



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Luimar de Jesus Santos

Tendências temporais, distribuição espacial, fluxos migratórios e fatores associados à hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Brasil, 2006-2017

Rio de Janeiro

2021

Luimar de Jesus Santos

Tendências temporais, distribuição espacial, fluxos migratórios e fatores associados à hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Brasil, 2006-2017

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.

Coorientador: Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Temporal trends, spatial distribution, migratory flows, and factors associated with leprosy in six states in an endemic area of Brazil, 2006-2017.

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

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

S237t Santos, Luimar de Jesus.
Tendências temporais, distribuição espacial, fluxos migratórios e fatores associados à hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Brasil, 2006-2017 / Luimar de Jesus Santos. — 2021.
118 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientadora: Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.
Coorientador: Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

1. Hanseníase. 2. Estratégias de Saúde. 3. Fatores Socioeconômicos. 4. Análise Espacial. 5. Migração Interna. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.998

Luimar de Jesus Santos

Tendências temporais, distribuição espacial, fluxos migratórios e fatores associados à hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Brasil, 2006-2017.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Métodos Quantitativos em Epidemiologia.

Aprovada em: 25 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Andréa Sobral de Almeida
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Wagner de Souza Tassinari
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Rio de Janeiro

2021

Dedico essa conquista a minha querida esposa, Lígia Beatriz da Costa e Silva Ribeiro Santos, aos meus filhos Mateus da Costa e Silva Ribeiro Santos, Márcio da Costa e Silva Ribeiro Santos, Marcos da Costa e Silva Ribeiro Santos, sua esposa Beatriz e minha netinha Helena, que me deram o apoio necessário para seguir nessa jornada e tiveram compreensão pelos momentos nos quais se privaram da minha presença. Amo vocês! Muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, onipotente criador do céu e da terra, pelo dom da vida e por ter me concedido saúde, força e determinação para essa conquista.

Aos meus queridos pais Luís Soares dos Santos e Marcelina Sousa Soares dos Santos, que me ensinaram o caminho da escola e desde tenra idade passei a amar esse lugar sagrado, do qual nunca mais me aparte, também me ensinaram o respeito pela vida, pelas pessoas e principalmente pelos professores. Dedico a eles esse título. Muito obrigado!

Toda deferência a minha orientadora, Prof.^a Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira pela sua competência, disponibilidade, dedicação e confiança em mim. Minha eterna gratidão pela forma calorosa com a qual sempre me recebeu e pela rapidez em ajudar resolver minhas muitas dúvidas e incertezas. Muito obrigado por tudo!

Ao meu caríssimo coorientador, Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva, um craque na arte de ensinar e na arte de fazer amigos. Obrigado querido professor pela orientação segura e abalizada. Agradeço a Deus por ter sido seu aluno por quatro vezes.

Quero enaltecer o trabalho e a dedicação da coordenadora do nosso doutorado, Prof.^a Dra. Silvana Granado Nogueira da Gama, pela brilhante condução do nosso curso com segurança, seriedade e compromisso. Presente em todos os momentos. Obrigado professora!

Meu agradecimento ao Prof. Dr. Wagner de Souza Tassinari e ao Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach pela valiosa contribuição na banca de qualificação.

Muito obrigado aos professores da banca da minha defesa, Prof.^a Dra. Andréa Sobral de Almeida, Prof.^a Dra. Maria Leide Wand Del Rey de Oliveira, Prof. Dr. Reinaldo Souza dos Santos, Prof. Dr. Wagner de Souza Tassinari, Prof.^a Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira (Orientadora), Prof.^a Dra. Priscila Marques de Macêdo, Prof.^a Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg. Suas presenças me enalteceram.

Minha gratidão a Prof.^a Dra. Sonia Regina Lambert Passos e a Prof.^a Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg pela acolhida e disponibilidade no Laboratório de Epidemiologia Clínica.

Às coordenadoras do Programa de Epidemiologia em Saúde Pública, Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo e a Prof.^a Dra. Leticia de Oliveira Cardoso, que souberam conduzir com competência todas as demandas do doutorado.

Em nome da querida Prof.^a Dra. Inês Echenique Mattos quero agradecer aos professores que ministraram as disciplinas do curso. A todos dedico minha admiração, respeito e carinho.

Aos bolsistas de iniciação científica Luan Noé da Silva e Lucas Vinicius Gomes de Freitas pela fundamental ajuda no desenvolvimento dos artigos científicos.

Obrigado à chefia e aos servidores do Escritório de Fiocruz/PI, em nome da Prof.^a Dra. Jacenir dos Santos Mallet, pelo apoio ao nosso curso.

Meu reconhecimento ao fundamental trabalho dos servidores da Ensp para o sucesso do doutorado, permitam-me agradecê-los através da Sra. Joelma Alves de Carvalho Maciel do Serviço de Gestão Acadêmica (SECA) e do Sr. Marcus Victor Castello Branco de Freitas Correa do Serviço de Gestão da Tecnologia da Informação (SGTI).

Muito obrigado aos administradores e servidores da Universidade Federal do Piauí, que nos receberam com muito carinho e nos cederam salas de aula durante o nosso curso.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ pelo custeio da bolsa do estagiário Lucas Vinicius Gomes de Freitas, que muito colaborou na elaboração dos artigos dessa tese.

Agradeço muito aos colegas do doutorado por compartilhar os momentos de alegrias, sucesso, angústias e incertezas. A vocês muito obrigado por terem me emprestado a energia da juventude e me proporcionado momentos de extrema satisfação. Um caloroso abraço em todos.

Dê-me, Senhor, agudeza para entender, capacidade para reter, método e faculdade para aprender, sutileza para interpretar, graça e abundância para falar, acerto ao começar, direção ao progredir e perfeição ao concluir...

São Tomás de Aquino.

RESUMO

O Brasil permanece com taxas de detecção de hanseníase elevadas, especialmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. O objetivo dessa tese foi analisar as tendências temporais, distribuição espacial e fatores associados à hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Brasil de 2006 a 2017. Trata-se de um estudo ecológico de seis estados endêmicos: Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco e Bahia da região Nordeste e Tocantins da região Norte. Os casos foram obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação e os dados populacionais foram fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A tese está organizada em três artigos. O primeiro foi uma análise da tendência temporal da taxa de detecção anual global de hanseníase (todas as faixas etárias) e separadamente em <15 anos, por regressão segmentada de Poisson. O segundo utilizou indicadores para avaliar a autocorrelação espacial das taxas globais nas microrregiões nos triênios e estimar os efeitos locais das inequidades sociais e de migração interna nas taxas de 2010 por um modelo geograficamente ponderado de Poisson (GWPR). No terceiro artigo mapas de fluxo e índices de autocorrelação espacial foram utilizados para investigar padrões no fluxo quanto ao deslocamento de pessoas entre município de residência e notificação de casos novos de hanseníase. No primeiro artigo, observou-se que a maioria dos casos teve diagnóstico tardio e que 8,7% dos casos tinham < 15 anos. Apesar da tendência temporal decrescente nas taxas globais e em <15 anos na área de estudo, apenas dois estados apresentaram tendência de queda nos últimos anos e apenas um em <15 anos. O segundo artigo apontou áreas hiperendêmicas nos seis estados, com aglomerados de taxas elevadas de grande extensão territorial. O modelo GWPR mostrou diferentes efeitos locais das variáveis, com efeitos médios positivos das variáveis socioeconômicas e de migração interna e, efeito médio negativo da variável visita médica domiciliar. O terceiro artigo mostrou que 6,1% dos casos foram diagnosticados fora do município de residência e essa mobilidade em busca de diagnóstico ocorreu em grande parte dentro dos estados, especialmente em direção às capitais, com fluxo de médias a grandes distâncias em todos os estados. Esse estudo aponta áreas em que é necessário promover o acesso universal ao diagnóstico precoce, com estratégias locais de capacitação dos profissionais e fortalecimento da vigilância epidemiológica. Adicionalmente, reforça como o compromisso político para o desenvolvimento social e redução das inequidades sociais e em saúde poderia propiciar a redução da detecção da hanseníase no Brasil.

Palavras-chave: Hanseníase. Estratégias em saúde. Fatores socioeconômicos. Análise espacial. Migração interna.

ABSTRACT

Brazil remains with high leprosy detection rates, especially in the North, Midwest, and Northeast regions. The objective of this thesis was to analyze the temporal trends, spatial distribution, and factors associated with leprosy in six states of an endemic area in Brazil from 2006 to 2017. It is an ecological study of six endemic states: Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco, and Bahia in the Northeast region and the Tocantins in the North region. The cases were obtained from the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Brazilian Case Registry Information System) and the population data were provided by the Brazilian Institute of Geography and Statistics. The thesis is organized into three articles. The first was an analysis of the trend of the annual global leprosy detection rate (all age groups) and separately in <15 years, by segmented Poisson regression. The second used indicators to assess the spatial autocorrelation of global rates in microregions in the triennials (3-years) and estimate the local effects of social inequalities and internal migration on rates in 2010 using a geographically weighted Poisson model (GWPR). In the third article flow maps and spatial autocorrelation indexes were used to investigate patterns in the flow as to the displacement of people between the municipality of residence and notification of new leprosy cases. In the first article, it was observed that most cases had a late diagnosis and that 8.7% of the cases were <15 years old. Despite the decreasing temporal trend in global rates and in <15 years in the study area, only two states have shown a decreasing trend in recent years, and only one in <15 years. The second article pointed out hyperendemic areas in the six states, with clusters of high rates of large territorial extent. The GWPR model showed different local effects of the variables, with positive average effects on the socio-economic and internal migration variables and a negative average effect on the home medical visit variable. The third article showed that 6.1% of cases were diagnosed outside the municipality of residence, and this mobility in search of diagnosis occurred largely within states, especially toward the capitals, with medium to large distance flow in all states. This study points out areas where it is necessary to promote universal access to early diagnosis, with local training strategies of professionals and strengthen the epidemiological surveillance. In addition, it reinforces how political commitment to social development and reduction of social and health inequities could lead to the reduction of leprosy detection in Brazil.

Keywords: Hansen's disease. Health strategies. Socioeconomic factors. Spatial analysis. Internal migration.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Risco relativo dos aglomerados, Brasil 2001-2015.....	28
Figura 2 -	Componenetes de um gráfico de migração ou diagrama de cordas.....	33
Figura 3 -	Mapa de localização da região analisada.....	36
Quadro 1 -	Parâmetros de classificação da hanseníase.....	38
Artigo 1		
Quadro 1 -	Indicadores epidemiológicos da hanseníase selecionados.....	45
Figura 1 -	Tendência da taxa de detecção anual de hanseníase, 2006-2017. Global e em <15 anos da área do estudo.....	49
Figura 2 -	Joinpoint da taxa de detecção anual de hanseníase, 2006-2017. Global da área do estudo e por estado TO, MA, PI, CE, PE e BA.....	50
Figura 3 -	Joinpoint da taxa de detecção anual de hanseníase, 2006-2017. Em <15 anos da área do estudo e por estado TO, MA, PI, CE, PE e BA.....	52
Artigo 2		
Figure 1 -	Location of the region covered by this study within Brazil.....	65
Figure 2 -	Leprosy's average global rate by 3-year periods in Brazil's north-northeast microregions, 2006-2017. A) 2006-2008; B) 2009-2011; C) 2012-2014; D) 2015-2017.....	69
Figure 3 -	LISA of leprosy's average global rate in microregions of six Brazilian states, 2006 to 2017. A) 2006-2008; B) 2009-2011; C) 2012-2014; D) 2015-2017.....	70
Figure 4 -	Leprosy's global detection rate and variables in microregions of six Brazilian states, 2010. A) Leprosy's global detection rate in 2010; B) migration; C) sewage; D) density per bedroom; E) no bathroom; F) medical home visit.....	72
Figure 5 -	The outcome from GWPR* model of leprosy's global detection rate and social inequality, migration, and coverage in six Brazilian states, 2010. A) Leprosy's global detection rate; B) Migration; C) Sanitation; D) Bedroom; E) Bathroom; F) Medical home visit, in 127 microregions in the states of BA, CE, MA, PE, PI and TO.....	74
S1 Fig -	Spatial distribution of leprosy detection rate regression coefficients in six states of Brazil's North and Northeast. A) migration; B) sanitation; C) density per bedroom; D) no bathroom; E) medical home visit and F) % deviance.....	86
Artigo 3		
Fig 1 -	Map of the studied area. States of Brazil: TO, MA, PI, CE, PE and BA...	90

Fig 2 -	Distance in kilometers (Km) between cities of origin and reporting city of leprosy cases in migrants, 2006-2017. BA, CE, MA, PE, PI and TO.....	94
Fig 3 -	Map of regions of influence.....	95
Fig 4 -	Flowchart with volume from the city of origin to the reporting city, Brazil, 2006-2017.....	96
Fig 5 -	Number of migrants per state of origin and city destination, 2006-2017. Origin: Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco and Bahia.....	97
Fig 6 -	Maps of migration rates and LISA, 2006-2017. a) Migration rate between origin and leprosy report; b) LISA-based map of migration rate per connectivity matrix.....	98

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Municípios, microrregiões, extensão territorial e população dos estados da Bahia, Ceará, Maranhão, Pernambuco, Piauí e Tocantins.....	36
Artigo 1	
Tabela 1 - Características sociodemográficas e operacionais dos casos novos de hanseníase nos estados TO, MA, PI, CE, PE, BA, 2006-2017.....	47
Tabela 2 - Taxas de detecção de hanseníase da região e por estado de uma área endêmica no Brasil, 2006-2017,	48
Tabela 3 - Mudança percentual anual (APC) nas taxas de detecção de hanseníase global e <15 anos nos estados TO, MA, PI, CE, PE, BA, 2006-2017.....	49
Tabela 4 - Mudança percentual anual (APC) nas taxas de detecção de hanseníase global geral e por estado TO, MA, PI, CE, PE, BA, 2006-2017.....	51
Tabela 5 - Mudança percentual anual (APC) nas taxas de detecção de hanseníase em <15 anos nos estados TO, MA, PI, CE, PE, BA, 2006-2017.....	53
Artigo 2	
Table 1 - GWPR* model coefficients and relative risks for leprosy's global detection rate and social inequality, internal migration, and medical coverage for microregions in six Brazilian states, 2010.....	75
Artigo 3	
Table 1 - Cities that have reported more than 100 new leprosy cases in people from other municipalities in six endemic states from Brazil's North and Northeast regions, 2006-2017.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	Variação Percentual Anual Média - (<i>Average Annual Percent Change</i>)
APC	Mudança percentual anual– (<i>Average Percentage Change</i>)
BA	Bahia
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CE	Ceará
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GWPR	Regressão Geograficamente Ponderada de Poisson – (<i>Geographically Weighted Poisson Regression</i>)
GWR	Regressão Geograficamente Ponderada - (<i>Geographically Weighted Regression</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
LISA	Índices Locais de Associação Espacial Local - (<i>Spatial Association Indexes</i>)
<i>M. Leprae</i>	<i>Micobacterium leprae</i>
MA	Maranhão
NOAS	Norma Operacional de Assistência à Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Pernambuco
PI	Piauí
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISAB	Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TO	Tocantins
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UFRRJ	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
WHO	Organização Mundial de Saúde – (<i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 HISTÓRIA DA HANSENÍASE.....	18
2.2 SOBRE A DOENÇA.....	18
2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	21
2.4 TENDÊNCIA DAS TAXAS DE DETECÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO	21
2.4.1 Modelo de regressão segmentado - Joinpoint	23
2.5 HANSENÍASE E VULNERABILIDADE SOCIAL	26
2.6 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA HANSENÍASE.....	27
2.6.1 Autocorrelação espacial	29
2.6.2 Regressão geograficamente ponderada de Poisson - GWPR	31
2.6.3 Análise de fluxos migratórios	32
3 OBJETIVOS	34
3.1 OBJETIVO GERAL.....	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4 MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1 DESENHO DO ESTUDO	35
4.2 OBTENÇÃO DE DADOS	35
4.3 ÁREA DO ESTUDO.....	35
4.4 UNIDADES DE ANÁLISE	37
4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO	37
4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	39
5 RESULTADOS	40
5.1 APRESENTAÇÃO.....	40
5.2 ARTIGO 1:.....	41
Tendências temporais das taxas de detecção global de hanseníase e em < 15 anos de uma série histórica de 2006 a 2017 em seis estados endêmicos das regiões Norte-Nordeste do Brasil.	
5.3 ARTIGO 2:	61
Social inequalities and migration effects in the spatial distribution of leprosy incidence in six states of an endemic area in Brazil.	

5.4 ARTIGO 3:	87
Mobility patterns in searching for diagnosis of leprosy among six Brazilian states, 2006 to 2017.	
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	105
REFERÊNCIAS	108
ANEXO A - Ficha de notificação e investigação de hanseníase.....	116
ANEXO B - Número de casos novos, taxa de detecção global de hanseníase por 100.000 habitantes, Brasil, região do estudo e estados, 2006-2017.....	117
ANEXO C - Número de casos novos, taxa de detecção hanseníase < 15 anos por 100.000 habitantes, Brasil, região do estudo e estados, 2006-2017.....	118

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, granulomatosa, com período de incubação longo, curso crônico, curável, causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium lepræ* ou bacilo de Hansen. A magnitude da endemia no Brasil, sua cronicidade, o estigma social e o potencial de produzir incapacidades físicas faz com que a doença seja considerada um problema de saúde pública (GONÇALVES, 1987).

Em 2017 foram notificados 217.170 casos novos de hanseníase no mundo, desse total 12,7% (26.875) informados pelo Brasil, o que representou 92,3% dos casos registrados pelos países das Américas (WHO, 2020). Nesse mesmo ano o Brasil ocupou o primeiro lugar no mundo considerando a taxa de detecção de 12,8/100.000 habitantes, seguido pela Índia com 9,4/100.000 habitantes e em terceiro a Indonésia com 6/100.000 habitantes (WHO, 2019).

Com o objetivo de eliminar a hanseníase como problema de saúde pública no mundo, definido como a interrupção da transmissão da doença até 2030, a Organização Mundial de Saúde propôs quatro metas: 120 países relatando zero novos casos autóctones, redução de 70% no número anual de casos novos detectados, redução de 90% na taxa por milhão de habitantes de casos novos com deficiência de grau 2 e redução de 90% na taxa por milhão de novos casos de crianças com hanseníase (WHO, 2021).

Um dos principais desafios para atingir as metas pode ser relacionado ao mecanismo de transmissão da hanseníase que ainda não é totalmente conhecido, pois em algumas áreas onde medidas de controle são executadas o número de casos novos permanece elevado ou crescente. A forma de contágio mais aceita é o contato de pessoas saudáveis com doentes não tratados, especialmente os que habitam no mesmo domicílio (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011). Estudo anterior aponta que o risco de adoecimento dos contatos domiciliares de casos atuais de hanseníase aumenta em 2,9 vezes, enquanto os que convivem com casos antigos estão expostos a um risco cinco vezes maior (SANTOS; CASTRO; FALQUETO, 2008).

Fatores do ambiente ou de variações culturais podem influenciar a transmissão da hanseníase (BEIGUELMAN, 2002) e fatores genéticos podem determinar a suscetibilidade ao bacilo, na forma de desenvolvimento e no curso da doença (ALTER et al., 2008). Outros fatores como a forma de ocupação do espaço urbano ou rural, características de moradia, hábitos de agregação familiar e social na dinâmica de inter-relação pessoal, fluxo de pessoas motivadas por economia ou cultura foram relacionados com a transmissão de hanseníase (DUARTE-CUNHA et al., 2012).

Penna et al. (2009) realizaram análise espacial da taxa de detecção de hanseníase no

período compreendido entre 2005 e 2007 no Brasil e identificaram dez clusters (aglomerados) com altas taxas de detecção para hanseníase. Nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão, Pernambuco, Piauí e Tocantins foram identificados cinco de dez aglomerados com maior risco de adoecimento, o que sugere que essa região contribui com a manutenção da doença no Brasil. Outro estudo, realizado em 692 municípios do Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia e Tocantins no período 2001-2012, identificou 44 clusters significativos para taxa de detecção da hanseníase no período 2001-2003 e 42 no período 2010-2012, o que aponta lenta redução na magnitude da endemia (FREITAS, 2015). Estudo mais recente também mostra a lenta redução nas taxas, com variação percentual anual média (AAPC) de -1,8% na taxa de detecção global da hanseníase de 1990 a 2016 no Brasil. A maior queda foi na região Sudeste com AAPC de -4,5%, seguida do Sul e da região Norte com -2,6%, porém sem queda significativa nas regiões Nordeste e Centro-Oeste (SOUZA et al., 2019).

Revisão sistemática e metanálise conduzida por Pescarini et al. (2018) com estudos ecológicos em países de alta carga da hanseníase sugerem relação entre a doença e a desigualdade social, com efeitos de fatores como a densidade de moradores por domicílio, deficiência no saneamento e pobreza. No mesmo estudo em nível individual, observou-se maior risco de adoecimento em pessoas do sexo masculino, em contatos de casos de hanseníase e naqueles que vivem em condição de superlotação ou que tiveram escassez de alimentos no passado.

No Brasil também foram realizados estudos analisando a relação entre a hanseníase e possíveis fatores locais determinantes em áreas endêmicas. Duarte-Cunha et al. (2016) aplicaram um modelo de regressão linear geograficamente ponderado (GWR) e encontraram que dentre diversos fatores sociais e clínicos, a forma clínica indeterminada, domicílios com água corrente e unidade de saúde descentralizada têm efeito local na redução da taxa de detecção de hanseníase de um município endêmico do Sudeste do Brasil. Outros estudos conduzidos por Pereira et al. (2021) e Magalhães et al. (2011) sugerem a migração como um fator associado à distribuição espacial da taxa de detecção de hanseníase.

Análise de 14.532 casos no estado do Tocantins revelou que áreas de maior densidade populacional do estado apresentaram maior taxa de detecção no período. Esse achado provavelmente está associado a estreitas fronteiras geográficas, que podem ter facilitado a migração de pessoas de municípios de estados vizinhos considerados hiperendêmicos, como Pará, Maranhão e Mato Grosso (MONTEIRO et al., 2015).

A migração interna para o diagnóstico de hanseníase fora do município de residência é um paradoxo em relação a descentralização das ações de controle da doença para a atenção

básica. Alguns autores, como Tesser et al. (2018) e Arantes et al. (2010) apontam para falhas no processo de descentralização como dificuldade de acesso aos serviços de saúde, e dificuldade de muitos profissionais para o diagnóstico e tratamento da hanseníase.

Dos seis estados escolhidos para esse estudo (Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco e Bahia), cinco estão entre os dez que apresentaram maior taxa de detecção por 100.000 habitantes em 2017 (BRASIL, 2021a). Apenas o estado da Bahia está fora desse *ranking*, mas tem áreas hiperendêmicas que são vizinhas aos outros estados da região de estudo, o que representa assim uma área de interesse sanitário em relação a hanseníase, tendo em vista que a migração é descrita como um fator de propagação da doença (PEREIRA et al., 2021; MURTO et al., 2013; MAGALHÃES et al., 2011).

Todos os estados desse estudo são áreas de inequidades sociais, com índice de vulnerabilidade social (IVS) muito elevado em 2017, variou de 0,349 no Maranhão a 0,240 no Tocantins e mediana de 0,289. Quanto ao índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) o Tocantins ocupa a 13ª posição entre as 27 unidades da federação, o Ceará a 15ª, Pernambuco a 18ª, a Bahia a 21ª, o Piauí a 25ª e o Maranhão a 26ª, com índice de 0,687 (IPEA, 2019).

O objetivo desse estudo foi analisar a tendência temporal, distribuição espacial e fatores associados à detecção de hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Norte-Nordeste do Brasil no período de 2006 a 2017.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRIA DA HANSENÍASE

Registros em escritos antigos da Índia e China descrevem sinais e sintomas que coincidem com aqueles apresentados pela hanseníase e são indícios de que a doença existe desde tempos remotos. Há evidências objetivas de sinais em esqueletos encontrados no Egito no segundo século antes de Cristo. Alguns autores apontam a África como a origem da doença (BROWNE, 1975).

No Antigo Testamento há referência sobre hanseníase entre os hebreus, mas os termos *tsaraat* ou *saraat* encontrados no livro do Levítico, capítulos 13 e 14, referem-se a várias doenças de pele ou manchas de todos os tipos, acredita-se não estarem relacionados à doença (LECHAT, 1999). A hanseníase se espalhou pela Europa e Oriente Médio durante a idade média, alcançou grande magnitude no continente europeu podendo ser dimensionada por cerca de 20.000 leprosários ou lazaretos que existiram no século XIII. A partir do século XVII os asilos começaram a ser desativados gradualmente, que significou o início do declínio da endemia na Europa, os últimos asilos funcionaram até a primeira metade do século XIX. Por volta do ano 1870 a hanseníase já havia praticamente desaparecido de quase todos os países europeus (MAURANO, 1944).

Nas Américas, a hanseníase deve ter sido introduzida pelos colonizadores, entre os séculos XVI e XVII, pois não há achados sobre a ocorrência da doença entre as tribos indígenas do Novo Mundo (OPROMOLLA, 1981; OPRMOLLA, 2000).

Os fluxos migratórios foram os principais responsáveis pela disseminação da hanseníase no Brasil. A doença instalou-se inicialmente no Rio de Janeiro, Bahia, Pernambuco, Pará, Minas Gerais e São Paulo, portos de entrada de europeus e africanos ou locais de agricultura mais desenvolvida com maior concentração de escravos (EIDT, 2004; MAGALHÃES; ROJAS, 2007).

2.2 SOBRE A DOENÇA

A hanseníase é uma doença curável com tratamento gratuito ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que embora tenha alcançado avanços científicos importantes com mudanças e inovações que favorecem sua eliminação, ainda existem dificuldades operacionais para redução da carga da doença no Brasil (PINHEIRO et al., 2018).

A hanseníase afeta principalmente a pele, os nervos periféricos, a mucosa do trato respiratório superior, os olhos, e em algumas formas pode atingir as vísceras (BRASIL, 2017).

É caracterizada por apresentar lesões discrômicas da pele, que podem ser manchas, pápulas, placas e nódulos com alteração da sensibilidade, podendo cursar com diminuição do suor (hipoidrose), queda ou rarefação de pelos (alopecia) e, nas formas mais disseminadas tem potencial para produzir alterações em vários órgãos, especialmente nos olhos (lagofalmo, cegueira), cartilagem nasal e faringe (TALHARI; TALHARI; PENNA, 2015). Suas formas clínicas variam em um amplo espectro intimamente relacionado com padrões imunológicos, dependendo da potencialidade de resposta do hospedeiro ao parasita (FOSS, 1997).

O *Mycobacterium leprae* não cresce ou sobrevive em meios de cultura artificiais (MEYERS, 1992), mas pode permanecer no ambiente por até sete dias em secreções nasais dessecadas (DAVEY; REES, 1974).

O bacilo é transmitido de uma pessoa doente sem tratamento, para uma pessoa sadia com a qual convive diretamente, especialmente no domicílio. O mecanismo de transmissão ainda não é totalmente conhecido, mas a forma de disseminação de pessoa para pessoa ocorre através das gotículas nasais (HATTA et al., 1995).

Contatos de doentes bacilíferos têm maior risco de serem infectados. A magnitude desse risco depende da proximidade do contato (SEKAR, 2007). Outro fator importante na transmissão da doença é a carga bacilar do caso primário, contatos intradomiciliares de multibacilares, sem tratamento, tem maior probabilidade de adoecer, sendo o risco de quatro a 10 vezes maior comparado à população em geral (CUNHA et al., 2017).

Ainda não se conhece totalmente se a predisposição genética tem importância no desenvolvimento da hanseníase (SEKAR, 2007), mas já existem estudos que apontam para a associação entre fatores genéticos de suscetibilidade ao bacilo e como cursará a doença, com alterações mais ou menos graves (ALTER et al., 2008; BEIGUELMAN, 2002).

Estudos recentes descreveram variantes gênicas como fatores de risco para a hanseníase, para a forma como a doença se manifesta e a ocorrência de estados reacionais. Vários desses genes estão relacionados ao sistema imunológico. O *PARK2*, um gene da doença de Parkinson, regulador de respostas imunes inatas e adaptativas foi descrito como um gene de suscetibilidade à hanseníase, mas apesar de poderosos métodos de estudos atuais, como estudos de associação de genomas, o principal efeito do gene que controla a predisposição à hanseníase continua indefinido (CAMBRI; MIRA, 2018; LI et al., 2012; SCHURR et al., 2006).

Belone et al. (2015) descrevem a hanseníase como uma doença complexa do ponto de vista molecular, pois um grande número de mRNA estão envolvidos em vários mecanismos fisiopatológicos e vias de sinalização são diversamente expressas na doença, principalmente relacionada à via de apresentação de antígenos, mediada por linfócitos T citotóxicos (LTC),

apoptose de células-alvo e desenvolvimento de células B.

A resposta imune na hanseníase tem sido analisada utilizando lesões de pele ou macrófagos derivados de células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC) de pacientes com a doença. Os estudos tem demonstrado que várias células inatas e adaptativas estão envolvidas no complexo mecanismo de resposta imune à hanseníase (MI; LIU; ZHANG, 2020).

Embora a hanseníase seja conhecida há séculos, ainda existem lacunas a serem exploradas em relação aos mecanismos de transmissão. Historicamente os fatores sociais, como a pobreza, foram associados à incidência da doença, mas outros aspectos podem interferir na resposta adaptativa do ser humano ao *Mycobacterium leprae* (SILVA et al., 2010).

A doença foi classificada em quatro formas por um Comitê do Congresso de Madri em 1953: indeterminada (I), tuberculóide (T), borderline/dimorfa (B/D) e virchowiana (V). Leva em consideração os aspectos clínicos dermatoneurológicos, imunológicos e baciloscópicos (RODRIGUES JÚNIOR et al., 2016). Em 1982, a Organização Mundial da Saúde recomendou uma classificação simplificada para fins de atendimento em programas de saúde pública em dois grupos: paucibacilares (PB) com até cinco lesões de pele e multibacilares (MB) com mais de cinco. Baciloscopia positiva, que é um exame feito a partir de coloração de esfregaço de derma com visualização do bacilo diretamente ao microscópio ótico, classifica como MB independentemente do número de lesões (ARAÚJO, 2003).

Segundo as diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública considera-se caso de hanseníase a pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais, a qual necessita de tratamento com poliquimioterapia (PQT): a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou b) espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou c) presença de bacilos *Mycobacterium leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biopsia de pele (BRASIL, 2016).

O diagnóstico é clínico e baciloscópico. O tratamento é feito em regime de seis doses para PB ou doze para MB, o primeiro deverá ser concluído em até nove meses e o segundo em até dezoito meses. A doença tem cura e o diagnóstico precoce favorece a melhor evolução clínica e evita o aparecimento de deformidades e incapacidades físicas (LASTÓRIA; ABREU, 2012).

Para o tratamento com a poliquimioterapia (PQT) são utilizados três principais medicamentos (dapsona, rifampicina e clofazimina) que foram selecionados por um comitê de especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1981.

A PQT tem se mostrado bastante eficaz no tratamento da hanseníase, com raras

recidivas (BOECHAT; PINHEIRO, 2012). Scollard (2020) mostra que apesar do início muito eficaz, também existem alguns casos de recidiva muitos anos após alta por cura. Em estudo que envolveu 19 países endêmicos de 2009 a 2015, entre 1.932 casos estudados 154 (8%) apresentaram cepas de *Mycobacterium leprae* com traços de resistência medicamentosa (CAMBAU et al., 2018).

2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A hanseníase é uma doença tropical negligenciada que ocorre em todos os continentes. A OMS foi informada da ocorrência de casos em 159 países no ano de 2017, sendo 22 deles definidos como prioritários por serem responsáveis por 95% dos casos do mundo. Três países contribuíram com 80% dos 211.170 casos diagnosticados no mundo, Índia com 126.164 casos (59,7%), Brasil com 26.875 (12,7%) e Indonésia com 15.910 (7,5%). O Brasil destacou-se com 92,3% de todos os casos das Américas (WHO, 2020). No período de 2006 a 2017 foram diagnosticados 415.808 casos novos de hanseníase no Brasil, o que correspondeu a uma média 34.651 casos novos por ano. Em <15 anos foram 30.068 casos novos, que representou 7,2% do total de casos (N=415.808), e média anual de 2.506 casos novos (BRASIL, 2019a).

A taxa média de detecção em <15 anos no país foi 5,1 casos novos/100.000 habitantes, considerada elevada segundo parâmetros utilizados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). No mesmo período, 55,4% do total de casos ocorreram em pessoas do sexo masculino, 10% dos casos eram analfabetos, 23% dos casos não concluíram o ensino fundamental e 62,3% eram casos multibacilares (MB) (BRASIL, 2021^a).

A distribuição da hanseníase é dispersa no território brasileiro, com as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentando as maiores taxas do país, de 2006 a 2017 essas três regiões apresentaram 79,1% dos casos novos do Brasil (N=415.808) (BRASIL, 2019a). Com isso, a utilização de sistemas de informação geográfica (SIG) e a análise espacial tem sido utilizada para verificar a distribuição da hanseníase nos níveis nacional, regional e local, além disso analisar fatores associados a doença (ALENCAR et al., 2012; QUEIROZ et al., 2010; PENNA; WAND-DEL-REY DE OLIVEIRA; PENNA, 2009).

2.4 TENDÊNCIA TEMPORAL DAS TAXAS DE DETECÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO

A taxa de detecção global da hanseníase no Brasil teve decréscimo de 44,9% de 2006 para 2017, passou de 23,4 para 12,9/100.000 habitantes (BRASIL, 2019a), o que corrobora a tendência mundial de decréscimo das taxas. A Organização Mundial de Saúde mostrou que de 2010 a 2017 o número de casos de todos os países passou de 228.474 para 211.170 (-6,2%) e a

taxa mundial em <15 anos passou de 11,1 para 7,8/1.000.000 de habitantes, o que representa um decréscimo de 29,7% (WHO, 2018).

A tendência de queda de casos novos de hanseníase foi verificada em todas as regiões do mundo, nos países endêmicos o decréscimo tem ocorrido de forma heterogênea. A Índia vem apresentando uma redução lenta, com decréscimo de 2% ao ano na taxa de detecção de casos novos entre 2008 e 2015 (BROOK et al., 2015). Em Uganda de 2012 para 2016 houve redução de 7% no número de casos novos de hanseníase (ACENG et al., 2019) e um maior decréscimo foi observado no Benin, que apresentou redução de 65,3% (GNIMAVO et al., 2020).

Alguns estudos tentam analisar a tendência temporal da hanseníase por métodos de regressão, entre eles a regressão segmentada, a fim de mostrar as alterações de acréscimo, redução ou estabilidade das taxas ao longo do tempo através da avaliação percentual anual (APC). Dentre esses estudos, o estudo conduzido por Freitas et al. (2016) em 692 municípios dos estados de Mato Grosso, Tocantins, Rondônia, Pará e Maranhão no período de 2001 a 2012, aponta que esses municípios notificaram 34,6% do total de casos do Brasil e, que houve redução significativa na taxa de detecção global (APC: - 6,2%, IC 95%: -7,2 % a -5,2%) e na taxa de detecção em <15 anos (APC: -5,6%; IC95%: -7,2% a -4,1%) entre 2003 e 2012.

Khoudri et al. (2018), conduziram estudo que analisou a tendência da taxa de detecção no Marrocos entre 2000 e 2017 com o objetivo de verificar o impacto do uso da rifampicina profilática em contatos domiciliares em dose única a partir de 2012. O período 2012-2017 (APC: -16,83, IC 95%: -29,2 a -2,3) mostrou decréscimo mais acentuado que no período 2000-2012 (APC: - 4,68, IC 95%: -7,3 a -2,0), o que mostra que o emprego profilático da rifampicina pode ter influenciado na maior redução da taxa de detecção da hanseníase no país a partir de 2012.

Souza et al. (2020) ao analisarem a tendência temporal de vários indicadores epidemiológicos e operacionais no Brasil no período de 2001 a 2017, mostram um decréscimo em alguns períodos na taxa de detecção global e em < 15 anos, mas não foi feita análise por estado ou por região. De 2001 a 2017 houve redução na taxa de detecção global (APC: -4,8; IC95%: -6,2 a -3,3) e <15 anos (APC: -3,7; IC95%: -5,8 a -1,6). Esse estudo também mostrou o acréscimo na taxa de casos com grau de incapacidade 2 no diagnóstico, decréscimo de exames de contatos e baixa na proporção de cura em alguns períodos.

2.4.1 Modelo de regressão segmentado (Joinpoint)

Dentre os modelos de regressão utilizados para modelagem de séries temporais, os modelos autorregressivos condicionais (CAR) são amplamente utilizados para modelagem espaço-temporal de dados de área, especialmente no estudo de doenças cujos dados apresentam heterogeneidade espacial (ACHARYA, 2021). No entanto, quando esses modelos são aplicados a estruturas de vizinhança não adequadamente definidas por áreas que compartilham fronteiras no mapa, o efeito que essas estruturas de vizinhança e o parâmetro de correlação espacial tem na covariância implícita podem produzir resultados de difícil interpretação (WALL, 2004).

O modelo de regressão *joinpoint* é outra técnica geralmente utilizada para analisar tendências em séries temporais. Essa técnica é capaz de identificar o ponto no qual a tendência muda significativamente (BACURAU et al., 2019). Na área da saúde é utilizado para avaliar a tendência de morbidade e mortalidade de diversas doenças ao longo do tempo, principalmente, em neoplasias. Apesar da desvantagem do modelo ao lidar com heterogeneidade espacial, tem a vantagem de sua medida ser intuitiva e de fácil compreensão (GILLIS; EDWARDS, 2019).

Na hanseníase encontram-se estudos que avaliam o óbito causado ou relacionado com a doença. Ferreira et al. (2019) encontraram tendência geral de aumento da mortalidade em Tocantins, Maranhão, Alagoas e Bahia, especialmente do sexo masculino, ao analisar as regiões Norte e Nordeste de 2001 a 2017. Araújo et al (2020) no período de 2000 a 2015, concluíram que houve tendência crescente de óbitos em idade ≥ 70 anos, na região Meio-Norte do estado e em cidades de pequeno porte do Piauí. Souza et al. (2018) analisaram a mortalidade no período de 1999 a 2014 e detectaram tendência crescente no estado da Bahia, com predominância do sexo masculino e no sul do estado. Entretanto, os três estudos utilizaram modelos segmentados com distribuição normal, que não é a distribuição apropriada a dados de processo de contagem ou taxas.

O modelo *joinpoint* permite a segmentação de modelos de regressão, geralmente modelos lineares generalizados. Uma alternativa dentro da classe de modelos lineares generalizados seria a utilização da distribuição de Poisson:

$$f(Y) = \frac{\mu^Y e^{-\mu}}{Y!} \quad (1)$$

onde $Y = 0, 1, 2, 3, \dots$, $f(Y)$ é a probabilidade de Y assumir valores naturais, $Y!$ é o fatorial de Y , $\mu = E(Y) = \text{var}(Y)$.

Na modelagem de dados de taxas de incidência de doenças é comum termos superdispersão de valores. Dentre as alternativas para lidar com a superdispersão estão a utilização de modelo de regressão de Poisson zero inflacionado (ZIP), especificamente em casos com muitos zeros nas contagens, modelos de regressão binomial negativa e modelo de regressão de Poisson com estimação por quasi-verossimilhança. Enquanto a regressão de Poisson considera que a variância é igual a média, a quasi-poisson assume a variância como uma função linear da média, o que acaba por ser mais apropriada quando a variância é maior que a média. Um outro ponto importante é que a modelagem de dados com distribuição de Poisson permite modelar diretamente as taxas visto que utiliza o termo de *offset*.

$$\log(Y_i) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n + \log(pop_i) \quad (2)$$

onde Y_i é a contagem de casos na i -ésima observação, β_j é o coeficiente j para uma variável explicativa j , pop_i é a população da i -ésima observação.

O modelo segmentado permite então que o modelo seja ajustado conjuntamente em vários segmentos, com variação dos coeficientes em cada segmento. No contexto da avaliação de série temporal anual de morbimortalidade, a análise permite a avaliação de diferentes tendências ao longo de todo o período avaliado. No caso de modelo de regressão binomial negativa, ainda há dificuldade na implementação de modelos segmentados, por não se tratar de um modelo linear generalizado. Para o ajuste do modelo segmentado de Poisson em uma série temporal, a variável explicativa segmentada é a variável de unidade do tempo (anos ou meses), a variável desfecho a contagem no tempo e o termo de *offset* o logaritmo da contagem populacional no tempo (equação 3). Como em outros modelos de regressão, também é possível incluir mais variáveis explicativas, a fim de controlar confundimento.

$$\log(Y_i) = \beta_0 + \beta_1 Ano + Z_j + \log(pop_i) \quad (3)$$

onde Y_i é a contagem de casos, β_0 é o intercepto, β_1 é o efeito a cada ano, Z_j é o efeito do segmento (período) e pop_i é a população no ano i .

A quantificação da tendência é realizada pela interpretação do efeito observado nos diferentes coeficientes observados no período. No caso do modelo de Poisson com função de ligação logaritmo, baseia-se na exponenciação do coeficiente estimado b_j . A medida

comumente utilizada na quantificação da tendência das taxas nos segmentos do tempo é denominada de *Annual Percent Change* ou Variação Percentual Anual (APC):

$$APC_i = \{Exp(b_j) - 1\} \times 100 \quad (4)$$

onde b_j é o coeficiente estimado para a inclinação (*slopes*) para cada segmento j (período de anos).

Para qualquer segmento com inclinação β_j , o APC é definido na equação 4, onde os limites de confiança de 100 $(1-\alpha)\%$ são:

$$\begin{aligned} Inferior &= 100 \left\{ \exp \left(\beta_j - s^* t_d \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) \right) - 1 \right\} \\ Superior &= 100 \left\{ \exp \left(\beta_j + s^* t_d \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) \right) - 1 \right\} \end{aligned} \quad (5)$$

Onde d são os graus de liberdade, s é o erro padrão, $t_d(1 - \alpha/2)$ é o quantil da distribuição t com d graus de liberdade e probabilidade $1-\alpha/2$.

Indiretamente pelo intervalo de confiança é realizado um teste de hipótese bilateral para o APC e conclui-se que não há evidência para rejeitar a hipótese nula de que o verdadeiro APC é zero no nível de significância de α se o intervalo de confiança contém zero. Quando o zero não está presente no intervalo, rejeita-se a hipótese nula e há evidência que o APC seja diferente de zero no nível de significância de α (NIH, 2021).

O AAPC ou Variação Percentual Anual Média (*Average Annual Percent Change*) é uma medida resumida de tendência ao longo de um intervalo de tempo especificado. Essa medida permite usar um único número para descrever a média de APCs em um período de vários anos, definida como:

$$AAPC = \left\{ \exp \left(\frac{\sum w_i b_j}{\sum w_j} \right) - 1 \right\} \times 100 \quad (6)$$

b_j s como os coeficientes de inclinação para cada segmento de tempo (período) j e o w_j s como a duração de cada segmento j (por exemplo, o intervalo de anos em cada período).

Para variação percentual anual média (AAPC) um intervalo de confiança aproximado de 100 (1- α)% é:

$$\begin{aligned} AAPC_{L(\alpha)} &= \left\{ \exp \left[\log \left(\left(\frac{AAPC}{100} \right) + 1 \right) - z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\tilde{w}_j^2 \hat{\sigma}_j^2} \right] - 1 \right\} \times 100 \\ AAPC_{U(\alpha)} &= \left\{ \exp \left[\log \left(\left(\frac{AAPC}{100} \right) + 1 \right) + z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\tilde{w}_j^2 \hat{\sigma}_j^2} \right] - 1 \right\} \times 100 \end{aligned} \quad (7)$$

$AAPC_{L(\alpha)}$, $AAPC_{U(\alpha)}$ são os limites de confiança inferior e superior, Z_α é o α -ésimo quantil da distribuição normal padrão e $\hat{\sigma}_j^2$ denota a variância estimada em b_j .

2.5 HANSENÍASE E VULNERABILIDADE SOCIAL

Para Vignoli (2001) não existe uma definição para vulnerabilidade, mas há um relativo consenso de que resulta de exposição a riscos, da incapacidade de resposta e da inabilidade de adaptação. Os atores podem estar expostos a situações desfavoráveis de várias naturezas (ambientais, econômicas, fisiológicas, psicológicas, legais e sociais).

Pessoas vulneráveis e desfavorecidas socialmente existem em todo o mundo, essas pessoas estão submetidas a condições que favorecem ao adoecimento e terão a probabilidade de morrer antes daquelas que tem posição social mais privilegiada. Os problemas de saúde podem ser relacionados às condições nas quais as pessoas vivem e trabalham, referidos como os determinantes sociais da saúde (IRWIN et al., 2006).

A hanseníase, como as demais doenças infecciosas, possuiu um determinante biológico referente ao agente necessário para o seu desenvolvimento, o *Mycobacterium leprae*. Entretanto esse fenômeno não ocorre em uma relação linear de causa-efeito, outros fatores de ordem física (predisposição genética, imunidade), socioeconômica (presença ou não de pobreza e vulnerabilidade social), cultural (valores, hábitos e costumes) e psíquica (presença ou não de saúde mental, incluindo depressão e stress) podem favorecer a propagação e permanência da doença em determinados espaços (LOPES; RANGEL, 2014).

No Brasil vários autores como Castro et al. (2016), Nobre et al. (2015), Nery et al. (2014) e Santos et al. (2008) desenvolveram análises da associação de marcadores de risco socioeconômicos, ambientais e fluxos migratórios com a hanseníase.

Estudos internacionais como o de Pescarini et al. (2018) que através de revisão sistemática e metanálise de 39 artigos que analisavam condições que favorecem a manutenção da hanseníase em países com alta carga da doença e concluíram que os determinantes para a hanseníase nessas áreas são decorrentes de más condições socioeconômicas.

2.6 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA HANSENÍASE

Os sistemas de informação geográfica (SIG) disponíveis e as bases de dados informatizadas tem favorecido a identificação de áreas geográficas e grupos de população com maior risco de adoecer e morrer, essas análises tem contribuído com a reorganização dos serviços de saúde e conseqüente melhoria da qualidade de vida com a promoção da saúde (SANTOS et al., 2004).

Estudos internacionais tem demonstrado a distribuição espacial heterogênea da hanseníase, como Brook et al (2015) que demonstraram que a doença se distribui de forma desigual na Índia tanto no nível distrital quanto estadual, com variação de maior ou menor de formas clínicas multibacilares e paucibacilares de uma região para outra.

Em estudo mais recente, Bulstra et al. (2021) mostram que em uma área endêmica de Bangladesh houve diferenças importantes da magnitude da endemia entre os distritos e na Índia.

A alta heterogeneidade na detecção de casos de hanseníase entre municípios do Brasil tem sido associada a fatores como: capacidade diagnóstica, acesso aos serviços de saúde e vulnerabilidade territorial. Além disso, a distribuição espacial da hanseníase no Brasil é coincidente com as áreas de pobreza, desnutrição ou carência nutricional, más condições de higiene e migrações (MAGALHÃES; ROJAS, 2007).

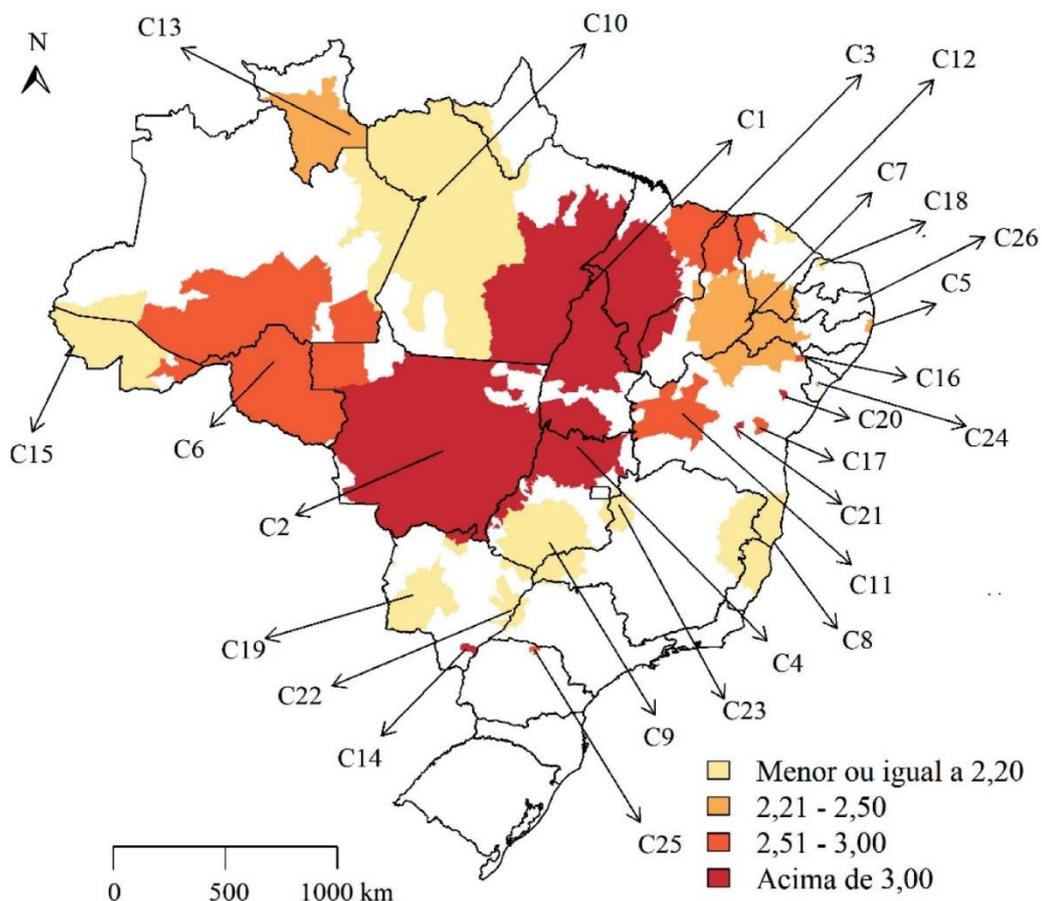
Penna et al. (2009) utilizaram técnica de varredura espacial e identificaram áreas com maiores taxas de detecção (aglomerados), especialmente em áreas das regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil. Utilizaram taxas de detecção da série histórica de 2005 a 2007 e encontraram 29 áreas estatisticamente significantes. Estes aglomerados abrangeram 789 municípios com um total de 51.904 casos detectados. Neste estudo encontraram uma distribuição espacial da hanseníase heterogênea no Brasil: os estados mais desenvolvidos socioeconomicamente no sul alcançaram a meta de eliminação, enquanto que no Norte, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil ainda persistem áreas de alta carga da doença.

Duarte-Cunha et al. (2012) realizaram um estudo com o objetivo de identificar o padrão espacial da ocorrência da hanseníase em um município de alta endemicidade da região Sudeste, onde identificaram um aglomerado com taxas elevadas, no entanto existiam muitas outras áreas sem a ocorrência da doença. Nesse local os problemas foram apresentados ao gestor

e as ações realizadas pelo município mostraram um impacto positivo nos indicadores de diagnóstico precoce ao longo dos anos, como o aumento de casos paucibacilares e redução da proporção de doentes com grau 2 de incapacidade física.

Para identificar áreas de alto risco de adoecimento por hanseníase no Brasil, Rodrigues et al. (2020) em estudo de varredura espacial com dados referentes ao período 2011 a 2015, encontraram 26 aglomerados espaciais (*clusters*) a partir da taxa de detecção, utilizada como proxy da incidência, denominados C1 a C26 (Figura 1), foram calculadas estimativas para o risco relativo. Esses aglomerados foram detectados em praticamente todos os estados, com exceção dos estados de Alagoas, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e o Distrito Federal. A Figura 1 mostra a distribuição espacial dos aglomerados, onde foi possível identificar que áreas de maior risco estavam situadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

Figura. 1 - Risco relativo dos aglomerados, Brasil de 2001 a 2015



Fonte: RODRIGUES, R. N. et al. Áreas de alto risco de hanseníase no Brasil, 2001-2015. Rev. Bras. de Enfermagem, v. 73, n. 3, 2020.

Adicionalmente, a detecção de aglomerados de altas taxas de hanseníase, transmissão ativa da doença e diagnóstico tardio podem ser influenciados pela vulnerabilidade social de determinada região geográfica, deficiências na qualidade da atenção com entraves no acesso e distorções dos resultados analisados por baixa qualidade da informação (FREITAS et al., 2017).

As técnicas para avaliação espacial de taxas e indicadores variam na literatura citada anteriormente, desde técnicas mais exploratórias como a avaliação de autocorrelação espacial, passando por modelagens, até análise de fluxos migratórios. O artigo 2 utiliza autocorrelação espacial e modelagem GWR, enquanto o artigo 3 técnicas para a análise de fluxos migratórios. Simionato de Assis et al. (2018) e Duarte-Cunha et al. (2016) utilizaram em seus estudos a modelagem GWR e Alencar et al. (2012b) estudaram fluxos migratórios.

A maioria dos estudos sobre distribuição espacial da hanseníase utilizaram a técnica denominada Índice de Moran global (I) e local (LISA) (I_i) como encontrado em revisão sistemática conduzida por Lopes et al. (2021) e outro estudo com resultados semelhantes realizado por Siva et al. (2017). Essa técnica permite detectar objetos espaciais com influência no indicador Moran Global e por meio do Índice de Moran local verificar o quanto o valor analisado do índice em uma determinada área é dependente de valores avaliados desse mesmo índice em áreas vizinhas (QUEIROZ et al., 2010).

O modelo de regressão GWPR, inicialmente utilizado na modelagem de dados de acidentes de trânsito se mostrou mais adequado para lidar com a heterogeneidade espacial em comparação com o modelo global de Poisson (HEZAVEH; ARVIN; CHERRY, 2019).

Apesar da existência de fluxos de busca de serviços de saúde de baixa, média e alta complexidade ocorrerem em todo o território brasileiro sob influência de um polo, grandes cidades ou de porte intermediário (IBGE) (BRASIL, 2021b), a análise de fluxos continua pouco explorado tanto em hanseníase como em outras doenças com dificuldade de consulta a trabalhos na literatura nacional e internacional.

2.6.1 Autocorrelação espacial

A autocorrelação espacial é utilizada para detectar se valores observados em uma determinada área estão relacionados com valores observados em seus vizinhos. É uma avaliação espacial exploratória das áreas e comumente aplicada na área de saúde. O índice mais utilizado é o Índice de Moran global, que indica o grau de associação espacial de um conjunto de dados e fornece um valor único que varia de -1 a 1, onde valores entre 0 e 1 indicam correlação direta e entre 0 e -1 correlação inversa (CÂMARA et al., 2002).

O índice de Moran (I) é um teste no qual a hipótese nula é a independência espacial, nesse caso zero. O índice global de Moran (I), segundo Cressie (1993) é definido como:

$$I = \frac{n \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n z_i z_j w_{ij}}{S_0 \sum_{i=1}^n z_i^2} \quad (8)$$

onde n é o número de municípios ou regiões i (n polígonos); $z_i = (x_i - \bar{x})$ e $z_j = (x_j - \bar{x})$ para $i \neq j = i \dots n$, que se referem aos valores analisados das populações i e j centradas na média x da variável de interesse, w_{ij} é o elemento da matriz de proximidade quadrada e simétrica W ($n \times n$), que expressa as relações espacial entre n observações. S_0 é definida por $S_0 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}$.

Para o cálculo da equação 6 é necessário definir a matriz de vizinhança ou de proximidade W . A mais utilizada é a matriz por conectividade com vizinhos de primeira ordem e em todas as direções. Para estabelecer esse critério é definida uma matriz de pesos W na qual cada elemento w_{ij} mede a proximidade ou vizinhança entre i e j , sendo que i representa a linha e j a coluna da matriz. No critério de contiguidade $w_{ij} = 1$, se os polígonos (municípios, regiões) são contíguos (vizinhas), e $w_{ij} = 0$, caso contrário.

Para melhor detectar autocorrelações espaciais, utiliza-se índices locais. Um destes, o índice de Moran Local – Lisa (I_i) proposto por Anselin (2010), quando próximo a -1 indica autocorrelação negativa, ou seja, a taxa de hanseníase da microrregião estava relacionada de forma inversa com seus vizinhos, enquanto que será considerada autocorrelação positiva valores próximos a +1. Esse índice pode ser expresso para cada área i a partir dos valores normalizados z_i do atributo como:

$$I_i = \frac{z_i \sum_{j=1}^n w_{ij} z_j}{\sum_{j=1}^n z_j^2} \quad (9)$$

Em todos os indicadores locais (I_i) é possível calcular a significância estatística da autocorrelação espacial através de teste de hipóteses, considerando a estatística normal padrão z .

Muitos autores utilizaram os índices de Moran e o índice local de Moran (Lisa) para análises de dependência espacial global e local, no Brasil (ARAÚJO; GOMES; LANA, 2020; (CHAVES et al., 2017) e no mundo (DANIEL et al., 2016).

Para confecção do *LISA map* é avaliada a significância dos valores do índice de Moran Local (I_i) de cada objeto em relação a hipótese nula de não existência de autocorrelação espacial local. A indicação de significância combinada com a localização de cada observação no gráfico de dispersão de Moran local permite uma classificação das localizações significativas como aglomerados espaciais alto-alto (valores altos da área e de seus vizinhos) e baixo-baixo (valores baixos da área e de seus vizinhos) e *outliers* espaciais alto-baixo (valores altos da área e baixos em seus vizinhos) e baixo-alto (valores baixos da área e altos em seus vizinhos) (ANSELIN, 2010).

2.6.2 Regressão geograficamente ponderada de Poisson (GWPR)

O modelo permite estimar os efeitos locais de diversas variáveis explicativas, considerando diferentes distribuições para o desfecho. Na hanseníase poucos estudos utilizam análises por regressão, alguns trabalhos utilizam modelos geograficamente ponderados lineares, considerados inadequados para correlação de fenômenos espaciais quando ocorrem observações atípicas (valores extremos ou *outliers*) ou a existência de instabilidades espaciais (não-estacionariedade) (MOURA; LIRA, 2011).

O modelo GWR pode ter diferentes distribuições, entretanto, para modelar as taxas pode se utilizar uma regressão adequada a dados de contagem e taxas, como a regressão geograficamente ponderada de Poisson (GWPR - *Geographically Weighted Poisson Regression*), como descrito na equação 10.

$$Y_i \sim \text{Poisson} \left[N_i \exp(\beta_0(u_i, v_i) + \sum_k \beta_k(u_i, v_i) X_{k,i}) \right] \quad (10)$$

Onde:

Y_i é a variável dependente no local i (exemplo: taxa de detecção de hanseníase).

$\beta_0(u_i, v_i)$ parâmetro do intercepto específico para o local i .

$\beta_k(u_i, v_i)$ slope da variável independente no local i .

N_i variável offset no local i (exemplo: contagem populacional no local i).

(u_i, v_i) x~y coordenadas no local i .

Esses modelos permitem desenhar superfícies de estimativas de parâmetros locais que representam variações espaciais entre as taxas de doenças e as variáveis explicativas

selecionadas (NAKAYA et al., 2005). Assim, os resultados desses modelos geralmente são plotados em mapas visto que fornece diferentes efeitos locais para cada variável explicativa, bem como para os testes de hipóteses e medidas de adequação de ajuste, como resíduos e Deviance.

2.6.3 Análise de fluxos migratórios

A análise de fluxos é utilizada na literatura para verificar aspectos relacionados à migração, geralmente migrações quanto a mobilidade urbana entre países ou estados (SANTOS et al., 2018). Na área de saúde seu uso pode ser útil, a fim de analisar os motivos da busca por atendimento fora do local de residência, custos desses deslocamentos, acesso aos serviços para onde se dirigem, decisão espontânea ou encaminhamento através de regulação.

A análise de fluxo considera a direção e o volume dos fluxos e são ilustrados no mapa de fluxos migratórios baseados em número absoluto. Um outro diagrama também utilizado para visualizar os lugares de origem e de destino é o diagrama de cordas. Em ambos os casos, o volume da migração é indicado pela largura do fluxo.

O diagrama de cordas ou gráfico circular de migração é uma forma de visualização que produz informações importantes sobre movimentação de pessoas de uma região para outra impulsionadas por vários motivos. A origem e o destino dos migrantes são representados pelos segmentos do círculo. As linhas são curvas e não retas para melhor visualização. Como o fluxo é representando por curvas a largura indica o volume exato de movimentos apenas no início e no final, pontos de origem (no *gap*) e de destino (*gap*) que determinam a direção do fluxo. A direção do fluxo é codificada pela cor na origem. O número de migrantes em cada região é indicado por marcas em milímetros na parte externa, cada milímetro representa um número de migrantes cujo valor depende do volume total (SANDER et al., 2014).

Para calcular a distância dos fluxos, o mais utilizado na literatura é a fórmula haversina adaptada de GADE (GADE, 2010) para encontrar a distância entre duas coordenadas (d):

$$d = 2R \arcsin \left(\sqrt{\sin^2 \left(\frac{\varphi_2 - \varphi_1}{2} \right) + \cos(\varphi_1) \cos(\varphi_2) - \left(\frac{\lambda_2 - \lambda_1}{2} \right)^2} \right) \quad (11)$$

φ_1, φ_2 são a latitude do ponto 1 e latitude do ponto 2 (em radianos) e,

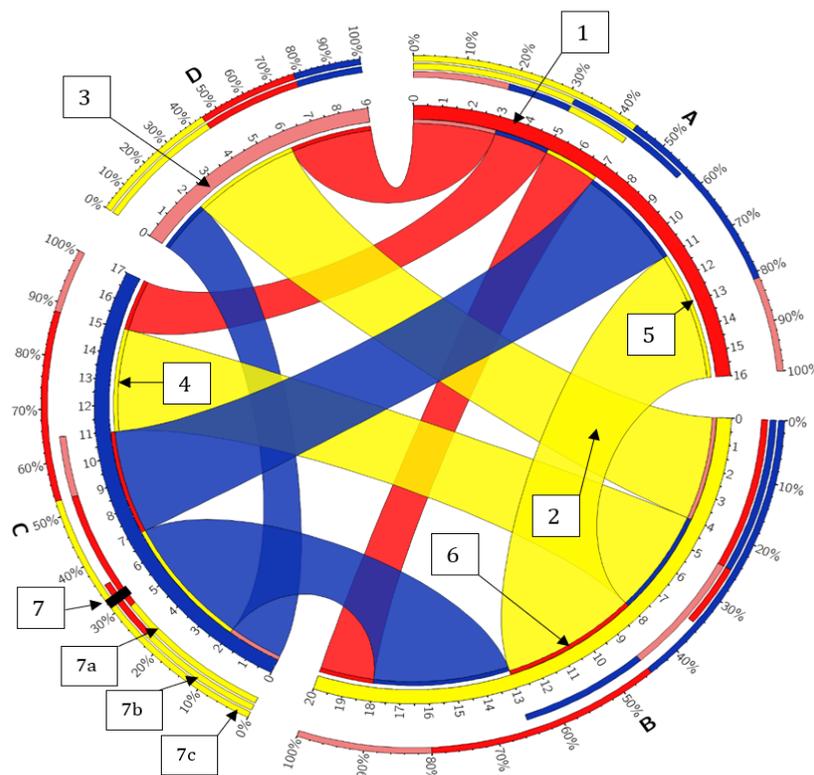
λ_1, λ_2 são a longitude do ponto 1 e a longitude do ponto 2 (em radianos).

R é o raio da terra, calculado em 6371 km ou 3961 milhas.

As partes para visualização tabular são descritas no diagrama de cordas construído com os dados das regiões (países, estados, municípios). A entrada para a tabela de análise deve ser um arquivo de texto simples que armazena os dados tabulares separados por espaço em formato de matriz, com linhas correspondendo a origens e colunas a destinos. Os valores das células são representados por fitas visualizadas na Fig. 2 número 2, entre um segmento de linha e coluna, esses valores devem ser inteiros não negativos.

Os três componentes principais que codificam as informações da tabela e estatísticas sumárias sobre os totais de linha e coluna são: a) linhas e colunas; b) central, que é a codificação de valores das células; c) barras empilhadas, os três anéis externos, representados na Fig. 2 pelos números 1, 2 e 7 respectivamente.

Figura 2 – Componentes de um gráfico de migração ou diagrama de cordas.



Nota: 1 – Linhas e colunas representados por segmentos circularmente arranjados, o tamanho angular do segmento é proporcional aos valores totais da célula da linha e da coluna; 2 – Central é a codificação de valores celulares (usando fitas que conectam os segmentos de linhas e colunas); 3 – Fitas coloridas por segmento de coluna; 4 – Extremidades de fitas coloridas por extremidade de coluna; 5 – Espaço entre a fita e o segmento de coluna associado – *gap* (destino); 6 – Sem espaço entre a fita e o segmento de linha associado – *no gap* (origem); 7 – Gráfico de barras empilhadas, codificadas por cores para cada segmento, mostrando o tamanho relativo ou contribuição da fita; 7a – Contribuição de saída (linha); 7b – Contribuição de entrada (coluna); 7c – Saída ou entrada (linha ou coluna).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a tendência temporal, distribuição espacial e fatores associados à detecção de hanseníase em seis estados de uma área endêmica do Norte-Nordeste do Brasil no período de 2006 a 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a tendência temporal dos indicadores epidemiológicos de hanseníase no período de estudo, na área e em agregados por estados.
- Investigar a distribuição espacial da taxa de detecção global nas microrregiões dos seis estados.
- Analisar os efeitos locais das iniquidades sociais e da migração interna sobre a taxa média de detecção global em agregados por microrregiões.
- Investigar os padrões de fluxo quanto ao deslocamento do município de residência para o município de notificação.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo ecológico dos dados referentes aos casos novos de hanseníase por local de residência nos estados do Tocantins (TO), Maranhão (MA), Piauí (PI), Ceará (CE), Pernambuco (PE) e Bahia (BA) no período compreendido entre 2006 e 2017.

4.2 OBTENÇÃO DE DADOS

Os dados relativos ao número de casos novos de hanseníase do período de 2006 a 2017 foram obtidos diretamente no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) notificados no período de 1º de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2017. O SINAN é o sistema de informação que registra as notificações obrigatórias de diversos agravos em todo território nacional, no qual a hanseníase encontra-se incluída. Os casos novos foram estratificados em duas categorias, uma que abrange todas as faixas etárias (global) e outra em menores de 15 anos (<15 anos). Foram excluídos os casos que tiveram como tipo de saída o erro de diagnóstico.

Os dados referentes às populações foram disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os dados populacionais foram extraídos de uma contagem populacional (2007), do censo demográfico (2010), de estimativas intercensitárias (2006, 2008 e 2009) ou projeções (2011-2017). Adicionalmente, foram utilizados dados sobre a caracterização socioeconômica e de migração temporária dos municípios e das microrregiões.

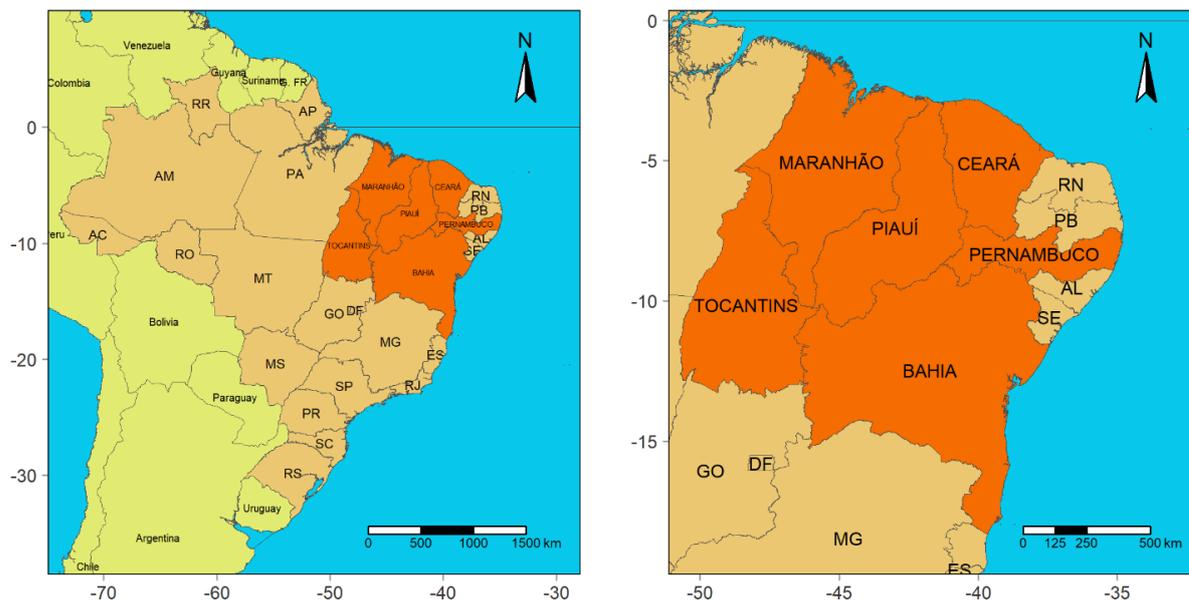
As variáveis relativas à migração e percentual de três ou mais pessoas por dormitório foram obtidas com os dados amostrais do Censo demográfico de 2010 e relativos a esgotamento sanitário e banheiros no domicílio do universo do Censo (BRASIL, 2019b). Os dados do número absoluto de consultas médicas foram obtidos a partir dos registros no Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB) (BRASIL, 2021c).

4.3 ÁREA DO ESTUDO

Dos 1.367 municípios dos seis estados foram incluídos 1.366, foi excluído Fernando de Noronha (PE) devido ao pequeno número de casos ($n=4$) e pela possibilidade da sua localização geográfica insular interferir nas análises espaciais. Os municípios incluídos estão agregados em 127 microrregiões. Cinco estados pertencem a região Nordeste (MA, PI, CE, PE e BA) e o estado TO está localizado na região Norte do Brasil. Esses estados ocupam uma área de 1.670.553,4 km², que corresponde a 16,9% do território brasileiro (IBGE, 2021). A divisão

territorial e os dados populacionais encontram-se na Figura 3 e Tabela 1.

Figura 3 – Mapa de localização da região analisada.



Estados: Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco e Bahia.

Fonte: autoria própria/malha digital IBGE

Tabela 1 – Municípios, microrregiões, extensão territorial e população dos estados Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco, Bahia em 2010.

Estados	Nº Municípios	Nº Microrregiões	Extensão territorial (km ²)	População*
Bahia	417	32	564.760,427	14.016.906
Ceará	184	33	148.894,442	8.452.381
Maranhão	217	21	329.651,495	6.574.789
Pernambuco	185	18	98.067,880	8.796.448
Piauí	224	15	251.755,485	3.118.360
Tocantins	139	8	277.423,630	1.383.445
Total	1366	127	1.670.553,359	43.342.329

Fonte: IBGE/Anuário Estatístico do Brasil, v. 74, 2014

(*) Censo demográfico de 2010

Os estados selecionados nesse estudo estão localizados nas regiões Nordeste e Norte do Brasil, que em 2010 apresentavam maior índice vulnerabilidade social (IVS) do Brasil. Esse índice é composto por três dimensões: a) infraestrutura urbana; b) capital humano; e c) renda e trabalho, varia de muito baixo (0 a 0,199), baixo (0,200 a 0,299), médio (0,300 a 0,399), alto (0,400 a 0,499) e muito alto (0,500 a 1) (IPEA, 2019).

Quanto ao IVS 33,7% (N=1.366) dos municípios da região em 2010 tinham muito alta vulnerabilidade social, o que apresentou maior percentual de municípios nesse nível de classificação foi o MA com 78,8% (N=217) dos seus municípios e o que teve o menor percentual foi TO com 13,7% (N=139), a mediana foi 28,3% (IPEA, 2019).

Em 2010 o IDHM em 12 municípios da região (0,9%) foi muito baixo e em 652 (47,7%) foi baixo, o mais alto foi 0,788 em um município do TO e o mais baixo foi 0,443 em um município do MA, a mediana foi 0,592 (IPEA, 2019).

4.4 UNIDADES DE ANÁLISE

As unidades de análise do estudo foram: unidade da federação (estado) – para a avaliação da tendência temporal das taxas (artigo 1), microrregião - para a distribuição espacial das taxas e iniquidades (artigo 2) e, município – para a avaliação do fluxo de deslocamentos (artigo 3).

4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Os dois indicadores utilizados para analisar a detecção de casos novos de hanseníase seguiram os critérios estabelecidos pelas diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (BRASIL, 2016). A taxa de detecção global de hanseníase tem como função quantificar a força da morbidade e magnitude da endemia, enquanto a taxa de detecção em <15 anos tem como finalidade medir a força da transmissão recente da endemia. Ambas as taxas permitem avaliar a tendência da endemia ao longo do tempo.

Os dois indicadores foram calculados por ano e por triênio como descrito a seguir:

Taxa de detecção global de hanseníase:

$$\frac{\text{Casos novos residentes em determinado local e diagnosticado no ano de avaliação}}{\text{população total residente no mesmo local e período}} \times 100.000 \text{ hab.} \quad (12)$$

Taxa de detecção em <15 anos:

$$\frac{\text{Casos novos em } < 15 \text{ anos de idade residentes em determinado local e diagnosticados no ano da avaliação}}{\text{população } < 15 \text{ anos de idade, no mesmo local e período}} \times 100.000 \text{ hab.} \quad (13)$$

Foram utilizados os seguintes parâmetros para classificação da taxa de detecção global e em <15 anos (Quadro 1):

Quadro 1: Parâmetros de classificação da taxa de detecção da hanseníase

Classificação	Taxa de detecção global (todas as faixas etárias) *	Taxa de detecção em < 15 anos*
Hiperendêmico	$\geq 40,00$	$\geq 10,00$
Muito Alto	20,00 a 39,99	5,00 a 9,99
Alto	10,00 a 19,99	2,50 a 4,99
Médio	2,00 a 9,99	0,50 a 2,49
Baixo	$< 2,00$	$< 0,50$

(*) por 100.000 habitantes

Fonte: Ministério da Saúde/Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional.

Cinco variáveis quantitativas contínuas foram selecionadas para analisar as iniquidades sociais e migração nas microrregiões de estudo no ano de 2010:

- a) Percentual de pessoas de outros estados.
- b) Percentual de domicílios com três ou mais pessoas compartilhando dormitório.
- c) Percentual de domicílios com esgoto a céu aberto no entorno.
- d) Percentual de domicílios sem banheiro.
- e) Cobertura de visitas médicas, calculada pela divisão do número absoluto de visitas domiciliares médicas pela população x 100.

Variáveis específicas para a avaliação dos fluxos foram obtidas a partir dos deslocamentos entre os municípios de residência e de notificação do caso. A distância foi calculada em quilômetros (km) através da fórmula de haversine, que fornece a distância entre dois pontos de uma esfera utilizando suas latitudes e longitudes.

A taxa de mobilidade representa o deslocamento das pessoas para outro município, onde a hanseníase foi diagnosticada e notificada. O numerador dessa taxa foi o número de pessoas que se deslocaram do município de residência e foram notificadas em outro município e o denominador o total de casos novos de hanseníase no ano do município de residência do caso notificado, multiplicado por 100 (INDEXMUNDI, 2021).

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/FIOCRUZ com CAAE 18740819.3.0000.5240. Os dados foram solicitados de forma anônima ao gestor federal da base do SINAN e foi dispensado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por se tratar de dados de acesso livre, disponíveis em <https://esic.cgu.gov.br/falabr.html>.

5 RESULTADOS

5.1 APRESENTAÇÃO

Os resultados dessa tese foram organizados em três artigos a partir da análise temporal e espacial dos casos de hanseníase em área endêmica do Norte-Nordeste no período de 2006 a 2017.

O primeiro artigo “Tendência das taxas de detecção de hanseníase em uma série histórica de 2006 a 2017 em seis estados endêmicos do Brasil” analisou a tendência temporal das taxas de detecção global e em <15 anos na área do estudo e separadamente em cada estado no período de 2006 a 2017. As taxas foram calculadas anualmente para todas as faixas etárias (global) e para < 15 anos. A tendência foi avaliada pela análise segmentada de Poisson (*Joinpoint*) das taxas global e estratificadas por estado.

No segundo artigo “Distribuição espacial da taxa de detecção da hanseníase e efeito de variáveis sociais e operacionais em seis estados do Norte e Nordeste do Brasil, 2006 a 2017” foi analisada a distribuição espacial e verificados os efeitos de variáveis selecionadas sobre a taxa de detecção global de hanseníase. As taxas de detecção globais foram estimadas nos triênios 2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017 e para o ano de 2010. A unidade de análise foram as microrregiões. Variáveis socioeconômicas e de migração obtidas foram utilizadas para avaliar as inequidades. Índices de Moran Global e Local foram utilizados para verificar a autocorrelação espacial nos triênios. O modelo de regressão geograficamente ponderado de Poisson (GWPR) foi empregado para estimar os efeitos locais das variáveis socioeconômicas e de migração interna nas taxas globais de 2010.

O terceiro artigo “Padrões de fluxo no acesso ao diagnóstico de casos novos de hanseníase de seis estados brasileiros, 2006 a 2017” teve como objetivo investigar padrões de fluxo, considerando os deslocamentos entre o município de residência e o município de notificação de casos novos de hanseníase no período 2006 a 2017. A fórmula haversina foi utilizada para calcular as distâncias entre os municípios de residência e de notificação, também foram construídos mapas de fluxo para verificar a origem e destino dos migrantes, bem como diagrama de cordas. Para detectar aglomerados espaciais da taxa de migração foi utilizado o índice Local de Moran.

5.2 ARTIGO 1

Tendência das taxas de detecção de hanseníase em uma série histórica de 2006 a 2017 em seis estados endêmicos do Brasil.

Luimar de Jesus Santos

Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva

Lucas Vinícius Gomes de Freitas

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

RESUMO

Introdução: A hanseníase é uma doença milenar negligenciada que continua endêmica em algumas partes do mundo, sendo as Américas, historicamente, o segundo lugar em número de casos. O Brasil é o país com mais casos na América, com persistência de áreas endêmicas na região Centro-Oeste, Norte e Nordeste.

Objetivo: Avaliar a tendência temporal da taxa de detecção de hanseníase global e em menores de 15 anos em estados de uma área endêmica do Norte-Nordeste do Brasil.

Materiais e Métodos: Estudo ecológico de base temporal da taxa de detecção global e em <15 anos de seis estados das regiões Norte e Nordeste do Brasil. Para calcular as taxas de detecção dos casos novos de hanseníase foram utilizados os dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) dos estados da Bahia (BA), Ceará (CE), Maranhão (MA), Pernambuco (PE), Piauí (PI) e Tocantins (TO) no período 2006 a 2017 e dados populacionais entre os anos de 2006 e 27 foram disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A análise estatística das taxas utilizou o modelo de regressão segmentada (*joinpoint regression*) de Poisson, a fim de detectar segmentos em função das mudanças na tendência temporal das taxas. As análises foram realizadas separadamente para cada taxa de detecção (global e em menores de 15 anos) de toda a área de estudo e de cada um dos seis estados. O modelo estimou as mudanças médias percentuais (*Average Percentage Change - APC*) das taxas e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% para cada segmento. **Resultados:** Foram diagnosticados 168.136 casos novos, 53,3% eram do sexo masculino, 58,9% diagnosticados na forma multibacilar e 8,7% em menores de 15 anos. A taxa de detecção global nos seis estados variou de 40,8/100.000 habitantes em 2006 para 26,4/100.000 habitantes em 2017. Houve decréscimo estatisticamente significativo da taxa de detecção global na área de 2011-2017 (APC: -4,29; IC95%: -4,96 a -3,61) e também para <15 anos de 2006-2011 (APC: -2,58; IC95%: -4,19 a -0,93) e 2013-2017 (APC: -8,32; IC95%: -14,82 a -1,33). Por estado a taxa global apresentou decréscimo no TO de 2006-2010 (APC: -7,68; IC95%: -14,31 a -0,53), no PI de 2006-2013 (APC: -6,04; IC95%: -9,83 a -2,09), no CE de 2006-2014 (APC: -3,82; IC95%: -4,81 a -2,82) e de 2014-2017 (APC: -8,53; IC95%: -14,31 a -2,36) e na BA de 2011-2017 (APC: -8,32; IC95%: -14,82 a -1,33). Foi detectado decréscimo das taxas em <15 anos no CE nos períodos de 2006-2011 (APC: -5,18; IC95%: -9,61 a -0,52) e 2014-2017 (APC: -19,4; IC95%: -27,84 a -9,85) e em PE no 2006-2014 (APC: 2,23; IC95%: -4,16 a -0,25) e 2014-2017 (APC: -10,45; IC95%: -16,43 a -4,05).

Conclusão: Apesar da tendência de queda nas taxas de detecção de hanseníase na área de estudo e em quatro estados, especialmente nos últimos anos, somente dois estados mostraram

redução das taxas em menores de 15 anos. A manutenção da endemia nos estados indica a necessidade de políticas públicas intersetoriais para redução das iniquidades sociais e ações efetivas de atenção à saúde visando interromper a cadeia de transmissão da doença.

Palavras chave: Tendências temporais, regressão joinpoint, detecção.

1. INTRODUÇÃO

Apesar da gradual e uniforme redução do número de casos novos nos últimos dez anos, Índia, Brasil e Indonésia permanecem como os três países com maior número de casos de hanseníase, com mais de 10.000 casos novos em todos os anos de 2010 a 2019 (WHO, 2020). Nos últimos dez anos a tendência temporal na detecção de novos casos é decrescente no mundo.

Em 2010 foram reportados 228.474 casos no mundo, caindo para 202.185 em 2019, o que representou uma redução de 11,5%. Nesse mesmo período houve uma redução de 29,7% na taxa de detecção mundial em menores de 15 anos por milhão de habitantes, passou de 11,1 para 7,8 casos por milhão de habitantes (WHO, 2020). A ocorrência da doença nesse estrato etário da população indica focos de transmissão ativa, especialmente no domicílio e mede a força de transmissão recente da endemia contribuindo para monitorar o alcance da eliminação da hanseníase.

O Brasil adota as políticas propostas pela OMS e, com isso, vem avançando nas ações de controle da hanseníase. Entre as estratégias destaca-se a disponibilidade do tratamento com a poliquimioterapia (PQT) para todos os pacientes diagnosticados com a doença a partir da década de 1990, o que contribuiu para a redução da taxa de detecção (SOUZA et al., 2019a), (ANDRADE, 2006). O fortalecimento da atenção primária foi firmado a partir de 2006 com o Pacto pela Saúde, com a implantação de diversas ações: descentralização das ações de controle da doença para os municípios, capacitação de profissionais da rede básica e compromisso dos gestores na vigilância epidemiológica da endemia (BRASIL, 2006).

Apesar desse avanço o país continua com alta endemicidade em várias regiões. A taxa de detecção global de hanseníase no Brasil em 2010 era de 18,2 passando para 12,2/100 mil habitantes em 2017, o que representou uma redução de 37,7%, mesmo assim o país se manteve classificado no parâmetro de alta endemicidade e a taxa de detecção em menores de 15 anos teve um decréscimo de 35,8%, o que levou a uma mudança do parâmetro muito alto para alto (BRASIL, 2018).

A distribuição da doença no país não é uniforme, com áreas de mais altas taxas de detecção nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. A área contígua de estudo engloba seis estados (Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco e Bahia), sendo um da região Norte e

cinco da região Nordeste do país com altas taxas de detecção e de vulnerabilidades sociais distintas. Os seis estados selecionados do Norte-Nordeste têm importância epidemiológica no Brasil, visto que todos foram classificados como hiperendêmicos em 2006. Juntos representaram 40,1% dos casos novos do país no período de 2006 a 2017 (BRASIL, 2019a), o que representa 14,8% da população brasileira em 2010 (BRASIL, 2019b). A área de estudo dos seis estados possui áreas de vulnerabilidade social, com 35,2% (N=1366) de seus municípios classificados como de extrema pobreza em 2010 (BRASIL, 2021d).

Uma das técnicas mais utilizadas para avaliar a tendência de séries temporais na área de saúde é a regressão segmentada (*joinpoint*), entretanto, ainda é mais utilizada na avaliação das taxas de mortalidade por neoplasias (KIM et al., 2000), como nos estudos de Deshmukh et al. (2020), Park et al. (2018), Arnold et al. (2017) e Politis et al. (2015).

Por outro lado, poucos estudos relacionados à avaliação da tendência temporal da taxa de detecção de hanseníase utilizaram regressão segmentada e, em sua maioria, ajustaram apenas modelos lineares como os estudos de Anchieta et al. (2019), Pereira et al. (2019) e Aceng et al. (2019). Um estudo mais recente que utilizou regressão linear segmentada descreveu que menores de 15 anos apresentaram decréscimo da taxa de detecção global de 2001 a 2016 no Brasil e nos estados do Ceará, Maranhão, Pernambuco e Piauí, mas sem alteração nos estados da Bahia e Tocantins (SCHNEIDER; FREITAS, 2018).

Diferentemente dos modelos de regressão linear segmentados, os estudos de Souza et al. (2019a) avaliaram a tendência temporal dos indicadores de hanseníase na Bahia, considerando a distribuição de Poisson. Em outro estudo Souza et al. (2019b) verificaram que a tendência temporal da proporção de contatos examinados entre os registrados de hanseníase na Bahia de 2003 a 2014 foi crescente, com menor intensidade quando o caso referência era do sexo masculino, de cor/raça preta, residente na zona rural e em cidades de pequeno porte. Quanto à vulnerabilidade de sexo, outro estudo do mesmo grupo (2018) encontrou uma tendência de queda significativa da taxa de detecção global de hanseníase no estado da Bahia no período de 2001 a 2014, entretanto os homens apresentaram uma tendência de aumento significativo. Souza et al. (2018) também detectaram aumento não significativo em crianças menores de 15 anos no mesmo estado e período. Entretanto, não foram encontrados estudos de regressão segmentada de Poisson que avaliaram a tendência das taxas de detecção de hanseníase ao longo dos anos em outros estados do país.

Assim, esse estudo teve como objetivo analisar a tendência temporal das taxas de detecção de hanseníase global e em <15 anos em seis estados selecionados em uma área endêmica do Brasil nos anos de 2006 a 2017.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo e área

Estudo ecológico de base temporal da taxa global de detecção e da taxa de detecção em menores de 15 anos de hanseníase, que analisou a situação epidemiológica da hanseníase utilizando dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) (BRASIL, 2019c) em uma área de estudo de seis estados brasileiros no período 2006 a 2017: Bahia (BA), Ceará (CE), Maranhão (MA), Pernambuco (PE), Piauí (PI) e Tocantins (TO).

O Brasil é dividido em 27 unidades da federação (26 estados e o distrito federal). Os estados MA, PI, CE, PE e BA estados estão localizados na região Nordeste e TO na região Norte do Brasil, juntos ocupam uma área de 1.670.588,209 km² (19,6%do Brasil), sendo o maior BA com 564.760,427 km² (6,6%) e o menor PE que ocupa 1,2% do território brasileiro (98.067,881 km²) (BRASIL, 2021a). Os seis estados tinham em 2010 uma população total de 42.342.329 habitantes (22,2% da população do país) (BRASIL, 2019b).

Quanto ao desenvolvimento, a área de estudo possui vulnerabilidades distintas, mas com um dos piores índices de desenvolvimento humano do país. A mediana do índice de desenvolvimento humano (IDHM) foi 0,72 em 2017, com o pior índice de 0,687 no MA (26º entre as 27 unidades da federação) e o melhor 0,743 no TO (13º) (BRASIL, 2021b). O índice de vulnerabilidade social (IVS) indica as mesmas áreas quanto à vulnerabilidade em 2017, com valor mediano de 0,289. O melhor IVS foi no TO (0,240, 10º) e o pior no MA (0,349, 26º) (BRASIL, 2021c).

2.2 Obtenção de dados

Os casos novos de hanseníase do período de 2006 a 2017 foram obtidos no Ministério da Saúde através do portal Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Os casos novos foram estratificados em todas as faixas etárias (global) e < 15 anos. Foram excluídos os casos com menos de 1 ano de idade e aqueles classificados como erro diagnóstico na evolução.

Os dados populacionais foram extraídos de uma contagem populacional de 2007 (BRASIL, 2019d), do censo demográfico 2010 (BRASIL, 2019b), de estimativas intercensitárias (2006, 2008 e 2009) ou projeções de 2011-2017 (BRASIL, 2019).

Os indicadores epidemiológicos de hanseníase foram calculados para cada ano de acordo com o quadro 1, para o total de casos (geral) e separadas por estado.

Quadro 1: Indicadores epidemiológicos da hanseníase selecionados

Variáveis	Construção	Fator de multiplicação	Parâmetros
Taxa global de detecção de hanseníase	Numerador: Número de casos novos residentes em determinado local e diagnosticado no ano de avaliação Denominador: População total residente no mesmo local e período	100.000 habitantes	Hiperendêmico: >40,00 Muito alto: 20,00 a 39,99 Alto: 10,00 a 19,99 Médio: 2,00 a 9,99 Baixo: <2,00
Taxa de detecção de hanseníase em <15 anos	Numerador: Número de casos novos <15 anos residentes em determinado local e diagnosticado no ano de avaliação Denominador: População <15 anos residente no mesmo local e período	100.000 habitantes	Hiperendêmico: >10,00 Muito alto: 5,00 a 9,99 Alto: 2,50 a 4,99 Médio: 0,50 a 2,49 Baixo: <0,50

Fonte: Ministério da Saúde, 2010.

2.3 Análise estatística

As análises foram estratificadas por indicador epidemiológico (taxa de detecção global e em < 15 anos) e unidade da federação. Inicialmente, foram descritas as variáveis sociodemográficas (sexo, cor da pele/raça) e clínicas (classificação operacional e tipo de alta) por meio de frequências (variáveis qualitativas) ou média, desvio-padrão, mínimo e máximo para a variável idade.

O modelo de regressão segmentada *joinpoint* (ponto de inflexão) foi utilizado para identificar a mudança de tendência das taxas de detecção ao longo do tempo e calcular a taxa de mudança anual (*Average Percent Change* - APC) dessas taxas. A regressão segmentada utilizou a distribuição de Poisson e como termo de *offset* o logaritmo da população. A APC é interpretada como uma forma de descrever e quantificar a tendência de mudança percentual anual de uma taxa e avaliar se essa tendência é estatisticamente significativa (ALMEIDA; MORRONE; RIBEIRO, 2014).

Segmentos com APC de valores positivos sugerem acréscimo na tendência e negativos decréscimo, quando igual a zero há estabilidade das taxas no segmento, ou seja, não há tendência. Foram fornecidos os intervalos de confiança (IC) de 95% para o APC. O valor do APC é significativo estatisticamente quando o zero não está presente no intervalo de confiança no nível de significância α . Para ilustrar as mudanças nas tendências foram fornecidos gráficos

de linha com os dados observados e as estimativas das taxas pelo modelo de regressão segmentada.

Foi utilizado para a análise estatística os pacotes ggplot2 (WICKHAM, 2016), knitr (XIE, 2014), segmented (MUGGEO, 2017) e tidyr (WICKHAM, 2021) do software R versão 4.0.3 (R CORE TEAM, 2020).

2.4 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP/FIOCRUZ com CAAE 18740819.3.0000.5240. Os dados foram solicitados de forma anônima ao gestor federal da base do SINAN, foi dispensado do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por se tratar de dados de acesso livre, disponíveis em <https://esic.cgu.gov.br/falabr.html>.

3. RESULTADOS

No período foram diagnosticados 168.136 casos novos nos seis estados. Destes, 14.578 (8,7%) foram diagnosticados em menores de 15 anos.

A média de idade foi de 42 anos com desvio padrão de 19,5 anos, variando de 1 a 106 anos. Na tabela 1 se observa predominância do sexo masculino, razão de sexos de 114,3 casos em homens para 100 casos em mulheres. O estado que contribuiu com o maior número de casos foi o MA e TO foi o que apresentou menos casos. Quase a metade dos casos foi detectada por encaminhamento, a maior frequência de casos foi da forma multibacilar e a maioria dos casos recebeu alta por cura.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e operacionais dos casos novos de hanseníase em seis estados brasileiros, 2006-2017.

Variáveis	Categoria	Global (N=168.136)	%	<15 anos (N=14.576)	%
Sexo	Masculino	89.694	53,3	7.516	51,6
	Feminino	78.435	46,7	7.059	48,4
Unidade da Federação	Maranhão (MA)	47.309	28,1	4.732	32,5
	Pernambuco (PE)	32.975	19,6	3.450	23,7
	Bahia (BA)	32.281	19,2	2.459	16,9
	Ceará (CE)	25.698	15,3	1.524	10,5
	Piauí (PI)	15.953	9,5	1.198	8,2
	Tocantins (TO)	13.920	8,3	1.213	8,3
Raça/cor	Parda	100.935	63,8	9.366	68,4
	Branca	30.331	19,2	2.17	15,7
	Preta	24.182	15,3	1.942	14,2
	Outras	2.756	1,7	247	1,8
Modo de detecção	Encaminhamento	76.150	45,7	5.962	41,3
	Demanda espontânea	73.394	44,1	5.774	40,0
	Exame contatos	8.399	5,0	1.662	11,2
	Exame coletividade	5.927	3,6	909	6,3
	Outros modos	2.650	1,6	146	1,0
Classificação operacional	Multibacilares	98.956	58,9	5.756	39,5
	Paucibacilares	69.080	41,1	8.815	60,5
Tipo de alta	Cura	134.516	886,2	12.086	88,6
	Transferência	10.952	7,0	935	6,9
	Abandono	8.301	5,3	590	4,3
	Óbito	2.338	1,5	28	0,2

Fonte: Ministério da Saúde/Sistema de Informação da Agravos de Notificação

A taxa de detecção global na área de estudo passou de hiperendêmica (>40 casos/100.000 habitantes) em 2006 para muito alta (20,00 a 39,99/100.000 habitantes) em 2017, com redução de 35,3%. No mesmo período, a taxa em <15 anos na área de estudo variou de 11,8/100.000 habitantes (hiperendêmica) para 8,8/100.000 habitantes (muito alta), o que representa decréscimo de 25,4%.

A análise da taxa global de detecção por estado demonstrou que o maior valor foi 109,4/100.000 habitantes no estado TO no ano de 2006 e o menor foi 13,7/100.000 habitantes na BA em 2016. Os estados TO e MA permaneceram em situação hiperendêmica em todos os anos para as taxas global e em <15 anos. O PI passou de hiperendêmico para muito alto para a

taxa global e para a taxa em <15 anos com variações entre hiperendêmico e muito alto. PE permaneceu muito alto para a taxa global e passou de hiperendêmico para muito alto em <15 anos, já o CE e BA apresentaram taxa global variando de muito alta para alta e a taxa em <15 anos permaneceu hiperendêmica de 2006 a 2015 (Tabela 2).

Tabela 2 – Taxas de detecção de hanseníase na área de estudo e por estado de uma área endêmica no Brasil , 2006-2017.

Taxa de detecção da área de estudo			Taxa de detecção global por estado						Taxa de detecção <15 anos por estado					
Ano	Global	<15anos	TO	MA	PI	CE	PE	BA	TO	MA	PI	CE	PE	BA
2006	40,8	11,8	109,4	75,8	51,7	30,1	39,8	23,2	28,6	22,8	13,8	6,1	13,9	6,0
2007	38,0	11,6	106,7	69,1	47,8	31,3	36,6	21,0	29,2	19,1	12,0	7,0	15,5	6,2
2008	38,6	11,7	113,7	70,7	64,0	30,6	33,7	20,6	40,0	19,3	18,3	7,0	13,3	5,6
2009	35,4	10,7	89,3	63,3	46,6	27,2	36,7	20,0	27,5	19,4	11,2	5,4	13,7	6,1
2010	34,7	11,0	78,6	62,6	50,9	26,0	33,0	20,0	20,4	20,8	14,7	5,6	12,7	5,5
2011	32,3	10,2	75,2	59,4	39,0	24,0	31,1	19,5	20,9	19,5	8,7	4,9	13,2	5,6
2012	31,6	10,2	72,7	58,3	37,5	25,2	30,0	18,5	20,9	18,5	12,1	5,5	12,0	5,6
2013	29,2	10,3	61,2	57,8	34,8	24,0	28,9	15,5	22,0	18,8	9,0	6,3	13,0	5,1
2014	29,7	10,5	68,9	54,3	37,1	23,4	27,9	17,7	23,9	18,7	10,3	6,5	12,1	5,7
2015	27,6	10,4	55,8	51,9	34,7	20,8	25,8	17,3	19,5	20,0	9,7	4,9	11,4	6,6
2016	25,0	8,3	86,7	48,1	29,6	19,2	20,1	13,7	25,0	16,7	8,3	4,6	8,5	3,6
2017	26,4	8,8	80,2	48,3	35,0	17,5	26,0	14,7	22,7	18,1	10,5	3,2	9,3	4,5

Fonte: Ministério da Saúde/Sistema de Informação da Agravos de Notificação

Siglas: TO – Tocantins, MA – Maranhão – PI – Piauí, CE – Ceará, PE – Pernambuco, BA - Bahia

O resultado da regressão para a taxa de detecção global de hanseníase da área de estudo indicou decréscimo estatisticamente significativo de 2011-2017 (APC: -4,29; IC95%: -4,96 a -3,61). Para a taxa de detecção em <15 anos a regressão possibilitou observar dois períodos com taxa decrescente de 2006 a 2011 (APC: -2,58; IC95%: -4,19 a -0,93) e de 2013 a 2017 (APC: -8,32; IC95%: -14,82 a -1,33) (Fig. 1 e Tabela 3).

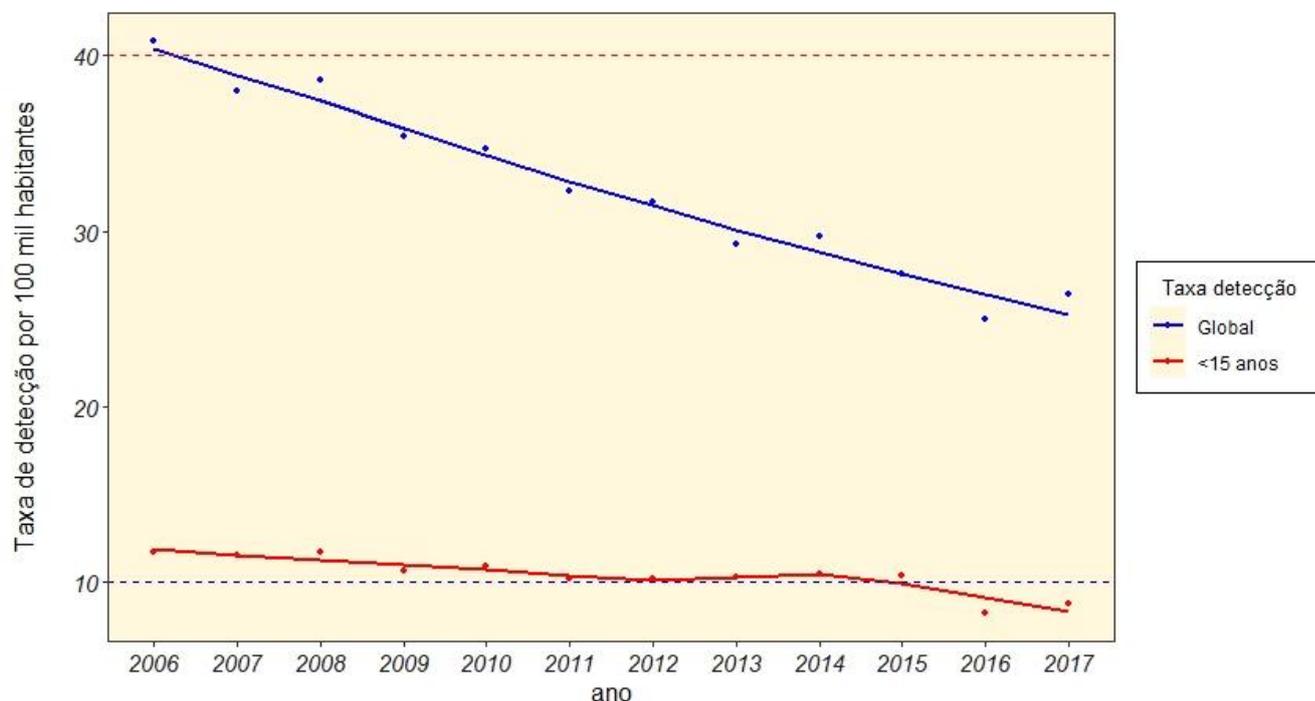


Fig. 1- Tendência das taxas de detecção anuais de hanseníase, 2006-2017.

Taxas global e <15 anos na em uma área endêmica no Norte-Nordeste do Brasil (TO, MA, PI, CE, PE e BA).

Siglas: TO – Tocantins, MA – Maranhão, PI – Piauí, CE – Ceará, PE – Pernambuco, BA- Bahia.
 Linhas sólidas – Representa as taxas estimadas pelo modelo de regressão segmentada de Poisson
 Pontos – Representam as taxas observadas.
 Linha pontilhada vermelha - $\geq 40/100.000$ habitantes (hiperendêmica para a taxa global).
 Linha pontilhada azul - $\geq 10/100.000$ habitantes (hiperendêmica para a taxa <15 anos).

Tabela 3 - Mudança percentual anual (APC) nas taxas de detecção de hanseníase global e <15 anos na área de seis estados do Norte-Nordeste do Brasil, 2006-2017.

Tendência	Casos	APC	IC95
2006-2011	APC global	-3,60	-11,27 4,72
2011-2017	APC global*	-4,29	-4,96 -3,61
2006-2011	APC < 15 anos*	-2,58	-4,19 -0,93
2011-2013	APC < 15 anos	1,99	-10,89 16,75
2013-2017	APC < 15 anos*	-8,32	-14,82 -1,33

(*) estatisticamente significativo

APC – mudança percentual anual (*Annual Percent Change*)

IC95 – intervalo de confiança 95%

Na Fig. 2 e Tabela 4, a regressão mostrou que a taxa global por estado foi decrescente em quatro estados: TO no período 2006 a 2010 (APC: -7,68; IC95%: -14,31 a -0,53), no PI no

período 2006 a 2013 (APC: -6,04; IC95%: -9,83 a -2,09), CE em dois períodos, 2006 a 2014 (APC: -3,82; IC95%: -4,81 a -2,82) e 2014 a 2017 (APC: -8,53; IC95%: -14,31 a -2,36), e na BA de 2011 a 2017 (APC: -4,48; IC95%: -6,92 a -1,96). Apesar da tendência crescente observada no gráfico do TO a partir de 2013, esse APC foi não significativo.

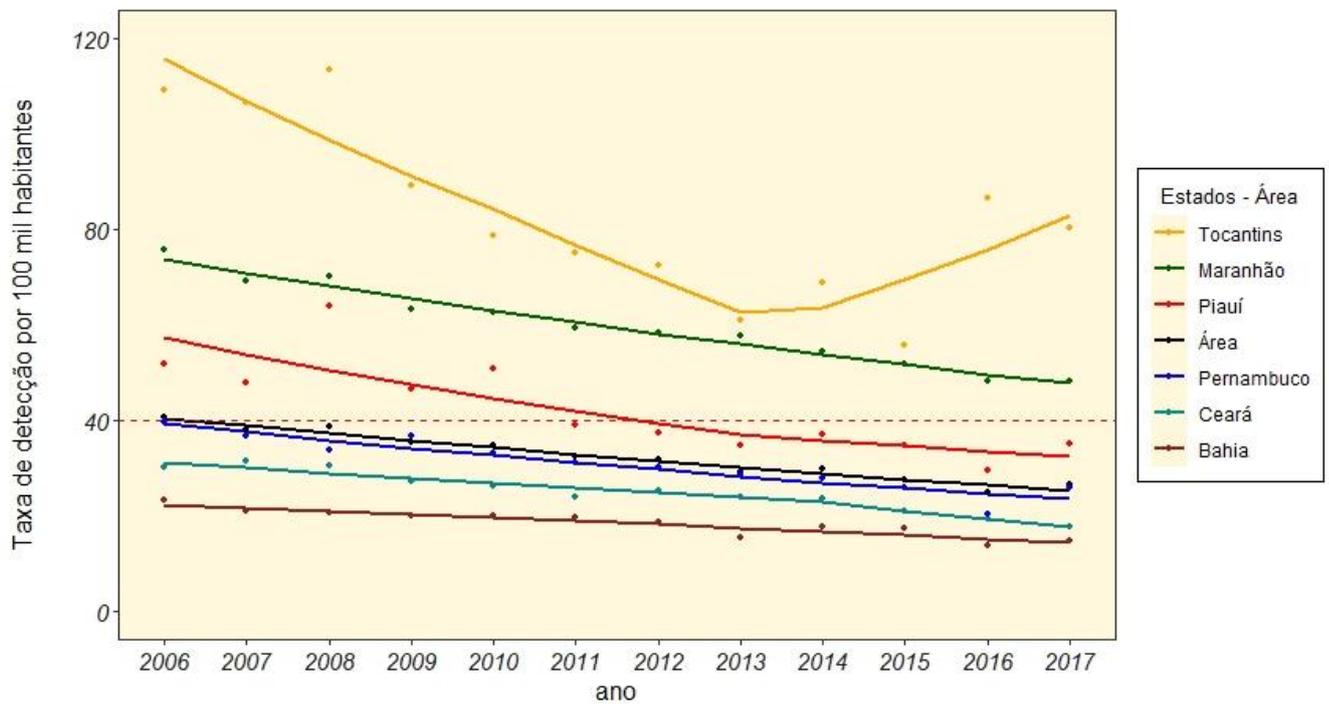


Fig. 2- Joinpoint das taxas de detecção anual de hanseníase, 2006-2017.

Taxa global da área e por estado.

Área – dados e resultados dos seis estados juntos.

Linhas sólidas – Representa as taxas estimadas pelo modelo de regressão segmentada de Poisson

Pontos – Representam as taxas observadas.

Linha pontilhada vermelha - $\geq 40/100.000$ habitantes (hiperendêmica para a taxa global).

Tabela 4 - Mudança percentual anual (APC) nas taxas de detecção de hanseníase global da área e por estado, 2006-2017.

Tendência	Casos	APC	IC95	
2006-2011	APC área*	-3,60	-11,27	4,72
2011-2017	APC área**	-4,29	-4,96	-3,61
2006-2010	APC Tocantins**	-7,68	-14,31	-0,53
2010-2013	APC Tocantins	-9,64	-25,42	9,48
2013-2017	APC Tocantins	9,33	-2,59	22,71
2006-2017	APC Maranhão	-		
2006-2013	APC Piauí**	-6,04	-9,83	-2,09
2013-2017	APC Piauí	-3,26	-15,61	10,90
2006-2014	APC Ceará**	-3,82	-4,81	-2,82
2014-2017	APC Ceará**	-8,53	-14,31	-2,36
2006-2017	APC Pernambuco	-		
2006-2011	APC Bahia	-3,15	-6,92	0,76
2011-2017	APC Bahia**	-4,48	-6,92	-1,96

(-) não foi fornecido APC por não ter apresentado diferença na tendência.

(*) APC global na área de estudo (seis estados).

(**) estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

IC95 – intervalo de confiança 95%

A taxa de detecção de hanseníase em < 15 anos da área mostrou decréscimo de 2006 a 2012 (APC: -2,57; IC95%: -4,19 a -0,93) e queda acentuada de 2014 a 2017 (APC: - 8,32; IC95%: - 14,83 a -1,33). Por estado foi decrescente em dois estados: CE de 2006 a 2011 (APC: -5,18; IC95%: -9,61 a -0,52) e de 2014 a 2017 (APC: -19,4; IC95%: -27,84 a -9,85) e PE 2014 a 2017 (APC: -19,4; IC95%: -27,84 a -9,85) (Fig. 3 e Tabela 5).

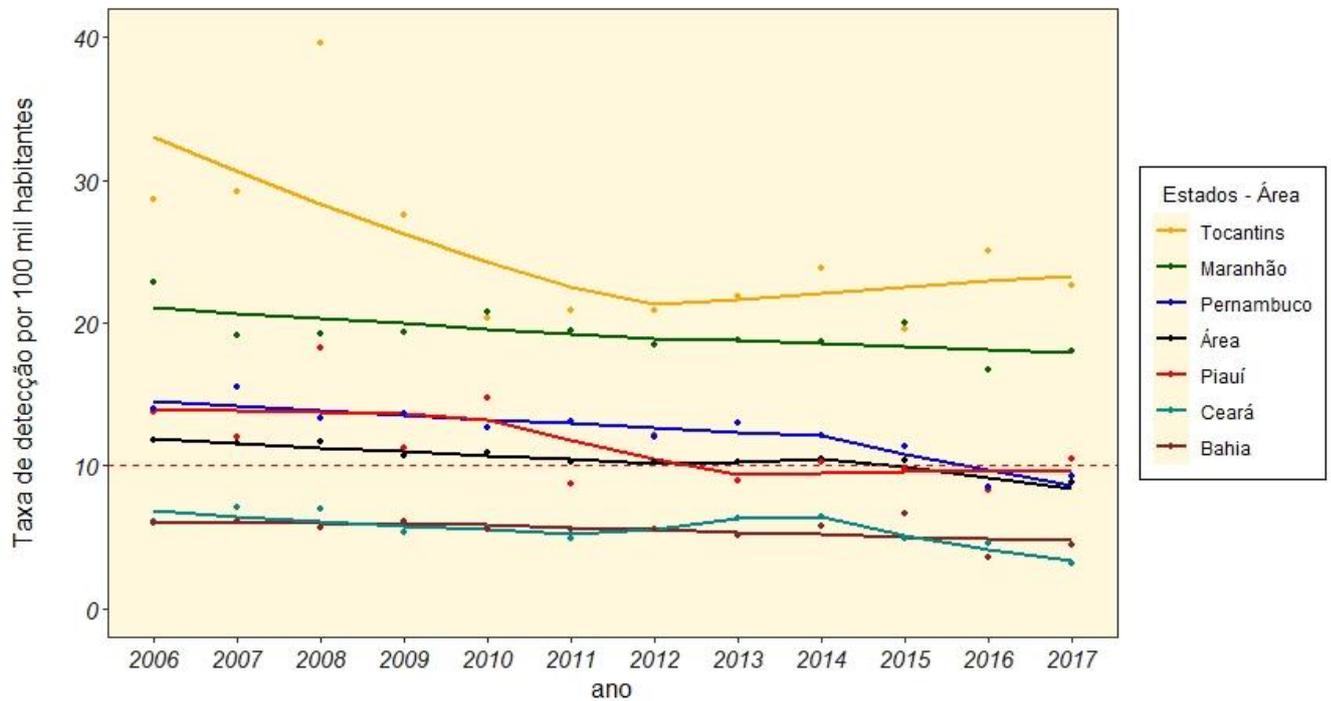


Fig. 3- Joinpoint da taxa de detecção anual de hanseníase, 2006-2017.

Em <15 anos da área e por estado.

Área – dados e resultados dos seis estados juntos.

Linhas sólidas – Representa as taxas estimadas pelo modelo de regressão segmentada de Poisson

Pontos – Representam as taxas observadas.

Linha pontilhada vermelha - $\geq 10/100.000$ habitantes (hiperendêmica para a taxa <15 anos).

Tabela 5 – Mudança percentual anual (APC) nas taxas de detecção de hanseníase em <15anos na área e nos estados TO, MA, PI, CE, PE e BA, 2006-2017.

Tendências	Casos	APC		IC95
2006-2012	APC <15 anos área	-2,57	-4,19	-0,93
2012-2014	APC <15 anos área	1,99	-10,89	16,75
2014-2017	APC <15 anos área	-8,32	-14,82	-1,33
2006-2010	APC <15 anos Tocantins	-7,37	-14,45	0,30
2010-2017	APC <15 anos Tocantins	1,83	-7,03	11,53
2006-2012	APC <15 anos Maranhão	-1,79	-4,70	1,21
2012-2017	APC <15 anos Maranhão	-1,06	-4,24	2,22
2006-2010	APC <15 anos Piauí	-0,82	-16,94	18,42
2010-2013	APC <15 anos Piauí	-10,70	-27,94	10,68
2013-2017	APC <15 anos Piauí	0,94	-20,2	27,67
2006-2011	APC <15 anos Ceará*	-5,18	-9,61	-0,52
2011-2014	APC <15 anos Ceará	13,9	-15,75	53,9
2014-2017	APC <15 anos Ceará*	-19,4	-27,84	-9,85
2006-2014	APC <15 anos Pernambuco*	-2,23	-4,16	-0,25
2014-2017	APC <15 anos Pernambuco*	-10,45	-16,43	-4,05
2006-2009	APC <15 anos Bahia	-0,33	-10,77	11,33
2009-2017	APC <15 anos Bahia	-2,9	-7,17	1,57

(*) Taxa global na área de estudo (seis estados).

(*) estatisticamente significativo ($p < 0,05$);

IC95 – intervalo de confiança 95%

4. DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou a magnitude e a tendência temporal da taxa de detecção da hanseníase em uma extensa área endêmica correspondente a seis estados do Brasil. A distribuição dessas taxas globais e em <15 anos ocorreu na área de estudo de forma heterogênea, com algumas áreas ainda apresentando situação hiperendêmica em todos os anos da série temporal.

A partir de 2006 a taxa de detecção global de hanseníase começou a apresentar queda em nosso estudo, mesmo assim ainda considerada de muito alta endemicidade, o que permaneceu até o ano de 2017. Esse achado de decréscimo na detecção global da hanseníase na área de estudo segue a tendência mundial. De 2010 a 2017, o número de casos novos nos 23 países classificados pela OMS como prioritários sofreu queda de 6,6%, mas no Brasil a redução foi aproximadamente quatro vezes mais alta (23%) (WHO, 2020), valor similar a queda observada em nosso estudo (18%) no mesmo período. No Brasil a redução da taxa de detecção de hanseníase foi descrita por vários autores, como Ramos et al. (2020), Anchieta et al. (2019), Nobre et al. (2017) e Freitas et al. (2016).

Os casos em <15 anos representaram 8,7% do total de casos novos (N=168.163),

percentual superior ao encontrado em estudos da Índia (RAO et al., 2020), Uganda (ACENG et al., 2019) e menor do que encontrado no Benin e na Nigéria (DANIEL et al., 2016). Vale ressaltar que a permanência de taxas de detecção elevadas em menores de 15 anos aponta para persistência de transmissão recente do bacilo na comunidade por exposição precoce ao bacilo (BRASIL, 2016).

O predomínio do sexo masculino em nosso estudo, corrobora o relatado por vários autores NO MUNDO (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015; WANGARA et al., 2019) e no Brasil (SOUZA et al., 2018). Chama a atenção o modo de detecção da doença na área de estudo, onde a maioria dos casos foram diagnosticados por encaminhamento ou por demanda espontânea. O grande número de casos novos descobertos por demanda espontânea encontrada nesse estudo, aliado ao regular percentual de cura (85%), pode ter favorecido a descoberta tardia da doença, destacando-se que a principal forma de prevenir a instalação de deficiências e incapacidades físicas é o diagnóstico precoce (BRASIL, 2016). Nesse sentido vários autores destacam a importância da busca ativa e do exame de contatos para evitar potenciais danos às pessoas com hanseníase (RAO; SUNEETHA, 2018; SANTOS et al., 2019). Os multibacilares representaram a maioria dos casos novos no período. Como descrito por Sarode et al. (2020), em 2017 os casos mundiais eram 60% multibacilares (MB) e 61% do sexo masculino. Esse achado indica diagnóstico tardio e para Moreira (2003) enquanto não há diagnóstico e não se inicia o tratamento, mantém-se a cadeia de transmissão, pois esses pacientes continuam transmitindo a doença. Adicionalmente, Rodrigues e Lockwood (2011) estimaram que contatos de MB apresentaram risco duas vezes maior de adoecerem do que aqueles de PB.

A tendência das taxas de detecção global geral da hanseníase no período 2006 a 2017 mostrou decréscimo de 2011 para 2017 e as taxas da área de estudo em <15 anos apresentaram variação percentual anual decrescente nos períodos 2006-2011 e 2013-2017. Esses achados são equivalentes aos encontrados na análise de tendência dessas taxas para o Brasil por Souza et al. (2020), tendo em vista que os autores analisaram indicadores de uma série temporal do Brasil de 2001 a 2017, entretanto Souza et al. (2020) utilizaram modelo de regressão linear, que não é o modelo mais adequado para modelar taxas, ainda mais com superdispersão.

Em apenas quatro estados foi detectado declínio significativo das taxas de detecção global, TO (2006 para 2010), PI (2006 para 2013), CE em dois períodos (2006 para 2014 e 2014 para 2017) e BA (2011 para 2017). Nos últimos anos apenas CE e BA apresentaram redução significativa da taxa de detecção global, o que sugere a intensificação das ações de controle da hanseníase nesses estados, em consonância com os protocolos para eliminação da endemia. Penna et al. (2013) apontam como a descentralização das ações de saúde para a atenção primária

em paralelo com os programas governamentais específicos para redução da pobreza podem levar a declínios nas taxas de detecção de hanseníase.

A taxa global do estado TO sofreu um acréscimo no período 2013 para 2017, embora não significativo, provavelmente devido ao pequeno número de anos do segmento. As estimativas em <15 anos demonstraram que na maioria dos estados as taxas de detecção anual permaneceram invariáveis em todo o período. Apenas os estados CE e PE apresentaram períodos com tendência decrescente, especialmente nos últimos anos da série temporal, esse fato pode estar relacionado ao aumento da cobertura dos serviços da atenção primária e dos programas de transferência de renda com redução da pobreza. Adicionalmente, é importante ressaltar que em todos os estados, mesmo onde houve detecção de queda, essas taxas de detecção em menores de 15 anos permaneceram altas, o que pode sugerir indiretamente que a transmissão permanece ativa e contínua na comunidade (WHO, 2020).

Outro ponto a ser destacado foi a taxa global do CE ter apresentado decréscimo importante de 2014 para 2017 e nesse mesmo período também ocorreu redução na taxa <15 anos, o que confirma a redução da transmissão ativa da doença nesse estado. Essa redução pode ser relacionada com a melhoria da condição socioeconômica da população brasileira, decorrente de programas de transferência de renda (Bolsa Família) e melhoria da atenção básica através da Estratégia de Saúde da Família (NERY et al., 2014).

Outros estudos encontraram resultados de tendências de queda semelhantes nos estados analisados nessa pesquisa. Souza et al. (2019a) em uma série temporal de 1990 a 2016 de todos os estados e regiões do Brasil encontraram decréscimo da taxa de detecção global hanseníase em onze estados entre eles apenas o CE fez parte do nosso estudo, onde também apresentou redução na taxa de detecção global em dois períodos, mais acentuada nos últimos anos da série histórica.

Em outra análise, Schneider e Freitas (2018) analisaram tendências da taxa de detecção de hanseníase em <15 anos de 2001 a 2016 em todos os estados do Brasil e encontraram decréscimo no MA, PI, CE e PE, resultados semelhantes ao que foi encontrado em nosso estudo para os estados do CE e PE. Nesses estudos os autores utilizaram o método de modelagem segmentada linear.

Uma limitação desse estudo foi a possibilidade de subnotificação de casos e a indisponibilidade de algumas variáveis devido à utilização de dados secundários. Entretanto, a maioria das taxas permaneceram sem alterações percentuais anuais significativas nos últimos anos, devido provavelmente a poucas mudanças na estrutura do serviço de saúde e nas condições socioeconômicas da população. Outra limitação se refere ao uso do estado como

unidade de análise, visto que menores unidades de análise (como municípios e microrregiões) poderiam apresentar padrões distintos nas taxas de detecção.

O ponto forte desse estudo foi ter utilizado a regressão segmentada *joinpoint* com distribuição de Poisson para verificar a tendência nas taxas de detecção global e em <15 anos em uma área que corresponde a seis estados endêmicos das regiões Nordeste e Norte do Brasil. Estudos encontrados na literatura que utilizaram a regressão linear segmentada para modelar taxas, podem não ter encontrado estimativas precisas na tendência, visto que esse modelo não é o mais apropriado à distribuição das taxas. Outra vantagem foi analisar as taxas de detecção global e em <15 anos em uma área grande do país onde ainda persistem áreas hiperendêmicas para hanseníase. Adicionalmente, utilizamos a estimação por quasi-verossimilhança para lidar com a superdispersão.

Como contribuição, o estudo mostra que comportamentos locais devem ser melhor investigados, a fim de avaliar os motivos de queda nas taxas de alguns estados. Uma hipótese é de que estratégias locais quanto à hanseníase poderiam justificar essas reduções, como a intensificação local das ações de combate a endemia pela busca ativa para diagnóstico precoce e reorganização da estrutura da atenção básica estadual e municipal. O conhecimento dessas estratégias bem-sucedidas permitiria intensificar a queda em outras áreas com o objetivo de redução da carga da doença e alcance da meta de eliminação proposta pela OMS.

Esse estudo pode ser um ponto de partida para análises futuras que investiguem a distribuição espacial dos casos e fatores determinantes da incidência de hanseníase em menores unidade de análise, como municípios, que incluam aspectos socioeconômicos, cobertura da atenção primária e fluxos migratórios.

5. CONCLUSÃO

Os resultados mostraram tendências de queda das taxas de detecção da hanseníase global e em <15 anos na área de estudo e por estado, mas não de forma generalizada. No entanto, a maioria das taxas permaneceram altas ou constantes ao longo do tempo e a doença continua sendo uma endemia preocupante na área, tanto pela presença do maior número de casos multibacilares como pelas altas taxas em <15 anos, o que sugere uma transmissão ativa em todos os estados. Embora a taxa global de detecção de hanseníase tenha apresentado tendência decrescente em quatro dos seis estados, apenas dois apresentaram tendência de queda das taxas nos últimos anos e apenas o CE apresentou queda concomitante em menores de 15 anos. Diante das análises e dos achados desse estudo ficou evidente o desafio para reduzir as taxas de

detecção da hanseníase nessa área de seis estados do Norte-Nordeste brasileiro. Para melhorar esse cenário sugere-se que sejam implementadas por parte da gestão importantes mudanças institucionais no sentido de priorizar a atenção para uma doença negligenciada ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS

ACENG, F. L. et al. Spatial distribution and temporal trends of leprosy in Uganda, 2012–2016: a retrospective analysis of public health surveillance data. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1016, dez. 2019.

ALMEIDA, F. S. E S. DE; MORRONE, L. C.; RIBEIRO, K. B. Tendências na incidência e mortalidade por acidentes de trabalho no Brasil, 1998 a 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 9, p. 1957–1964, set. 2014.

ANCHIETA, J. D. J. S. et al. Trend analysis of leprosy indicators in a hyperendemic Brazilian state, 2001–2015. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 61, 9 ago. 2019.

ANDRADE, V. L. G. DE. Implementação da PQT/OMS no Brasil. **Hansen int [Internet]**, v. 31 n. 1 (2006), p. 23, 2006.

ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683–691, abr. 2017.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Portaria nº 399, de 22 de fevereiro de 2006. Brasília (DF) 2001.** Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt0399_22_02_2006.html>. Acesso em: 13 jan. 2021.

BRASIL. **Ministério da Saúde. SVS. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional [recurso eletrônico].** Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseniaze>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

BRASIL. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Caracterização da situação epidemiológica e diferenças por sexo, 2012-2016.** Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseniaze-publicacao.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2019.

BRASIL. **Ministério da Saúde. DATASUS. Informações em Saúde (TABNET).** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>>. Acesso em: 23 jan. 2019a.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010.** Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1378>>. Acesso em: 25 fev. 2019b.

BRASIL. **Ministério da Saúde. DATASUS. Informações em Saúde (TABNET).** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>>. Acesso em: 23 jan. 2019c.

BRASIL. **Contagem da população 2007. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.** Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/793>>. Acesso em: 25 fev. 2019d.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo, contagem e estimativas populacionais.** Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Geociências. Organização do território. Estrutura territorial.** Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html?edicao=27415&t=acesso-ao-produto>>. Acesso em: 27 fev. 2021a.

BRASIL. **Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas. Atlas Brasil.** Disponível em: <<http://www.atlasbrasil.org.br/ranking>>. Acesso em: 25 mar. 2021b.

BRASIL. **Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas. Atlas da Vulnerabilidade Social.** Disponível em: <<http://ivs.ipea.gov.br/index.php/pt/>>. Acesso em: 25 mar. 2021c.

BRASIL. **Ministério da Saúde. DATASUS. Informações em Saúde (TABNET). Brasília.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popbr.def>>. Acesso em: 20 mar. 2021d.

DANIEL, O. J. et al. Spatial distribution of leprosy in Nigeria. **Leprosy Review**, v. 87, n. 4, p. 476–485, dez. 2016.

DESHMUKH, A. A. et al. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001–2015. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 112, n. 8, p. 829–838, 1 ago. 2020.

FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001–2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 472, dez. 2016.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v. 19, n. 3, p. 335–351, 15 fev. 2000.

MOREIRA, T. A. Panorama sobre a hanseníase: quadro atual e perspectivas. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 10, n. suppl 1, p. 291–307, 2003.

MUGGEO, V. M. R. Interval estimation for the breakpoint in segmented regression: a smoothed score-based approach. **Australian & New Zealand Journal of Statistics**, n. 59, p. 311–322, 2017.

NERY, J. S. et al. Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 11, p. e3357, 20 nov. 2014.

NOBRE, M. L. et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: Lessons from an observational study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 2, p. e0005364, 13 fev. 2017.

- PARK, J. S. et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. **Medicine**, v. 97, n. 37, p. e12390, set. 2018.
- PENNA, M. L. F.; GROSSI, M. A. D. F.; PENNA, G. O. Country profile: leprosy in Brazil. **Leprosy Review**, v. 84, n. 4, p. 308–315, dez. 2013.
- PEREIRA, T. M. et al. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in the Brazilian Northeast. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, n. 5, p. 1356–1362, out. 2019.
- POLITIS, M. et al. Trend Analysis of Cancer Mortality and Incidence in Panama, Using Joinpoint Regression Analysis. **Medicine**, v. 94, n. 24, p. e970, jun. 2015.
- R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2020.
- RAMOS, A. C. V. et al. Trends and forecasts of leprosy for a hyperendemic city from Brazil's northeast: Evidence from an eleven-year time-series analysis. **PloS One**, v. 15, n. 8, p. e0237165, 2020.
- RAO, P. N. et al. The DermLep Study I: Results of Prospective Nation-Wide Survey of the Number & Profile of Leprosy Patients seen by Dermatologists in India. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 11, n. 5, p. 701–711, out. 2020.
- RAO, P. N.; SUNEETHA, S. Current Situation of Leprosy in India and its Future Implications. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 9, n. 2, p. 83–89, abr. 2018.
- REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 45, n. 9, p. 383–393, set. 2015.
- RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 464–470, jun. 2011.
- SANTOS, K. C. B. DOS et al. Estratégias de controle e vigilância de contatos de hanseníase: revisão integrativa. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 121, p. 576–591, abr. 2019.
- SARODE, G. et al. Epidemiological aspects of leprosy. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 7, p. 100899, jul. 2020.
- SCHNEIDER, P. B.; FREITAS, B. H. B. M. DE. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos no Brasil, 2001-2016. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, 12 mar. 2018.
- SOUZA, C. D. F. DE et al. Trend of leprosy detection rate in Brazil, 1990 to 2016. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 5, p. 603–607, set. 2019a.
- SOUZA, C. D. F. DE et al. Leprosy in Brazil in the 21st century: analysis of epidemiological and operational indicators using inflection point regression. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 95, n. 6, p. 743–747, dez. 2020.
- SOUZA, E. A. DE et al. Leprosy and gender in Brazil: trends in an endemic area of the Northeast region, 2001-2014. **Revista De Saude Publica**, v. 52, p. 20, 2018.

SOUZA, E. A. DE et al. [Performance of leprosy case-contact surveillance: a space-time analysis in Bahia State, Northeast Brazil]. **Cadernos De Saude Publica**, v. 35, n. 9, p. e00209518, 9 set. 2019b.

WANGARA, F. et al. The spatial epidemiology of leprosy in Kenya: A retrospective study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 4, p. e0007329, 22 abr. 2019.

WHO. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. Wkly Epidemiol Rec. 2020 Sep 4;95(36):417-440.

English, French. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334140/WER9536-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>. Acesso em: 25 fev. 2021.

WICKHAM, H. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. [s.l.] Springer-Verlag New York, 2016.

WICKHAM, H. **tidyr: Tidy Messy Data. R package version 1.1.3**. [s.l.] Hadley Wickham <hadley@rstudio.com>, 2021.

XIE, Y. **knitr: A Comprehensive Tool for Reproducible Research in R**. [s.l.] In Victoria Stodden, Friedrich Leisch and Roger D. Peng, editors, Implementing Reproducible Computational Research. Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-1466561595, 2014.

5.3 ARTIGO 2

Social inequalities and internal migration effects in the spatial distribution of leprosy incidence in six states of an endemic area in Brazil

Luimar de Jesus Santos^{1,2*}, Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva^{2¶}, Luan Noé da Silva^{3&}, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira^{3¶}

1 Health Department of Floriano city, Family Health Medical Residence Commission (COREME), Floriano, Piauí, Brazil

2 Sergio Arouca National School of Public Health (ENSP), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

3 Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

* Corresponding author

E-mail: luimarsantos@terra.com.br (LJS)

¶ These authors contributed equally to this work.

& This author also contributed equally to this work.

Abstract

Background: Leprosy is an often neglected disease that persists with high incidence in some Brazilian areas, which is frequently attributed to the low social-economic conditions of that area. However, understanding why certain areas remain endemic is not totally clear. The goal of this paper is to analyze the spatial distribution and to check whether social inequality and internal migration have an effect upon leprosy's global detection rate.

Methods: Ecologic study analyzing spatially new cases of leprosy diagnosed from 2006 to 2017, in six endemic Brazilian states. We have assessed detection global rate's spatial autocorrelation and have estimated local effects for five variables in the geographically weighted model.

Results: In the period of this study, 168,136 new cases were found. The spatial analysis has shown hyperendemic areas in all states included in this study. Different spatial patterns were found, evidencing the endemics heterogeneity in the study area. The number of areas with hyperendemic rates fell to 18.1% in 2015-2017 from 33.9% in 2006-2008. The model has shown that effects vary per area; social-economic and internal (interstate) migration effects

relating to the increase of detection rates, and the number of home medical visits related to the decrease of rates. Additionally, it is seen a contrast between rates of some areas being explained by more than one variable and other areas experiencing effects from only one variable.

Findings: The magnitude and persistence of the leprosy endemics in a six endemic states from Brazilian North-Northeast region is evidenced by the distribution of hyperendemic detection rates in large swaths of territory. We were able to see how inequality affect detection rates locally, namely internal migration and density in bedrooms, which indicates the importance of assessing several inequality factors together to identify strategic areas to control the endemics. This study may contribute to monitoring and support the development of local strategies for the disease's prevention and control.

Summary

Leprosy is an infectious disease caused by a bacterium, *Mycobacterium leprae*, that preferentially targets the skin and peripheral nerves and may inflict neural damages if it is not treated properly. It is a neglected disease that is heterogeneously distributed across Brazil. The Midwest, north and northeast regions in the country have the largest hyperendemic areas, where low social and economic conditions and medical services are hard to get. This study analyzes the spatial distribution of leprosy's global detection rates in six endemic states in Brazil. The main finding is the collective analysis of local social inequality effects and internal migration upon leprosy's global detection rates, by using the Geographically-Weighted Poisson Regression model that is still underused for neglected diseases. Although many studies describe the effects of social inequality upon leprosy transmission, most of them are descriptive studies or use linear models, and none of them fail to assess local effects together. Our results show how the effects of local factors are distributed with different sets of variables related to each area – internal migration being the local effect with the strongest correlation to the increase of rates. This study may help communities by allowing the development of local strategies targeting leprosy prevention and assistance.

Introduction

Leprosy is an infectious, chronic, granulomatous disease that affects the skin and peripheral nerves. Its etiological agent is the intracellular *Mycobacterium leprae*. The damages caused to the peripheral nerves by leprosy result in autonomically, sensorial, and motor changes, and may produce physical deformities and disabilities [1].

Although poverty is the main assumption to explain the persistence of leprosy endemics, such association is not evidenced [2]. In 2017, Brazil ranked fourth in leprosy detection rates[3], but among those nations, it was the only one with a high Human Development Index (HDI) [4]. As for the global load of the disease, Brazil ranks fifth, ahead of countries such as India, in 2017[5].

There is some evidence that leprosy occurs in relatively small spatial clusters, which would allow for finding with higher precision the main disease transmission drivers [6]. The main study to analyze leprosy's spatial distribution in Brazil was carried out with new cases diagnosed across the country between 2005 and 2007, which verified the heterogeneity of the disease's distribution and found ten clusters with higher transmission risks located in the north, Midwest and Northeast regions [7]. These high leprosy detection rates areas in states of the north, Midwest and northeast regions have shown a very slow reduction in the number of these clusters until 2012 [8].

Although most cases of leprosy in Brazil are located in the north, Midwest and Northeast regions [9], a review by Silva et al [10] finds that one third of the 35 studies on the disease's

spatial distribution is based on the Southeast region, which is non-endemic, and noticed that the methods most used by authors are Empirical Bayesian Estimator, Moran Index, and Kernel & Krigagem Estimates, but could not find usage of Geographically-Weighted Poisson Regression (GWPR).

The GWPR model is a technique that uses a spatial weighing function to estimate variations in the space by using Poisson's regression parameters and is the best-suited tool for modelling disease rates occurring in small areas, especially where the expected number of observations is considered low [11]. It also allows to identifying heterogeneity in estimates of local effects in the relation between predictive variables and the response in the space [12].

Using spatial methods is recent in the scientific literature, but advanced spatial methods, such as the GWPR model, are still underused in public health and epidemiology research. [13].

The most used explicative variables in several works in local and international literature are related to social, environmental and welfare determinators, which contribute to the endemics persistence, especially in poor areas [14]. However, poverty is not the only factor to explain the endemic persistence, the Home Medical Visit variable could be a factor included due to the importance of primary care to leprosy's diagnosis and treatment [15].

Selecting the six states as the perimeter for the study was based on similar social, economic, environmental, and cultural aspects and the persistence of high leprosy detection rates in all six states [16]. Five out of ten clusters detected in Penna et al [7], all of them with high transmission rates, were located in this area. The Human development index (IDH) for the states in this area was considered as medium in 2010, ranging from 0.699 in Tocantins to 0.639 in Maranhão [17] but the Gini Index was 0.536 in Piauí and 0.521 in Maranhão in 2010 [18].

It was found that two recent studies applied different geographically-weighted regressions other than Poisson's: one was carried out in a city in the south region of Brazil, to verify the correlation between social determinators (social, economic, environmental, and gender) and the other was carried out in a city in the southeast region to analyze the effect of selected variables (clinical, epidemiologic, social, economic and welfare coverage) and leprosy's detection rate. Both studies restricted their reach to small areas and have not tested internal migration [19]; [20].

The goal of this study was to analyze the spatial distribution and to verify the effects of social inequality, internal migration, and home medical visits upon leprosy's global detection rate.

Methods

Geography

This study covered 127 microregions in six Brazilian states: 32 in the state of (BA), 33 in Ceará (CE), 21 in Maranhão (MA), 18 in Pernambuco (PE), 15 in Piauí (PI), and 08 in Tocantins (TO) [21]. The microregion of Fernando de Noronha (PE) was excluded as it is an island and presents a small number of cases.

All states are in the northeast region of Brazil, except TO, which is in the north region. These states cover an area of 1.670.664,786 km² (1,03 million miles) corresponding to 19.6% of Brazil's territory. The 2010 census counted 42.342.329 people living in this study area, representing 22,2% of the country's population [22]. For the location of the selected area, state limits, and the breakdown of microregions, please see Figure 1.

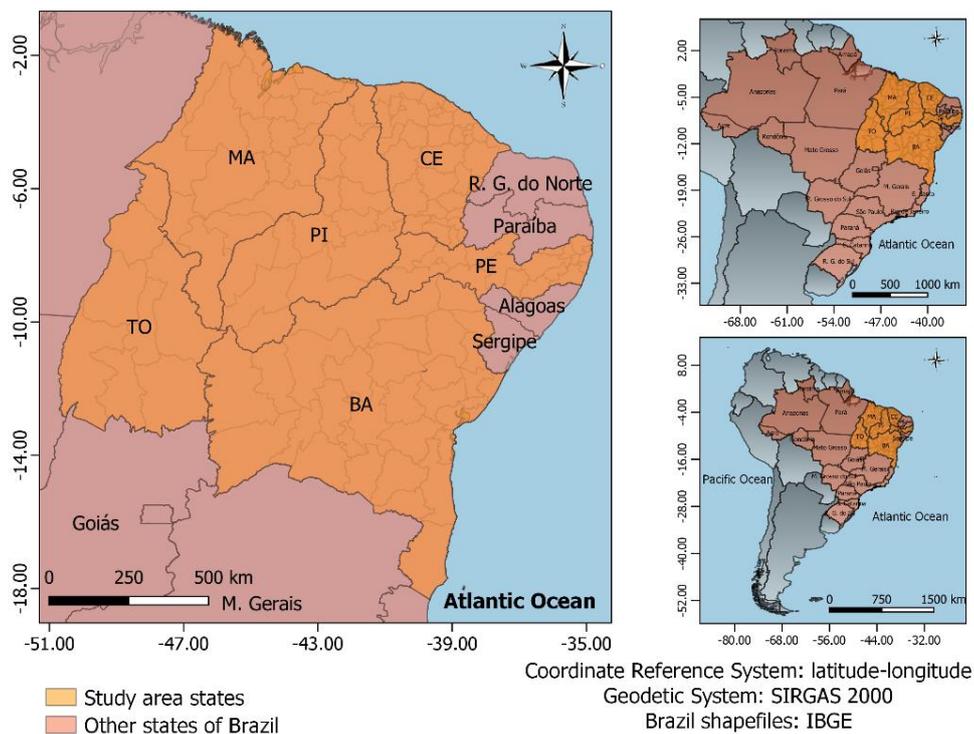


Figure 1. Location of the area covered by this study within Brazil.

Study's Design and Data Collection

An ecological study of data related to new leprosy cases per microregions in the states of BA, CE, MA, PE, PI e TO between 2006 and 2017.

New leprosy cases in the six states between 2006 and 2017 were obtained from National Notifiable Conditions System (SINAN). All cases due to diagnosis error or affecting children

under 1-year-old were excluded.

Data on populations were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) 2010 census [22], 2007 population count [23], and estimates between censuses [24].

IBGE also provided the vectorial geographical base [25]. A geographical projection system based on latitude and longitude was used and the benchmark geodesical system used was WGS84.

Selected Variables

For microregions, leprosy's global detection rates were obtained by dividing the number of new, confirmed cases of the disease in the year by the population in each microregion in the same year (100,000 inhabitants). The following criterium was used to rank detection rates per 100,000 inhabitants: low (< 2.0), medium (2.0-9.9), high (10.0-19.9), very high (20.0-39.9) and hyperendemic (≥ 40.0) [26].

To calculate the average global rate, the period between 2006 and 2017 was divided into four periods of 3 years (2006-2008, 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017). Averages were calculated for new cases with each 3-year and the population in the second year was used as the denominator.

Leprosy's global detection rate for 2010 was used as response variable to build the spatial regression model, due to the availability of data of explicative variables, collected in the last Brazilian Population Census (2010). Five standalone variables were selected for this model, four of them being social-economic: percentage of internal (interstate) migration (MIGRATION), percentage of households with three or more people sharing a bedroom (BEDROOM), percentage of households with open-air sewage in the surroundings (SANITATION), and percentage of households without bathrooms (BATHROOMS). The first two variables are sample-based and the last ones are withdrawn from the 2010 census [27]. The Home Medical Visit variable (VISIT) is the percentage obtained from dividing the absolute number of home medical visits by the population of each microregion in 2010 [28].

Statistical Analysis

Leprosy's 3-year detection rate by microregion spatial distribution was explored by thematic maps, for the total of cases (gross global rate). The maps represent four 3-year periods: a) 2006-2008; b) 2009-2011; c) 2012-2014; d) 2015-2017. Thematic maps were also elaborated

to describe leprosy's global detection rate spatial distribution and standalone variables for 2010.

The Global Moran Index (I) was applied to verify leprosy's global rate spatial distribution in each 3-year. For this calculation, a neighborhood connectivity matrix was built considering first-degree neighbors in all directions.

The identification of clusters was performed by the Local Indicator of Spatial Association (LISA). A negative index indicates negative auto-correlation, i.e., the local leprosy rate was inversely correlated to the neighbors (high-low or low-high) and a positive index indicates positive auto-correlation, i.e., the local leprosy rate was correlated in the same direction as of its neighbors. (high-high or low-low). P-values <0.05 indicated significant autocorrelations.

To analyze local effects from standalone variables upon leprosy's detection rates for 2010, the Geographically-Weighted Poisson Regression (GWPR) model was used. Rates were modeled by considering the count of cases and the local population was used as offset, estimated by quasi-likelihood. Values of coefficients were shown in maps and cutoffs were determined by quartiles. Local coefficient variations were calculated for minimum, quartile, and maximum values. The model's adjustment quality was checked by calculating the explained deviance percentage, where higher figures indicate a better fit. Additionally, we showed the global effects of the regression model.

The ggplot2 [29], lctools [30], spdep [31] and tmap [32] of the R statistical software version 3.4.4 [33] were used.

Ethical Aspects

This Project was approved by Sergio Arouca Public Health National School's Ethical Committee (ENSP/FIOCRUZ with CAAE 18740819.3.0000.5240). It was waived from a Free Consent Form as this is a secondary data collection Project that does not identify persons.

Results

In the period, 168,136 new cases were analyzed, with at least 1 case being reported by 1,349 cities, representing 98,8% of all 1,366 cities from the study area. From 127 microregions, 58.3% (2006-2008), 59.8% (2009-2011), 55.9% (2012-2014) and 51.2% (2015-2017) have shown rates ranked as very high and hyperendemic. Less than 2% have shown low (< 2 cases /100,000 inhabitants) in the four 3-year periods of this study. The highest leprosy's global detection rate was 161.57/100,000 in TO and the lowest was

0.68/100,000 in BA.

All 3-year periods have shown a predominance of high rates (Figure 2), especially in the study area's west (states of MA and TO), in the north, northwest and south of BA, in the north, center and south of PI, PE's west and metro area, and in isolated areas in the northwest and south of CE. Only two microregions have shown low rates, both in BA (2009-2011 and 2015-2017). Rate reductions were barely perceptible from the first to the second 3-year period (Figures 2A and 2B), but rates decreased in the third 3-year period (Figure 2C) and a significant improvement in leprosy's detection rates was seen in the fourth 3-year period (Figure 2D).

A slow reduction in the number of hyperendemic areas was seen in the four 3-year period studies, where CE moved from 5 cases in the first period to zero in the last period (100%), PE went from 6 to 1 (83.3%), PI from 5 to 2 (60%), BA from 7 to 3 (57.1%), MA from 13 to 10 (23.1%), and TO from 8 to 7 (23.1%) (Figures 2A – 2D).

Twenty-one microregions remained hyperendemic during all four 3-year periods, including three state capitals (MA, PI, and TO) and regional center cities (BA, MA, PE, and TO) (Figures 2A - 2D). One microregion in BA that became hyperendemic in the last 3-year period had shown low rates in previous 3-year periods (Figure 2D).

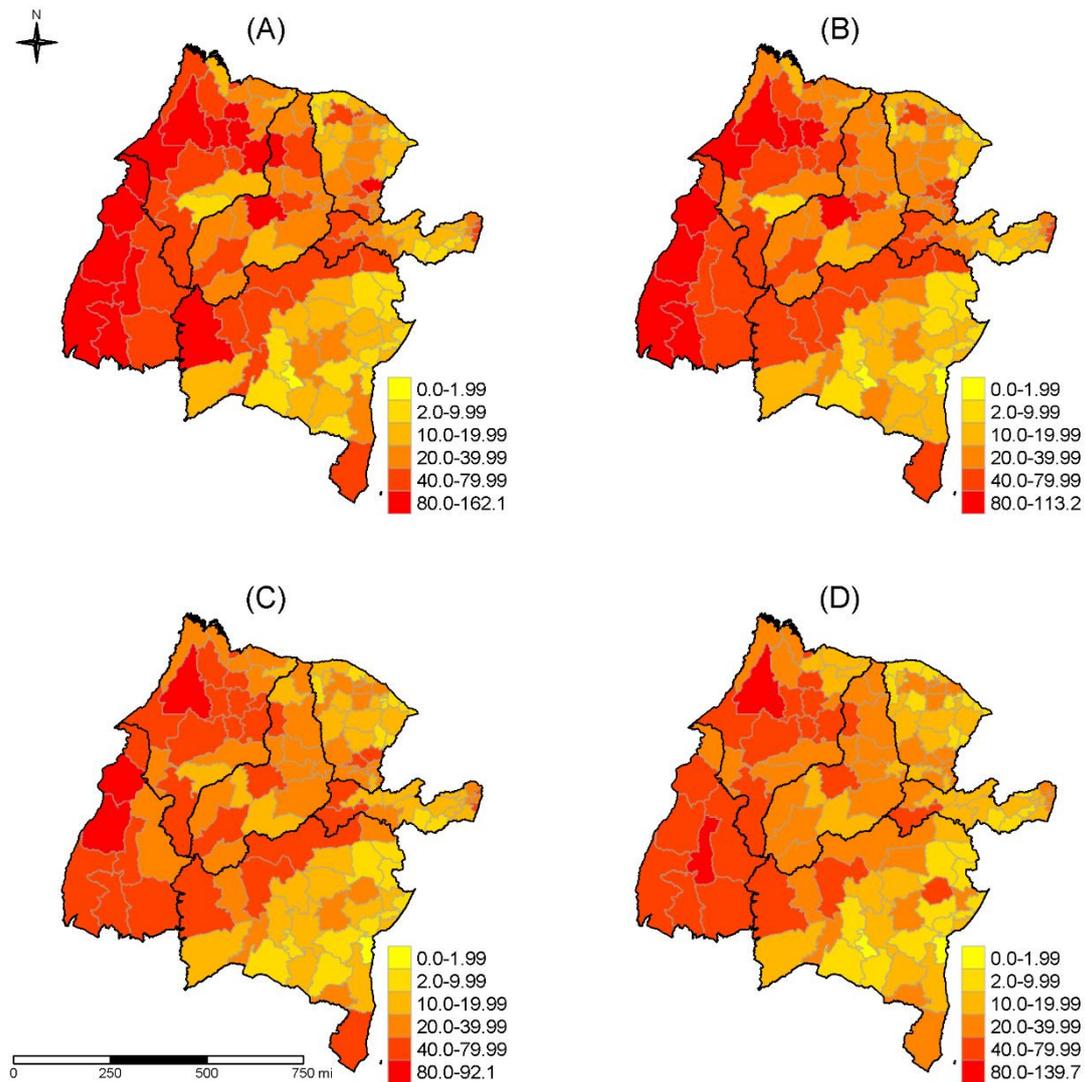


Figure 2 – Leprosy’s average global rate by 3-year periods in Brazil’s north-northeast microregions, 2006-2017.

Note:(A) 2006-2008; (B) 2009-2011; (C) 2012-2014; (D) 2015-2017. Microregion is the area unit.

Global Moran’s I has demonstrated spatial autocorrelation for leprosy’s global detection rate in all four 3-year periods: a) 0.5321; b) 0.5116; c) 0.5683; d) 0.5623. LISA figures for leprosy’s average global rate in the microregions are shown in Figure 3.

A positive cluster was detected in the 2006-2008 period with high rates (high-high) covering a large swath of the territory, including the whole state of TO and seven microregions in MA’s center and west (Figure 3A). The cluster was expanded in 2009-2011 with the addition

of a microregion in MA (Figure 3B). The 2012-2014 period saw a decrease in the number of microregions in TO and the addition of two microregions in MA (Figure 3C). The last 3-year period was characterized by an interruption of the cluster by the exclusion of a microregion in TO (Figure 3D), where the state's cluster is comprised of seven microregions, while MA had no changes in comparison with the previous 3-year period (Figure 3C).

Clusters with low rates (low-low) were detected starting on the second 3-year period (Figure 3B): one in the northeast of CE and, in BA, one in the northeast and another in the state capital's metro area and the south. In the last couple of 3-year periods (Figures 3C and 3D), clusters included BA capital's metro area/south and center-south of the state.

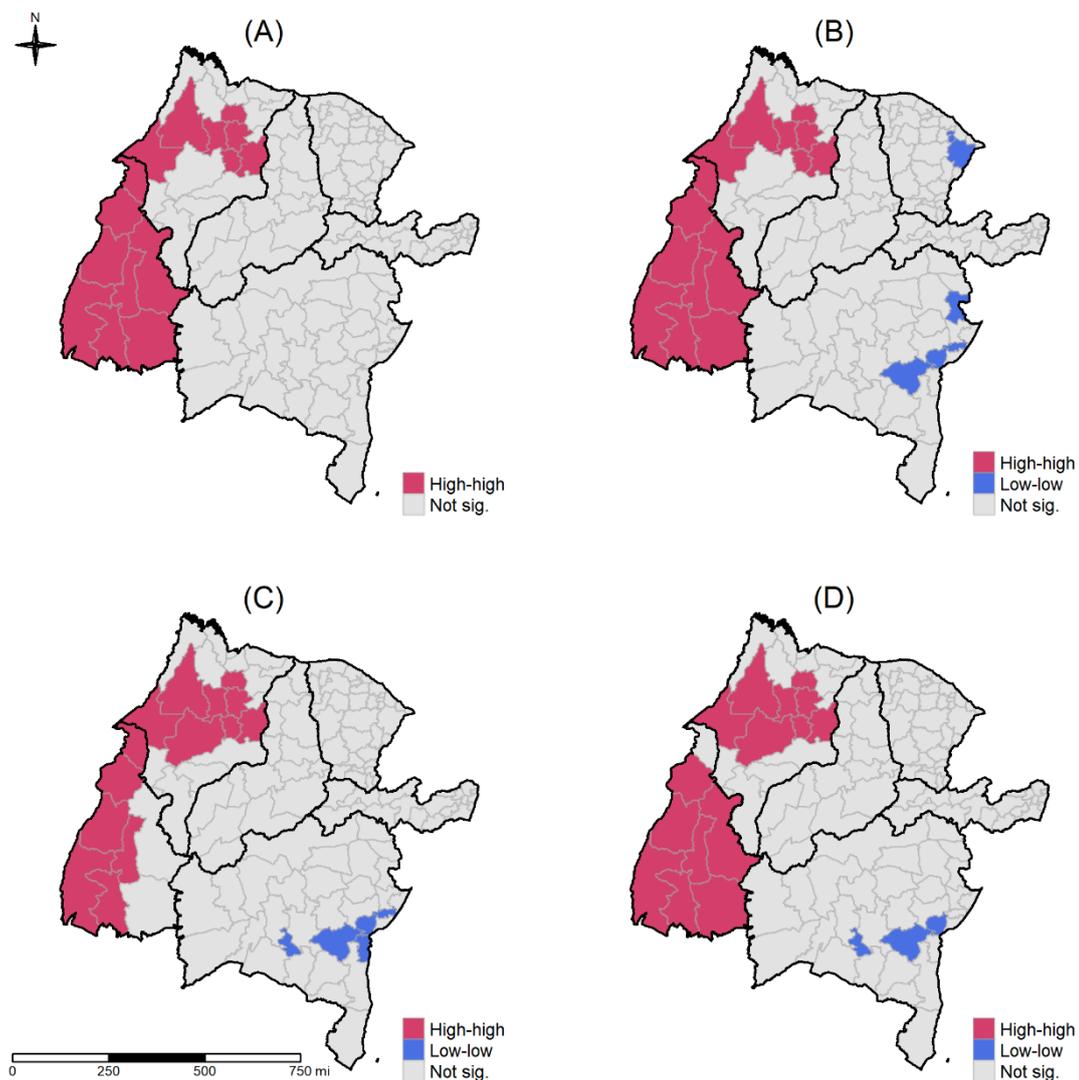


Figure 3 – LISA of leprosy's average global rate in microregions of six Brazilian states, 2006 to 2017.

(A) 2006-2008; (B) 2009-2011; (C) 2012-2014; (D) 2015-2017. Microregion is the area unit.

In 2010, leprosy's global detection rate ranged from 1.0 to 115.2 cases per 100,000 inhabitants (BA and TO, respectively). Detection rates distribution and social and economic variables for 2010 are found in Figure 4.

Hyperendemic rates occurred in 39 microregions while 60 microregions presented high and very high rates in all states. Only two microregions had low rates (BA and CE) (Figure 4A).

The percentage of people from other states, interstate migration (migration), ranged from 13.1 to 74.3 (BA and TO, respectively) for all microregions in 2010. Migration was more intense in microregions located in TO, west and mid-south of MA and BA, west of PE, and in all state capital's metro areas (Figure 4B).

Open sewages around households ranged from 0.4 to 72.6% (TO and PI). There are more microregions with open sewages in the states of PI, MA, and in some microregions in the states of BA, CE, and PE. All microregions in TO have low percentages (Figure 4C).

The density of people in bedrooms ranged from 1.7% to 14.8% (BA and MA, respectively), with higher figures in MA and TO (Figure 4D). In the central area, the highest figures for the No Bathroom variable were found, namely in a microregion in PI (37%), whereas the lowest figure, 12.6%, was for a microregion in PE (Figure 4E).

The figures for Home Medical Visit were very low across the board, peaking at 28.9%. The highest figures were seen in microregions belonging to the states of MA and PI. The state of BA showed very low figures in almost all microregions (Figure 4F).

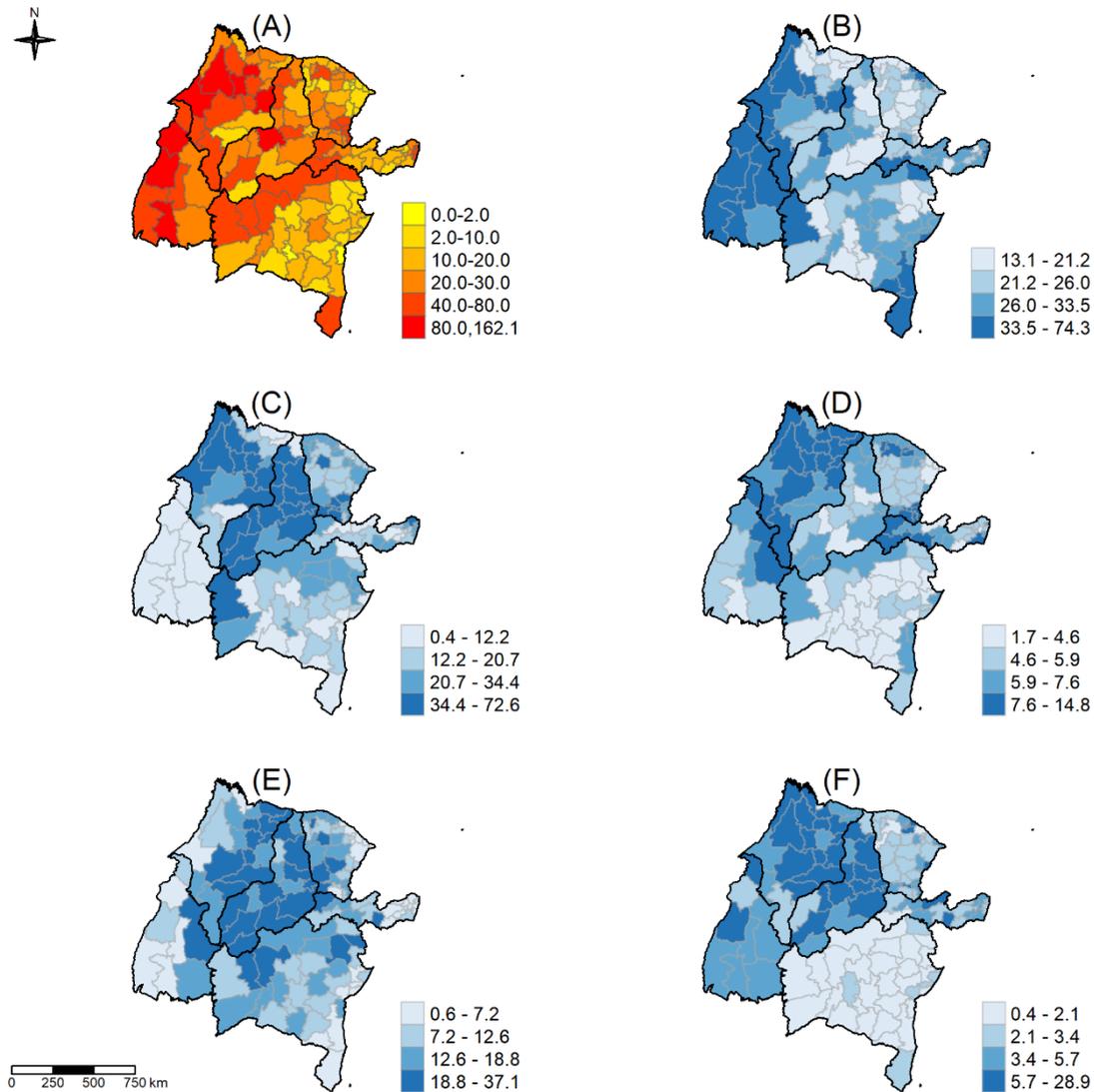


Figure 4 – Leprosy’s global detection rate and variables in microregions of six Brazilian states, 2010.

(A) Leprosy’s global detection rate in 2010 (cases per 100,000); (B) internal migration (%); (C) sewage (%); (D) density per bedroom(%); (E) no bathroom(%); (F) home medical visit(%). Note: Microregion is the area unit.

Figure 5, Table 1, and Figure S1 show the results of rate regression coefficients as a function of social and economic variables, in addition to internal (interstate) migration and home medical coverage. As for the internal migration variable, several microregions were seen with significant positive coefficients in all states, except TO (Figure 5B). The Open Sewage variable (Figure 5C) showed significant positive coefficients virtually in the same areas as seen for the Migration variable, with a reduction in areas in BA and one area in PE, albeit with the inclusion of one microregion in TO. One microregion in BA has shown a significant negative coefficient.

Bedroom density equal to or higher than 3 people presented a significant positive coefficient in a large area from MA center and north to CE center and north, and in another area from BA center and north to a microregion in the west of PE (Figure 5D). The No Bathroom variable (Figure 5E) was found to have a significant coefficient in 40 regions, especially in an area spreading from the center, southwest, north and northeast of BA to cover PE, PI, and a large portion of CE's east. The microregions had a negative coefficient near the border of MA, PI, and TO.

It was seen that the Home Medical Visit variable (Figure 5F) has not shown a significant positive coefficient in any microregion, however, 15 microregions have shown significant negative coefficient, mostly in BA center and Southwest and in isolated microregions in MA and CE.

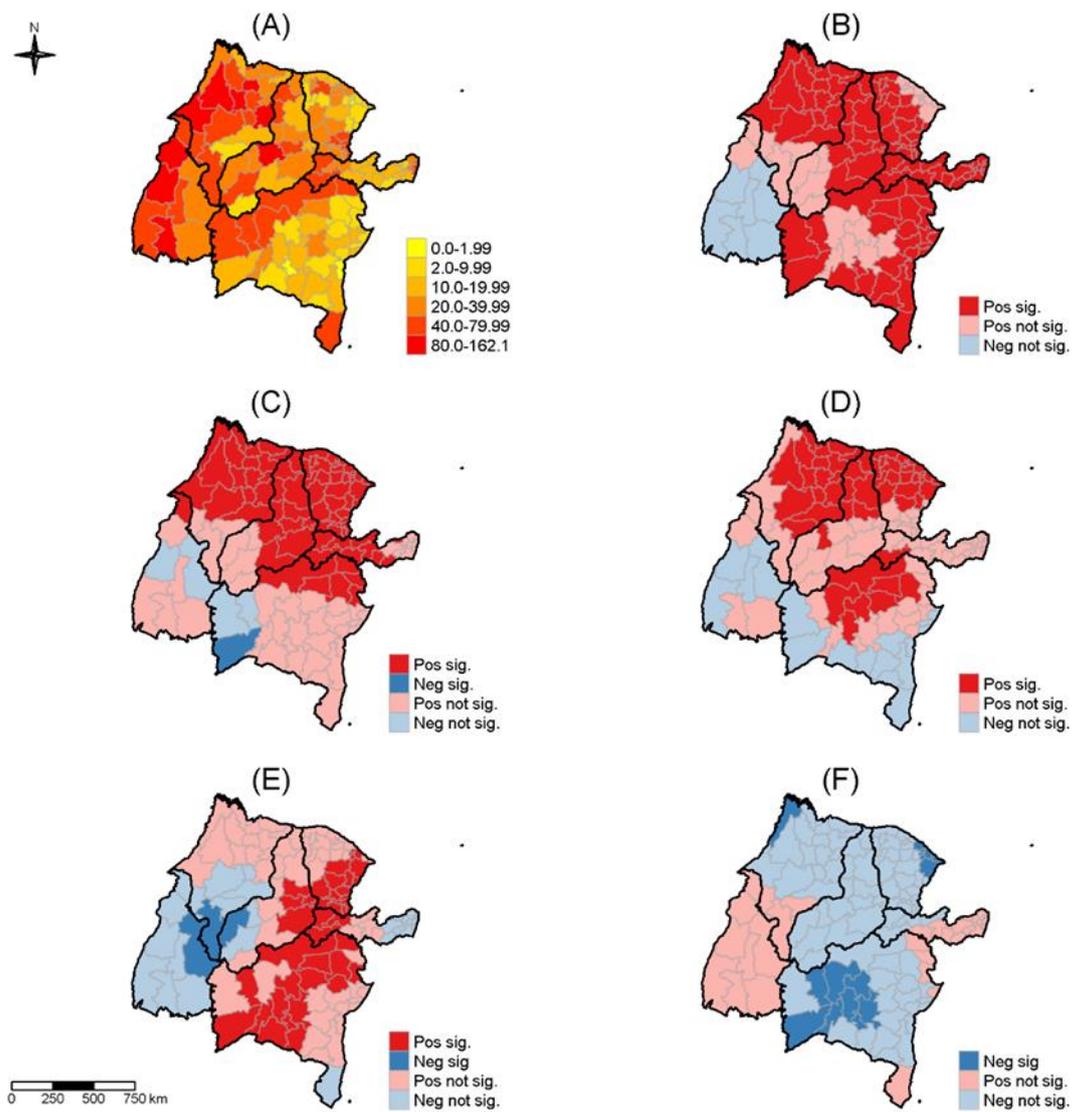


Figure 5 – Outcome from the Geographically Weighted Poisson Regression (GWPR) model of leprosy’s global detection rate and social inequality, internal migration, and medical coverage in six Brazilian states, 2010.

(A) Leprosy’s global detection rate; (B) Internal migration; (C) Sanitation; (D) Bedroom;(E) Bathroom; (F) Home Medical visit, in 127 microregions in the states of BA, CE, MA, PE, PI and TO, 2010. Note: Microregion is the area unit.

Table 1 – GWPR* model coefficients and relative risks for leprosy’s global detection rate and social inequality, internal migration, and medical coverage for microregions in six Brazilian states, 2010.

		INTERCEPT	MIGRATION	SEWAGE	BEDROOM	BATHROOM	VISITS	% DEVIANCE
Minimum	Beta	-12.443	-0.022	-0.018	-0.249	-0.104	-0.387	32.26
	exp(Beta)	-	(0.979)	(0.982)	(0.780)	(0.901)	(0.679)	
1st quartile	Beta	-11.134	0.025	0.011	0.027	0.002	-0.091	44.29
	exp(Beta)	-	(1.025)	(1.011)	(1.027)	(1.002)	(0.913)	
Median	Beta	-10.369	0.034	0.013	0.075	0.018	-0.019	54.22
	exp(Beta)	-	(1.035)	(1.013)	(1.077)	(1.018)	(0.981)	
Mean	Beta	-10.300	0.041	0.0139	0.067	0.016	-0.054	55.52
	exp(Beta)	-	(1.042)	(1.014)	(1.070)	(1.016)	(0.947)	
3rd quartile	Beta	-10.013	0.059	0.018	0.111	0.032	-0.005	65.98
	exp(Beta)	-	(1.060)	(1.018)	(1.117)	(1.032)	(0.995)	
Maximum	Beta	-58.780	0.113	0.037	0.257	0.163	0.147	89.27
	exp(Beta)	-	(1.120)	(1.038)	(1.294)	(1.177)	(1.158)	

* Geographically Weighted Poisson Regression. Exp(Beta) is the exponentiated coefficient in the regression model, that is the relative risk.

Explained Deviance ranged from 32.3% to 89.3% in microregions (PI and BA, respectively), averaging 55.5% (Table 1). The state of TO had 100% of its microregions with Deviance figures equal or above the median, followed by MA with 85.7%, PE 66.7%, BA 59.4%, PI 26.7%, and CE, with 9.1%. The highest figures were found in the north of MA, center, and east of TO, south of BA, and east of PE (Figure S1).

Discussion

This ecologic study evidenced the spatial distribution of leprosy global detection rates, with the persistence of hyperendemic areas for the disease across four 3-year periods in an area encompassing six endemic states in Brazil. Social inequalities, internal migration (interstate) and home medical visits have differing local effects on leprosy’s detection rates.

The study found different spatial patterns for these rates and they are similar to what occurs in other endemic regions of Brazil [34], [35] and countries like India [36] and Bangladesh [37].

Study areas that showed rates ranked as hyperendemic were also described by other researchers and comprise the areas located at the west of the region [38].

The high rates in leprosy’s spatial distribution throughout the study area in the period covered by this study mostly match those in clusters found by Penna et al. [7] and Rodriguez et al [39], but differ greatly from those found by Alencar et al [38]. Clusters with low detection

rates were identified in the west of BA for all 3-year periods and in the northeast of CE in 1 of the 3-year periods. The same low-detection areas were described by Souza et al [40] and Montenegro et al [41].

The GWPR model used to estimate the spatial effects upon leprosy detection rates found that factors related to interstate migration and low social and economic conditions, such as high density per bedroom, improper sanitation, absence or restricted bathroom, and the percentage of home medical visits were related to the local variation of rates. Several authors describe such variables as determinators or related to the occurrence of leprosy transmission [42], [43], [44], [45], [46], but did not use the same variables in a single model and other studies testing the effects of these variables using the GWPR model were not found, as most studies are descriptive or the authors used linear regression models. Despite most studies relating low social and economic conditions and restricted access to healthcare with the endemics permanence, other studies suggest that internal migration might be a possible factor involved in continuous leprosy transmission [47] [48].

MIternal migration had a significative positive effect upon leprosy detection rates in most of the study area, except in TO and in the south of PI and MA, the center of BA e northeast of CE. There are several descriptions in the literature associating internal migration with an important factor in leprosy persistence and dissemination. The lack of access to healthcare has been a hurdle to control leprosy [19], which may facilitate disease circulation through endemic and non-endemic areas [49]. This finding may be explained by the assumption that how the states were settled and populated has a marked influence upon migration flow between them, probably driven by work opportunities [50]. Equally, internal migration was suggested by Montenegro et al [41] and Kerr-Pontes et al [51] as the explanation to hyperendemic areas in CE, due to the proximity to railroads connecting several cities and states in the northeast.

Low percentages of sanitation have to increase leprosy global detection rates in the north of the study area, including the whole of CE, west and center of PE, but paradoxically a microregion in the south of BA had a decreasing effect on the detection rate. Gracie et al [52] have found that leprosy detection rates in individuals less than 15 years old in a state in the southeast of Brazil have increased due to the reduction of households without bathrooms and sanitation, but found low figures for the coefficient, indicating thus a weak correlation.

As for room density, rates went up with the increase of density in 43.3% of microregions. Density per room, namely bedroom, is described by several authors as a risk factor for the transmission of leprosy [45], [53], [54].

LA low percentage of a bathroom has increased detection rates in 40 microregions

located in the east of the region, including states of BA, CE, PE, and PI. An atypical situation was found in two microregions in the south of MA and in one in the west of TO, where rates were lowered in areas with low availability of bathrooms. Castro et al [55] found a reverse correlation between leprosy detection rate and the presence of bathrooms in households.

The increase of medical visits to households reduced the detection rates in 15 microregions located in BA, CE, and MA. The assumption is that other factors may exist in these areas to explain this effect, as literature points to the importance of active search to diagnose new cases, especially contacts in areas with a high risk of disease transmission [56]. Lastória and Abreu [57] indicate that only 12 percent of patients had a history of contacting the disease through family, thus stressing the importance of active search on control; the endemics tend to decrease when the Family Health Strategy increases coverage [58].

The model has shown good adjustment, however in microregions located in the southwest of BA, northeast of CE, center of MA, northwest of PE, and especially in center-south of PI, deviance explanation presented low percentages (S1 Fig), suggesting that unknown factors may have had impacted rates in these areas, such as local political factors, but probably the consolidation of the Family Health Strategy, associated with government programs of poverty reduction, such as the Bolsa Família, had positive impacts in the epidemiological indicators of leprosy [59].

The set of operational, migratory, social, and economic variables that were used in the analysis was able to provide a good explanation for the local leprosy global detection rate. However, we can see the geographical variation of such associations within the areas studied, with the rates of some areas being related to different factors. This outcome points to the importance of using different factors to monitor rates, which indicates that the relationship of inequalities is more complex than the use of a single social vulnerability factor.

This study's main limitation is that not all variables are available for all 3-year periods, as most of them are available only in the Census, which in Brazil is carried out only every 10 years. However, this study analyzed an area encompassing 41.5% of all cases in Brazil from 2006 to 2017, representing almost half of territorial units with very high or hyperendemic rates.

Additionally, no studies about leprosy using the GWPR model in Brazil were found in the databases used. A study in Indonesia analyzed the effects of six social and demographic variables: percentages of households with treated water, of families with healthy toilets, of households with bathrooms, of healthy households, of poor families, and demographic density on the number of leprosy cases (count) in Sulawesi, but the goal was to test models and stressed that GWPR was best suited to explain the heterogeneity found in the study's region [60]. Other

studies related to non-infectious diseases that have used the GWPR model were carried in Brazil, in a city in the Southeast region, where Alves et al [61] analyzed spatial patterns in associations between social and economic variables and demographics with the AIDS incidence, and the others were carried out by researchers from different countries [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68].

Another limitation is the method of the regression model. Spatial regression models should be more used in this context as differently from conventional Poisson regression models, it allows for an examination of the variety of associations in different geographic areas [61]. Although spatial modelling, such as the Bayesian conditional autoregressive model (CAR) [69] or even GWR is little used yet, they can be useful to model spatial effects. The advantages of our approach by GWR are the ease of the method and the possibility of interpretation of local effects, different from the other spatial models that are interested in global effects of the spatial process, as CAR model [70], [71].

Some results pointed out that there are neighbor' microregions with similar effects of the inequities, in and out of municipalities in the detection rates, leading to a lack of model fit in some areas due to heterogeneity. Although future studies can explore other area units (such as municipalities or barrios), it also brings up a hypothesis of mobility between areas in searching for diagnostic.

his study suggests that future studies can seek the effects of other factors, as well as, they can explore the role of mobility in searching for diagnostic to increase the accuracy of leprosy rate distribution models in this region.

Conclusion

The findings of this study point to a heterogeneous geographic distribution of leprosy in the six endemic states in Brazil, with hyperendemic levels in vast areas of these states. Large clusters were found west of the region, suggesting higher risk areas of persistence for the endemics. Across the period studied, the reduction of rates was low, and hyperendemic areas or areas with very high rates persist. Geographically-Weighted Poisson Regression model allowed for a visualization of local effects caused by social inequality, including access to healthcare and interstate migration, to leprosy global detection rate. This study also points to the importance of using different factors to monitor local rates, which indicates a more complex relationship of inequality factors than the use of a single social vulnerability factor. We could find the challenge to face leprosy in the region, not only by intensifying infrastructure efforts to reduce unhealthy environments but also by monitoring areas undergoing strong interstate

migration flows and expanding access to healthcare.

Acknowledgments

We would like to thank doctors Armando de Oliveira Schubach and Wagner de Souza Tassinari for their valuable inputs for the development of the topic covered by this paper.

References

1. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *The Lancet*. abril de 2004;363(9416):1209–19.
2. Lockwood DNJ, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ*. março de 2005;83(3):230–5.
3. OMS. Organização Mundial de Saúde. Global Health Observatory data repository [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2019]. Disponível em: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEPR2?lang=en>
4. UNDP. United Nations Development Programme. Human Development Report [Internet]. 2019 [citado 5 de abril de 2019]. Disponível em: <http://hdr.undp.org/en/composite/HDI>
5. GBD. Global Burden of Disease [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation; 2019 [citado 18 de abril de 2019]. Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
6. Grantz KH, Chabaari W, Samuel RK, Gershon B, Blum L, Worden L, et al. Spatial distribution of leprosy in India: an ecological study. *Infect Dis Poverty*. 27 de março de 2018;7(1):20–20.
7. Penna MLF, Wand-del-Rey de Oliveira ML, Penna G. Spatial Distribution of Leprosy in the Amazon Region of Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. abril de 2009;15(4):650–2.
8. Freitas LRS de, Duarte EC, Garcia LP. Análise da situação epidemiológica da hanseníase em uma área endêmica no Brasil: distribuição espacial dos períodos 2001 - 2003 e 2010 - 2012. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. dezembro de 2017;20(4):702–13.
9. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Caracterização da situação epidemiológica e diferenças por sexo, 2012-2016 [Internet]. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hansenise-publicacao.pdf>. 2018 [citado 20 de abril de 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hansenise-publicacao.pdf>
10. Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer D de OQ. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. agosto de 2017;50(4):439–49.

11. Nakaya T, Fotheringham AS, Brunsdon C, Charlton M. Geographically weighted Poisson regression for disease association mapping. *Statist Med.* 15 de setembro de 2005;24(17):2695–717.
12. Feuillet T, Charreire H, Menai M, Salze P, Simon C, Dugas J, et al. Spatial heterogeneity of the relationships between environmental characteristics and active commuting: towards a locally varying social ecological model. *Int J Health Geogr.* dezembro de 2015;14(1):12.
13. Auchincloss AH, Gebreab SY, Mair C, Diez Roux AV. A Review of Spatial Methods in Epidemiology, 2000–2010. *Annu Rev Public Health.* 21 de abril de 2012;33(1):107–22.
14. Leano HA de M, Araújo KM da FA, Bueno I de C, Niitsuma ENA, Lana FCF. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev Bras Enferm.* outubro de 2019;72(5):1405–15.
15. Bones Rocha K, Conz J, Barcinski M, Paiva D, Pizzinato A. HOME VISIT IN THE HEALTH FIELD: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW. *Psic, Saúde & Doenças.* 14 de março de 2017;18(1):170–85.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância a Saúde. Taxa de detecção geral da hanseníase por 100.000 habitantes. Estados e regiões, 1990-2017 [Internet]. 2018 [citado 15 de abril de 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/13/Taxa-de-deteccao-geral-de-hanseniasi-1990a2017.pdf>
17. Brasil. Atlas Brasil 2013. PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; FJP - Fundação João Pinheiro [Internet]. 2019 [citado 29 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking>
18. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice de Gini da distribuição do rendimento nominal mensal das pessoas de 10 anos ou mais de idade, com rendimento, por situação do domicílio e sexo [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/1722>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/Descricao/1722>
19. Simionato de Assis I, Arcoverde MAM, Ramos ACV, Alves LS, Berra TZ, Arroyo LH, et al. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. Franco-Paredes C, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 6 de abril de 2018;12(4):e0006407.
20. Duarte-Cunha M, Almeida AS de, Cunha GM da, Souza-Santos R. Geographic weighted regression: applicability to epidemiological studies of leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop.* fevereiro de 2016;49(1):74–82.
21. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Divisão Territorial Brasileira - DTB. 2019 [Internet]. 2020 [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/23701-divisao-territorial-brasileira.html?=&t=downloads>

22. Brasil. Censo Demográfico 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1378>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1378>
23. Brasil. Contagem da população 2007. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/793>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/793>
24. Brasil. População residente estimada. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579>
25. Brasil. Organização do território. Malhas territoriais. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html?edicao=27415&t=acesso-ao-produto>. 2016 [citado 10 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html?edicao=27415&t=acesso-ao-produto>
26. Brasil. Ministério da Saúde. SVS. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional [recurso eletrônico] [Internet]. 2016 [citado 15 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/hansenise>
27. Brasil. Censo Demográfico 2010. Amostra resultados gerais. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/amostra-resultados-gerais>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/229>
28. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Primária (SISAB). [Internet]. <https://sisab.saude.gov.br/paginas/ acessoRestrito/relatorio/federal/saude/RelSauProducao.xhtml>. 2021 [citado 3 de março de 2021]. Disponível em: <https://sisab.saude.gov.br/paginas/ acessoRestrito/relatorio/federal/saude/RelSauProducao.xhtml>
29. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. [Internet]. Springer-Verlag New York; 2016. Disponível em: <https://ggplot2.tidyverse.org>
30. Kalogirou S. lctools: Local Correlation, Spatial Inequalities, Geographically Weighted Regression and Other Tools. R package version 0.2-7 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=lctools>
31. Bivand RS, Wong DWS. spdep. Comparing implementations of global and local indicators of spatial association TEST, 27(3), 716-748. [Internet]. 2018. Disponível em: URL <https://doi.org/10.1007/s11749-018-0599-x>
32. Tennekes M. “tmap: Thematic Maps in R.” *Journal of Statistical Software*, *84*(6), 1-39. doi: 10.18637/jss.v084.i06 [Internet]. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18637/jss.v084.i06>.

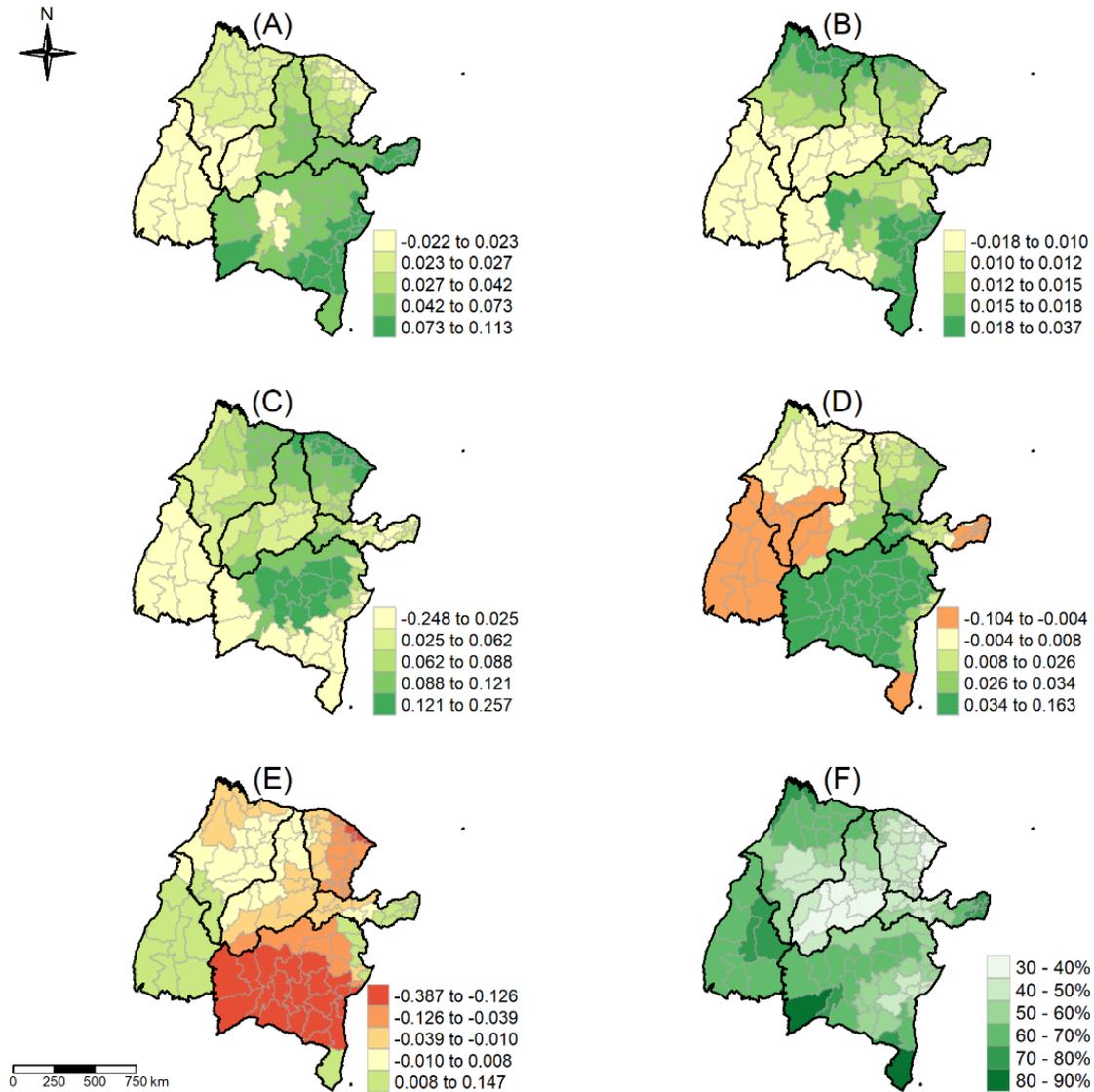
33. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
34. Barreto JG, Bisanzio D, Guimarães L de S, Spencer JS, Vazquez-Prokopec GM, Kitron U, et al. Spatial Analysis Spotlighting Early Childhood Leprosy Transmission in a Hyperendemic Municipality of the Brazilian Amazon Region. *Remais JV, organizador. PLoS Negl Trop Dis.* 6 de fevereiro de 2014;8(2):e2665.
35. Sampaio PB, Bertolde AI, Maciel ELN, Zandonade E. Correlation between the spatial distribution of leprosy and socioeconomic indicators in the city of Vitória, State of ES, Brazil. *Lepr Rev.* dezembro de 2013;84(4):256–65.
36. Brook CE, Beauclair R, Ngwenya O, Worden L, Ndeffo-Mbah M, Lietman TM, et al. Spatial heterogeneity in projected leprosy trends in India. *Parasit Vectors.* 22 de outubro de 2015;8:542.
37. Fischer E, Pahan D, Chowdhury S, Richardus J. The spatial distribution of leprosy cases during 15 years of a leprosy control program in Bangladesh: An observational study. *BMC Infect Dis.* dezembro de 2008;8(1):126.
38. Alencar CH, Ramos AN, dos Santos ES, Richter J, Heukelbach J. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches: High-risk leprosy clusters in an endemic area in Brazil. *Tropical Medicine & International Health.* abril de 2012;17(4):518–25.
39. Rodrigues RN, Leano HA de M, Bueno I de C, Araújo KM da FA, Lana FCF. High-risk areas of leprosy in Brazil between 2001-2015. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(3):e20180583.
40. Souza CDF de, Luna CF, Magalhães M de AFM. Transmissão da hanseníase na Bahia, 2001-2015: modelagem a partir de regressão por pontos de inflexão e estatística de varredura espacial*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. abril de 2019 [citado 16 de fevereiro de 2020];28(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000100313&lng=pt&nrm=iso.
41. Montenegro ACD, Werneck GL, Kerr-Pontes LRS, Barreto ML, Feldmeier H. Spatial analysis of the distribution of leprosy in the State of Ceará, Northeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* novembro de 2004;99(7):683–6.
42. Araújo SF, Nobre ML, Dias GH, da Trindade-Neto PB, Barbosa JD, De Sousa Dias MC, et al. 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.* 1º de fevereiro de 2010;82(2):306–14.
43. Monteiro LD, Mota RMS, Martins-Melo FR, Alencar CH, Heukelbach J. Social determinants of leprosy in a hyperendemic State in North Brazil. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 20 de julho de 2017 [citado 1º de abril de 2020];51(0). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100260&lng=en&tlng=en

44. Pereira TM, Silva LMS da, Dias MS de A, Monteiro LD, Silva MRF da, Alencar OM de. Temporal trend of leprosy in a region of high endemicity in the Brazilian Northeast. *Rev Bras Enferm.* outubro de 2019;72(5):1356–62.
45. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY, et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. *The Lancet Global Health.* setembro de 2019;7(9):e1226–36.
46. Souza EA de, Heukelbach J, Oliveira MLW-D-R, Ferreira AF, Sena Neto SA de, Raposo MT, et al. Baixo desempenho de indicadores operacionais de controle da hanseníase no estado da Bahia: padrões espaçotemporais, 2001-2014. *Rev bras epidemiol.* 2020;23:e200019.
47. Magalhães M da CC, Rojas LI. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde Pública.* 2007;16:75–84.
48. Murto C, Ariza L, Alencar CH, Chichava OA, Oliveira AR, Kaplan C, et al. Migration among individuals with leprosy: a population-based study in Central Brazil. *Cadernos de Saúde Pública.* 2014;30:487–501.
49. Murto C, Chammartin F, Schwarz K, da Costa LMM, Kaplan C, Heukelbach J. Patterns of Migration and Risks Associated with Leprosy among Migrants in Maranhão, Brazil. *Phillips RO, organizador. PLoS Negl Trop Dis.* 5 de setembro de 2013;7(9):e2422.
50. Santos EO, Loiola E, Santos SO. Migrações internas e desenvolvimento regional no Meio Norte brasileiro. *Rev bras Desenv reg.* 30 de junho de 2017;5(1):069.
51. Kerr-Pontes LRS. Inequality and leprosy in Northeast Brazil: an ecological study. *International Journal of Epidemiology.* 1º de abril de 2004;33(2):262–9.
52. Gracie R, Peixoto JN de B, Soares FB dos R, Hacker M de AV-B. Análise da distribuição geográfica dos casos de hanseníase. Rio de Janeiro, 2001 a 2012. *Ciênc saúde coletiva.* maio de 2017;22(5):1695–704.
53. Teixeira CSS, Pescarini JM, Alves FJO, Nery JS, Sanchez MN, Teles C, et al. Incidence of and Factors Associated With Leprosy Among Household Contacts of Patients With Leprosy in Brazil. *JAMA Dermatol [Internet].* 15 de abril de 2020 [citado 1º de maio de 2020]; Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2764604>
54. Souza CDF de, Magalhães MAFM, Luna CF. Hanseníase e carência social: definição de áreas prioritárias em estado endêmico do Nordeste brasileiro. *Rev bras epidemiol.* 2020;23:e200007.
55. Castro SS de, Santos JPP, Abreu GB, Oliveira VR, Fernandes LFRM. Leprosy incidence, characterization of cases and correlation with household and cases variables of the Brazilian states in 2010. *An Bras Dermatol.* fevereiro de 2016;91(1):28–33.
56. Marciano LHSC, Belone A de FF, Rosa PS, Coelho NMB, Ghidella CC, Nardi SMT, et al. Epidemiological and geographical characterization of leprosy in a Brazilian hyperendemic municipality. *Cad Saúde Pública [Internet].* 20 de agosto de 2018 [citado 29 de

- janeiro de 2022];34(8). Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000805004&lng=en&tlng=en
57. Lastória JC, Abreu MAMM de. SBD-RESP na busca ativa de casos de hanseníase. *An Bras Dermatol.* junho de 2011;86(3):613–8.
58. Da Fonseca Azevedo Araújo KM, Lana FCF. RELACIÓN DE LA LEPROA CON LA COBERTURA DE LA ESTRATEGIA DE SALUD FAMILIAR Y CONDICIONES SOCIOECONÓMICAS. *Cienc enferm* [Internet]. janeiro de 2020 [citado 29 de janeiro de 2022];26. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532020000100201&lng=es&nrm=iso&tlng=es
59. Nery JS, Pereira SM, Rasella D, Penna MLF, Aquino R, Rodrigues LC, et al. Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. Phillips RO, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 20 de novembro de 2014;8(11):e3357.
60. Fadmi FR. Prediksi Jumlah Kasus Baru Kusta dengan Metode Geographically Weighted Poisson Regression (GWPR). *J Biom Dan Kependud.* 4^o ed 2015;14–24.
61. Alves ATJ, Nobre FF, Waller LA. Exploring spatial patterns in the associations between local AIDS incidence and socioeconomic and demographic variables in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology.* maio de 2016;17:85–93.
62. Bui LV, Mor Z, Chemtob D, Ha ST, Levine H. Use of Geographically Weighted Poisson Regression to examine the effect of distance on Tuberculosis incidence: A case study in Nam Dinh, Vietnam. Morrissey K, organizador. *PLoS ONE.* 12 de novembro de 2018;13(11):e0207068.
63. Wei W, Yuan-Yuan J, Ci Y, Ahan A, Ming-Qin C. Local spatial variations analysis of smear-positive tuberculosis in Xinjiang using Geographically Weighted Regression model. *BMC Public Health.* dezembro de 2016;16(1):1058.
64. Zhou S, Zhou S, Liu L, Zhang M, Kang M, Xiao J, et al. Examining the Effect of the Environment and Commuting Flow from/to Epidemic Areas on the Spread of Dengue Fever. *IJERPH.* 10 de dezembro de 2019;16(24):5013.
65. Manyangadze T, Chimbari MJ, Macherera M, Mukaratirwa S. Micro-spatial distribution of malaria cases and control strategies at ward level in Gwanda district, Matabeleland South, Zimbabwe. *Malar J.* dezembro de 2017;16(1):476.
66. Ehlkes L, Krefis AC, Kreuels B, Krumkamp R, Adjei O, Ayim-Akonor M, et al. Geographically weighted regression of land cover determinants of Plasmodium falciparum transmission in the Ashanti Region of Ghana. *Int J Health Geogr.* dezembro de 2014;13(1):35.
67. Kaul B, Heil J, Hoebe CJPA, Schweikart J, Krafft T, Dukers-Muijers NHTM. Is the current pertussis incidence only the results of testing? A spatial and space-time analysis of pertussis surveillance data using cluster detection methods and geographically weighted regression modelling. Hozbor DF, organizador. *PLoS ONE.* 9 de março de 2017;12(3):e0172383.

68. Ford MM, Desai PS, Maduro G, Laraque F. Neighborhood Inequalities in Hepatitis C Mortality: Spatial and Temporal Patterns and Associated Factors. *J Urban Health*. outubro de 2017;94(5):746–55.
69. Duarte-Cunha M, Marcelo da Cunha G, Souza-Santos R. Geographical heterogeneity in the analysis of factors associated with leprosy in an endemic area of Brazil: are we eliminating the disease? *BMC Infect Dis*. dezembro de 2015;15(1):196.
70. Wangara F, Kipruto H, Ngesa O, Kayima J, Masini E, Sitienei J, et al. The spatial epidemiology of leprosy in Kenya: A retrospective study. Avanzi C, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 22 de abril de 2019;13(4):e0007329.
71. Amsalu E, Liu M, Li Q, Wang X, Tao L, Liu X, et al. Spatial-temporal analysis of tuberculosis in the geriatric population of China: An analysis based on the Bayesian conditional autoregressive model. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. julho de 2019;83:328–37.

Supporting information



S1 Fig – Spatial Distribution of leprosy detection rate regression coefficients in states of Brazil's North and Northeast.

(A) interstate migration; (B) sanitation; (C) density per bedroom; (D) no bathroom; (E) home medical visit; and (F) % deviance. Note: Microregion is the area unit.

5.4 ARTIGO 3

Mobility patterns in searching for diagnosis of leprosy among six Brazilian states, 2006 to 2017.

Luimar de Jesus Santos

Cosme Marcelo Passos Furtado da Silva

Lucas Vinicius Gomes de Freitas

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

ABSTRACT

Introduction: Travels aiming to achieve a diagnosis of leprosy take place in several areas of Brazil, despite legislation mandating that the disease shall be diagnosed and treated in primary health care units. Such mobility healthcare pattern seems to occur temporarily and flows from smaller cities to more developed urban centers, namely state capitals.

Objective: To investigate mobility patterns from the city of residence to the city where new leprosy cases were reported from 2006 to 2017.

Method: Ecological study based on secondary data on new leprosy cases notified between 2006 and 2017 in cities other than the city of residence (migrants) in six states in the North and Northeast of Brazil. Data were analyzed by counts, percentages, and mobility rates. A boxplot was used to describe the distance traveled by patients. A flow map was elaborated to identify the travel distance between the city of residence and the city of the report, the one where the leprosy diagnostic occurs. Additionally, a circular flow chart was built with sources in the states and destinations in the 12 cities that received more than 100 patients. The Local Indicators of Spatial Association (LISA) was applied using the neighborhood by connectivity matrix, to check the existence of spatial clusters regarding the distances.

Outcomes: A total of 168,136 new cases were reported in the period, from which 10,223 (6.1%) were reported in a city other than the patient's city of residence. Out of the total of traveling patients, 6,637 (64.9%) received care in state capitals. Most of the travels occurred within states, but outliers of large distances traveled from cities of residence to cities of the report were found in all states. Large travel patterns were found towards 12 cities that together reported 8,411 cases (82.3%), mostly state capitals. By applying LISA, positive associations (high-high) were found, i.e., neighboring cities with high mobility rates, in all states.

Findings: Mobility healthcare in searching for leprosy diagnosis were observed mainly in state capitals in all states, which can indicate a stigma or a gap in healthcare in the cities of the residence or potential issues in leprosy's control action decentralization process in Basic Care.

Keywords: Leprosy; Human migration; Health Surveillance; Health Service Accessibility.

1. INTRODUCTION

Leprosy is an infectious disease that can be treated by primary care; however, it is possible to observe that an endemic persists in some areas. In 2019, a total of 204,245 new cases of leprosy were reported globally, where India took the lead with 56% and Brazil came second with 13.6% of all cases (1).

One can see the persistence of some hyper-endemic states in Brazil (2). Indicators that evidence late diagnosis remained high in 2017: 39.5% of new leprosy cases were diagnosed by spontaneous demand; 63.9% of these were caused by clinical multibacillary forms and 53% had incapacity degree 2 (3).

The persistence of an endemic of a treatable disease is underlined by several factors, namely populations exposed to high social vulnerability and the organization of healthcare that fails to diagnose the disease earlier (4).

The area delimited for this study encompasses six endemic states in the North and Northeast of Brazil (Bahia, Ceara, Maranhao, Pernambuco, Piaui, and Tocantins), all located in regions of high social vulnerability, which helps leprosy contagion and dissemination (5). The area covers 47.2% of cities in extreme poverty, and the total of cities in extreme poverty in each state ranges from 16.6% to 80.4% (6).

From the 1980s onwards, the first attempts to decentralize actions to control leprosy took place in Brazil, which were under the responsibility of two federal agencies. Both systems were unified and their care units were handed over to municipalities, according to the Public Health System (Sistema Único de Saúde, SUS) principles (7). Leprosy control actions under the responsibility of municipalities through primary care were effectively described in the 2001 Care Operational Assistance Directive (8).

According to the NOAS 01/2001 (3), leprosy diagnosis and treatment shall be conducted as a priority in the closest Primary Care Unit to the place of residence. Next, all cases shall be reported and followed through by health vigilance actions. More complex public services are used for those cases where the diagnosis is difficult and severe cross-occurrences take place (9).

As part of the endemic control efforts, the number of healthcare units treating leprosy increased to 8,035 in 2017 from 3,895 in 2001 – or 106.3%. As a consequence, the global leprosy detection rate fell 51.5% in the same period, to 12.9 cases from 26.6 per 100,000 inhabitants (10).

Despite the increase in health units, a qualitative study suggested that leprosy patients still may travel long distances to find a diagnosis in the country, many times far from their city

of residence, which may cause late diagnosis (11). Only one study was found assessing travels from the city of residence to the city of the report, where happens the leprosy diagnosis, from secondary data obtained from a large study area, but for a period almost one decade earlier than the present study. Alencar et al. (12) indicate that the number of travels for the first disease diagnosis was reduced towards capitals and influential cities after the increase in healthcare units and the availability of care near the place of residence.

Considering the persistence of high detection rates in Brazil, we aimed to investigate patterns in distances travel from the city of residence to leprosy diagnosis sites in an endemic region within Brazil, from 2006 to 2017.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study area

This study covered an area with 1,365 cities from six Brazilian states, all located in the North and the Northeast of Brazil (Fig.1), encompassing 1,670,664.784 square kilometers corresponding to 19.6% of the territory and 22.2% of the population of Brazil (13). Most cities (75.7%) are considered small, having a population not above 25,000 inhabitants (14).

The population assisted by Family Healthcare Strategy (FHS), a public health primary care in which health professionals' team provides primary care in the domicile, in the area of study in 2017 was: 72.4% in the state of Bahia; 77.2% in Pernambuco; 82.4% in Ceara; 84.2% in Maranhao; 95.1% in Tocantins; and 99.4% in Piau (15)

Out of the 1.582 cities in extreme poverty in Brazil, as of Census 2010, 644 (40.7%) were in the six states covered by this study (6). As for Human Development Index (HDI) for cities, 785 municipalities in the six-state area (57.5%) were in low or very low categories, and only 32 (2.3%) were classified as high (16).

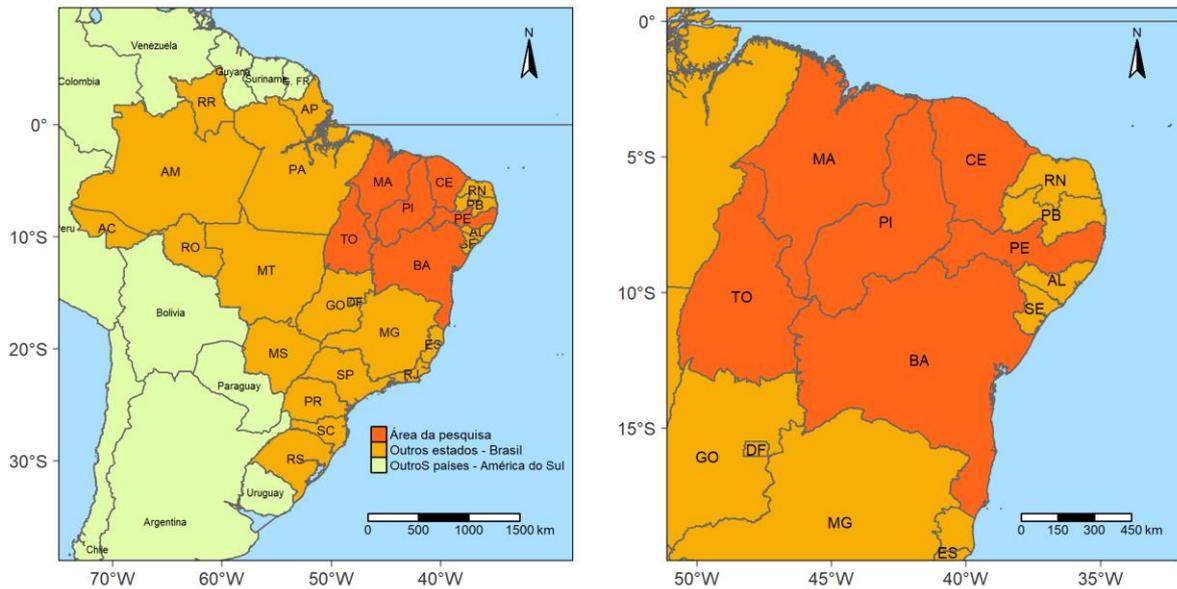


Fig 1 – Map of the studied area.

States of Brazil: Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco and Bahia.

2.2 Study design and data collection

This is an ecological study of data related to new leprosy cases by cities in six Brazilian states between 2006 to 2017.

Counts for new leprosy cases were obtained from the Brazilian official notification system, SINAN (3). Official data recorded is public (without personal information or address). Data related to diagnosis error and patients with less than 1 month of age (hours and days) were excluded. The distances traveled were calculated considering the cities of residence (residence) and notification, the one where happened the leprosy diagnostic.

Data related to populations were obtained from the 2010 Census (17), the 2017 Population Count (18), and inter-census projections (19) carried out by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).

State capitals are as follows: Salvador, Fortaleza, Sao Luis, Recife, Teresina and Palmas, for the states of Bahia, Ceara, Maranhao, Pernambuco, Piaui, and Tocantins, respectively.

All patients diagnosed with leprosy out of their city of residence, whether in another city or state, were named as “migrants”.

Shapefile was provided by IBGE (20). The system used was Latitude and Longitude Geographic Projection and the reference geodesic system used was GWS84.

2.3 Statistical analysis

Exploratory analysis was performed by counts and percentages of the report of new cases from migrants from the city of residence to the city of notification. The distance between cities was measured in kilometers. The boxplot was used to analyze the mobility, based on the distance traveled by migrants from their city of residence (residence) to the city of the report (where happens the leprosy diagnostic and notification).

An map was created to show cities as the greatest attraction for health in primary and medium-complexity care, measured through an attraction index (21).

We draw a migration flow map of the counts of new leprosy cases based on the travels between the city of residence and the city of the report. Travel goes from the city of residence to the city of the report, which allows identifying the distance traveled in a straight line in search of health care, places that concentrate visits from other cities and areas with difficulties to diagnose leprosy. The thin solid line represents the division by cities and the thick line by the states.

To visualize areas of residence and destination, the volume of displacement and the direction of travel, migration flow maps, and a circular migration flow plot were used to represent the volume of travel by flow width. For the circular migration flow plot (or chord diagram plot), 12 cities that presented a number equal to or above 100 people as migrants were used. The residence and destination of migrants were represented by circle segments. Lines are otherwise curved to improve visualization. The direction of the flow is color-coded in the residence (states).

The circular migration flow plot shows residence flows. Rows/chords start from the outer circle with no gaps and have the same color as residence and destination – in which case there is a gap between the chord and the bar. The row/chord thickness represents the counts of migrants in the inner circle's bar scale, both for residence and destination. Outer rings are stacked bar graphs representing the relative (percentage) contribution of a cell to the totals of rows and columns (22).

The mobility rates were calculated by using the number of migrants per city or state, divided by the total amount of cases for the analysis unit then multiplied by 100.

The detection of clusters of cities concerning travels was achieved by using Local Indicators of Spatial Association (LISA), considering the queen matrix which defines neighbors as spatial units sharing a common edge or a common vertex. When close to -1, it indicates negative autocorrelation, i.e., the local mobility rate was inversely related to neighbors (high-low or low-high); when it is close to +1, it indicates positive autocorrelation, i.e., the local travel

rate related in the same direction than neighbors (high-high or low-low). P-values<0.05 indicated significant testing.

The following software was used: *circos* (22) and the R statistical version 3.6.3 (23) with packages *spdep* (24), *rgdal* (25), *tibble* (26), *RANN* (27), and *tmap* (28).

2.4 Ethical aspects

This project was approved by the Ethics Committee of the Sergio Arouca Public Health National School (Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, ENSP/FIOCRUZ) under the authorization number (CAAE) 18740819.3.0000.5240. The Committee waived the Free and Informed Consent Form as this is a collection of secondary data by public access, available on the website <https://falabr.cgu.gov.br/>.

3. OUTCOMES

A total of 168,136 new leprosy cases were analyzed in the period, and at least one case was reported from 98.8% of the 1,365 cities in the region.

All 10,223 (61%, N=168,136) cases reported from cities other than the city of residence (migrants) received care by care units of 345 cities, which is equal to 25.3% of the cities in the region. As for the six capitals, 6,637 new leprosy cases were reported on migrants, which represented 64.9% of the 10,223 cases reported from cities other than the city of residence.

The rate of travels per state was, in descending order: Piauí, with 8.8%, Ceará with 8.6%, Bahia with 6.6%, Pernambuco with 5%, Tocantins with 4.7%, and Maranhão with 4.6%, considering the number of new cases diagnosed per state, respectively N=15,953; N=25,698; N=32,281; N=32,281; N=13,920; and N=47,309.

The state with largest percentage of cities with cases reported in cities other than the city of residence was Maranhão with 49.3% (n=107 cities receiving migrants, N=217 cities), followed by Tocantins with 37.4% (n=52, N=139), Pernambuco with 25% (n=46, N=184), Bahia with 18% (n=75, N=417), Ceará with 16.3% (n=30, N=184), and Piauí with 15.6% (n=35, N=224).

Table 1 shows 12 cities that reported cases equal to or larger than 100 new leprosy cases from other cities. It was noted that the five cities that most received migrants were state capitals, which together reported 6,574 cases (64.3%, n=10,223).

Table 1 – Cities that have reported more than 100 new leprosy cases in people from other municipalities(**) in six endemic states from Brazil’s North and Northeast regions, 2006-2017.

City of report (State)	Number of migrants ** (n=10,223)	%*
Fortaleza (Ceara)***	2096	20.5
São Luís (Maranhao)***	1568	15.3
Salvador (Bahia)***	1468	14.4
Recife (Pernambuco)***	785	7.7
Teresina (Piaui)***	657	6.4
Paulista (Pernambuco)	606	5.9
Picos (Piaui)	299	2.9
Araguaína (Tocantins)	269	2.6
Floriano (Piaui)	187	1.8
Porto Nacional (Tocantins)	161	1.6
Juazeiro (Bahia)	174	1.6
Parnaíba (Piaui)	155	1.5

(*) Total of 10,223 cases was reported in six states

(**) Cases of leprosy reported in cities other than the city of residence

(***) State capitals

Considering all six states, the distance traveled by migrants ranged from 3 to 1,500 kilometers, with a median of 101 kilometers. Larger dispersion (size of the box) of the distance traveled between the city of residence and the reporting city was observed in the state of Ceara and the smaller, in Pernambuco. Median distances per state are 124 kilometers in Ceara, 123 kilometers in Tocantins, 117.5 kilometers in Bahia, 103.5 kilometers in Piaui, 102 kilometers in Maranhao, and 57 kilometers in Pernambuco. The states of Pernambuco, Maranhao, Piaui, and Bahia have 28, 25, 21, and 20 cities with distances above the upper limit of their states (outliers), respectively (Fig 2).

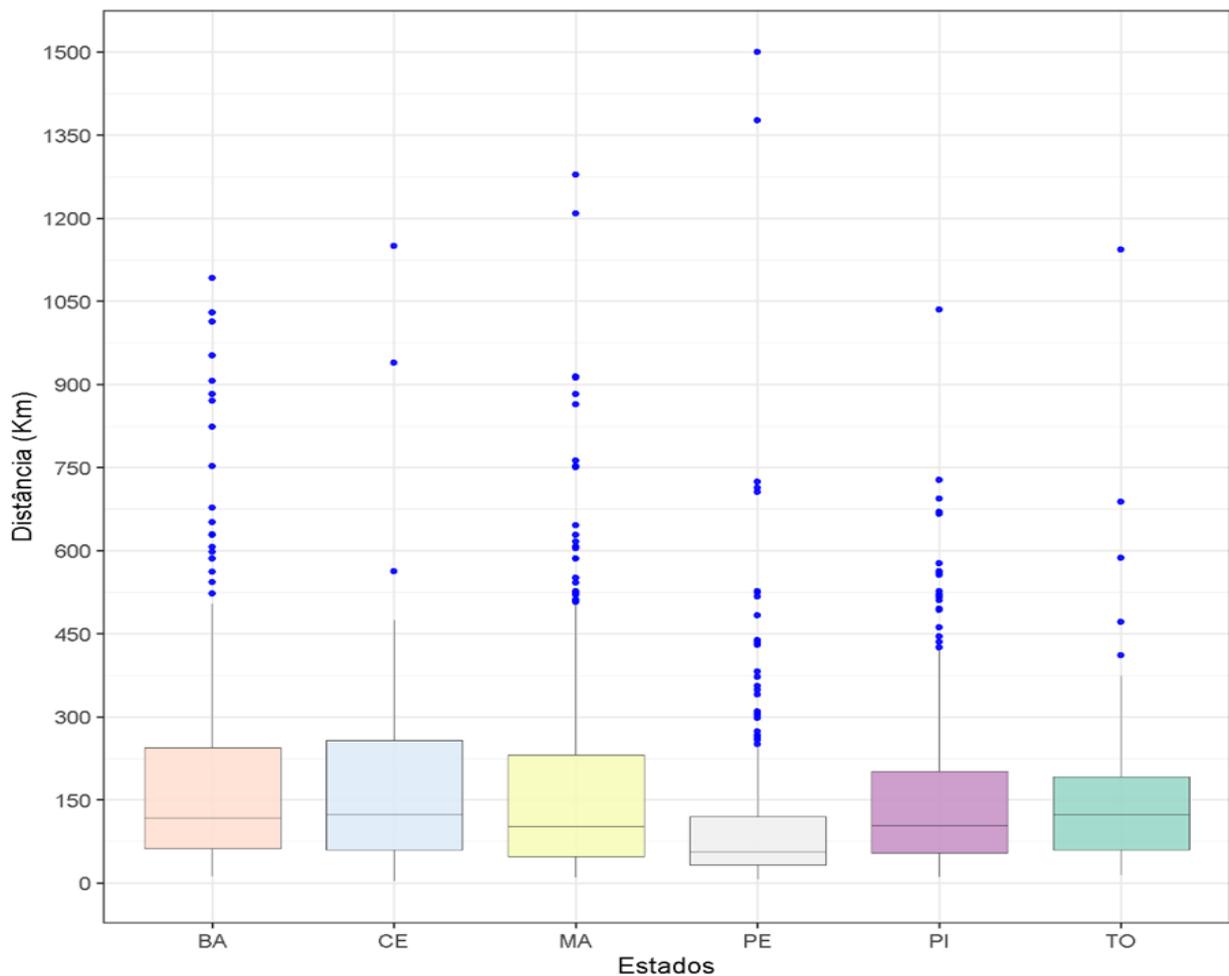


Fig 2 – Distance in kilometers (Km) between cities of residence and reporting city of leprosy cases in migrants, 2006-2017

BA – Bahia, CE – Ceará, MA – Maranhão, PE – Pernambuco, PI – Piauí e TO - Tocantins

By researching regions of influence, Brazil's urban network was identified and analyzed, allowing for establishing a hierarchy among cities and the influence one exerts over the other (Fig 3), with high values for attraction in the capitals.

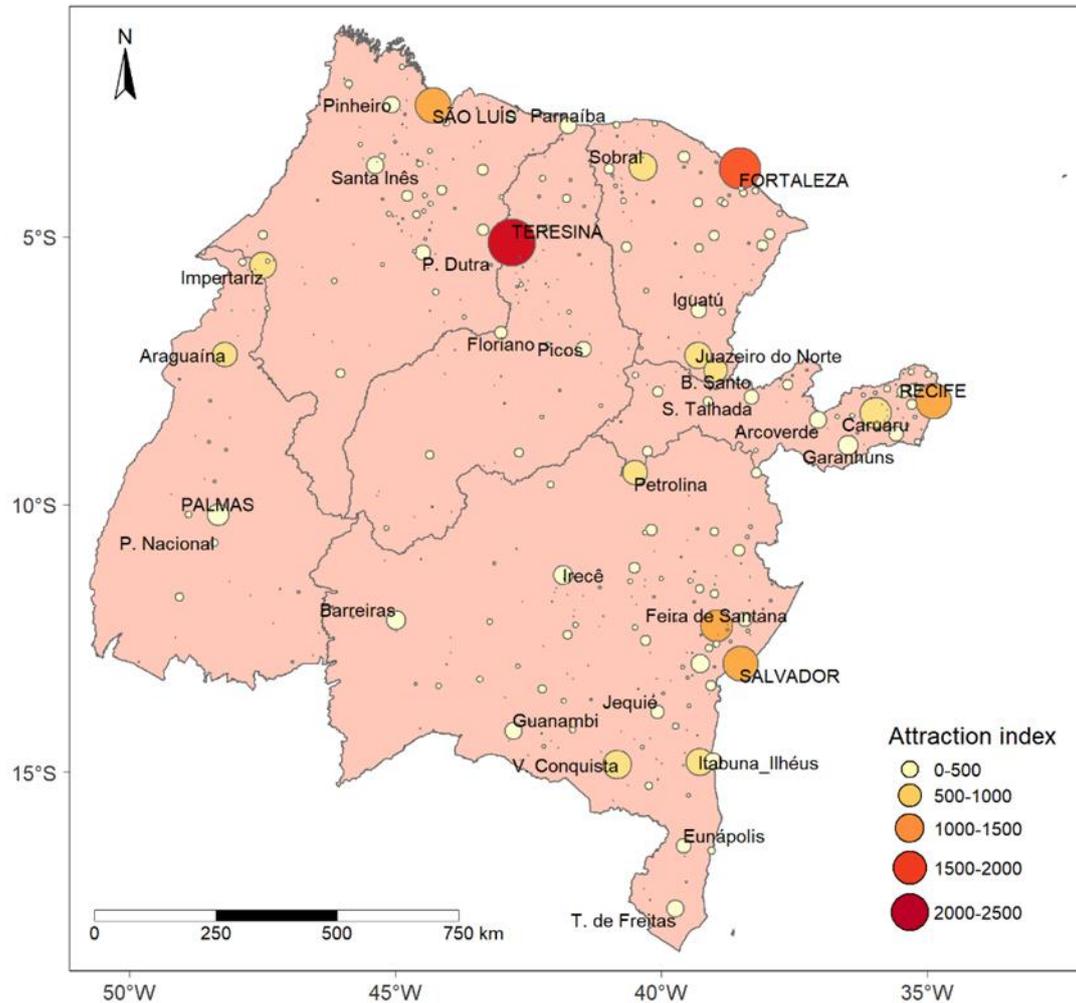


Fig 3 – Map of regions of influence

Attraction index for basic care and medium complexity care.

Note: Cities highlighted in capital letters are the capitals of their respective states.

The flowchart (Fig 4) shows that flow volumes increase between cities in the same state but not so much between cities of neighboring states, namely those near to state borders. The direction of the search for diagnosis of leprosy is from smaller cities to the more developed urban centers, with the highest volume towards state capitals and smaller flows to cities with regional influence.

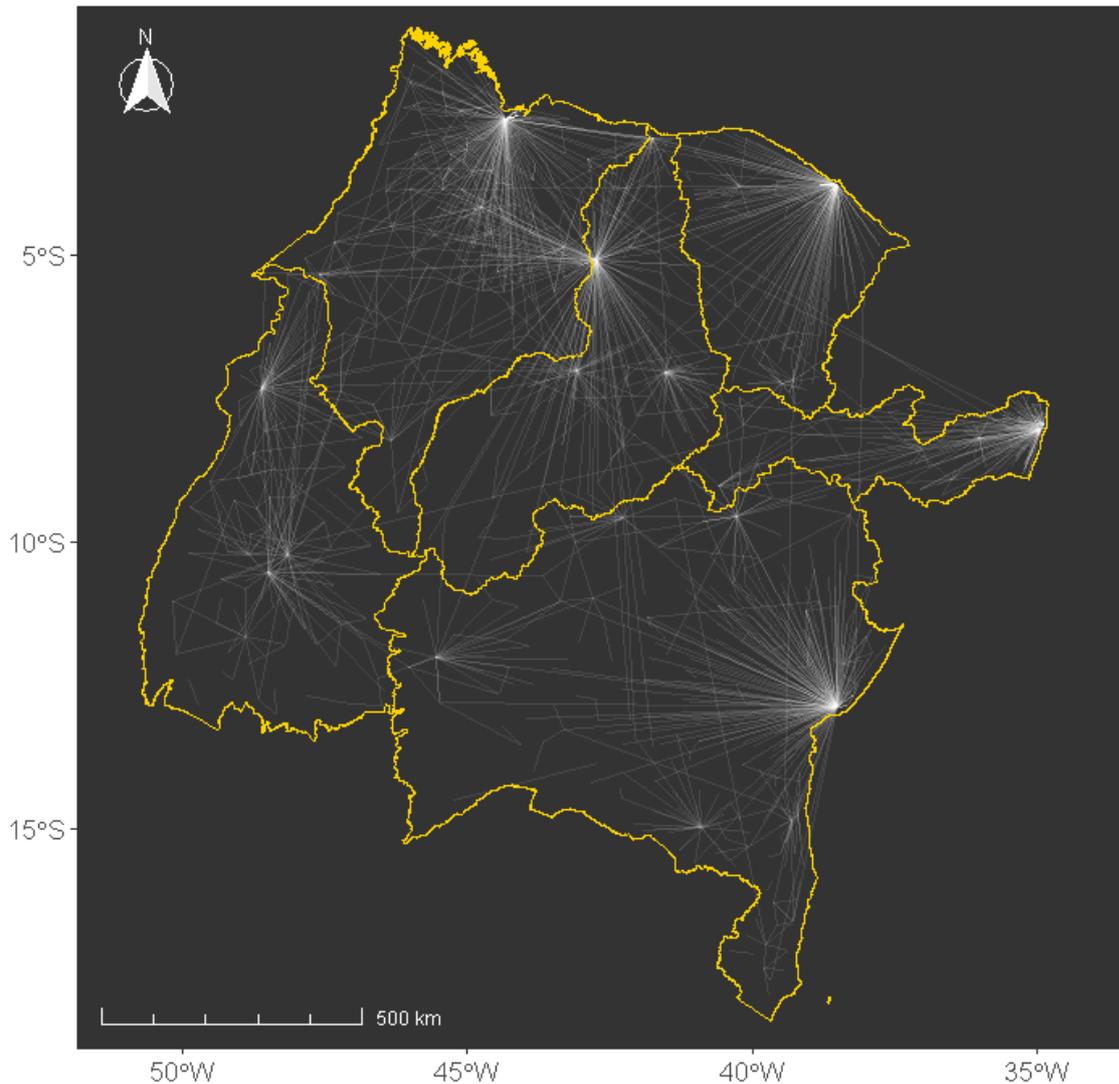


Fig 4 – Flowchart with volume from the city of residence to the reporting city, Brazil, 2006-2017.

These 12 cities that received more migrants as represented in the chord diagram (Fig. 5) have reported 8,425 leprosy cases in people living in other cities, which represented 82.4% of migrant cases (N=10,223). This group represented only 8.9% of the cities in all six states (n=12, N=1,365). Only Salvador (Bahia) and Paulista (Pernambuco) received migrants from their own states (intrastate migration); all others received at least 1 person from another state.

State-based analysis of the chord diagram showed that Ceara had the most intense migration flow (95.4%), represented by 2,102 migrants out of 2,204 reported cases. The flow was also intense within the state, mostly towards the capital of Fortaleza, which reported almost all cases. Tocantins was the state with the smallest number of migrants (63.2%), with 411 migrants out of 650 reported cases (Fig. 5).

In the states of Bahia and Maranhao, the largest flow observed was towards capitals Salvador and Sao Luis, respectively. In Pernambuco, more migrants flowed to the capital of Recife and the city of Paulista. Piaui showed the smallest percentage (67.2%) of migrants from cities in the same state ($n=936$, $N=1396$). Flows in Piaui were observed towards the state capital of Teresina and to the cities of Picos, Floriano, and Parnaiba. Maranhao was the state that presented the highest flow to cities in other states, namely Piaui, which notified 31% of all cases in migrants residing in Maranhao ($n=432$, $N=1396$).

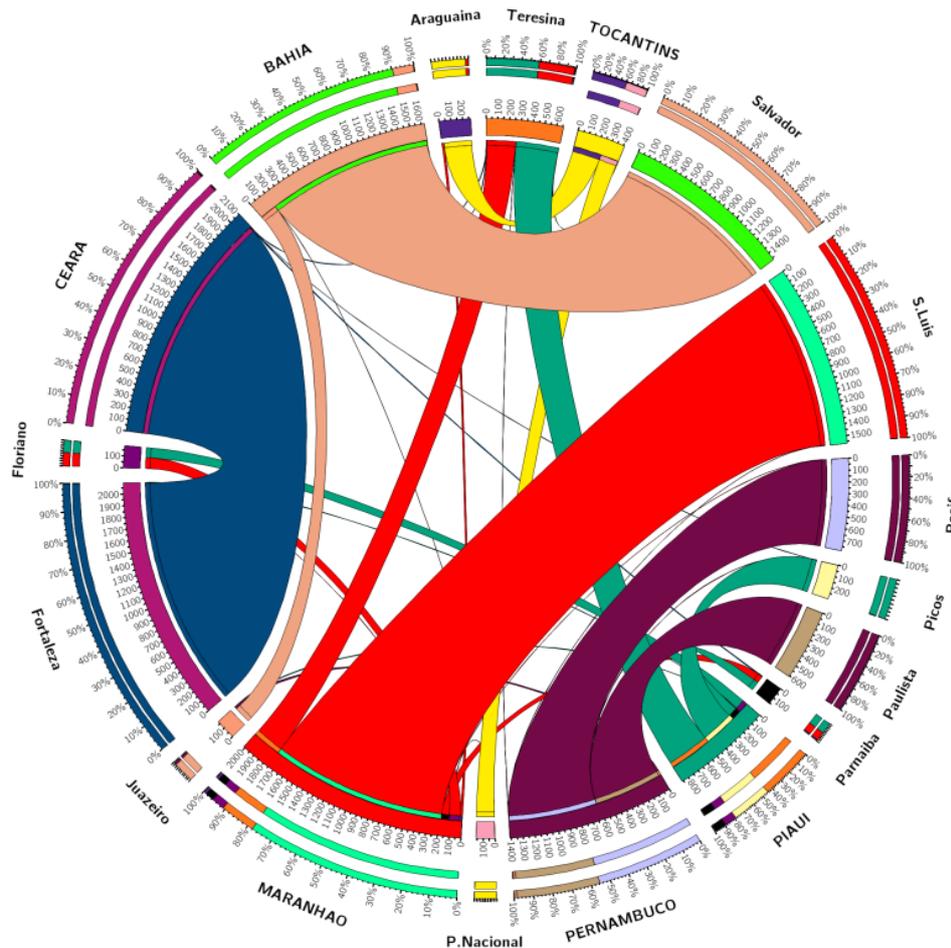


Fig 5 – The circular migration flow plot of the number of migrants per state of residence and city destination, 2006-2017.

Residence: Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Pernambuco and Bahia.

Note: The circular migration plot represents the mobility rates in searching for leprosy diagnostic from the residence city. Rows/chords start from the outer circle with no gaps and have the same color as the residence (residence) and destination (report). The row/chord thickness represents the counts of migrants in the inner circle's bar scale, both for residence and destination. Outer rings are stacked bar graphs representing the relative (percentage) contribution of a cell to the totals of row and column

Spatial distribution of the mobility rate is heterogeneous across the territory of the six states. It is possible to observe bigger rates in cities near large urban centers, capitals, and cities exerting influence over others in their regions. Out of 1,365 cities, 270 (19.8%) have shown mobility rates lesser or equal than 0.2 (low) and 288 (21.1%) cities have shown rates equal or above 25% (high). The state of Pernambuco showed the smallest percentage of cities in this tier (4.9%, $n=12$, $N=288$), whereas Bahia showed the largest. Most cities in the six states had mid-level mobility rates, larger than 0.2% but smaller than 25% (Fig 6a).

LISA analysis showed positive clusters with high mobility rates and neighbors with high mobility rates in 113 cities (high-high), 11 cities with low rates but neighbors with high rates (low-high), and 2 cities with high rates and neighbors with low rates (high-low). It was seen that high-high clusters were located near or very near cities that receive the largest number of migrants (Fig 6b).

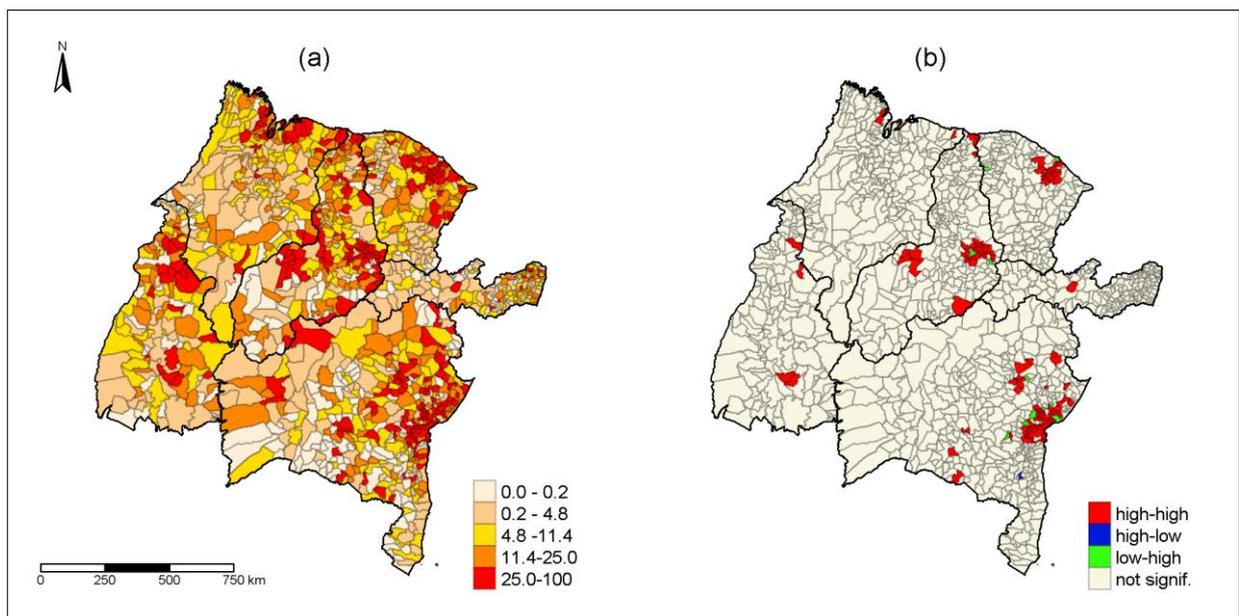


Fig 6 – Maps of mobility rates and LISA, 2006-2017.

(a) Mobility rate between cities of residence and leprosy report; (b) LISA-based map of mobility rate.

4. DISCUSSION

This study has shown that a sizeable flow of people still travels from their city of residence to seek health care in other cities, even in a region endemic with leprosy in six states of Brazil. Despite our assumption that travels for healthcare were of short distance following decentralization of healthcare for leprosy, we have seen several travels to cities within and outside states, albeit with higher volume from smaller cities to more developed centers.

In all six states, FHS coverage as of December 2017 was above 99.9% in all cities, except for five cities in Tocantins (15). However, our study has shown that still, 6.1% of reported cases of leprosy happen outside the city of residence, which is quite close to the 5.2% found by Alencar et al. (12) in a region encompassing only three states also included in our study but a previous period, between 2001 and 2009.

We have found an average of travels between the city of residence and the reporting city of 158.4 kilometers, corresponding to double of the average found in recent research (72 kilometers) on the healthcare service in primary and medium complexity care in Brazil (21). As for seeking diagnosis for leprosy, we found only one qualitative study (11) suggesting that the patient with leprosy performs a peregrination in and out of their city of residence.

We have found that the most intense mobility between cities for reporting leprosy cases took place within the state. The mobility pattern found in our research was from smaller cities towards large ones, especially capitals or cities exerting influence upon their regions, namely those where circular migration already existed (29). An important finding is that despite a good healthcare service in the city of residence, many times migrants would rather travel to keep their seek for care a secret, due to the social stigma caused by the disease or by realizing that other care units would have better service (30).

Migrants from Ceara traveled the longest distances due to the centralization of healthcare in the capital of Fortaleza, although many of the cities of residence of these patients are located very near to the capital. On the other hand, in the state of Pernambuco, migrants traveled the shortest distances. Mobility was divided into the capital Recife and the city of Paulista, both very close to each other. All other states have shown travels above the median for the region. People traveling distances above the upper threshold for each state (outliers) probably had other reasons for the travel than proximity, perhaps the social stigma, lack of knowledge of a care unit close to their homes, or difficult access.

Although there are guidelines for leprosy vigilance, care, and elimination, as a public health issue (9) that keep a primary care as the gateway for diagnosis and patient treatment, we have captured failures in healthcare service decentralization in Brazil. A sizeable volume still flows to care for leprosy towards capitals and regional centers of influence. A possible reason would probably be the search for specialized centers, as indicated by Barbieri et al. (31), who highlights the important role that Referral Centers play in supporting basic care within the decentralization strategy. Additionally, Araújo et al. (32) focus on the difficulties faced by the decentralization process of the leprosy control program, mainly caused by the lack of qualified

healthcare professionals and other obstacles in the city administration. All these factors may have supported mobility to places where people were diagnosed before.

In our study, mobility rates have shown heterogeneous distribution with frequencies above 25% in cities close to capitals and cities exerting regional influence. To Ajalla et al. (33), cities very close to urban areas encourage an intense flow of people, goods, and services, and such interchange supports the dissemination of diseases and impacts leprosy's epidemiological profile.

LISA's spatial correlation has shown that most cities have not exhibited local spatial correlation for mobility rates. However, clusters with positive local spatial correlation (cities and neighbors with high rates) were detected around large cities, especially capitals, thus confirming what the flowcharts show. By applying the same neighbor criterion, small clusters with negative local spatial correlation (areas with neighbors with opposite rates) were found, which may indicate good basic care in the city with low rates or another unknown factor. No studies were found that assess local spatial autocorrelation for the healthcare service flow.

According to research conducted by IBGE (21), the search for healthcare is one of the main reasons for people to travel through the urban network, leaving their cities of residence to seek care in other cities. Circular migration for healthcare is not a Brazil-specific issue but occurs worldwide, including among nations. Glinos et al. (34) have proposed the term "patient interborder mobility" to replace "medical tourism" due to four factors: availability to travel, accessibility, familiarity, and the perceived quality of healthcare. For leprosy, it is possible to include social stigma as a probable cause of seeking a diagnosis in a city other than the city of residence, as shame is common among people affected by the disease (35).

This study faced limitations, namely the use of secondary data accessed publicly available, without more detailed information about the reason for seeking care in other cities, or cost of travel, access to healthcare, and information about the follow-up of cases. The lack of data did not allow for analysis of how these factors impact travels for diagnosis of leprosy. The strength of this study is to encourage the use of flow analysis techniques still not widely applied, which might be valuable to study other diseases, especially those prevalent in high social vulnerability areas in a territory as vast as Brazil's. Another highlight is that the study allowed for the identification of cities with potential weaknesses in basic care.

Thus, this study provides managers with tools to find areas where basic care shall be reorganized to ensure access to the closest healthcare unit and qualified healthcare professionals, allowing for a safe and timely diagnosis of leprosy.

5. FINDINGS

This study shows that there are still gaps in the control of leprosy in basic care in six endemic states in Brazil's North and Northeast regions, with a high percentage of people migrating to other places – many times far from their city of residence – in search of a diagnosis. Strategies of the active search of cases by the Family Healthcare Strategy Team should be directed to cities with most migrants, to improve diagnosis, treatment, physical disability prevention, and epidemiologic vigilance quality.

BIBLIOGRAPHY

1. WHO. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. 2021 [Internet]. 2021 [citado 12 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.NTDLEPR2v>
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Caracterização da situação epidemiológica e diferenças por sexo, 2012-2016 [Internet]. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>. 2018 [citado 20 de abril de 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseníase-publicacao.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações em Saúde (TABNET) [Internet]. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>. 2019 [citado 23 de janeiro de 2019]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>
4. Santos VS, de Souza CDF, Martins-Filho PRS, Cuevas LE. Leprosy: why does it persist among us? null. 2 de julho de 2020;18(7):613–5.
5. Lopes VAS, Rangel EM. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. Saúde em Debate [Internet]. 2014 [citado 4 de abril de 2021];38(103). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-1104.20140074>
6. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações em Saúde (TABNET). Brasília, 2021 [Internet]. 2021 [citado 6 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?popvs/cnv/popbr.def>
7. Visschedijk J, Engelhard A, Lever P, Grossi MA de F, Feenstra P. Leprosy control strategies and the integration of health services: an international perspective. Cad Saúde Pública. dezembro de 2003;19(6):1567–81.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 95, de 26 de janeiro de 2001. [Internet]. 2001 [citado 13 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0095_26_01_2001.html
9. Brasil. Ministério da Saúde. SVS. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [recurso eletrônico]

[Internet]. 2016 [citado 15 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseníase>

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. CGHDE/DEVIT [Internet]. 2021 [citado 22 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=Indicadores+epidemiol%C3%B3gicos+e+operacionais+de+hansen%C3%ADase+no+Brasil%2C+2000+a+2018&oq=Indicadores+epidemiol%C3%B3gicos+e+operacionais+de+hansen%C3%ADase+no+Brasil%2C+2000+a+2018&aqs=chrome..69i57j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>

11. Aquino CMF de, Rocha EPAA, Guerra MCG, Coriolano MW de L, Vasconcelos EMR de, Alencar EN de. Peregrinação (Via Crucis) até o diagnóstico da hanseníase. Rev enferm UERJ [Internet]. 19 de maio de 2015 [citado 6 de fevereiro de 2021];23(2). Disponível em: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/12581>

12. Alencar CHM de, Ramos Jr. AN, Sena Neto SA de, Murto C, Alencar M de JF de, Barbosa JC, et al. Diagnóstico da hanseníase fora do município de residência: uma abordagem espacial, 2001 a 2009. Cad Saúde Pública. setembro de 2012;28(9):1685–98.

13. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Divisão Territorial Brasileira - DTB. 2019 [Internet]. 2020 [citado 30 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/23701-divisao-territorial-brasileira.html?=&t=downloads>

14. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Resultados Gerais da Amostra [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/amostra-resultados-gerais>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/censo-demografico/demografico-2010/amostra-resultados-gerais>

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Informação e Gestão da Atenção Básica (e-Gestor). 2020 [Internet]. 2021 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>

16. Brasil. Atlas Brasil 2013. PNUD - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; FJP - Fundação João Pinheiro [Internet]. 2019 [citado 29 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/ranking>

17. Brasil. Censo Demográfico 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1378>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1378>

18. Brasil. Contagem da população 2007. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/793>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/793>

19. Brasil. População residente estimada. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579>. 2019 [citado 25 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6579>
20. Brasil. Organização do território. Malhas territoriais. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html?edicao=27415&t=acesso-ao-produto>. 2016 [citado 10 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15774-malhas.html?edicao=27415&t=acesso-ao-produto>
21. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Regiões de influência das cidades 2018 - Resultados definitivos. [Internet]. 2021 [citado 10 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/redes-geograficas/15798-regioes-de-influencia-das-cidades.html?=&t=downloads>
22. Krzywinski M, Schein J, Birol I, Connors J, Gascoyne R, Horsman D, et al. Circos: an information aesthetic for comparative genomics [Internet]. *Genome Research*. 2009 [citado 3 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <http://mkweb.bcgsc.ca/tableviewer/docs/>
23. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
24. Bivand RS, Wong DWS. spdep. Comparing implementations of global and local indicators of spatial association *TEST*, 27(3), 716-748. [Internet]. 2018. Disponível em: URL <https://doi.org/10.1007/s11749-018-0599-x>
25. Bivand R, Keitt T, Rowlingson B. rgdal: Bindings for the “Geospatial” Data Abstraction Library. R package version 1.4-8 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=rgdal>
26. Müller K, Wickham H. tibble: Simple Data Frame. R package version 2.1.3 [Internet]. 2019. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=tibble>
27. Sunil A, Mount D, Kemp SE, Jefferis G. RANN: Fast Nearest Neighbour Search (Wraps ANN Library) Using L2 Metric. R package version 2.6.1. [Internet]. 2019. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=RANN>
28. Tennekes M. “tmap: Thematic Maps in R.” *Journal of Statistical Software*, *84*(6), 1-39. doi: 10.18637/jss.v084.i06 [Internet]. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18637/jss.v084.i06>.
29. INE. Instituto Nacional de Estatística de Portugal. Mobilidade e funcionalidade do território nas Áreas Metropolitanas do Porto e de Lisboa. 2017 [Internet]. 2020 [citado 28 de dezembro de 2020]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_pesquisa&frm_acciao=PESQUISAR&frm_show_page_num=1&frm_modos_pesquisa=PESQUISA_SIMPLES&frm_modos_texto=MODO_TEXTO_ALL&frm_texto=movimentos+pendulares&frm_imgPesquisar=
30. Zaslavsky R, Goulart BNG de. Migração pendular e atenção à saúde na região de fronteira. *Ciênc saúde coletiva*. dezembro de 2017;22(12):3981–6.

31. Barbieri RR, Sales AM, Hacker MA, Nery JA da C, Duppre NC, Machado A de M, et al. Impact of a Reference Center on Leprosy Control under a Decentralized Public Health Care Policy in Brazil. Johnson C, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. 12 de outubro de 2016;10(10):e0005059.
32. Araújo NM, Storer JM, Burin E alicé, Fontes MCF, Arcêncio RA, Pieri FM. Acesso dos doentes de hanseníase na atenção primária à saúde: potencialidades, fragilidades e desafios. *Hansenologia Internationalis*. 2016;1–2(41):72–83.
33. Ajalla MEA, Andrade SMO de, Tamaki EM, Waissmann W, Dietrich SHC, Silva BAK da. The context of leprosy in Brazil-Paraguay border. *Ciênc saúde coletiva*. janeiro de 2016;21(1):225–32.
34. Glinos IA, Baeten R, Helble M, Maarse H. A typology of cross-border patient mobility. *Health & Place*. novembro de 2010;16(6):1145–55.
35. Somar P, Waltz MM, van Brakel WH. The impact of leprosy on the mental wellbeing of leprosy-affected persons and their family members - a systematic review. *Glob Ment Health (Camb)*. 2020;7:e15.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo mostrou como a hanseníase ainda é um problema de saúde pública na região e como as ferramentas de análise espacial e temporal podem auxiliar na avaliação das taxas de detecção. A tese empregou diferentes métodos de análise da taxa de detecção da hanseníase, a fim de avaliar a evolução temporal, distribuição espacial, inequidades sociais e mobilidade de uma área endêmica do Norte-Nordeste do Brasil.

- A pequena tendência temporal de queda das taxas de detecção de hanseníase não foi suficiente para alterar a classificação de regiões endêmicas ao fim do período, o que sugere dificuldade em mudar a posição do Brasil no ranking mundial de casos.
- A detecção de tendência temporal de queda no número de casos apenas em alguns estados reforça a característica de heterogeneidade da endemia e permite supor que essas variações podem ter efeitos produzidos por outros determinantes locais, de natureza socioeconômicos, genéticos, ambientais, culturais e organizacionais, como mudanças de gestão.
- Uma vantagem importante da modelagem da série temporal por regressão segmentada de Poisson foi que permitiu o uso da distribuição adequada aos dados, bem como ajustar a superdispersão, quando os dados são mais dispersos do que seria esperado em uma distribuição de Poisson.
- A persistência de maioria de áreas hiperendêmicas ou com taxas de detecção globais e em <15 anos muito altas confere a região importante magnitude da doença. Esses achados quanto à magnitude em <15 anos apontam para transmissão recente da doença com manutenção da cadeia de transmissão.
- A estimação dos efeitos locais de fatores socioeconômicos, ambientais e por migrações pelo modelo de regressão geograficamente ponderada de *Poisson* (GWPR, *Geographically Weighted Poisson Regression*) permitiu explorar fatores ainda não investigados em estudos anteriores no país e destacar a vantagem de utilizá-lo em estudos que modelam taxas em doenças infecciosas, por exemplo o efeito de visitas domiciliares feitas por médicos ou outros profissionais de saúde na taxa de detecção da hanseníase.
- O modelo de regressão GWPR permitiu encontrar diferenças individuais quanto aos fatores socioeconômicos, mas vale salientar que índices agrupado em um único valor podem não captar a variabilidade de efeitos.

- Apesar da descentralização das ações de saúde determinadas por vários instrumentos legais e o esforço na ampliação da assistência na atenção básica pelas Equipes de Saúde da Família, foi observado considerável número de casos novos com diagnóstico da hanseníase fora do seu município de residência, principalmente com fluxo em direção às capitais dos estados. Alguns deslocamentos apresentaram grandes distâncias, com casos notificados a mil e quinhentos quilômetros do local de residência,
- A abordagem de análise de fluxos é ainda pouco utilizada na literatura e esse estudo pretende incentivar seu uso para identificar o volume da migração temporária em busca de tratamento fora do município de residência, sua motivação, custos financeiros de deslocamento, estadia e acesso ao serviço de saúde ao qual se destina. O conhecimento desses fatores poderá subsidiar o diagnóstico das dificuldades encontradas pelas pessoas em relação aos serviços de saúde do local de residência, além de contribuir para a organização do fluxo referenciado dentro da rede de saúde de acordo com a complexidade demandada.
- Trabalhos futuros a partir das análises e conclusões desse estudo poderão ser feitos para explorar novas formas de explicar a persistência da hanseníase nessa região, uma análise de regressão geograficamente ponderada de *Poisson* (GWPR) em unidades espaciais menos agregadas.
- Estudos em agregados menores como municípios bairros ou até mesmo setores censitários provavelmente farão diagnóstico mais preciso dos fatores que influenciam na manutenção da cadeia de transmissão da doença e no nível local o estudo de fluxos mais aprofundado para encontrar os motivos e possíveis soluções para esse fenômeno.
- Tendo em vista a Estratégia Nacional para Enfrentamento da Hanseníase 2019-2022, o desenvolvimento desse estudo apresentou aspectos importantes da magnitude, distribuição espacial e fatores relacionados a hanseníase em seis estados de grande importância epidemiológica, que poderão ser utilizados como contribuição para elaboração de ações no Sistema Único de Saúde (SUS) e como estímulo para novas pesquisas sobre o tema.
- Apesar dos avanços observados na tendência de queda das taxas de detecção de hanseníase na área de estudo, a doença permanece associada à vulnerabilidade social, portanto é necessário que a gestão implemente ações que favoreçam a

redução mais rápida da magnitude da doença e das inequidades direcionadas às localidades prioritárias apontadas no estudo, com ampliação do acesso aos serviços de saúde, capacitação dos profissionais da atenção básica para busca ativa dos casos, diagnóstico precoce e tratamento eficaz, fortalecimento das ações de vigilância epidemiológica, além do compromisso político das três esferas de governo para adoção das estratégias de enfrentamento.

REFERÊNCIAS

- ACENG, F. L. et al. Spatial distribution and temporal trends of leprosy in Uganda, 2012–2016: a retrospective analysis of public health surveillance data. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1016, dez. 2019.
- ACHARYA, B. Spatiotemporal Analysis of Overall Health in the United States Between 2010 and 2018. **Cureus**, 26 set. 2021.
- ALENCAR, C. H. et al. 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**, v. 17, n. 4, p. 518–525, abr. 2012a.
- ALENCAR, C. H. M. DE et al. Diagnóstico da hanseníase fora do município de residência: uma abordagem espacial, 2001 a 2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 9, p. 1685–1698, set. 2012b.
- ALTER, A. et al. Leprosy as a genetic model for susceptibility to common infectious diseases. **Human Genetics**, v. 123, n. 3, p. 227–235, abr. 2008.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, n. 2, p. 93–115, 3 set. 2010.
- ARANTES, C. K. et al. Avaliação dos serviços de saúde em relação ao diagnóstico precoce da hanseníase. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 19, n. 2, jun. 2010.
- ARAÚJO, O. D. DE et al. Mortalidade relacionada à hanseníase no Estado do Piauí, Brasil: tendências temporais e padrões espaciais, 2000-2015. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 9, p. e00093919, 2020.
- ARAÚJO, K. M. DA F. A.; GOMES, L. C. F.; LANA, F. C. F. ANÁLISE ESPACIAL DO RISCO DE ADOECIMENTO DA HANSENÍASE EM UM ESTADO DO NORDESTE BRASILEIRO. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 34, 7 out. 2020.
- ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 373–382, jun. 2003.
- BACURAU, A. G. DE M. et al. Mortalidade por doenças cerebrovasculares em idosos e a vacinação contra a influenza: Estado de São Paulo, Brasil, 1980-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. e00145117, 2019.
- BEIGUELMAN, B. Genética e hanseníase. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 117–128, 2002.
- BELONE, A. DE F. F. et al. Genome-Wide Screening of mRNA Expression in Leprosy Patients. **Frontiers in Genetics**, v. 6, 20 nov. 2015.
- BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. Leprosy and its Chemotherapy. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 3, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. SVS. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional [recurso eletrônico]**. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseniaze>>. Acesso em: 15 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília: [s.n.].

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Informações em Saúde (TABNET)**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/hanswbr.def>>. Acesso em: 23 jan. 2019a.

BRASIL. **Censo Demográfico 2010. Amostra resultados gerais. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/229>>. Acesso em: 25 fev. 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico hanseníase 2021. Número especial, janeiro 2021**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/12/boletim-hanseniaze_-_25-01.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2021a.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Regiões de influência das cidades 2018 - Resultados definitivos**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/cartas-e-mapas/redes-geograficas/15798-regioes-de-influencia-das-cidades.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 10 fev. 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Primária (SISAB)**. Disponível em: <<https://sisab.saude.gov.br/paginas/acesoRestrito/relatorio/federal/saude/RelSauProducao.xhtml>>. Acesso em: 3 mar. 2021c.

BROOK, C. E. et al. Spatial heterogeneity in projected leprosy trends in India. **Parasites & Vectors**, v. 8, n. 1, p. 542, dez. 2015.

BROWNE, S. G. Some aspects of the history of leprosy: the leprosie of yesterday. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 68, n. 8, p. 485–493, ago. 1975.

BULSTRA, C. A. et al. Geospatial epidemiology of leprosy in northwest Bangladesh: a 20-year retrospective observational study. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 10, n. 1, p. 36, dez. 2021.

CÂMARA, G. et al. **Análise Espacial de Áreas (online)**. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/gilberto/livro/analise/cap5-areas.pdf>>. Acesso em: 3 maio. 2021.

CAMBAU, E. et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 24, n. 12, p. 1305–1310, dez. 2018.

CAMBRI, G.; MIRA, M. T. Genetic Susceptibility to Leprosy—From Classic Immune-Related Candidate Genes to Hypothesis-Free, Whole Genome Approaches. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1674, 20 jul. 2018.

CASTRO, S. S. DE et al. Leprosy incidence, characterization of cases and correlation with household and cases variables of the Brazilian states in 2010. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 1, p. 28–33, fev. 2016.

CHAVES, E. C. et al. Índice de carência social e hanseníase no estado do Pará em 2013: análise espacial. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 4, p. 807–816, nov. 2017.

CRESSIE, N. A. C. **Statistics for Spatial Data: Cressie/Statistics**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1993.

CUNHA, M. H. C. M. DA et al. Fatores de risco em contatos intradomiciliares de pacientes com hanseníase utilizando variáveis clínicas, sociodemográficas e laboratoriais. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 8, n. 2, p. 21–28, jun. 2017.

DANIEL, O. J. et al. Spatial distribution of leprosy in Nigeria. **Leprosy Review**, v. 87, n. 4, p. 476–485, dez. 2016.

DAVEY, T. F.; REES, R. J. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. **Leprosy Review**, v. 45, n. 2, p. 121–134, jun. 1974.

DUARTE-CUNHA, M. et al. Aspectos epidemiológicos da hanseníase: uma abordagem espacial. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 6, p. 1143–1155, jun. 2012.

DUARTE-CUNHA, M. et al. Geographic weighted regression: applicability to epidemiological studies of leprosy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 1, p. 74–82, fev. 2016.

FERREIRA, A. F. et al. [Mortality from leprosy in highly endemic contexts: integrated temporal-spatial analysis in Brazil/Mortalidad por lepra en zonas de alta endemicidad: análisis espacio-temporal integrado en Brasil]. **Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, v. 43, p. e87, 2019.

FOSS, N. T. ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA HANSENÍASE. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 30, n. 3, p. 335, 30 set. 1997.

FREITAS, L. R. S. DE. **Tendências temporais, distribuição espacial e fatores associados à ocorrência de hanseníase no Brasil, 2001 a 2012**. Doctorate—[s.l.] Universidade de Brasília, 15 dez. 2015.

FREITAS, L. R. S. DE et al. Analysis of the epidemiological situation of leprosy in an endemic area in Brazil: spatial distribution in the periods 2001 - 2003 and 2010 - 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 702–713, dez. 2017.

FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Trends of main indicators of leprosy in Brazilian municipalities with high risk of leprosy transmission, 2001–2012. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. 472, dez. 2016.

GADE, K. A Non-singular Horizontal Position Representation. **Journal of Navigation**, v. 63, n. 3, p. 395–417, jul. 2010.

GILLIS, D.; EDWARDS, B. P. M. The utility of joinpoint regression for estimating population parameters given changes in population structure. **Heliyon**, v. 5, n. 11, p. e02515, nov. 2019.

GNIMAVO, R. S. et al. Trends of the leprosy control indicators in Benin from 2006 to 2018. **BMC public health**, v. 20, n. 1, p. 1254, 18 ago. 2020.

GONÇALVES, A. Epidemiologia e controle da hanseníase, Brasil. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, n. 102(3), p. 246–56, 1987.

HATTA, M. et al. Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 4, p. 381–385, ago. 1995.

HEZAVEH, A. M.; ARVIN, R.; CHERRY, C. R. A geographically weighted regression to estimate the comprehensive cost of traffic crashes at a zonal level. **Accident Analysis & Prevention**, v. 131, p. 15–24, out. 2019.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Geociências. Divisão do território. Estrutura Territorial**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 27 mar. 2021.

INDEXMUNDI. **Indexmundi**. Disponível em: <<https://www.indexmundi.com/g/g.aspx?c=br&v=27&l=pt>>. Acesso em: 30 jul. 2021.

IPEA. **Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas. Índice de Vulnerabilidade Social (IVS)**. Disponível em: <<http://ivs.ipea.gov.br/index.php/pt/planilha>>. Acesso em: 3 maio. 2019.

IRWIN, A. et al. The Commission on Social Determinants of Health: Tackling the Social Roots of Health Inequities. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 6, p. e106, 23 maio 2006.

KHOUDRI, I. et al. Trend analysis of leprosy in Morocco between 2000 and 2017: Evidence on the single dose rifampicin chemoprophylaxis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 12, p. e0006910, dez. 2018.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. DE. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. In: **Hanseníase: diagnóstico e tratamento**. [s.l: s.n.]. v. 4p. 173–9.

LECHAT, M. F. The paleoepidemiology of leprosy: an overview. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases: Official Organ of the International Leprosy Association**, v. 67, n. 4, p. 460–470, dez. 1999.

LI, J. et al. Association study of the single nucleotide polymorphisms of PARK2 and PACRG with leprosy susceptibility in Chinese population. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 5, p. 488–489, maio 2012.

LOPES, F. DE C. et al. CONTRIBUIÇÕES DA ANÁLISE ESPACIAL DA HANSENÍASE PARA A ENFERMAGEM: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. In: [s.l: s.n.]. p. 106–121.

- LOPES, V. A. S.; RANGEL, E. M. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. **Saúde em Debate**, v. 38, n. 103, 2014.
- MAGALHÃES, M. DA C. C. et al. Migração e hanseníase em Mato Grosso. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 14, n. 3, p. 386–397, set. 2011.
- MAGALHÃES, M. DA C. C.; ROJAS, L. I. Diferenciação territorial da hanseníase no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde Pública**, v. 16, p. 75–84, 2007.
- MAURANO, F. História da Lepra no Brasil e sua distribuição geográfica. In: **Tratado de Leprologia. Serviço Nacional de Lepra/Ministério da Educação e Saúde**. 2^a ed. Rio de Janeiro: [s.n.]. p. 16–168.
- MEYERS, W. M. Leprosy. **Dermatologic Clinics**, v. 10, n. 1, p. 73–96, jan. 1992.
- MI, Z.; LIU, H.; ZHANG, F. Advances in the Immunology and Genetics of Leprosy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 567, 16 abr. 2020.
- MONTEIRO, L. D. et al. Tendências da hanseníase no Tocantins, um estado hiperendêmico do Norte do Brasil, 2001-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 971–980, maio 2015.
- MOURA, R.; LIRA, S. A. Aplicação da análise exploratória espacial na identificação de configurações territoriais. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 28, n. 1, p. 153–168, jun. 2011.
- MURTO, C. et al. Patterns of Migration and Risks Associated with Leprosy among Migrants in Maranhão, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 9, p. e2422, 5 set. 2013.
- NAKAYA, T. et al. Geographically weighted Poisson regression for disease association mapping. **Statistics in Medicine**, v. 24, n. 17, p. 2695–2717, 15 set. 2005.
- NERY, J. S. et al. Effect of the Brazilian Conditional Cash Transfer and Primary Health Care Programs on the New Case Detection Rate of Leprosy. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 11, p. e3357, 20 nov. 2014.
- NIH. **U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute**. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>>. Acesso em: 10 maio. 2021.
- NOBRE, M. L. et al. Human migration, railways and the geographic distribution of leprosy in Rio Grande do Norte State--Brazil. **Leprosy Review**, v. 86, n. 4, p. 335–344, dez. 2015.
- OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de Hansenologia**. Bauru 1981: Centro de Estudos Dr.Reynaldo Quagliato, 1981.
- OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de Hansenologia**. Bauru 2000: Centro de Estudos Dr.Reynaldo Quagliato, 2000.
- PENNA, M. L. F.; MARIA L. WAND-DEL-REY-DE-OLIVEIRA; PENNA, G. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 4, p. 650–652, abr. 2009.

- PEREIRA, W. M. M. et al. Hanseníase e migração: correlação espacial em um Estado hiperendêmico da Amazônia brasileira. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e1810111164, 2 jan. 2021.
- PESCARINI, J. M. et al. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 7, p. e0006622, jul. 2018.
- PINHEIRO, M. G. C. et al. Compreendendo a “alta em hanseníase”: uma análise de conceito. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 38, n. 4, 7 jun. 2018.
- QUEIROZ, J. W. et al. 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**, v. 82, n. 2, p. 306–314, fev. 2010.
- RODRIGUES JÚNIOR, I. A. et al. Leprosy classification methods: a comparative study in a referral center in Brazil. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 45, p. 118–122, abr. 2016.
- RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 6, p. 464–470, jun. 2011.
- RODRIGUES, R. N. et al. Áreas de alto risco de hanseníase no Brasil, período 2001-2015. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 3, p. e20180583, 2020.
- SANDER, N. et al. **Visualising Migration Flow Data with Circular Plots**. [s.l.] Vienna Institute of Demography, 2014.
- SANTOS, A. S. DOS; CASTRO, D. S. DE; FALQUETO, A. Fatores de risco para transmissão da Hanseníase. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 61, n. spe, p. 738–743, nov. 2008.
- SANTOS, C. B. DOS et al. Utilização de um Sistema de Informação Geográfica para descrição dos casos de tuberculose. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 12, p. 07–12, 2004.
- SANTOS, F. P. et al. Os determinantes da migração no Brasil: uma análise probit para os anos de 2004, 2009 e 2014. **Economía Sociedad y Territorio**, p. 107–139, 6 abr. 2018.
- SCHURR, E. et al. Genetic predisposition to leprosy: A major gene reveals novel pathways of immunity to *Mycobacterium leprae*. **Seminars in Immunology**, v. 18, n. 6, p. 404–410, dez. 2006.
- SCOLLARD, D. M. Leprosy treatment: Can we replace opinions with research? **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 10, p. e0008636, out. 2020.
- SEKAR, B. Recent advances in immunodiagnosis of leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v. 79, n. 2–3, p. 85–106, set. 2007.

SILVA, C. L. M. et al. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 4, p. 439–449, ago. 2017.

SILVA, D. R. X. et al. Hanseníase, condições sociais e desmatamento na Amazônia brasileira. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, n. 4, p. 268–275, abr. 2010.

SIMIONATO DE ASSIS, I. et al. Social determinants, their relationship with leprosy risk and temporal trends in a tri-border region in Latin America. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 4, p. e0006407, abr. 2018.

SOUZA, C. D. F. DE et al. Trend of leprosy detection rate in Brazil, 1990 to 2016. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 5, p. 603–607, set. 2019.

SOUZA, C. D. F. DE et al. Leprosy in Brazil in the 21st century: analysis of epidemiological and operational indicators using inflection point regression. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 95, n. 6, p. 743–747, dez. 2020.

SOUZA, E. A. DE et al. Tendências e padrões espaço-temporais da mortalidade relacionada à hanseníase no Estado da Bahia, Nordeste do Brasil, 1999-2014. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 191–202, jun. 2018.

TALHARI, C.; TALHARI, S.; PENNA, G. O. Clinical aspects of leprosy. **Clinics in dermatology**, v. 33, n. 1, p. 26–37, fev. 2015.

TESSER, C. D.; NORMAN, A. H.; VIDAL, T. B. Acesso ao cuidado na Atenção Primária à Saúde brasileira: situação, problemas e estratégias de superação. **Saúde em Debate**, v. 42, n. spe1, p. 361–378, set. 2018.

VIGNOLI, J. R. **Vulnerabilidade sociodemográfica: antigos e novos riscos para a América Latina e o Caribe. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) .CELADE-División de Población**. Disponível em: <http://www.nepo.unicamp.br/publicacoes/livros/vulnerabilidade/arquivos/arquivos/vulnerab_cap_4_pgs_95-142.pdf>. Acesso em: 20 maio. 2021.

WALL, M. M. A close look at the spatial structure implied by the CAR and SAR models. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v. 121, n. 2, p. 311–324, abr. 2004.

WHO. **World Health Organization. Weekly Epidemiological Record, 31 August 2018, 93th Year, No 35, 2018, 93 (pp. 445-456)**. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274289/WER9335.pdf>>. Acesso em: 6 jan. 2021.

WHO. **Global Health Observatory (GHO). World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO**. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/indicators>>. Acesso em: 6 maio. 2021.

WHO. **World Health Organization. Weekly Epidemiological Record, 04 September 2020, 95th YEAR, No 36, 2020, 95 (pp. 417–440)**. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334140/WER9536-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1>>. Acesso em: 6 jan. 2021.

WHO. Global Leprosy Strategy 2021-2030: Overview. Disponível em:
<<https://www.who.int/docs/default-source/ntds/leprosy/global-consultation-on-global-leprosy-strategy-2021-2030/06-global-leprosy-strategy-overview.pdf>>. Acesso em: 6 maio. 2021.

ANEXO A – Ficha de notificação e investigação de hanseníase

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
		FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO		HANSENIASE		
Caso confirmado de Hanseníase: pessoa que apresenta uma ou mais das seguintes características e que requer poliquimioterapia: - lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade; acometimento de nervo (s) com espessamento neural; baciloscopia positiva.						
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	HANSENIASE		A 3 0. 9			
	4 UF	5	Município de Notificação	Código (IBGE)		
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data do Diagnóstico	
	8	Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante	1 - 1º Trimestre 2 - 2º Trimestre 3 - 3º Trimestre 4 - Idade gestacional Ignorada 5 - Não 6 - Não se aplica 9 - Ignorado	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade	0 - Analfabeto 1 - 1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2 - 4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3 - 5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4 - Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5 - Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6 - Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7 - Educação superior incompleta 8 - Educação superior completa 9 - Ignorado 10 - Não se aplica				
Dados de Residência	15	Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF	18	Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	
	22	Número		23	Complemento (apto., casa, ...)	
	24	Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26	Ponto de Referência		27 CEP		
	28 (DDD) Telefone	29	Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)		
	Dados Complementares do Caso					
Dados Clínicos	31	Nº do Prontuário		32 Ocupação		
	33	Nº de Lesões Cutâneas	34	Forma Clínica	35	Classificação Operacional
Atendimento	36	Nº de Nervos afetados		37		Avaliação do Grau de Incapacidade Física no Diagnóstico
	38	Modo de Entrada		39		Modo de Detecção do Caso Novo
	40	Baciloscopia		41		Data do Início do Tratamento
Tratamento	42	Esquema Terapêutico Inicial		43		Número de Contatos Registrados
	43	Número de Contatos Registrados		44		Observações adicionais:
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Código da Unid. de Saúde		
	Nome		Função		Assinatura	
	Hanseníase		Sinan NET		SVS 30/10/2007	

Fonte: Ministério da Saúde/Sistema de Informação da Agravos de Notificação

ANEXO B – Número de casos novos, taxa de detecção global de hanseníase por 100.000 habitantes, Brasil, região do estado e estados, 2006-2017.

País Região Estados	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa	N	Taxa
Brasil	45.250	24,2	40.789	22,2	40.870	21,6	38.387	20	34.894	18,3	34.874	18,1	34.146	17,6	31.624	15,7	31.687	15,6	29.215	14,3	25.588	12,4	26.875	12,9
Região	16.813	40,8	15.627	38	16.378	38,6	15.134	35,4	14.689	34,7	13.782	32,3	13.602	31,6	13.005	29,2	13.283	29,7	12.436	27,6	11.335	25	12.052	26,4
Tocantins	1.457	109,3	1.327	106,7	1.456	113,7	1.154	89,2	1.088	78,6	1.053	75,2	1.030	72,7	904	61,2	1.032	68,9	846	55,8	1.329	86,7	1.244	80,2
Maranhão	4.693	75,9	4.229	69,1	4.418	70,1	4.031	63,3	4.117	62,6	3.946	59,4	3.915	58,3	3.927	57,8	3.722	54,3	3.583	51,9	3.348	48,1	3.380	48,3
Piauí	1.569	51,7	1.448	47,8	1.995	63,9	1.466	46,6	1.586	50,9	1.224	39	1.184	37,5	1.109	34,8	1.185	37,1	1.110	34,6	950	29,6	1.127	35
Ceará	2.475	30,1	2.564	31,3	2.585	30,6	2.321	27,2	2.200	26	2.051	24	2.171	25,2	2.103	24	2.073	23,4	1.856	20,8	1.720	19,2	1.579	17,5
Pernambuco	3.381	39,8	3.105	36,6	2.938	33,6	3.231	36,7	2.900	33	2.757	31,1	2.678	30	2.631	28,6	2.588	27,9	2.411	25,8	1.895	20,1	2.460	26
Bahia	3.238	23,2	2.954	21	2.986	20,6	2.931	20	2.798	20	2.751	19,5	2.624	18,5	2.331	15,5	2.683	17,7	2.630	17,3	2.093	13,7	2.262	14,7

Fonte: Ministério da Saúde/Sinan/DATASUS

Parâmetros para taxas por 100.000 habitantes: < 2 – baixo; 2 a 9,99 – médio; 10 a 19,99 – alto; 20 a 39,99 – muito alto; ≥ 40 – hiperendêmico.

ANEXO C– Número de casos novos, taxa de detecção hanseníase < 15 anos por 100.000 habitantes, Brasil, região do estudo e estados, 2006-2017.

País Região Estados	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	N	Taxa																						
Brasil	3.743	6,8	3.076	6	3.073	6,1	2.763	5,5	2.512	5,5	2.423	4,9	2.331	4,8	2.428	5	2.376	5	2.143	4,5	1.725	3,7	1.740	3,8
Região	1.602	11,7	1.418	11,6	1.441	11,7	1.311	10,7	1.233	10,9	1.166	10,2	1.172	10,2	1.151	10,3	1.153	10,5	1.121	10,4	884	8,3	926	8,8
Tocantins	134	28,6	123	29,2	154	39,6	106	27,5	81	20,4	84	20,8	85	20,8	88	21,9	95	23,9	77	19,5	98	25	88	22,7
Maranhão	526	22,8	397	19,1	399	19,3	399	19,4	423	20,8	400	19,5	384	18,5	379	18,8	370	18,7	389	20	322	16,7	345	18,1
Piauí	140	13,7	110	12	169	18,3	104	11,2	122	14,7	73	8,7	102	12,1	74	9	83	10,3	77	9,7	64	8,3	80	10,5
Ceará	168	6,1	173	7	172	7	131	5,4	123	5,6	109	4,9	123	5,5	134	6,3	135	6,5	100	4,9	93	4,6	64	3,2
Pernambuco	368	13,9	369	15,5	318	13,3	324	13,7	286	12,7	299	13,1	276	12	296	13	272	12,1	254	11,4	186	8,5	202	9,3
Bahia	266	6	246	6,2	229	5,6	247	6,1	198	5,5	201	5,6	202	5,6	180	5,1	198	5,7	224	6,6	121	3,6	147	4,5

Fonte: Ministério da Saúde/Sinan/DATASUS

Parâmetros para taxas <15 anos por 100.000 habitantes: < 0,50 – baixo; 0,5 a 2,49 – médio; 2,50 a 4,99 – alto; 5,00 a 9,99 – muito alto; ≥ 10 – hiperendêmico.