreto, J.G. et al., 2014. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(2), p.e2665.
- Cabral-Miranda, W., Chiaravalloti Neto, F. & Barrozo, L. V, 2014. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, north-eastern Brazil. *Tropical medicine & international health: TM & IH*.
- Cury, M.R.C.O., Paschoal, V.D.A., Nardil, S.M.T. et al, 2012. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. *Rev Saúde Pública*; 46: 110–118.
- DATASUS, 2014. <http://tabnet.datasus.gov.br> . Acessado em 20 março de 2014.
- Duarte-Cunha, M. et al., 2012. Aspectos epidemiológicos da hanseníase: uma abordagem espacial. *Cadernos de Saúde Pública*, 28(6), pp.1143–1155.
- ESRI, 2010. ArcGis 9.2. Environmental Systems Research Institute, Inc 1982–2011, Redlands, CA.
- Fischer, E. et al., 2008. The spatial distribution of leprosy cases during 15 years of a leprosy control program in Bangladesh: an observational study. *BMC infectious diseases*, 8, p.126.
- Freitas, L.R.S., Duarte, E.C. & Garcia, L.P., 2014. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009-2011. *Tropical medicine & international health : TM & IH*, 19(10), pp.1216–25.
- IBGE, 2011. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE, Brasília.

- Imbiriba ENB et al, 2009. Desigualdade social, crescimento urbano e hanseníase em Manaus: abordagem espacial. *Revista de Saúde Pública*. 43(4):656-65.
- Kerr-Pontes LR et al., 2006. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *International journal of epidemiology*. **35**, 994-1000.
- Kulldorff, M. & Nagarwalla, N., 1995. Spatial disease clusters: detection and inference. *Statistics in medicine*, 14(8), pp.799–810.
- Kulldorff, M., 1997. A spatial scan statistic.pdf. *Commun. Statist. - Theory Meth.*, 26(6), pp.1481–1496.
- Kulldorff, B.M., 2014. SaTScan User Guide for version 9.3 disponível em <http://www.satscan.org>. Acessado em 14 de maio de 2014.
- Ministério da Saúde, 2007. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Sistema de Informação de Agravos de Notificação–Sinan: normas e rotinas. Ministério da Saúde, Brasília.
- Ministério da Saúde, 2009. Portaria Conjunta N°125 – Define ações de controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde.
- Ministério da Saúde, 2014. Distribuição espacial das doenças relacionadas à pobreza no Brasil. In: Saúde Brasil 2013: uma análise de situação de saúde. In Brasília: Ministério da Saúde, pp. 289–324.
- Moura ML, Dupnik KM, Sampaio GA *et al.*, 2013. Active surveillance of Hansen's Disease (leprosy): importance for case finding among extra-domiciliary contacts. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **7**, e2093.
- Nery JS, Pereira SM, Rasella D et al., 2014. Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. *PLoS Neglected Tropical Diseases* **8**: e3357.
- Noordeen SK, 1995. Elimination of leprosy as a public health problem: Progress and prospects. *Bull World Health Organ*. 73: 1-6.
- Penna, M.L.F., de Oliveira, M.L.V.D.R. & Penna, G.O., 2009. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy review*, 80(3), pp.332–44.
- Ponnighaus, JM, Fine, PEM, Sterne, JAC et al, 1994. Incidence rates of leprosy in Karonga District, Northern Malawi: patterns by age, sex, BCG status and classification. *International journal of leprosy*. **62**: 10–23.
- Queiroz, J.W. et al., 2010. Geographic information systems and applied spatial statistics are efficient tools to study Hansen's disease (leprosy) and to determine areas of greater risk of disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(2), pp.306–14.

- Radis, 2015. Problema persistente. <http://www6.ensp.fiocruz.br/radis/revista-radis/150/reportagens/problema-persistente>. Acesso em 22/10/2015.
- Richardus JH, Habbema JD, 2007. The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: is elimination being attained? *Leprosy Review*, **78**: 330–337.
- Sales AM, Ponce de Leon A, Dupre NC *et al.*, 2011. Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS Neglected Tropical Diseases***5**, e1013.
- Sankoh, O.A. *et al.*, 2001. Clustering of childhood mortality in rural Burkina Faso. *International Journal of Epidemiology*, **30**, 485–492.
- Suzuki K, Akama T, Kawashima A *et al.*, 2012. Current status of leprosy: epidemiology, basic science and clinical perspectives. *The Journal of Dermatology*. **39**, 121-129.
- Scheelbeek, P.F.D. *et al.*, 2013. A retrospective study of the epidemiology of leprosy in Cebu: an eleven-year profile. *PLoS neglected tropical diseases*, **7**(9), p.e2444.
- Silva, D.R.X. *et al.*, 2010. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. *Revista Panam Salud Publica*, **27**(4), p.268-275.
- Walker SL, Lockwood DN, 2006. The clinical and immunological features of leprosy. *British Medical Bulletin*, **77-78**: 103-21.
- World Health Organization (WHO), 2010. Global leprosy situation. Weekly epidemiological record. Switzerland: WHO; p. 337-48.
- World Health Organization (WHO), 2014. Global leprosy update, 2013; reducing disease burden. Geneva: WHO. **89**(36), pp.389–400.
- World Health Organization (WHO), 2015. Global leprosy update, 2014: need for early case detection. Weekly epidemiological record Geneva: WHO. **90**(36), pp.461–476.

5.3. Artigo 3: Associação ecológica entre as características dos municípios e a taxa média de incidência de hanseníase no Brasil: 2009-2011

Resumo

Objetivos: Analisar a associação ecológica entre as características demográficas e socioeconômicas dos municípios brasileiros e a taxa média de incidência de hanseníase, no período 2009-2011.

Métodos: Estudo ecológico no qual as unidades de análise são os municípios brasileiros. Foi utilizado o estimador bayesiano empírico local para obter as taxas médias suavizadas de incidência de hanseníase (SIR). A média, mediana, primeiro quartil (Q1) e terceiro quartil (Q3) das SIR foram calculadas por 100.000 habitantes. Modelos de regressão log linear binomial negativa foram utilizados para estimar as razões de taxas de incidência (IRR).

Resultados: No Brasil, no período 2009-2011, a média da SIR dos municípios foi 20,2 por 100.000 habitantes, e a mediana da taxa foi 9,1 por 100.000 habitantes. Razões de taxas de incidência ajustadas (IRR) significativas foram identificadas para os municípios de grande porte (IRR=1,67) em comparação com pequeno porte, e municípios com maiores taxas de analfabetismo (IRR=2,15), mais urbanizados (IRR=1,53), com maior desigualdade social aferida por meio do índice de Gini (IRR=1,26), elevado percentual de domicílios com saneamento inadequado (IRR=1,63), elevada média de moradores por cômodo (IRR=1,41), elevadas proporções de cobertura do Programa Saúde da Família (IRR=1,29), elevado percentual de contatos examinados (IRR=2,30) e com proporção de casos com grau 2 de incapacidade física considerado médio (IRR=1,26).

Conclusão: No presente estudo, a SIR foi significativamente associada com baixo nível socioeconômico dos municípios. É necessário focalizar as atividades de controle da doença nesses municípios e investir na melhoria

das condições de vida da população.

Palavras-chave: hanseníase; estudos ecológicos; fatores socioeconômicos; epidemiologia; análise espacial.

Introdução

No mundo, em 2011, foram identificados cerca de 220 mil casos novos de hanseníase. Na Ásia, na América Latina e em sete países da África, a hanseníase continua como um problema de saúde pública. A Índia (58%), o Brasil (16%) e a Indonésia (9%) somam 83% desses casos. O Brasil é o segundo país do mundo com o maior número de casos novos notificados, e é responsável por 92% do total de casos nas Américas (WHO, 2012).

No Brasil, em 2012, a taxa de prevalência de hanseníase foi 1,5 casos por 10.000 habitantes, a taxa de detecção foi 17,2 por 100.000 habitantes e a taxa de detecção em menores de 15 anos foi de 4,8 por 100.000 habitantes (Saúde Brasil, 2012). As regiões com os piores indicadores foram Centro-Oeste, Norte e Nordeste – sendo consideradas as áreas mais importantes na manutenção da transmissão da doença no país.

O controle da hanseníase deve considerar a multicausalidade da doença. Além da atenção adequada para o tratamento dos casos, devem ser consideradas as condições socioeconômicas, incluindo esforços efetivos na melhoria da habitação, saneamento e educação da população (Souza et al., 2009). Estudo ecológico realizado no estado do Ceará mostrou que a hanseníase está associada a elevados níveis de pobreza e à urbanização descontrolada (Kerr-Pontes et al., 2004).

Uma melhor compreensão da epidemiologia da hanseníase poderá ajudar a explicar por que o Brasil, assim como outros países do mundo, ainda não foi capaz de eliminar essa doença como problema de saúde pública. O objetivo deste estudo é analisar os fatores associados à taxa média de incidência de hanseníase (taxa de detecção de casos novos), em municípios brasileiros, no período 2009-2011.

Métodos

Foi realizado estudo ecológico, no qual as unidades de análise são todos os 5.565 municípios brasileiros. Os dados referentes aos casos de hanseníase foram obtidos do Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação (SINAN).

A variável dependente é a taxa média de incidência de hanseníase suavizada (SIR). Inicialmente, as taxas dos municípios foram calculadas por 100.000 habitantes, tendo no numerador a soma dos casos registrados no SINAN, no triênio 2009-2011, e no denominador, o tamanho da população residente proveniente do censo demográfico 2010 (IBGE, 2010), multiplicado por três. Posteriormente, foi utilizado o estimador bayesiano empírico local (Marshal, 1991) para obter as taxas suavizadas. Este estimador é uma boa alternativa para atenuar a flutuação das taxas brutas associada às pequenas áreas por meio do uso das informações da vizinhança de cada município (Assunção *et al.*, 2005).

As variáveis independentes incluíram características demográficas e socioeconômicas dos municípios, assim como variáveis relacionadas ao programa governamental de transferência de renda e aos serviços de saúde.

As seguintes características dos municípios foram obtidas a partir do censo demográfico de 2010: região (Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste, Sul), população total (número de habitantes), taxa de analfabetismo (% pessoas com 15 anos ou mais de idade que não sabem ler e escrever pelo menos um bilhete simples), proporção de população de baixa renda (% pessoas com renda domiciliar per capita de até 1/2 salário mínimo), proporção de população na pobreza extrema (% pessoas abaixo da linha de pobreza extrema definida para o Brasil, isto é, com rendimento nominal mensal domiciliar *per capita* de até R\$ 70,00), média da renda mensal domiciliar per capita (razão entre a soma da renda mensal de todos os indivíduos da família residentes no domicílio e o número dos mesmos), taxa de urbanização (% da população residente em área urbana), razão de sexos

(razão entre a população de homens e a população de mulheres), taxa de desemprego (% da população desocupada), índice de Gini da renda domiciliar *per capita*, razão de renda (20-20) (razão entre a renda dos 20% mais ricos e os 20% mais pobres), média do número de moradores por domicílios particulares permanentes, média do número de moradores por cômodo e percentual de domicílios com saneamento inadequado (% de domicílios que não estavam conectados à rede geral de abastecimento de água, ao esgotamento sanitário, nem tinham acesso à coleta de lixo).

Também foram utilizadas variáveis referentes ao programa de transferência de renda - percentual de cobertura do Programa Bolsa Família (PBF) no ano de 2010 (MDS, 2013), aos serviços de saúde do município - percentual médio mensal de cobertura do Programa Saúde da Família (PSF) no ano de 2010 (Ministério da Saúde, 2013) e indicadores operacionais do SINAN: percentual de contatos dos casos de hanseníase examinados no período 2009-2011 e proporção média de casos com grau 2 de incapacidade física entre os casos novos detectados e avaliados no período 2009-2011.

A maioria das variáveis contínuas foi categorizada em quartis aproximados. Entretanto, para a variável “proporção de casos com grau 2 de incapacidade física entre os casos novos detectados e avaliados” foram utilizadas categorias referentes aos parâmetros de interpretação deste indicador: baixo (< 5%), médio (5% a < 10%) e alto (>= 10%). A categorização dos municípios segundo porte seguiu a classificação adotada pelo IBGE: pequeno porte 1 (municípios com até 20.000 habitantes), pequeno porte 2 (municípios com 20.001 a 50.000 habitantes), médio porte (municípios com 50.001 a 100.000 habitantes), grande porte (municípios com 100.001 a 900.000 habitantes) e metrópoles (municípios com mais de 900.000 habitantes).

Na etapa descritiva, as distribuições das taxas médias suavizadas de incidência de hanseníase, segundo características dos municípios, foram descritas com base nas suas médias, medianas, quartis (primeiro=Q1 e terceiro=Q3), mínimo e máximo. Em seguida, verificou-se a existência de multicolinearidade por meio da matriz de correlação das variáveis

independentes e do fator de inflação da variância (Montgomery, 2006).

A distribuição das taxas de incidência nos municípios foi assimétrica à direita. Por isso, optou-se por utilizar, na etapa analítica, modelo hierárquico log-linear com resposta binomial negativa em níveis proximal (fatores demográficos e socioeconômicos) e distal (programa de transferência de renda e serviços de saúde). O critério de Akaike foi utilizado na seleção dos modelos. Utilizou-se o método *backward* em cada um dos níveis hierárquicos para seleção das variáveis independentes. Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo, foram analisados os gráficos normais de probabilidades referentes ao modelo log-linear binomial negativo (Paula, 2004).

As análises foram feitas com auxílio dos softwares STATA 12 (StataCorp, 2011), R 3.0.2 (R Core Team, 2013) e ArcGis 9.2 (Environmental Systems Research Institute, Redlands, CA, USA) (ESRI, 2010).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, com número do CAAE 20249613.9.0000.0030 e parecer número 392.809, emitido em 10 de setembro de 2013. O estudo contemplou todos os aspectos éticos contidos na Resolução 466/2012, assegurando os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Todos os dados utilizados nesse estudo são secundários, não nominais e de domínio público.

Resultados

No Brasil, no período 2009-2011, a taxa média bruta e a taxa média suavizada de incidência de hanseníase (SIR) nos municípios foram 18,6 e 20,2 casos novos por 100.000 habitantes, respectivamente. A mediana da SIR foi 9,1 (Q1-Q3: 3,3-22,8) por 100.000 habitantes (Tabela 1).

No período 2009-2011, a mediana das SIR foi maior na região Centro-Oeste (46,1 por 100.000 habitantes), seguida pelas regiões Norte (42,6 por

100.000 habitantes) e Nordeste (12,4 por 100.000 habitantes) (Tabela 1). A menor mediana da SIR foi observada na região Sul (2,9 por 100.000 habitantes). Também foram observadas maiores medianas da SIR entre os municípios com maior porte populacional (> 20 mil habitantes), mais urbanizados ($\geq 65\%$ de população residente em área urbana), com taxa de analfabetismo mediana ($\geq 13\%$ e $< 24\%$), com elevada proporção de população de baixa renda ($\geq 43\%$), com maiores taxas de desemprego ($\geq 8\%$), com elevada média de moradores por domicílio ($\geq 3,3$), e com importante desigualdade de renda (índice de Gini da renda domiciliar *per capita* $\geq 0,55$). Vale destacar que foi entre os municípios com as maiores razões de sexo - indicando superioridade da população masculina em relação à feminina -, onde se observaram as maiores SIR (23,9 por 100.000 habitantes).

Tabela 1: Taxas médias de incidência de hanseníase suavizadas (por 100.000 habitantes) segundo características dos municípios. Brasil, 2009-2011

Taxa média de incidência de hanseníase suavizada (2009-2011)							
Variável	n	Média	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
Brasil	5565	20,2	9,1	3,3	22,8	0,0	377,0
Região							
Norte	449	53,1	42,6	21,2	76,0	0,1	253,5
Nordeste	1795	20,5	12,4	5,6	25,0	0,0	233,6
Sudeste	1668	10,0	5,5	3,0	10,9	0,0	227,2
Sul	1188	6,5	2,9	0,7	9,3	0,0	377,0
Centro-Oeste	465	59,2	46,1	24,3	78,3	0,3	311,7
Porte do município							
Municípios de pequeno porte 1	3914	19,1	8,4	3,0	21,2	0,0	377,0
Municípios de pequeno porte 2	1043	23,1	11,7	4,3	27,7	0,0	251,9
Municípios de médio porte	325	24,6	10,0	4,1	31,0	0,0	204,9

Municípios de grande porte	266	20,1	8,1	3,4	23,8	0,0	253,5
Metrópoles	17	20,4	11,4	4,4	26,0	2,5	69,2
Taxa de analfabetismo							
< 8	1472	8,4	3,8	1,5	8,3	0,0	253,5
>= 8 a < 13	1319	21,4	8,8	3,5	21,2	0,0	267,1
>= 13 a < 24	1413	31,6	17,6	7,0	44,3	0,0	377,0
>= 24	1361	20,0	12,1	5,2	24,3	0,0	209,1
Proporção de população de baixa renda (%)							
< 25	1554	8,6	4,4	1,7	9,8	0,0	156,2
>= 25 a < 43	1226	21,3	7,7	3,0	21,5	0,0	311,7
>= 43 a < 66	1348	28,4	14,4	4,8	37,0	0,0	377,0
>= 66	1437	22,1	13,6	6,4	27,8	0,0	191,6
Proporção (%) de população na pobreza extrema (renda <= R\$ 70,00)							
< 3	1578	8,8	4,6	2,0	9,7	0,0	171,9
>= 3 a < 8	1225	22,3	8,2	2,9	23,2	0,0	311,7
>= 8 a < 20	1346	28,7	14,3	4,7	35,2	0,0	377,0
>= 20	1416	23,1	14,6	6,5	30,2	0,0	191,6
Média da renda mensal domiciliar per capita							
< R\$ 260	1387	20,3	12,7	6,0	25,3	0,0	171,1
>= R\$ 260 a < R\$ 421	1394	27,5	14,1	4,9	34,7	0,0	377,0
>= R\$ 421 a < R\$ 571	1388	21,7	8,0	3,1	21,6	0,0	311,7
>= R\$ 571 ou mais	1396	11,3	4,5	1,7	11,1	0,0	267,1
Taxa de urbanização (%)							
< 47	1388	17,1	8,4	2,6	21,0	0,0	246,5
>= 47 a < 65	1423	22,3	10,6	3,7	26,6	0,0	377,0
>= 65	2754	20,7	8,7	3,5	22,2	0,0	311,7
Taxa de desemprego (%)							
< 4	1517	13,1	4,9	1,4	12,7	0,0	266,9

>= 4 a < 6	1386	21,7	9,8	3,9	24,0	0,0	377,0
>= 6 a < 8	1212	23,6	10,6	4,2	28,3	0,0	261,4
>= 8	1450	23,5	12,9	5,4	28,6	0,0	285,3
Índice de Gini da renda domiciliar per capita							
< 0,50	2530	14,0	5,8	2,3	14,1	0,0	311,7
>= 0,50 a < 0,55	1620	21,1	10,2	3,9	25,1	0,0	233,6
>= 0,55	1415	30,4	17,6	7,1	40,0	0,0	377,0
Razão de renda (20 - 20)							
< 12	1512	10,9	5,2	2,1	11,5	0,0	261,4
>= 12 a < 17	1243	18,3	7,0	2,8	17,6	0,0	311,7
>= 17 a < 27	1437	23,3	11,0	3,9	27,2	0,0	285,3
>= 27	1373	29,0	17,0	7,7	39,5	0,0	377,0
Razão de sexo							
< 1,0	2144	15,4	7,7	3,0	17,6	0,0	253,5
>= 1,0 a < 1,1	2939	20,5	9,1	3,3	23,0	0,0	377,0
>= 1,1	482	40,1	23,9	7,5	64,7	0,0	266,9
Média de moradores por domicílios particulares permanentes							
< 3,1	1211	15,2	6,1	1,7	15,7	0,0	311,7
>= 3,1 a < 3,3	2949	21,6	9,8	3,8	24,2	0,0	377,0
>= 3,3	1405	21,6	10,9	3,9	25,8	0,0	261,4
Média de moradores por cômodo							
< 0,51	1432	11,7	4,9	1,4	12,4	0,0	267,1
>= 0,51 a < 0,57	1369	16,6	7,1	2,9	16,9	0,0	311,7
>= 0,57 a < 0,65	1359	23,7	10,6	4,4	25,1	0,0	377,0
>= 0,65	1405	29,1	17,6	7,5	39,7	0,0	253,5
Percentual de domicílios com saneamento inadequado							
< 6	1349	9,7	4,3	2,0	10,1	0,0	143,9
>= 6 a < 16	1451	19,9	8,6	3,2	20,9	0,0	285,3

	>= 16	2765	25,5	13,5	5,4	31,3	0,0	377,0
Percentual de contatos examinados								
	< 46	2768	9,7	4,5	1,5	10,6	0,0	261,4
	>= 46 a < 83	1426	33,8	20,0	8,7	46,7	0,0	285,3
	>= 83	1371	27,3	14,6	7,3	32,3	0,0	377,0
Percentual médio de cobertura do Programa Bolsa Família (PBF)								
	< 16	1386	8,9	4,1	1,6	9,5	0,0	189,9
	>= 16 a < 30	1435	21,5	8,2	3,2	22,8	0,0	311,7
	>= 30	2744	25,2	14,2	5,8	31,4	0,0	377,0
Percentual de cobertura do Programa Saúde da Família (PSF)								
	< 50	901	14,6	5,1	2,4	14,5	0,0	267,1
	>= 50 a < 80	852	23,2	11,0	4,3	24,2	0,0	266,9
	>= 80	3812	20,9	9,9	3,6	24,2	0,0	377,0
Proporção de casos com grau 2 de incapacidade								
	< 5	4288	16,3	7,0	2,6	17,5	0,0	285,3
	>= 5 a < 10	316	52,6	38,5	18,2	79,8	1,1	251,9
	>= 10	961	27,0	16,1	7,9	32,1	0,5	377,0

Observou-se grande variabilidade das SIR nos municípios de pequeno porte (até 50 mil habitantes), e gradativo ganho de estabilidade desse indicador nos municípios maiores (Figura 1). Merece destaque o município de São Luís (MA), que apresentou elevada SIR - 69,2 por 100.000 habitantes - se comparado às demais metrópoles brasileiras. Por sua vez, o município de Marituba (PA) apresentou a maior SIR - 253,5 por 100 habitantes - dentre os municípios de grande porte.

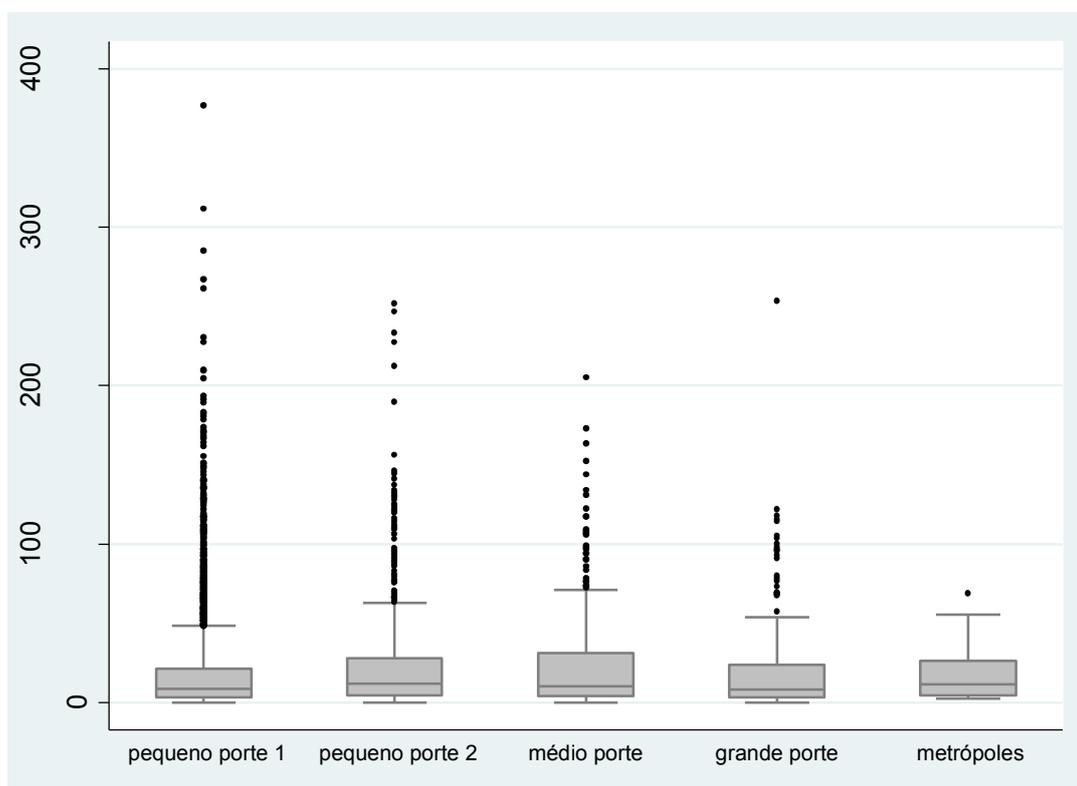


Figura 1: Boxplot das taxas médias de incidência de hanseníase suavizadas (por 100.000 habitantes), segundo porte do município. Brasil, 2009-2011

As SIR mais elevadas foram observadas nos municípios das regiões Centro-Oeste e Norte (Figura 2). Nestas regiões, de um total de 914 municípios, 442 (48,4%) dos municípios apresentaram taxas acima de 40 casos novos por 100.000 habitantes, sendo considerados hiperendêmicos. Por sua vez, os municípios das regiões Sul e Sudeste apresentaram as taxas mais baixas.

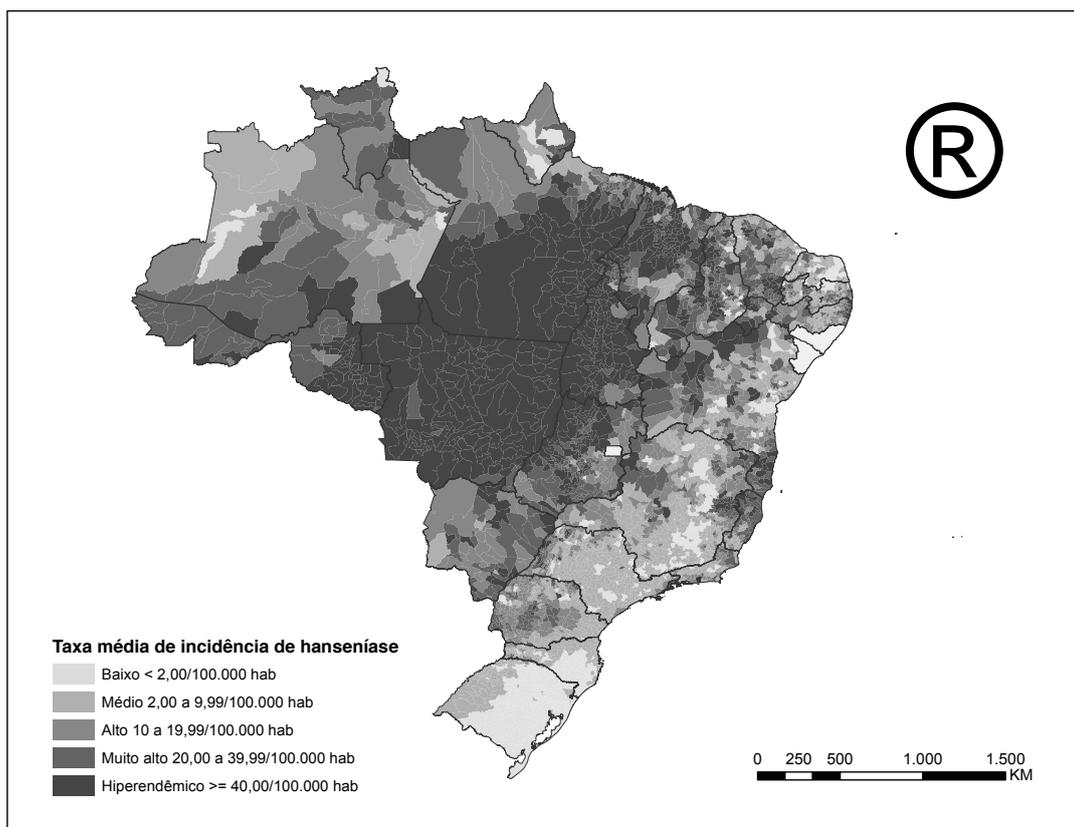


Figura 2: Mapa da taxa média de hanseníase suavizada (por 100.000 habitantes), segundo municípios. Brasil, 2009-2011

Após análise descritiva, as variáveis percentual de cobertura do PBF, média de moradores por domicílios particulares permanentes, proporção de população de baixa renda e média da renda mensal domiciliar per capita foram excluídas da análise devido à alta colinearidade com outras variáveis.

Na análise ajustada, a razão de taxas de incidência (IRR) foi 4,62 (IC 95%: 4,12 a 5,17) e 3,14 (IC 95%: 2,77 a 3,57) para as regiões Centro-Oeste e Norte, respectivamente, em comparação com a região Sudeste (Tabela 2). Para os municípios de médio porte e metrópoles em comparação com os de pequeno porte 1, a IRR foi 1,67 (IC95%: 1,44 a 1,95) e 1,92 (IC95%: 1,15 a 3,18), respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2: Associações ecológicas entre as taxas médias de hanseníase (por 100.000 habitantes) e variáveis selecionadas, em municípios brasileiros. Brasil, 2009- 2011

		Modelo Log-linear Binomial Negativa					
Nível	Variável	Análise bruta			Análise ajustada		
		RR	IC(95%)	Valor p	RR	IC(95%)	Valor p
1	Região						
	Sudeste	1,00			1,00		
	Sul	0,65	0,60 a 0,70	<0,001	0,77	0,71 a 0,84	<0,001
	Nordeste	2,05	1,92 a 2,20	<0,001	1,35	1,20 a 1,52	<0,001
	Norte	5,32	4,78 a 5,91	<0,001	3,14	2,77 a 3,57	<0,001
	Centro-Oeste	5,93	5,34 a 6,58	<0,001	4,62	4,12 a 5,17	<0,001
	Porte do município						
	Municípios de pequeno porte 1	1,00			1,00		
	Municípios de pequeno porte 2	1,21	1,13 a 1,30	<0,001	1,19	1,11 a 1,29	<0,001
	Municípios de médio porte	1,29	1,15 a 1,45	<0,001	1,41	1,24 a 1,60	<0,001
	Municípios de grande porte	1,05	0,93 a 1,19	0,446	1,67	1,44 a 1,95	<0,001
	Metrópoles	1,07	0,66 a 1,74	0,784	1,92	1,15 a 3,18	0,012
	Taxa de analfabetismo (%)						
	< 8	1,00			1,00		
	>= 8 a < 13	2,54	2,35 a 2,74	<0,001	1,51	1,37 a 1,66	<0,001
	>= 13 a < 24	3,76	3,49 a 4,06	<0,001	2,41	2,12 a 2,74	<0,001
	>= 24	2,38	2,20 a 2,57	<0,001	2,15	1,83 a 2,53	<0,001
	Taxa de urbanização (%)						
	< 47	1,00			1,00		
	>= 47 a < 65	1,30	1,21 a 1,41	<0,001	1,27	1,17 a 1,37	<0,001
	>= 65	1,21	1,13 a 1,29	<0,001	1,53	1,40 a 1,67	<0,001
	Índice de Gini						
	< 0,50	1,00			1,00		
	>= 0,50 a < 0,55	1,51	1,42 a 1,61	<0,001	1,10	1,02 a 1,18	0,010

		>= 0,55	2,17	2,03 a 2,32	<0,001	1,26	1,16 a 1,37	<0,001
		Percentual de domicílios com saneamento inadequado						
		< 6	1,00			1,00		
		>= 6 a < 16	2,06	1,91 a 2,23	<0,001	1,42	1,30 a 1,56	<0,001
		>= 16	2,64	2,46 a 2,82	<0,001	1,63	1,47 a 1,81	<0,001
		Média de moradores por cômodo						
		< 0,51	1,00			1,00		
		>= 0,51 a < 0,57	1,42	1,31 a 1,53	<0,001	1,14	1,05 a 1,24	0,002
		>= 0,57 a < 0,65	2,03	1,88 a 2,19	<0,001	1,25	1,14 a 1,37	<0,001
		>= 0,65	2,49	2,30 a 2,68	<0,001	1,41	1,26 a 1,58	<0,001
		Percentual de contatos examinados						
		< 46	1,00			1,00		
		>= 46 a < 83	3,49	3,26 a 3,72	<0,001	2,09	1,95 a 2,25	<0,001
		>= 83	2,81	2,63 a 3,00	<0,001	2,30	2,14 a 2,48	<0,001
		Percentual médio de cobertura do Programa Saúde da Família (PSF)						
		< 50	1,00			1,00		
		>= 50 a < 80	1,58	1,44 a 1,74	<0,001	1,19	1,07 a 1,32	0,001
		>= 80	1,43	1,32 a 1,54	<0,001	1,29	1,17 a 1,41	<0,001
		Proporção de casos com grau 2 de incapacidade física						
		< 5	1,00			1,00		
		>= 5 a < 10	3,22	2,87 a 3,62	<0,001	2,00	1,77 a 2,26	<0,001
		>= 10	1,65	1,54 a 1,77	<0,001	1,26	1,17 a 1,36	<0,001
2								

Para os municípios com maiores taxas de analfabetismo (24% ou

mais) em comparação com aqueles com menor taxa (abaixo de 8%), a IRR foi 2,15 (IC 95%: 1,83 a 2,53) (Tabela 2). Os municípios mais urbanizados (65% ou mais) apresentaram IRR de 1,53 (IC 95%: 1,40 a 1,67) em comparação com os menos urbanizados. Municípios com índices de desigualdade social mais elevada (índice de Gini de 0,55 ou mais) apresentaram IRR de 1,26 (IC 95% 1,16 a 1,37) em comparação aqueles com menor desigualdade. A IRR foi 1,63 (IC 95% 1,47 a 1,81) para os municípios com percentual de domicílios com saneamento inadequado ($\geq 16\%$) em comparação aos municípios com percentual de domicílios com saneamento inadequado $< 6\%$. Para os municípios com média de moradores por cômodo maior ou igual a 0,65, a IRR foi 1,41 (IC 95% 1,26 a 1,58) em comparação aos municípios com média de morador por cômodo menor que 0,51.

À medida que aumentam a proporção de cobertura do PSF e o percentual de contatos examinados nos municípios brasileiros, observa-se um gradiente persistente de aumento das SIR, após ajustadas as demais variáveis socioeconômicas dos municípios (Tabela 2). A IRR foi 1,26 (IC 95%: 1,17 a 1,36) e 2,00 (IC 95%: 1,77 a 2,26) para os municípios com elevada ($\geq 10\%$) e média ($\geq 5\%$ e $< 10\%$) proporção de casos com grau 2 de incapacidade física em comparação com aqueles com menor proporção ($< 5\%$).

As variáveis proporção de população na pobreza extrema, taxa de desemprego, razão de renda (20-20) e razão de sexo perderam significância estatística após análise ajustada (Tabela 2).

Discussão

No Brasil, no período 2009-2011, as médias das taxas de incidência de hanseníase dos municípios foram elevadas (taxa média bruta de 18,6 e SIR de 20,2 casos novos por 100.000 habitantes). O valor baixo da mediana da SIR (9,1 por 100.000 habitantes) em relação à média estimada indica uma distribuição fortemente assimétrica à direita. Apresentaram maiores SIR

os municípios mais populosos (acima de 50 mil habitantes), mais urbanizados e localizados nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, com piores indicadores socioeconômicos (elevadas taxas de analfabetismo, elevada média de moradores por cômodo, elevado percentual de domicílios com saneamento inadequado) e com maior desigualdade social aferida por meio do índice de Gini. Em relação aos serviços de saúde, observou-se um gradiente de aumento das SIR nos municípios brasileiros à medida que aumentavam a proporção de cobertura do PSF e o percentual de contatos examinados.

Desde a década de 1980, estudos apontam para o impacto do desenvolvimento econômico na redução da incidência da hanseníase. De fato, poucos casos novos de hanseníase são registrados em países desenvolvidos. Quando a hanseníase é detectada nesses contextos, ela é encontrada principalmente entre os imigrantes de países onde a doença ainda é endêmica. (Saikawa, 1981; Cossermelli-Messina, 1993). Por outro lado, nos países em desenvolvimento, as características socioeconômicas e demográficas de alguns municípios podem contribuir para a reprodução e distribuição da hanseníase. Diversos estudos mostraram associação significativa entre a incidência de hanseníase e fatores socioeconômicos – condições ruins de habitação, aglomeração no domicílio, indisponibilidade de abastecimento de água, coleta de lixo e pobreza –, sugerindo que as melhorias nas condições socioeconômicas contribuem para a redução da incidência da doença (Suzuki *et al.*, 2012; Alfonso *et al.*, 2005; Sales *et al.*, 2011; Ponnighaus *et al.*, 1994; Moura *et al.*, 2013; Queiroz *et al.*, 2010). Além disso, em geral, os municípios mais populosos apresentam crescimento desordenado e alta densidade demográfica em bolsões de pobreza, usualmente nas periferias das grandes cidades. Nesses contextos, a probabilidade de contato é maior, e a persistência da transmissão da doença é ainda agravada pelas condições de vida e precário acesso aos serviços de saúde (Belo Imbiriba *et al.*, 2009).

Aliado a esses fenômenos de pobreza e aglomeração urbana, no presente estudo, maiores SIR na população estudada foram observadas nos

municípios com maiores desigualdades sociais, mesmo controladas as demais variáveis socioeconômicas e demográficas. Estudo realizado em área endêmica do Brasil sugere que a urbanização não planejada e descontrolada aumenta a desigualdade social ao excluir as pessoas de oportunidades sociais e materiais, tornando-as suscetíveis para várias doenças – incluindo a hanseníase (Kerr-Pontes *et al.*, 2004). De fato, para além da pobreza absoluta, é possível supor que a exclusão e o isolamento social impedem o adequado exercício da cidadania e o alcance das políticas sociais - incluindo as de educação e saúde, o que dificulta o acesso a recursos relevantes para a manutenção da saúde.

Estudos têm demonstrado que, embora determinada socialmente, a garantia de equidade no acesso a serviços de saúde - meios de diagnóstico e de reabilitação e tratamento -, bem como a prevenção da doença são importantes para o enfrentamento da hanseníase (Rodrigues & Lockwood, 2011) A vigilância contínua entre os contatos dos casos de hanseníase parece ser ainda uma estratégia de grande relevância para reduzir a taxa de incidência da doença (Sarno *et al.*, 2012). No presente estudo, o fato de que os municípios com maior estruturação dos serviços de vigilância – maior cobertura do PSF e busca de contatos examinados - apresentaram taxas incidência mais elevadas da doença, merece reflexão.

Uma hipótese a ser levantada para explicar este achado é que, nesses municípios, em curto prazo, o incremento das ações de vigilância pode ter como consequência um aumento inicial na incidência da doença “detectada”. Por sua vez, esse aumento pode levar a uma maior busca de contatos e maior detecção proporcional de casos com grau 2 de incapacidade, antes não identificados. Essa hipótese pode explicar o achado de que os municípios com maior proporção de casos com grau 2 de incapacidade física apresentaram também maiores taxas médias de incidência da doença.

Ademais, estudo sobre abordagens espaciais para definir áreas altamente vulneráveis em uma área endêmica no Brasil, no período 2001-2009, identificou vários clusters onde ocorreu o diagnóstico tardio da doença

(Alencar *et al.*, 2012). Outro fator que pode dificultar o diagnóstico precoce, é que os sintomas da hanseníase se assemelham aqueles de muitos tipos de doenças de pele e problemas neuropáticos (Pfaltzgraff & Ramu, 1994).

Todavia, espera-se que, em longo prazo, essas condições sejam revertidas, e o impacto das ações de uma vigilância ativa poderá ser mensurado na redução da incidência e da proporção de casos com grau 2 de incapacidade. Além disso, vale ressaltar que, no Brasil, altas coberturas de PSF são prioritariamente encontradas em municípios com precárias condições de vida, o que pode também influenciar os resultados encontrados.

O presente estudo apresenta algumas limitações que merecem ser discutidas. A principal limitação está relacionada à utilização de dados secundários, que muitas vezes pode apresentar inconsistências das taxas estimadas. O subregistro de casos é esperado, de modo que as taxas de incidência consideram apenas os casos “detectados” da doença. Ademais, devido às características dos serviços de saúde dos municípios, são esperadas diferenças na cobertura e qualidade das informações contidas no SINAN. Municípios com maior proporção de população residente na área rural e em regiões com população dispersa, como é o caso da região amazônica brasileira, apresentam reduzida capacidade de diagnóstico da hanseníase, em decorrência de dificuldades de acesso de seus habitantes aos serviços de saúde com profissionais capacitados adequadamente. Potencial viés de detecção pode ter superestimado os diferenciais de incidência entre esses municípios e os de grande porte. No entanto, alguns ajustes realizados nos modelos podem ter minimizado esse possível viés, tais como o ajuste por região e taxa de urbanização dos municípios, que indiretamente podem ter reduzido o efeito das dificuldades de diagnóstico associadas com essas características. Outra limitação, relacionada com a utilização de taxas brutas em análise espacial, é a sua elevada instabilidade para expressar o risco de um evento raro ou quando a população da região de ocorrência é pequena. Visando a minimizar essa limitação, no presente estudo, foi realizada suavização das taxas de incidência por meio do

estimador bayesiano empírico local (Marshall, 1991). Outro ponto a considerar é a possibilidade do erro de temporalidade, onde a variável independente pode ser de fato uma consequência da variável dependente. Por exemplo, é possível supor que localidades com maiores taxas de incidência, sejam priorizadas para a implantação de PSF. Dessa forma, maiores coberturas de PSF seriam consequência de altas taxas de incidência e não determinantes dessas. Por outro lado, a implantação do PSF, um modelo de atenção primária que enfatiza o vínculo da equipe de saúde com as famílias e a comunidade, pode promover maior detecção de casos de hanseníase, acentuando a associação encontrada.

Considerando que foi observado maior IRR nos municípios com piores condições socioeconômicas, recomenda-se que os esforços dos programas de controle sejam direcionados para essas áreas - consideradas altamente endêmicas. Evidencia-se a necessidade de intensificação de medidas visando ao diagnóstico precoce da doença, assim como as ações de prevenção e controle da doença, levando em consideração as desigualdades sociais existentes. Sugere-se a integração das ações dos serviços de saúde com aquelas dos programas sociais. Por fim, acredita-se que a melhoria das condições de vida da população é ainda fundamental para a interrupção da transmissão continuada da hanseníase e, conseqüentemente, para a redução da incidência da doença.

Referências Bibliográficas

- Alencar CH, Ramos AN, Jr., dos Santos ES, Richter J, Heukelbach J (2012) Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Tropical medicine & international health* : TM & IH 17(4):518-25 doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02945.x
- Alfonso JL, Vich FA, Vilata JJ, de las Aguas JT (2005) Factors contributing to the decline of leprosy in Spain in the second half of the twentieth

century. *International journal of leprosy and other mycobacterial diseases* : official organ of the International Leprosy Association 73(4):258-68

Assuncao RM, Schmertmann CP, Potter JE, Cavenaghi SM (2005) Empirical Bayes estimation of demographic schedules for small areas. *Demography* 42(3):537-58

Cossermelli-Messina W (1993) Leprosy: statistics in the Americas. *The Journal of rheumatology* 20(5):893-6

ESRI (2010) ArcGis 9.2. In: Institute ESR (ed).

IBGE (2011) Sinopse do Censo Demográfico 2010. In: (IBGE) IBdGeE (ed).

Imbiriba EN, Silva Neto AL, Souza WV, Pedrosa V, Cunha Mda G, Garnelo L (2009) Social inequality, urban growth and leprosy in Manaus: a spatial approach. *Revista de saude publica* 43(4):656-65

Kerr-Pontes LR, Barreto ML, Evangelista CM, Rodrigues LC, Heukelbach J, Feldmeier H (2006) Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *International journal of epidemiology* 35:994-1000 doi:10.1093/ije/dyh1072

Kerr-Pontes LR, Montenegro AC, Barreto ML, Werneck GL, Feldmeier H (2004) Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *International journal of epidemiology* 33(2):262-9 doi:10.1093/ije/dyh002

Marshall RJ (1991) Mapping disease and mortality rates using empirical Bayes estimators. *Journal of the Royal Statistical Society Series C, Applied statistics* 40(2):283-94

MDS (2013) <http://www.mds.gov.br/bolsafamilia/>. In. Accessed June, 26 2013

Ministério da Saúde (2013a) Doenças decorrentes e perpetuadoras da pobreza. In: Saúde SdVeSDdAdSd (ed) Saúde Brasil 2012: uma análise de situação de saúde e dos 40 anos do Programa Nacional de Imunizações no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde

Ministério da Saúde (2013b) http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manualorientacao_sobre_bolsa_familia.pdf. In. Accessed June, 26 2013

Montgomery DC (2001) Design and analysis of experiments, Fifth Edition edn, United States of America

Moura ML, et al. (2013) Active surveillance of Hansen's Disease (leprosy): importance for case finding among extra-domiciliary contacts. PLoS neglected tropical diseases 7(3):e2093 doi:10.1371/journal.pntd.0002093

Paula GA (2004) Modelos de regressão com apoio computacional. São Paulo: Universidade de São Paulo

Pfaltzgraff RE, Ramu G (1994) Clinical leprosy. In: Hastings RC e (ed) Leprosy. 2nd ed. edn, New York: Churchill Livingstone, p 237-290

Ponnighaus JM, et al. (1994) Incidence rates of leprosy in Karonga District, northern Malawi: patterns by age, sex, BCG status and classification. International journal of leprosy and other mycobacterial diseases : official organ of the International Leprosy Association 62(1):10-23

- Queiroz JW, et al. (2010) Geographic information systems and applied spatial statistics are efficient tools to study Hansen's disease (leprosy) and to determine areas of greater risk of disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 82(2):306-14 doi:10.4269/ajtmh.2010.08-0675
- R Core Team (2013) R: A language and environment for statistical computing. In: *Computing RfS* (ed). Vienna, Austria
- Rodrigues LC, Lockwood D (2011) Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *The Lancet infectious diseases* 11(6):464-70 doi:10.1016/S1473-3099(11)70006-8
- Saikawa K (1981) The effect of rapid socio-economic development on the frequency of leprosy in a population. *Leprosy review* 52 Suppl 1:167-75
- Sales AM, et al. (2011) Leprosy among patient contacts: a multilevel study of risk factors. *PLoS neglected tropical diseases* 5(3):e1013 doi:10.1371/journal.pntd.0001013
- Sarno EN, Duppre NC, Sales AM, Hacker MA, Nery JA, de Matos HJ (2012) Leprosy exposure, infection and disease: a 25-year surveillance study of leprosy patient contacts. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 107(8):1054-9
- Souza AD, el-Azhary RA, Foss NT (2009) Management of chronic diseases: an overview of the Brazilian governmental leprosy program. *International journal of dermatology* 48(2):109-16 doi:10.1111/j.1365-4632.2009.03918.x

StataCorp (2011) Stata Statistical Software. In: Station C (ed). Release 12 edn, TX: Stata Corp LP

Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu RR, Ishii N (2012) Current status of leprosy: epidemiology, basic science and clinical perspectives. *The Journal of dermatology* 39(2):121-9
doi:10.1111/j.1346-8138.2011.01370.x

World Health Organization (2012) Global leprosy situation. vol 87, p 317-328

6. DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que o agregado de municípios analisado, onde vive 10% da população do Brasil, é uma área com elevada endemicidade de hanseníase. Em 2012, a taxa de incidência de hanseníase para este agregado foi mais de três vezes superior a taxa de incidência registrada no Brasil.

Para este agregado, a análise de tendência revelou, em geral, redução estatisticamente significativa na taxa de incidência de hanseníase e na taxa de incidência em menores de 15 anos, com comportamentos diferentes entre os estados. Ainda assim, em 2012, a taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos foi mais de quatro vezes maior neste agregado quando comparado ao restante do país. Isso mostra um cenário de transmissão ativa da doença no local estudado. Uma explicação para a identificação de focos da doença em nível local, que não pode ser descartada, é a existência de fontes extra-humanas do bacilo *Mycobacterium leprae*. Estudos recentes sugerem que a doença pode ser uma zoonose em algumas regiões, incluindo o Sul dos Estados Unidos (Truman et al., 2011). No Brasil, o papel destas fontes na manutenção da doença necessita ser melhor documentado.

Por sua vez, o estudo identificou estabilidade da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, o que pode indicar lacunas na vigilância e no controle da doença, como falhas no diagnóstico e tratamento precoces de casos novos e o não acompanhamento e/ou monitoramento adequado dos casos identificados.

A queda temporal de alguns indicadores da hanseníase documentada neste estudo não impediu que a doença persistisse ainda em anos recentes com magnitude elevada e como problema relevante de saúde pública no Brasil. Além disso, foi possível documentar áreas recorrentes destacadas com elevada transmissão da doença. A análise espacial permitiu a

identificação de clusters estatisticamente significativos, nos triênios 2001 a 2003 e 2010 a 2012, para os três indicadores analisados: taxa de incidência, taxa de incidência em menores de 15 anos de idade e taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade. Nessa análise, mereceu destaque os estados do Pará e Mato Grosso que juntos apresentaram o maior número de clusters para a taxa de incidência de hanseníase, nos dois triênios (30 dos 44 clusters em 2001 a 2003, e 28 dos 42 clusters em 2010 a 2012).

Também merece destaque a sobreposição de clusters com altas taxas para os três indicadores analisados no presente estudo, indicando elevado risco de incidência da hanseníase, transmissão ativa da doença e diagnóstico tardio. Em outras áreas geográficas, não é possível encontrar consistência óbvia do panorama de indicadores encontrados. Por exemplo, áreas com baixa taxa de incidência da doença, com altas taxas de incidência em menores de 15 anos e da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade. Várias explicações podem ser levantadas para esses achados. Destacam-se, entre elas: i) explicações ligadas às vulnerabilidades sociais das áreas geográficas, ii) explicações ligadas à qualidade da atenção à saúde e iii) explicações ligadas à qualidade da informação em saúde como um elemento de distorção do resultados analisados.

A análise dos dados nacionais permitiu estimar para o período 2009-2011 médias elevadas para as taxas de incidência de hanseníase dos municípios brasileiros (taxa média bruta de 18,6 e taxa média suavizada de incidência de hanseníase (SIR) de 20,2 casos novos por 100.000 habitantes). O valor baixo da mediana da SIR (9,1 por 100.000 habitantes) em relação à média estimada indica uma distribuição fortemente assimétrica à direita. Apresentaram maiores SIR os municípios mais populosos (acima de 50 mil habitantes), mais urbanizados e localizados nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, com piores indicadores socioeconômicos (elevadas taxas de analfabetismo, elevada média de moradores por cômodo, elevado percentual de domicílios com saneamento inadequado) e com maior desigualdade social aferida por meio do índice de Gini. Em relação aos serviços de saúde, observou-se um gradiente de aumento das SIR nos

municípios brasileiros à medida que aumentavam a proporção de cobertura do Programa Saúde da Família (PSF) e o percentual de contatos examinados. Diversos estudos mostraram associação significativa entre a incidência de hanseníase e fatores socioeconômicos – condições ruins de habitação, aglomeração no domicílio, indisponibilidade de abastecimento de água, coleta de lixo e pobreza –, sugerindo que as melhorias nas condições socioeconômicas contribuem para a redução da incidência da doença (Suzuki *et al.*, 2012; Alfonso *et al.*, 2005; Sales *et al.*, 2011; Ponnighaus *et al.*, 1994; Moura *et al.*, 2013; Queiroz *et al.*, 2010). Além disso, em geral, os municípios mais populosos apresentam crescimento desordenado e alta densidade demográfica em bolsões de pobreza, usualmente nas periferias das grandes cidades. Nesses contextos, a probabilidade de contato é maior, e a persistência da transmissão da doença é ainda agravada pelas condições de vida e precário acesso aos serviços de saúde (Belo Imbiriba *et al.*, 2009). Uma hipótese para explicar o achado de que os municípios com maior cobertura de PSF e maior proporção de contatos examinados apresentaram também maiores taxas médias de incidência da doença é que, nesses municípios, em curto prazo, o incremento das ações de vigilância pode ter como consequência um aumento inicial na incidência da doença “detectada”. Por sua vez, esse aumento pode levar a uma maior busca de contatos e maior detecção proporcional de casos com grau 2 de incapacidade, antes não identificados.

O presente estudo apresenta algumas limitações que merecem ser mencionadas. Destacam-se aquelas limitações inerentes aos estudos realizados a partir de dados secundários que por vezes podem apresentar problemas de cobertura e qualidade, o que pode afetar a validade das taxas estimadas. No caso da hanseníase, em particular, a subnotificação de casos é esperada uma vez que a doença tem início insidioso e sintomatologia com multiplicidade de manifestações. A doença apresenta uma longa fase assintomática a oligossintomática, demandando por vezes capacitação específica e experiência dos profissionais de saúde para seu diagnóstico precoce (Limeira *et al.* 2013; de Souza *et al.* 2014). Desta forma, o

subregistro de casos incidentes é esperado, de modo que as taxas de incidência neste estudo consideram apenas os casos “detectados” da doença. Ademais, devido às características dos serviços de saúde dos municípios, são esperadas diferenças na cobertura e qualidade das informações contidas no SINAN. A variação das probabilidades de subnotificação da doença no tempo poderia determinar um viés de detecção importante na análise das tendências, e o possível impacto dessa limitação merece maior aprofundamento em estudos futuros. Outra limitação foi relacionada à mudança no critério de definição de caso para o grau 2 de incapacidade impactando a notificação desses casos no sistema de informação no ano de 2007. Visando minimizar essa limitação, no presente estudo, foi realizada a exclusão do ano de 2007, uma vez que poderia influenciar na análise da tendência deste indicador.

Limitações ligadas às opções metodológicas do presente estudo devem também ser discutidas. O presente estudo optou como menor unidade de análise o município. Vale lembrar que mesmo dentro dos municípios brasileiros, variações importantes dos indicadores de hanseníase podem ser encontradas e merecem aprofundamento. Além disso, a utilização de taxas brutas em análise espacial determina elevada instabilidade para expressar o risco de um evento raro em especial quando a população da região de ocorrência é pequena. Visando a minimizar essa limitação, no presente estudo, foi realizada suavização das taxas de incidência por meio do estimador bayesiano empírico local (Marshall, 1991). Outro ponto a considerar é a possibilidade do erro de temporalidade, onde a variável independente pode ser de fato uma consequência da variável dependente. Ademais, vale destacar a limitação referente à padronização das taxas de incidência de hanseníase e da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade, tendo como referência uma população padrão. Essa padronização poderia reduzir o efeito da estrutura etária das populações dos municípios analisados no presente estudo. Estudos futuros poderão verificar o possível impacto destas opções metodológicas.

Por fim, destaca-se que a maior limitação dos estudos ecológicos é o

chamado viés ecológico ou falácia ecológica, que consiste em efetuar inferências causais ao nível individual tendo como base associações entre a exposição e o evento ao nível da população. Nenhuma das associações ecológicas aferidas neste estudo podem ser diretamente atribuíveis aos indivíduos.

7. CONCLUSÕES

O agregado dos municípios dos estados analisado (MT, PA, RO, TO e MA) corresponde a 10% da população do Brasil e concentra 34,6% de todos os casos novos de hanseníase notificados no período de 2001-2012. Neste agregado, as taxas de incidência geral e em menores de 15 anos de idade de hanseníase (ou taxa de detecção) apresentaram reduções significativas no período de análise. No entanto, a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade apresentou estabilidade, o que sugere que carga da doença não se alterou significativamente. A análise de cluster permitiu verificar persistência temporal e espacial de áreas com alta incidência de hanseníase nesse agregado de municípios ao longo dos 12 anos analisados. Foi identificado, ainda, que a transmissão da doença é mais elevada entre os grupos populacionais residentes em municípios com condições de vida mais precárias ou com maiores desigualdades sociais, mensuradas por: maiores taxas de analfabetismo, maior índice de Gini, piores condições de saneamento e elevada aglomeração domiciliar (elevada média de moradores por cômodo) ou urbana. Indicadores de melhor atenção à saúde (maior cobertura do Programa Saúde da Família e elevado percentual de contatos examinados) foram associados às maiores taxas de incidência, provavelmente por serem *proxis* da ação efetiva de detecção de casos novos pela vigilância em saúde.

Embora avanços tenham sido identificados, os achados desta tese sugerem um panorama de persistência de importante carga da hanseníase no Brasil. Essa constatação implica necessariamente em reconhecer que as ações atuais devem ser revisitadas para que seja incrementado seu potencial de efetividade. A repetida reiteração da associação da ocorrência da doença em populações mais vulneráveis socialmente e economicamente deve ser enfrentada com políticas de redução da pobreza e redução das

vulnerabilidades sociais, inclusive quanto ao acesso universal aos serviços de saúde de qualidade. Nesse sentido, é de extrema relevância os achados de estudos que identificaram redução significativa da doença entre os beneficiários do Programa Bolsa Família no Brasil, apontando que muito ainda pode e deve ser feito neste cenário.

Além disso, as ações voltadas a melhorar as estratégias de controle e monitoramento da doença são de grande relevância e permitem, por exemplo, identificar áreas geográficas onde a persistência do problema existe por mais de uma década. Evidencia-se, portanto, a necessidade de intensificação de medidas visando ao diagnóstico precoce, assim como as ações de prevenção e controle da doença, levando em consideração as desigualdades sociais existentes em cada território.

Muitos são os desafios para a manutenção da hanseníase como uma prioridade na agenda de saúde pública e para a busca de inovação e intensificação de ações de controle e monitoramento da doença. Porém, este desafio deve ser enfrentado por todos nós, gestores, profissionais de saúde e população, considerando este um princípio ético de nossa sociedade.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alberts, C.J. et al., 2011. Potential effect of the World Health Organization's 2011-2015 global leprosy strategy on the prevalence of grade 2 disability: a trend analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 89(7), pp.487–95.

Barreto, M.L. et al., 2011. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*, 377(9780), pp.1877–89.

Barreto, J.G. et al., 2014. Spatial analysis spotlighting early childhood leprosy transmission in a hyperendemic municipality of the Brazilian Amazon region. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(2).

Bernardinelli L; Montomoli C, 1992. Empirical Bayes versus fully Bayesian analysis of geographical variation in disease risk. *Statistics in Medicine* 11: 983-1007.

Cabral-Miranda, W., Chiaravalloti Neto, F. & Barrozo, L. V, 2014. Socio-economic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, northeastern Brazil. *Tropical medicine & International Health : TM & IH*.

Cromley EK; Mclafferty SL, 2012. Gis and public health, 2nd ed. New York: The Guilford Press.

Ferreira SMB, Ignotti E, Senigalia LM et al., 2010. Recidivas de casos de hanseníase no estado de Mato Grosso. *Revista de Saúde Pública*. 44(4):650–7.

Han, X.Y. & Silva, F.J., 2014. On the age of leprosy. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(2), p.e2544.

Hatta, M; Van Beers, S; Madjid, B; et al, 1995. Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Transactions Royal Soc Tropical Med & Hyg*, 89(4).

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2010. *Objetivos de Desenvolvimento do Milênio – Relatório Nacional de Acompanhamento*, Brasília: Ipea.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2014. *Objetivos de Desenvolvimento do Milênio – Relatório Nacional de Acompanhamento*. Brasília : Ipea : MP, SPI.

- Jiang Z; Qiu Z; Hatcher J, 2010. Trend Analysis of Cancer Incidence and Mortality Using Alberta Data. *Cancer Surveillance, Surveillance and Health Status Assessment*, Alberta Health Services, 1-45.
- Kerr-Pontes, L.R.S. et al., 2004. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *International journal of epidemiology*, 33(2), pp.262–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082624>
- Kerr-Pontes LR, Barreto ML, Evangelista CM et al., 2006. Socioeconomic, environmental, and behavioural risk factors for leprosy in North-east Brazil: results of a case-control study. *International journal of epidemiology* 35:994-1000 doi:10.1093/ije/dyh1072
- Kim, HJ; Fay, MP; Feuer EJ et al., 2000. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine* 19 335-351.
- Kulldorff M, 1997. Kulldorff 1997 A spatial scan statistic.pdf. *Commun. Statist. - Theory Meth.*, 26(6), pp.1481–1496.
- Kulldorff M, 2001. Prospective time-periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *Journal of the Royal Statistical Society*. A164:61-72.
- Loughry, W.J., et al., 2009. Is leprosy spreading among nine-banded armadillos in the southeastern United States? *Journal of wildlife diseases*, 45(1), pp.144–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204343>.
- Marshall RJ, (1991) Mapping disease and mortality rates using empirical Bayes estimators. *Journal of the Royal Statistical Society Series C, Applied statistics* 40(2):283-94.
- McCullagh P; Nelder JA, 1989. *Generalized Linear Models*. (2nd edition). Chapman and Hall.
- Ministério da Saúde, 2002. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia para o Controle da hanseníase*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Ministério da Saúde, 2007. Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. - Brasília : Ministério da Saúde.
- Ministério da Saúde, 2009. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. Caderno 7. 7ª ed. Brasília – Ministério da Saúde; 816p.

- Ministério da Saúde, 2014. Distribuição espacial das doenças relacionadas à pobreza no Brasil. In: Saúde Brasil 2013: uma análise de situação de saúde. In Brasília: Ministério da Saúde, pp. 289–324.
- Monot, M. et al., 2009. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nature genetics*, 41(12), pp.1282–9.
- Nelder J; Wedderburn RWM, 1972. Generalized linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society, A*, 135, 370-384.
- Organização Mundial da Saúde (OMS), 2010. *Estratégia Global Aprimorada para Redução Adicional da Carga da Hanseníase: no período do plano: 2011-2015*, Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde.
- Paula GA, 2013. Modelos de regressão com apoio computacional. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP).
- Penna MLF et al., 2014. Results from the Clinical Trial of Uniform Multidrug Therapy for Leprosy Patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Decrease in Bacteriological. *Leprosy Review*, v.85, pp. 262-266.
- Ripsa, 2012. <http://www.ripsa.org.br> . Acessado em 16 de julho de 2013.
- World Health Organization (WHO), 2012. global leprosy situation, 2012. In pp. 317–328. Geneva: WHO
- Organization World Health (WHO), 2014. Global leprosy update, 2013; reducing disease burden, 89(36), pp.389–400.
- Organization World Health (WHO), 2002. *The World Health Report 2002*. Geneva: WHO.
- Rodrigues, LC; Lockwood, DNJ, 2011. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis*; 11:464-470.
- Truman, R.W. et al., 2011. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *The New England journal of medicine*, 364(17), pp.1626–33.
Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3138484&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed October 05, 2014].
- Walker, S. L.; Lockwood, D. N. J, 2006. The clinical and immunological features of leprosy. *British Medical Bulletin*, 1–19.

9. APÊNDICES

9.1 Figuras dos resultados da análise de regressão Joinpoint (taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade)

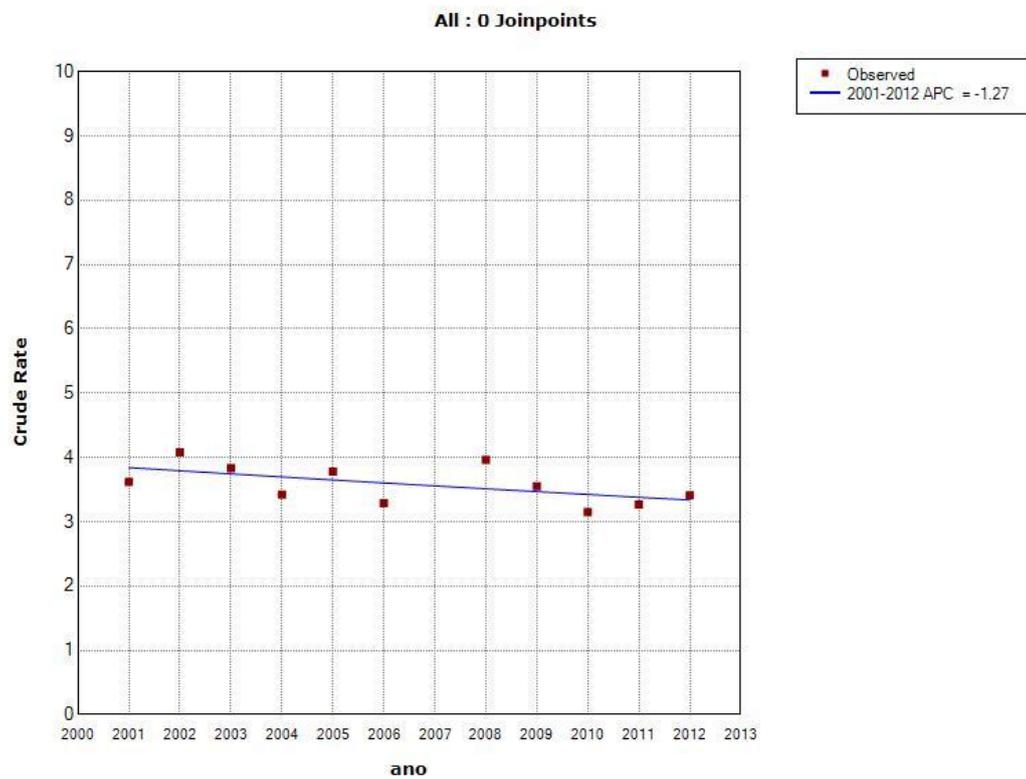


Figura 1: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Agregado de municípios, 2001-2012.

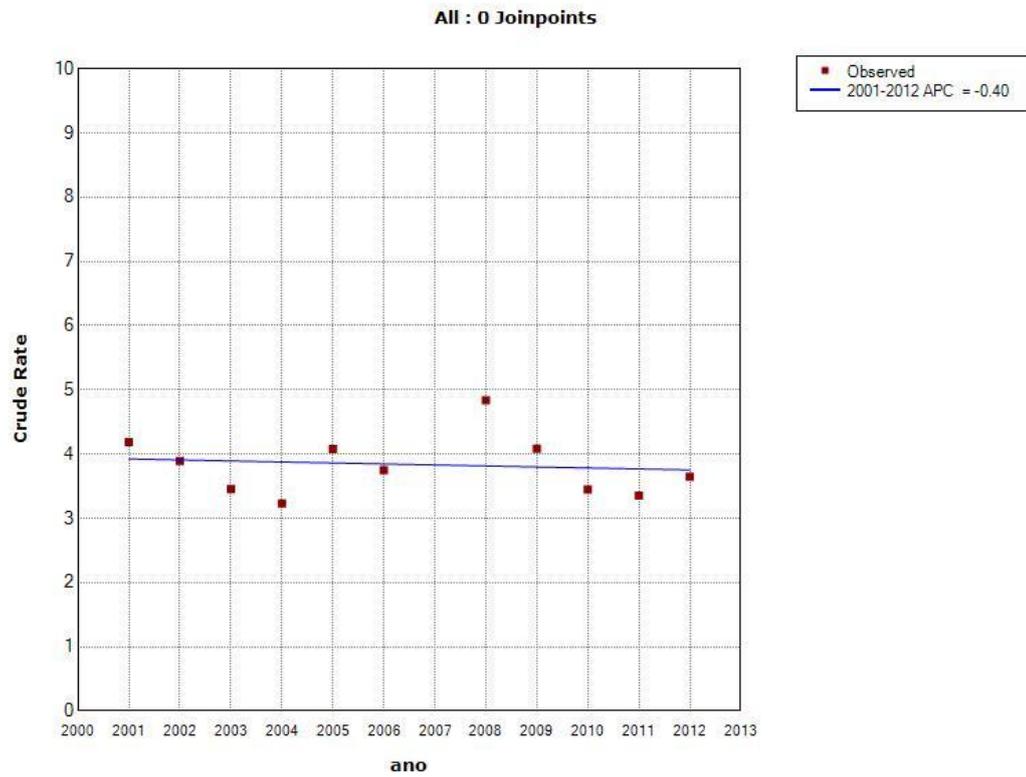


Figura 2: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Maranhão, 2001-2012.

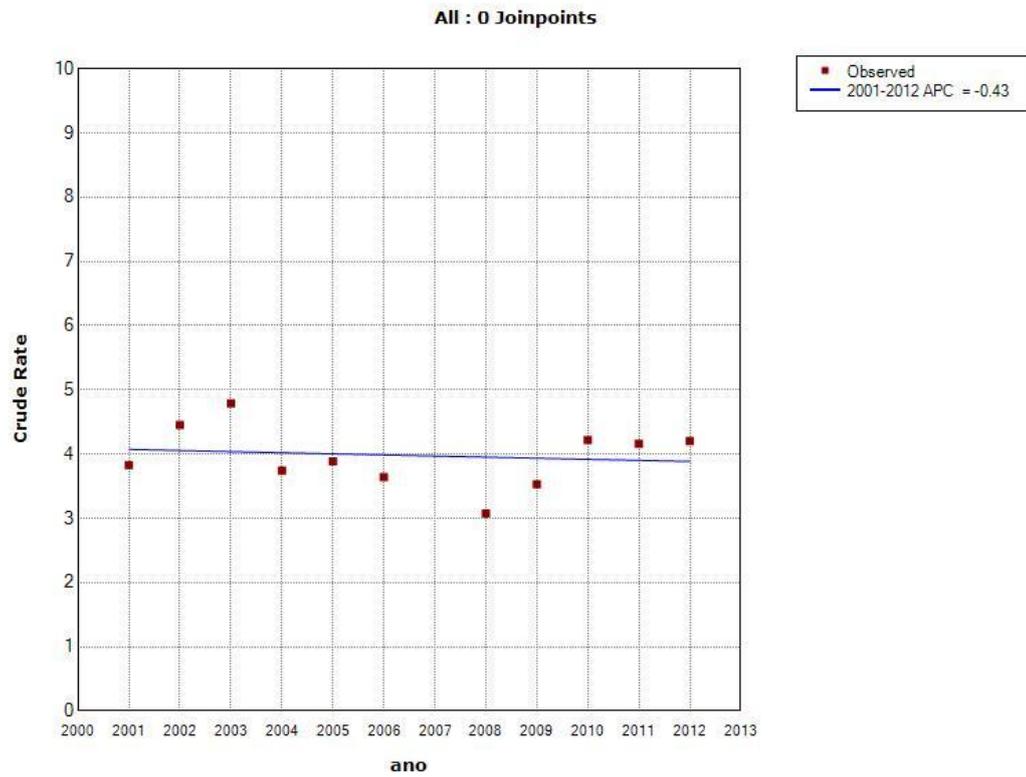


Figura 3: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Mato Grosso, 2001-2012.

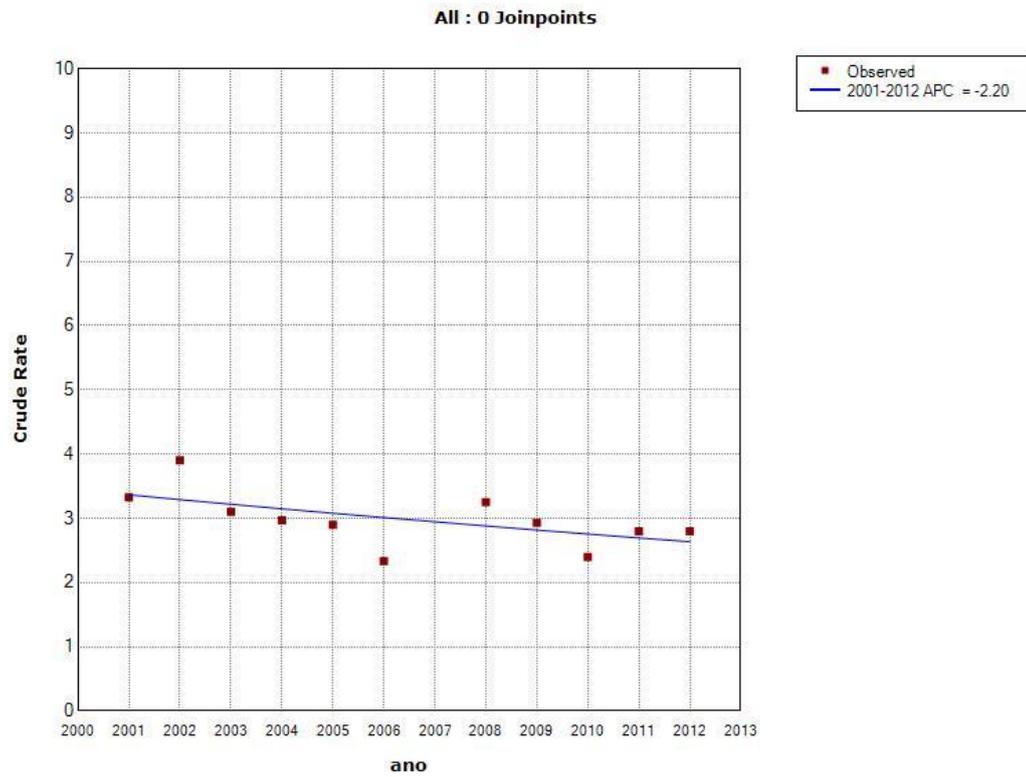


Figura 4: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Pará, 2001-2012.

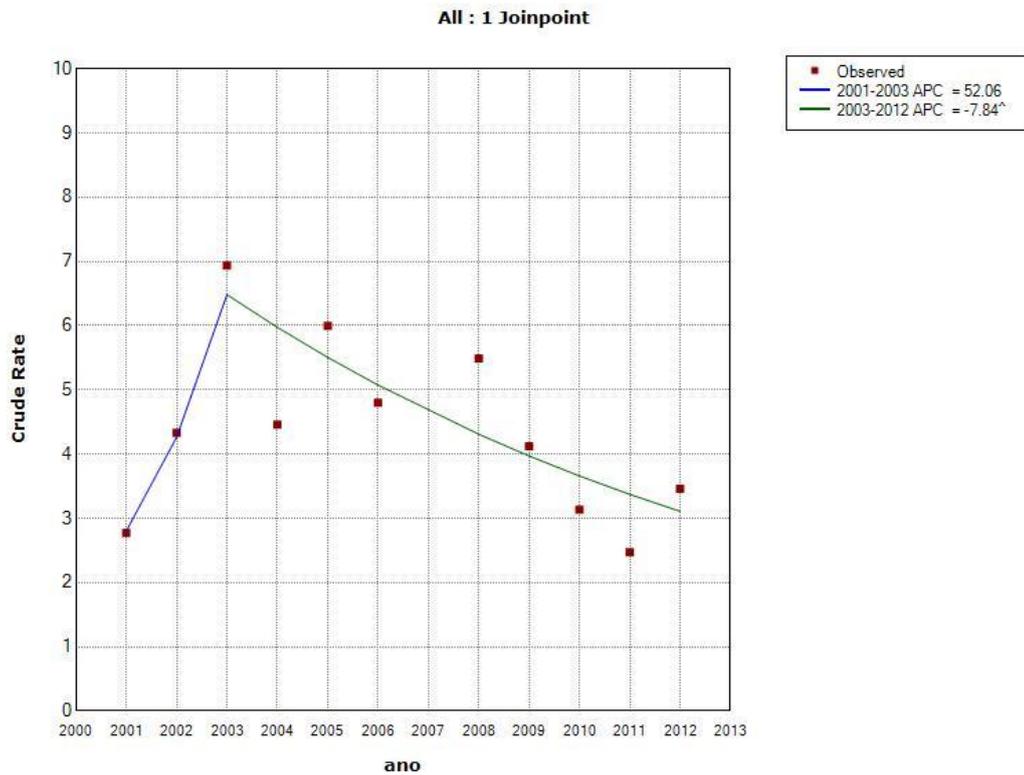


Figura 5: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Rondônia, 2001-2012.

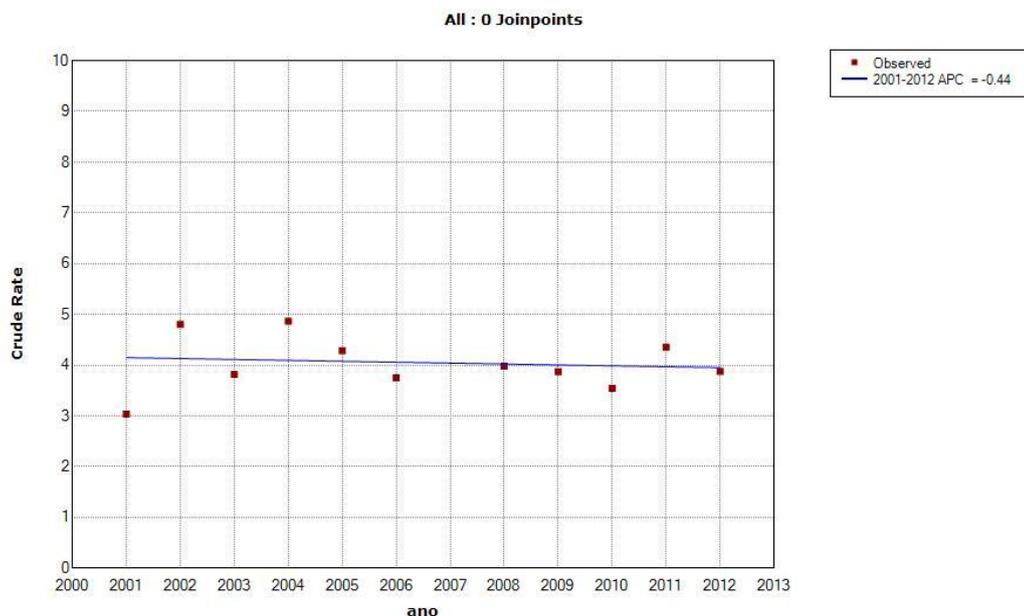


Figura 6: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Tocantins, 2001-2012.

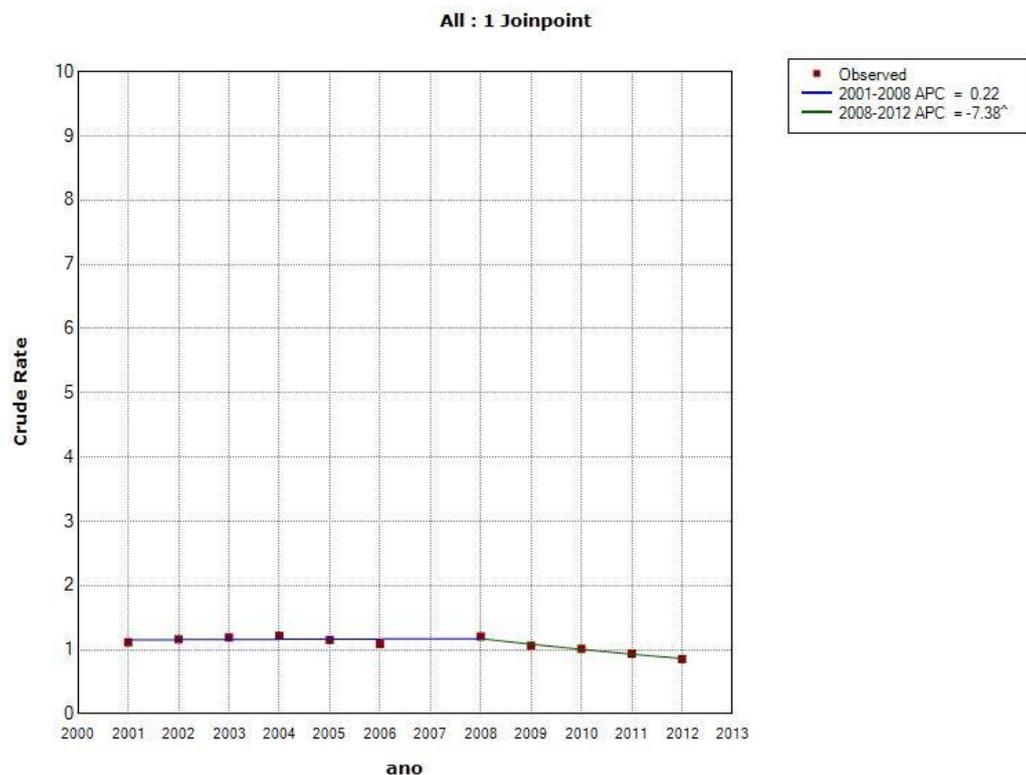


Figura 7: Gráfico de tendência da taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade (referente ao artigo 1). Resto do Brasil (excluindo a área endêmica), 2001-2012.

9.2 Tabelas completas do artigo 2 referente ao total de clusters estatisticamente significativos, segundo indicadores epidemiológicos

Tabela 1: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2001-2003.

Clusters	Município central (UF)	Número de municípios	Raio (Km)	Taxa de incidência anual	Risco relativo	Valor
1	Canaã dos Carajás (PA)	8	89,3	292,5	3,20	< 0,0001
2	Açailândia (MA)	15	73,6	201,6	2,23	< 0,0001

3	Novo Repartimento (PA)	5	95,3	267,2	2,92	< 0,0001
4	Denise (MA)	13	77,4	230,1	2,49	< 0,0001
5	Brejo de Areia (MA)	29	96,3	156,5	1,72	< 0,0001
6	Ariquemes (RO)	1	0,0	302,6	3,26	< 0,0001
7	São João do Araguaia (PA)	5	40,5	194,7	2,10	< 0,0001
8	Conceição do Araguaia (PA)	16	89,2	201,9	2,18	< 0,0001
9	Paragominas (PA)	3	86,3	225,8	2,43	< 0,0001
10	Marituba (PA)	1	0,0	255,6	2,74	< 0,0001
11	Itaituba (PA)	1	0,0	236,7	2,54	< 0,0001
12	Altamira (PA)	1	0,0	216,1	2,32	< 0,0001
13	Matões do Norte (MA)	5	33,4	191,9	2,06	< 0,0001
14	Matupá (MT)	2	10,5	286,6	3,07	< 0,0001
15	Araguaiana (MT)	2	48,9	238,5	2,55	< 0,0001
16	Alvorada (TO)	11	90,9	181,1	1,94	< 0,0001
17	Centro Novo do Maranhão (MA)	5	32,0	211,3	2,26	< 0,0001
18	Mirassol D'Oeste (MT)	12	68,6	159,1	1,71	< 0,0001
19	Planalto da Serra (MT)	3	82,6	295,4	3,16	< 0,0001
20	Rolim de Moura (RO)	1	0,0	226,9	2,43	< 0,0001
21	Guaraí (TO)	1	0,0	309,8	3,31	< 0,0001
22	Monte Santo do Tocantins (TO)	13	75,1	140,7	1,51	< 0,0001
23	Araguaína (TO)	1	0,0	161,9	1,73	< 0,0001
24	São Félix do Xingu (PA)	1	0,0	223,8	2,39	< 0,0001
25	Água Boa (MT)	5	87,8	187,4	2,00	< 0,0001
26	Presidente Dutra (MA)	1	0,0	199,7	2,13	< 0,0001
27	Cláudia (MT)	9	98,2	144,7	1,55	< 0,0001
28	Alta Floresta (MT)	1	0,0	183,6	1,96	< 0,0001
29	Ji-Paraná (RO)	1	0,0	149,7	1,60	< 0,0001
30	São José do Povo (MT)	4	54,4	135,8	1,45	< 0,0001
31	Nova Maringá (MT)	3	70,0	203,3	2,17	< 0,0001
32	Luciara (MT)	4	92,6	219,3	2,34	< 0,0001
33	Confresa (MT)	4	85,6	166,5	1,78	< 0,0001
34	Chapada dos Guimarães (MT)	2	37,2	114,7	1,23	< 0,0001
35	Pontes e Lacerda (MT)	1	0,0	174,9	1,87	< 0,0001

36	Timon (MA)	1	0,0	134,4	1,44	< 0,0001
37	Tailândia (PA)	1	0,0	167,7	1,79	< 0,0001
38	Ourilândia do Norte (PA)	2	5,5	166,2	1,77	< 0,0001
39	Campo Novo de Parecis (MT)	1	0,0	188,4	2,01	< 0,0001
40	Apiacás (MT)	1	0,0	269,2	2,87	< 0,0001
41	Capinzal do Norte (MA)	6	35,3	129,0	1,38	< 0,0001
42	Sapezal (MT)	1	0,0	216,1	2,30	< 0,0001
43	Juara (MT)	3	33,5	143,6	1,53	< 0,0001
44	Portel (PA)	1	0,0	141,4	1,51	0,001

Tabela 2: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de incidência de hanseníase por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2010-2012.

Cluster s	Município central (UF)	Número de municípios	Raio (Km)	Taxa de incidência anual	Risco relativo	Valor de p
1	Marituba (PA)	1	0,0	221,6	3,76	< 0,0001
2	Nova Guarita (MT)	12	89,6	155,1	2,63	< 0,0001
3	Itinga do Maranhão (MA)	4	69,9	141,7	2,40	< 0,0001
4	Bom Jardim (MA)	11	47,7	110,1	1,87	< 0,0001
5	Sinop (MT)	5	80,9	129,4	2,19	< 0,0001
6	Pau D'Arco (TO)	14	92,9	122,8	2,08	< 0,0001
7	Jacundá (PA)	1	0,0	188,4	3,16	< 0,0001
8	Alto Alegre do Maranhão (MA)	38	93,2	83,2	1,42	< 0,0001
9	Formoso do Araguaia (TO)	9	93,0	124,9	2,10	< 0,0001
10	Araputanga (MT)	1	0,0	280,1	4,69	< 0,0001
11	Altamira (PA)	1	0,0	132,0	2,22	< 0,0001
12	Eldorado dos Carajás (PA)	6	87,3	88,8	1,50	< 0,0001
13	Rurópolis (PA)	1	0,0	155,9	2,61	< 0,0001
14	Castanheira (MT)	3	90,4	137,7	2,31	< 0,0001

15	Juara (MT)	2	26,2	162,5	2,72	< 0,0001
16	Alvorada D'Oeste (RO)	17	91,4	84,2	1,42	< 0,0001
17	Nova Nazaré (MT)	5	97,0	124,1	2,08	< 0,0001
18	Timon (MA)	1	0,0	99,5	1,67	< 0,0001
19	Miranorte (TO)	13	76,3	108,4	1,82	< 0,0001
20	Tailândia (PA)	2	73,4	104,9	1,76	< 0,0001
21	Nova Maringá (MT)	3	70,0	142,0	2,38	< 0,0001
22	Itaguatins (TO)	11	42,7	82,5	1,39	< 0,0001
23	Monte Negro (RO)	1	0,0	194,7	3,26	< 0,0001
24	Piraquê (TO)	7	47,8	89,4	1,50	< 0,0001
25	Vila Rica (MT)	1	0,0	152,7	2,55	< 0,0001
26	São José do Povo (MT)	5	73,7	83,3	1,40	< 0,0001
27	Araguaiana (MT)	1	0,0	314,4	5,25	< 0,0001
28	Mãe do Rio (PA)	1	0,0	128,1	2,14	< 0,0001
29	Paragominas (PA)	1	0,0	93,5	1,57	< 0,0001
30	Pacajá (PA)	3	89,1	87,7	1,47	< 0,0001
31	Ourilândia do Norte (PA)	1	0,0	118,0	1,97	< 0,0001
32	Aripuanã (MT)	3	97,5	96,1	1,61	< 0,0001
33	Apiacás (MT)	3	55,7	111,8	1,87	< 0,0001
34	São Luís (MA)	1	0,0	67,6	1,14	< 0,0001
35	Porto Nacional (TO)	1	0,0	96,3	1,61	< 0,0001
36	Novo Santo Antônio (MT)	3	59,6	153,6	2,57	< 0,0001
37	Campo Novo do Parecis (MT)	1	0,0	108,2	1,81	< 0,0001
38	Jacareacanga (PA)	1	0,0	112,9	1,89	0,001
39	Ribeirãozinho (MT)	7	86,9	86,2	1,44	0,002
40	Nossa Senhora do Livramento (MT)	2	26,0	73,0	1,22	0,005
41	Tangará da Serra (MT)	1	0,0	83,2	1,39	0,008
42	Presidente Dutra (MA)	1	0,0	90,8	1,52	0,021

Tabela 3: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de incidência de hanseníase em menores de 15 anos por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2001-

2003.

Clusters	Município central (UF)	Número de municípios	Raio (Km)	Taxa de incidência anual em < 15 anos	Risco relativo	Valor de p
1	Canaã dos Carajás (PA)	8	89,26	104,4	4,15	< 0,0001
2	Açailândia (MA)	15	73,61	65,6	2,63	< 0,0001
3	Jacundá (PA)	9	97,53	76,9	3,05	< 0,0001
4	Brejo de Areia (MA)	29	96,34	49,4	1,96	< 0,0001
5	Conceição do Araguaia (PA)	14	88,20	76,3	2,97	< 0,0001
6	Matões do Norte (MA)	5	33,42	77,1	2,98	< 0,0001
7	Paragominas (PA)	1	0,00	85,2	3,29	< 0,0001
8	Peixoto de Azevedo (MT)	1	0,00	145,0	5,57	< 0,0001
9	Tangará da Serra (MT)	1	0,00	93,9	3,61	< 0,0001
10	Boa Vista do Gurupi (MA)	7	59,91	64,9	2,5	< 0,0001
11	Guaraí (TO)	1	0,00	126,9	4,86	< 0,0001
12	Altamira (PA)	1	0,00	62,1	2,38	< 0,0001
13	Itaituba (PA)	2	48,47	52,5	2,02	< 0,0001
14	Rolim de Moura (RO)	1	0,00	71,5	2,74	0,001
15	Araguaiana (MT)	1	0,00	256,1	9,79	0,004
16	São Félix do Xingu (PA)	1	0,00	68,1	2,61	0,008
17	Timon (MA)	1	0,00	47,5	1,83	0,012
18	Nobres (MT)	12	98,03	36,4	1,40	0,014
19	Nova Xavantina (MT)	3	72,27	65,9	2,52	0,02
20	Figueirópolis (TO)	5	46,58	53,6	2,05	0,029

Tabela 4: Clusters estatisticamente mais significativos definidos usando a estatística scan espacial para a taxa de casos novos com grau 2 de incapacidade por 100 mil habitantes. Área endêmica (Brasil) 2001-2003.

Clusters	Município central (UF)	Número de municípios	Raio (Km)	Taxa de casos novos anual com grau 2 de incapacidade	Risco relativo	Valor de p
1	Monte Negro (RO)	5	58,71	20,1	5,40	< 0,0001
2	Marituba (PA)	1	0,00	21,8	5,79	< 0,0001
3	Açailândia (MA)	15	73,61	8,8	2,38	< 0,0001
4	São Luís Gonzaga do Maranhão (MA)	5	26,68	12,5	3,33	< 0,0001
5	São João dos Patos (MA)	1	0,00	34,2	8,97	< 0,0001
6	Nova Brasilândia (MT)	1	0,00	79,6	20,82	< 0,0001
7	Canaã dos Carajás (PA)	5	64,11	12,4	3,29	< 0,0001
8	Concórdia do Pará (PA)	1	0,00	30,0	7,86	< 0,0001
9	Miranorte (TO)	1	0,00	38,9	10,18	< 0,0001
10	Centro do Guilherme (MA)	2	25,67	31,8	8,29	< 0,0001
11	Jacundá (PA)	9	97,53	7,6	2	< 0,0001
12	Cantanhede (MA)	7	46,15	9,4	2,48	0,001
13	Matupá (MA)	2	10,45	16,1	4,2	0,003
14	São Félix do Araguaia (MT)	1	0,00	32,0	8,35	0,004
15	Igarapé-Açu (PA)	1	0,00	15,9	4,17	0,006
16	Itaituba (PA)	1	0,00	10,2	2,66	0,010
17	Chapada dos Guimarães (MT)	2	37,19	6,3	1,66	0,010
18	Santa Maria das Barreiras (PA)	8	86,64	9,2	2,42	0,019
19	Gurupi (TO)	1	0,00	10,9	2,85	0,037