



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA

REAGAN NZUNDU BOIGNY

**PADRÕES DE DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA RECIDIVA DA
HANSENÍASE NO BRASIL E SEUS FATORES ASSOCIADOS DE 2001 – 2022**

FORTALEZA

2024

REAGAN NZUNDU BOIGNY

PADRÕES DE DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA RECIDIVA DA
HANSENÍASE NO BRASIL E SEUS FATORES ASSOCIADOS DE 2001 – 2022

Tese a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Saúde Comunitária, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.
Área de concentração: Epidemiologia e Vigilância de
Doenças Transmissíveis.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar

Co-orientadora: Profa. Dra. Paula Sacha Frota Nogueira

FORTALEZA

2024

REAGAN NZUNDU BOIGNY

PADRÕES DE DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL DA RECIDIVA DA
HANSENÍASE NO BRASIL E SEUS FATORES ASSOCIADOS DE 2001 – 2022

Tese a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Saúde Comunitária, como requisito
parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.
Área de concentração: Epidemiologia e Vigilância de
Doenças Transmissíveis.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Paula Sacha Frota Nogueira (Co-orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio
Universidade Federal do Piauí (UFC)

Profa. Dra. Francisca Kalline de Almeida Barreto
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. Francisco Roger Aguiar Cavalcante
Centro Universitário Inta (UNINTA)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- B668p Boigny, Reagan Nzundu.
Padrões de distribuição espacial e temporal da recidiva da hanseníase no Brasil e seus fatores associados de 2001 – 2022 / Reagan Nzundu Boigny. – 2025.
110 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, 2025.
Orientação: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.
Coorientação: Profa. Dra. Paula Sacha Frota Nogueira.
1. Hanseníase. 2. Recidiva. 3. Distribuição espacial. 4. Séries temporais. 5. Vigilância epidemiológica. I.
Título.

CDD 362.1

A Deus pai eterno e misericordioso.

Aos meus pais eterna gratidão, Martin Nzundu e Flode Nkumba.

Aos meus irmãos, Rachidi Ilenda, Gradi Nzundu, Marneille Nzundu e Plamedi Nzundu.

À minha família que um dia terei.

Ao meu amor, obrigado por existir na minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo professor Dr. Carlos Henrique Moraes de Alencar, por tudo nesta vida, por acreditar em mim mesmo quando as coisas pareciam ruins, por me fazer acreditar que tudo era possível bastava me concentrar. Tenho por você uma gratidão eterna, muito do que sei hoje é graças a você. Agradeço com muito carinho.

À minha co-orientadora professora Dra. Paula Sacha Frota Nogueira, quero te agradecer por tudo.

Aos membros da banca examinadora: Dra. Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio, Dra. Francisca Kalline de Almeida Barreto e Dr. Francisco Roger Aguiar Cavalcante agradecer pela amizade, pelo tempo dedicado, além de valiosas colaborações e sugestões.

Ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, na pessoa de Dominik Garcia Araújo Fontes, obrigado pela receptividade, simpatia e auxílio nesse percurso percorrido desde o mestrado até o presente momento.

Aos colegas do Grupo de Estudos em Doenças Antropozoonóticas (GEDA), da Universidade Federal do Ceará, pelo incentivo, reflexões, críticas e saberes compartilhados.

A você meu grande amor Amana Santana e toda sua família maravilhosa, que bom que você apareceu na minha vida, te amo muito.

À minha família brasileira, pois é assim que chamo os meus amigos: Blanchard Mpakayongo, Charles Akono, David Bolonge, David Kasangana (aliás Lourd), Francis Makama, Jecol Bamutsha, Josué Mupenza, Heritier Ngoma, Kevin Masinda, Lucie Atumesa, Mike Amisi, Mumbu Ted (Fondé du pouvoir), Nixin Sene (10 ya match). “Parce qu’on vient de si loin” só nós sabemos o percurso feito até agora. Vocês vão ficar eternamente no meu coração.

Aos meus fechamentos em Brasília Margarida Praciano e Alexandre Okumoto. Que bom que a vida nos aproximou.

Aos meus colegas do trabalho da Coordenação Geral de Vigilância da Hanseníase e Doenças em Eliminação, da SVSA/MS obrigado pela força.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, estiveram ao meu lado e acreditaram em mim, vir de onde veio e chegar até aqui não foi nada fácil, mas que bom que vocês acreditaram e estiveram comigo.

RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica que afeta primariamente nervos periféricos, pele e mucosas. A ocorrência da recidiva de hanseníase impacta de forma significativa o controle da hanseníase como problema de saúde pública. O objetivo desta tese foi caracterizar a distribuição espacial e temporal da recidiva da hanseníase no Brasil e seus fatores associados no período de 2001 a 2022. O estudo foi organizado em 3 etapas, a partir dos casos de recidiva da hanseníase notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Foi 1 estudo transversal e ecológico (1), um estudo ecológico (2) e 1 de coorte retrospectivo (3): Etapa 1 - magnitude e a tendência temporal dos casos de recidiva da hanseníase no estado do Ceará no período de 2001-2018; Etapa 2 - abordagem de tendência temporal e de distribuição espaço-temporal de casos de recidiva da hanseníase no Brasil, no período de 2001 a 2021; Etapa 3 - fatores associados a ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil de 2001 a 2022. Os dados foram organizados no Stata 15.1. As análises temporal e espaço-temporal se deram, respectivamente, pelo Joinpoint Regression Program 4.0.4 e SaTScan 9.6, os mapas foram confeccionados pelo ArcMap 9.2. No Ceará foram notificados 1777 casos recidiva no período, a prevalência da recidiva foi maior em homens (RP=1.58; 95%IC:1.44–1.74), pessoas sem escolaridade (RP=1.99; 95%IC:1.30–3.06), raça negra (RP=1.27; 95%IC:1.11–1.46), multibacilar (RP=4.16; 95%IC:3.63–4.77), dimorfa (RP=4.55; 95%IC:3.77–5.48) e com incapacidade física visível (RP=2.67; 95%IC:2.32–3.07). A proporção de recidiva apresentou tendência do aumento ao longo do período (4,9%; 95%IC:3.1–6.9). No Brasil, foram diagnosticados 31.334 casos de recidiva. Os casos de recidiva apresentaram uma tendência de aumento ao longo de todo o período, esse aumento foi significativo no sexo feminino e em quase todas as faixas etárias exceto em menor de 15 anos, 50 a 59 e 70 anos ou mais. Identificou-se diversos clusters de alto e baixo risco espalhado em todas as regiões com uma distribuição heterogênea. No período analisado 17.480 registros foram considerados como pares verdadeiros e o tempo médio (em mês) entre o diagnóstico de caso novo e de recidiva foi 6.4 meses ($\pm$ 4.59 meses). Predominaram pessoas do sexo masculino, cor da pele negra (junção de parda e preta), com ensino fundamental e na faixa etária de 30 a 59 anos. Clinicamente, predominaram as formas dimorfa e virchowiana, bem como os casos multibacilares e sem incapacidades físicas no momento do diagnóstico. Mantiveram-se associado a ocorrência de recidiva o sexo, ter cursado o ensino fundamental, ensino médio, formas clínicas e a classificação operacional. A carga da recidiva está em tendência de aumento

concentrada em alguns grupos, distribuídos em todas as regiões. O tempo para ocorrência da recidiva foi considerada curta levando em considerações as características e a história natural da doença. Algumas características clínicas e sociais associaram-se com a ocorrência.

Palavras-Chave: Hanseníase; Recidiva; Distribuição espacial; Séries temporais; Vigilância epidemiológica.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease that primarily affects peripheral nerves, skin and mucous membranes. The occurrence of leprosy recurrence significantly impacts leprosy control as a public health problem. The objective of this thesis was to characterize the spatial and temporal distribution of leprosy relapse in Brazil and its associated factors in the period from 2001 to 2022. The study was organized in 3 steps, based on cases of leprosy relapse reported in the Notifiable Diseases Information System. There was 1 cross-sectional and ecological study (1), 1 ecological study (2) and 1 retrospective cohort study (3): step 1 – magnitude and temporal trend of leprosy relapse cases in the state of Ceará in the period 2001-2018; step 2 – temporal trends and spatial-temporal approach of distribution of cases of leprosy recurrence in Brazil, from 2001 to 2021; step 3 – associated factors for the occurrence of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2022. The data were organized in Stata 15.1. The temporal and space-time analyses were carried out, respectively, by Joinpoint Regression Program 4.0.4 and SaTScan 9.6, all maps were made by ArcMap 9.2. In Ceará, 1,777 leprosy relapse cases were diagnosed. Higher prevalence of relapse was found in men (PR=1.58; 95%CI:1.44–1.74), Illiterate (PR=1.99; 95%CI:1.30–3.06), mixed race (PR=1.27; 95%CI:1.11–1.46), multibacilar (PR=4.16; 95%CI:3.63–4.77), lepromatous (PR=4.55; 95%CI:3.77–5.48) and persons with visible disabilities (PR=2.67; 95%CI:2.32–3.07). The proportion of relapse tended to increase throughout the study period (4,9%; 95%CI:3.1–6.9). A total of 31 334 patients who experienced leprosy relapse were identified. The number of recurrent cases tended to increase throughout the study period, and this increase was significant among females and in almost all age groups, except for those < 15, 50–59 and ≥ 70 y. Several clusters of high- and low-risk patients were identified across all regions with a heterogeneous distribution. In the period analyzed, 17,480 records were considered as true pairs and the mean time (in months) between the diagnosis of a new case and the occurrence of relapse was 6.4 months ($\pm$ 4.59 months). There was a predominance of males, black skin color (mixture of brown and black), with elementary education and between the ages of 30 and 59. Clinically, the borderline and virchowian forms predominated, as well as multibacillary cases without physical disabilities at the time of diagnosis. Sex, having completed elementary school, high school, clinical forms and operational classification remained associated with the occurrence of relapse. The burden of recurrence is on an increasing trend, concentrated in some groups, distributed across all regions. The time for occurrence of relapse was considered short considering the characteristics and

natural history of the disease. Some clinical and social characteristics were associated with the occurrence.

Key words: Leprosy; Relapse; Spatial distribution; Time series; Epidemiological surveillance

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Resposta imunológica e espectro clínico da hanseníase de acordo com a classificação de Ridley e Jopling.....	15
Figura 2: Distribuição espacial dos novos casos de hanseníase detectados em 2023 no mundo	17
Figura 3 Proporção de casos novos de hanseníase avaliados quanto ao GIF no diagnóstico. Brasil, 2010 a 2023.....	18
Figura 4 Proporção de casos novos com GIF 2 no diagnóstico. Brasil, 2010 a 2023	19
Figura 5 Coeficiente de detecção geral de hanseníase no Brasil, 2010 a 2023.	21
Figura 6 Coeficiente de detecção de hanseníase em menor de 15 anos no Brasil, 2010 a 2023.	21
Figura 7 Proporção de contatos avaliados entre os registrados dos CN de hanseníase nos anos das coortes, 2010 a 2023.	22
Figura 8 Clusters relativos ao coeficiente de detecção de CN de hanseníase no Brasil, no triênio 2011-2013	24
Figura 9 Proporção de casos de recidiva entre os casos notificados, 2010 a 2023.	25
Figura 10 Brasil dividido político-administrativamente em cinco macrorregiões, 27 estados e 5.570 municípios.	37
Figura 11 Divisão político-administrativa do Brasil em cinco macrorregiões, 26 estados e distrito federal.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC – Average Annual Percent Change

ACS – Agente comunitário de saúde

APC – Annual Percent Change

BCG – Bacilo Calmette-Guérin

CN – Casos novos

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DD – Dimorfa-dimorfa

DT – Dimorfa-tuberculóide

DTNs – Doenças tropicais negligenciadas

DV – Dimorfa-virchoviana

ELISA – ensaio de imunoabsorção enzimática

ESF – Estratégia saúde da família

GIF – grau de incapacidade física

IB – Índice baciloscópico

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC 95% – Intervalos de confiança de 95%

KM – quilómetro

M. leprae – Mycobacterium leprae

MB – Multibacilar

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

PB – Paucibacilar

PGL-I – Anti-glicolípido-fenólico 1

PNAD – Pesquisas Nacionais das Amostras por Domicílio

PQT-U – poliquimioterapia Único

RP – Razão de prevalência

SIG – Sistemas de Informações Geográficas

SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TT – Tuberculóide

VV – Virchoviana

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
Aspectos clínicos da hanseníase	14
Contexto epidemiológico da hanseníase.....	16
Recidiva da hanseníase	24
Dinâmica de transmissão e fatores de risco da hanseníase	27
Determinantes Sociais em Saúde para a hanseníase.....	29
Espaço geográfico e tempo como unidades de análise em epidemiologia	30
Justificativa.....	35
OBJETIVOS	36
Objetivo Geral.....	36
Objetivos Específicos	36
MÉTODOS.....	37
Local do Estudo.....	37
Fontes de dados	37
Caracterização das etapas do estudo:	39
RESULTADOS	48
Artigo 1 – “Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001-2018”	49
Artigo 2 – “Temporal trends and space–time distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021”.....	54
Artigo 3 – “Fatores associados a ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil de 2001 a 2022: Análise de sobrevivência”	67
REFERÊNCIAS	90
APÊNDICE	99
Trabalhos publicados durante o doutorado relacionados diretamente com a tese:	99
Trabalhos publicados durante o doutorado relacionados indiretamente com a tese:	101

INTRODUÇÃO

Aspectos clínicos da hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que afeta primariamente nervos periféricos, pele e mucosas. É causada por um bacilo chamado *Mycobacterium leprae* de alta infectividade e baixa patogenicidade, onde apenas 5 a 10% dos infectados adoecem. Os nervos mais acometidos são o facial, ulnar, radial, mediano, fibular e tibial posterior o que leva a um comprometimento neurológico como lesões tróficas ou traumáticas, garras e reabsorção óssea, que geram incapacidades físicas (DUERKSEN, 1997; AZULAY; AZULAY, 1997; OPRMOLLA, 2000; GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; BRASIL, 2016). Existem outros agentes infecciosos causadores de formas específicas de hanseníase em outros países, com é o caso do México, com o *Mycobacterium lepromatosis* (HAN; SIZER; VARGAS-OCAMPO, 2012).

M. leprae é uma bactéria de reprodução lenta, o que faz com que somente a exposição prolongada e constante à elevadas cargas bacilares e/ou uma baixa imunidade, permita a manifestação clínica da infecção que pode durar de 2 a 7 anos. O bacilo se multiplica preferencialmente nas áreas mais frias do corpo, cuja temperatura seja inferior a 37° C. Nestas áreas se localizam a maior parte das lesões hansênicas nas pessoas acometidas (FLEURY, 2000; MADEIRA, 2000; CONCHA et. al. 2008; BRASIL, 2010; BRASIL, 2016).

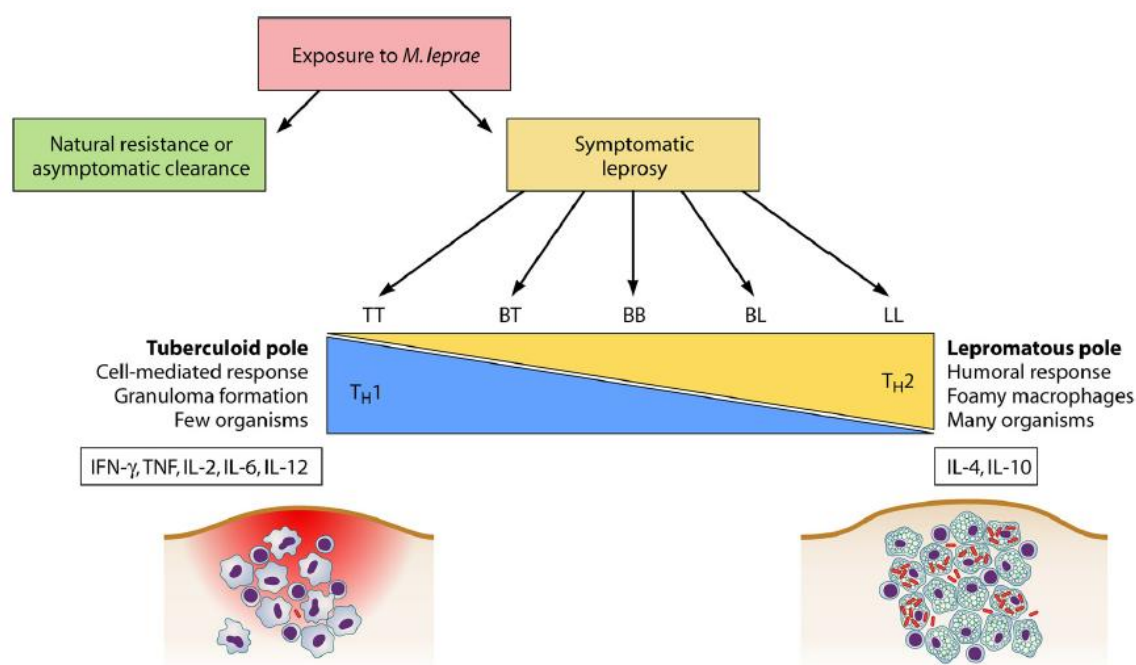
O homem é considerado a principal fonte de infecção da doença (BRASIL, 2016; TALHARI et al., 2006). Sabe-se que a transmissão ocorre pelas vias áreas superiores com emissão de aerossóis e gotículas de saliva de uma pessoa doente que não está em tratamento para uma pessoa suscetível. Também pode ocorrer em menor escala pela pele lesada, leite humano, nódulos ulcerados (hansenomas), urina e fezes (BRASIL, 2002; TALHARI et. al., 2006).

Em humano, a mucosa nasal geralmente é considerada a principal porta de entrada para *M. leprae* e a transmissão ocorre pela inalação de bacilos presentes nas vias aéreas superiores (mucosa nasal e orofaringe). O modo de transmissão se dá por meio do contato íntimo e prolongado com sujeitos não tratados que apresentam a forma infectante da doença (MB) (WALKER; LOCKWOOD, 2007; LASTÓRIA; ABREU, 2014). A Organização Mundial de Saúde (OMS) traz uma classificação operacional da hanseníase para fins de tratamento como dois tipos. A classificação paucibacilar (PB) que apresenta poucos bacilos e engloba as formas clínicas

indeterminada e tuberculóide, e a classificação multibacilar (MB) que apresenta muitos bacilos, sendo, portanto, a forma mais agressiva e mais contagiosa da doença, esta classificação engloba as formas clínicas virchoviana e dimorfa (WHO, 1998).

Por outro lado, há a classificação de Ridley e Jopling que considera dois tipos polares da doença, a tuberculóide (TT) e a virchoviana (VV). A forma dimorfa é subdividida em dimorfa-tuberculóide (DT), dimorfa-dimorfa (DD) e dimorfa-virchoviana (DV) (RIDLEY; JOPLING, 1962; RIDLEY; JOPLING, 1966; TALHARI et. al., 2015) (**FIGURA 1**).

Figura 1: Resposta imunológica e espectro clínico da hanseníase de acordo com a classificação de Ridley e Jopling



Fonte: Adaptado de Misch et al. 2010

Além de manchas há outros sinais e sintomas mais relevantes da hanseníase, como a diminuição e/ou ausência de sensibilidade, câimbras, dor, espessamento de nervos, limitação da visão, encurtamentos de nervos, músculos e articulações, em casos mais graves pode ocorrer reação inflamatória em olhos, palato, baço, fígado, testículos, ossos, articulações, nervos periféricos, troncos e pele, durante reações imunológicas imediatas (TALHARI; NEVES, 1997; VIRMOND; GRZYBOWSKI, 2015; BRASIL, 2016; WHO, 2018).

O diagnóstico da hanseníase tanto para casos novos como na recidiva é

essencialmente clínico e epidemiológico, realizado por meio do exame dermatoneurológico. Neste exame, busca-se identificar possíveis sinais da doença, sendo eles: lesão (ões) de pele com alteração de sensibilidade ou piora das lesões existentes, acometimento de nervo (s) periférico (s), com ou sem espessamento, associado a alterações sensitivas, motoras e/ou autonômicas, e baciloscopia positiva de esfregaço dérmico, a sua ausência não impossibilita o fechamento do diagnóstico (ARAUJO, 2003; BRASIL, 2007; WALKER; LOCKWOOD, 2007; BRASIL, 2010a; BRASIL, 2014; LASTÓRIA; ABREU, 2014). A escassez de sintomas do início da doença pode contribuir para demora e erros no diagnóstico (LYON; LYON-MOREIRA, 2013; WHO, 2018; BRASIL, 2020).

Algumas estratégias são fundamentais para o sucesso do tratamento da hanseníase, entre eles destacam-se a poliquimioterapia (PQT), monitorização e tratamento de danos neurais e recidiva, manejo adequado de reações hansênicas, monitoramento e busca dos faltosos, prevenção de incapacidades, reabilitação social e econômica (USTIANOWSKI; LOCKWOOD, 2003; LOCKWOOD, 2007; WHO, 2014).

O tratamento, por meio do regime PQT, atua na interrupção da dinâmica de transmissão da doença. Do ponto de vista operacional, pode durar de 6 a 12 meses e ser estendido levando em consideração aspectos clínicos do paciente. Em caso de pacientes PB o tratamento pode se estender até 9 meses e MB, 18 meses (BRASIL, 2010; BRASIL, 2014; BRASIL, 2016). Apesar de a PQT mostrar-se bastante eficaz no tratamento da hanseníase, ela pode produzir efeitos adversos graves que, se não foram bem manejados, podem favorecer o abandono do tratamento, a formação de cepas resistentes e, por consequência, o agravamento do quadro da endemia (BOECHAT; PINHEIRO, 2012; WHO, 2016).

Contexto epidemiológico da hanseníase

A ocorrência de casos novos de hanseníase em 2023 foi relatada à OMS por 184 países, com um total de 182.815 casos novos detectados e um coeficiente de detecção mundial de 22,7 casos por 1.000.000 habitantes (WHO, 2024).

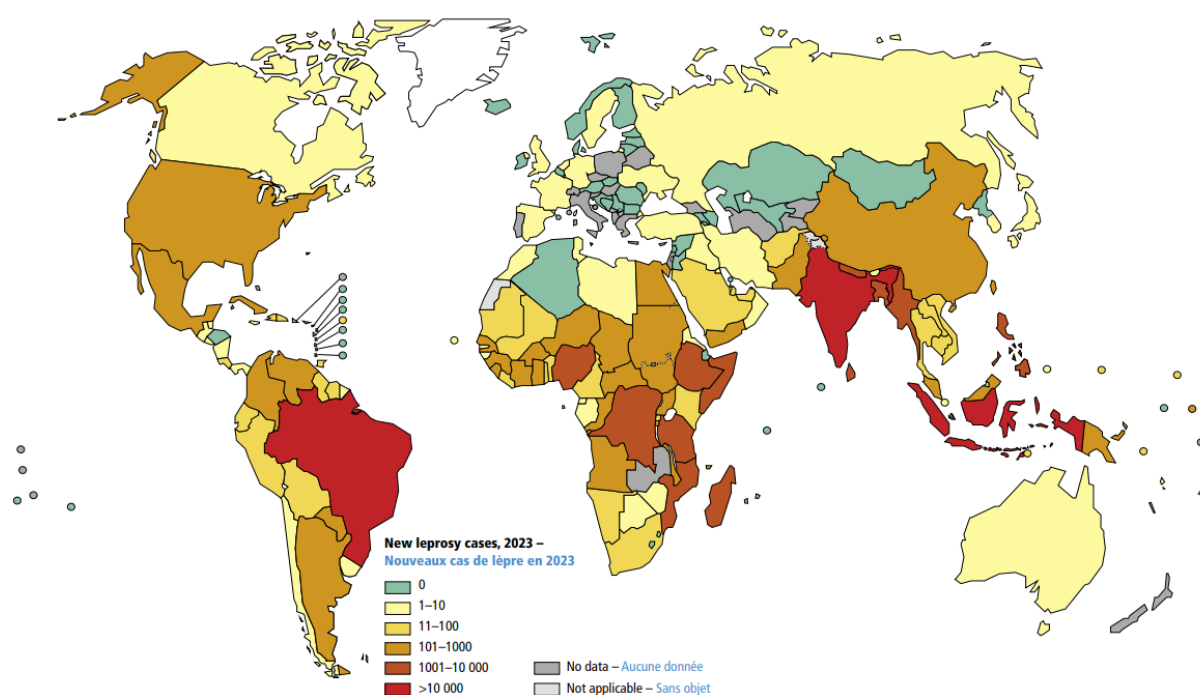
As Américas ocupam o segundo lugar em ocorrência com 24.773 casos novos, atrás da região do Sudoeste Asiático com 131.425 casos novos (WHO, 2024). Como consequência, as novas estratégias globais da OMS para 2021-2030 focalizaram o fortalecimento das coordenações e as parcerias com governos locais

para acelerar o controle da hanseníase (WHO, 2021).

Entre os países endêmicos, destaca-se a Índia com registro de 107.851 casos novos (CN) de hanseníase em 2023, o que equivale a 59,1% de todos os casos registrados no mundo. Por sua vez, o Brasil é o segundo país no mundo com maior número de CN, com um total de 22.773 (12,5% dos casos do mundo), além de ser o primeiro país das Américas (WHO, 2024) (FIGURA 2).

Figura 2: Distribuição espacial dos novos casos de hanseníase detectados em 2023 no mundo

Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2023 (WHO, 2024)

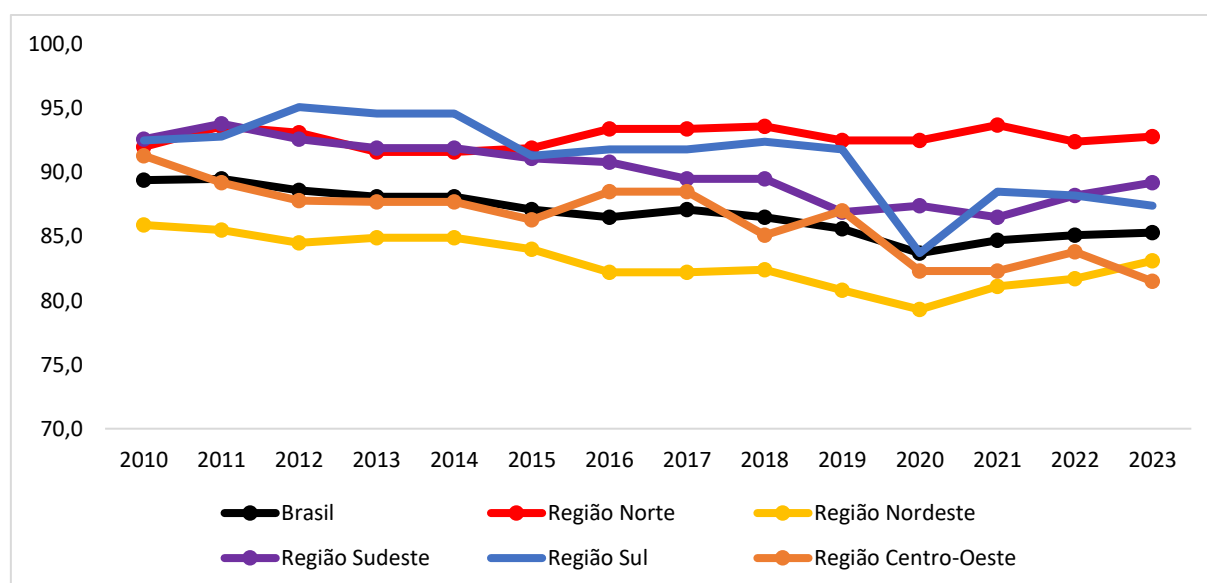


A ocorrência de CN com algum grau de incapacidade física (GIF), em grande parte decorrente do diagnóstico tardio, ainda se mantém como um grave problema associado à hanseníase em virtude de seus efeitos diretos e indiretos na pessoa, sua família e comunidade (ARAÚJO et al, 2014; LASTÓRIA; ABREU, 2014). Os maiores coeficientes de detecção de CN com GIF2 em 2024 foram verificados nos 23 países considerados prioritários ao longo dos últimos 10 anos, sendo países que detêm geralmente os maiores coeficientes de detecção de casos novos de hanseníase. Em 2023 foram diagnosticados 9.729 casos com GIF2, sendo 2.335 na Índia, 2.173 no Brasil e 826 na Indonésia (WHO, 2024).

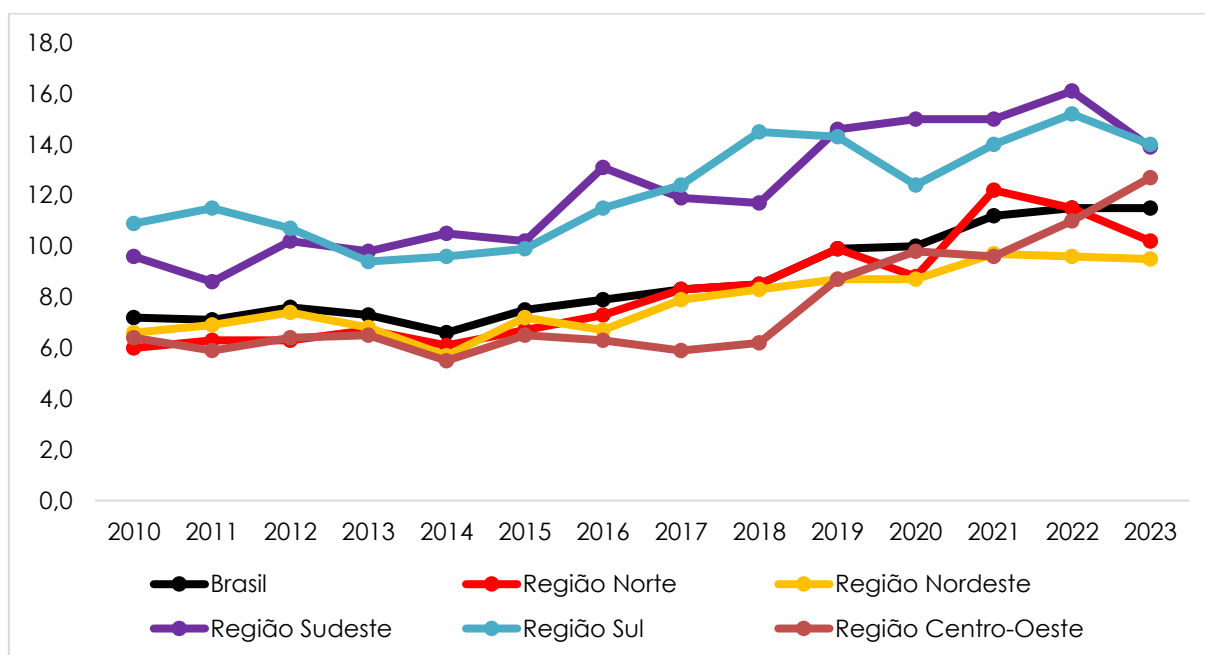
Por sua vez, a incapacidade física é a expressão de diagnóstico tardio em

grande parte dos casos, e tem como possível consequência a ampliação das vulnerabilidades sociais e o estigma. A avaliação do GIF em diferentes momentos da poliquimioterapia (PQT) como após a sua conclusão pode ser considerada uma ação essencial no controle das formas graves da doença. Este indicador revela a capacidade dos serviços em relação à atenção qualificada bem como ao monitoramento dos casos (OMS, 2015; BRASIL, 2016). A **figura 3** demonstra que em 2023 no Brasil, quase 14% dos CN em geral permaneceram sem avaliação do grau de incapacidade física (GIF) no diagnóstico e quando analisado por regiões, a região Norte foi a que mais avaliou seus casos (92,8%) e o Centro-Oeste teve o pior desempenho (81,5%). A proporção dos casos novos com GIF2 entre os avaliados no diagnóstico foi de 11,5% no Brasil, 14% no Sul e 9,5% no Nordeste (Figura 5). Há uma clara necessidade de se qualificar o seguimento clínico dos casos, sobretudo na rede de serviços de atenção básica (PEREIRA et al, 2008; CRESPO, GONÇALVES, 2014).

Figura 3 Proporção de casos novos de hanseníase avaliados quanto ao GIF no diagnóstico. Brasil, 2010 a 2023



Fonte: Concebido pelo autor com dados extraídos do SINAN/SVSA-MS, 2024.

Figura 4 Proporção de casos novos com GIF 2 no diagnóstico. Brasil, 2010 a 2023

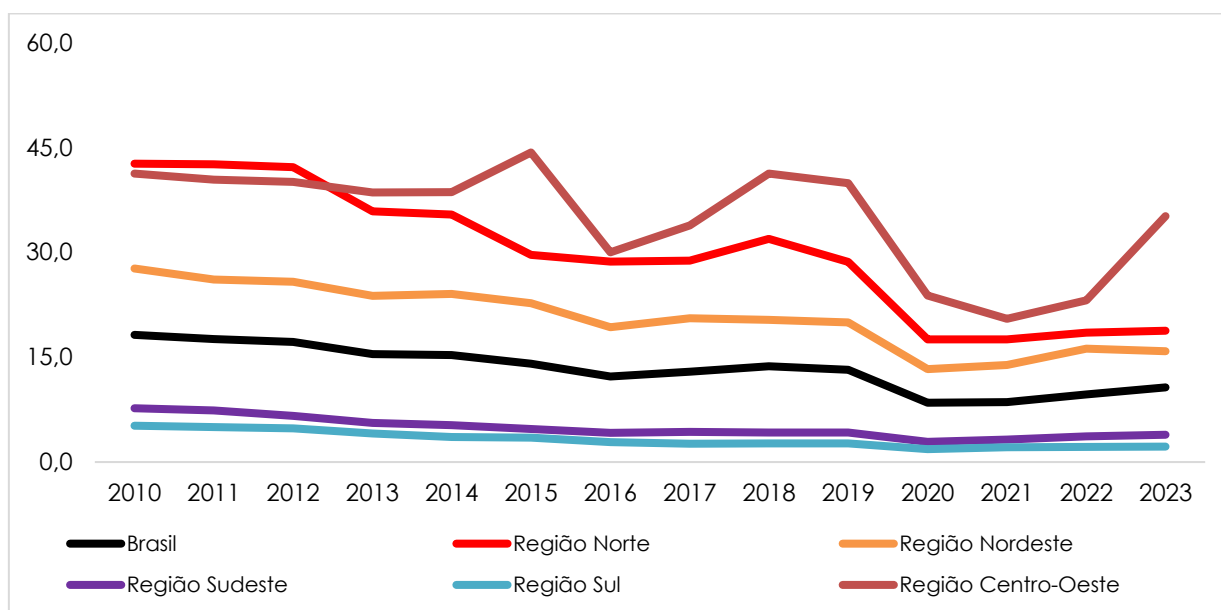
Fonte: Concebido pelo autor com dados extraídos do SINAN/SVSA-MS, 2024.

Dados da OMS em 2018 indicam que a proporção de crianças menores de 15 anos de idade entre os casos diagnosticados no Brasil foi de 5,6%, enquanto a proporção de crianças com GIF2 no diagnóstico foi de 2,6% (WHO, 2024). A proporção de casos de hanseníase em crianças sugere transmissão ativa e sustentada nas comunidades, enquanto a proporção de CN com GIF2 reflete atraso no diagnóstico. De 2010 a 2023 o coeficiente de detecção da hanseníase em menor de 15 anos passou de 5,3 para 2,5. Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o coeficiente de detecção nessa população variou respectivamente de 12,7 – 4,6 casos, 8,5 – 3,6 casos e 10,0 – 9,6 casos por 100.000 habitantes (Figura 6).

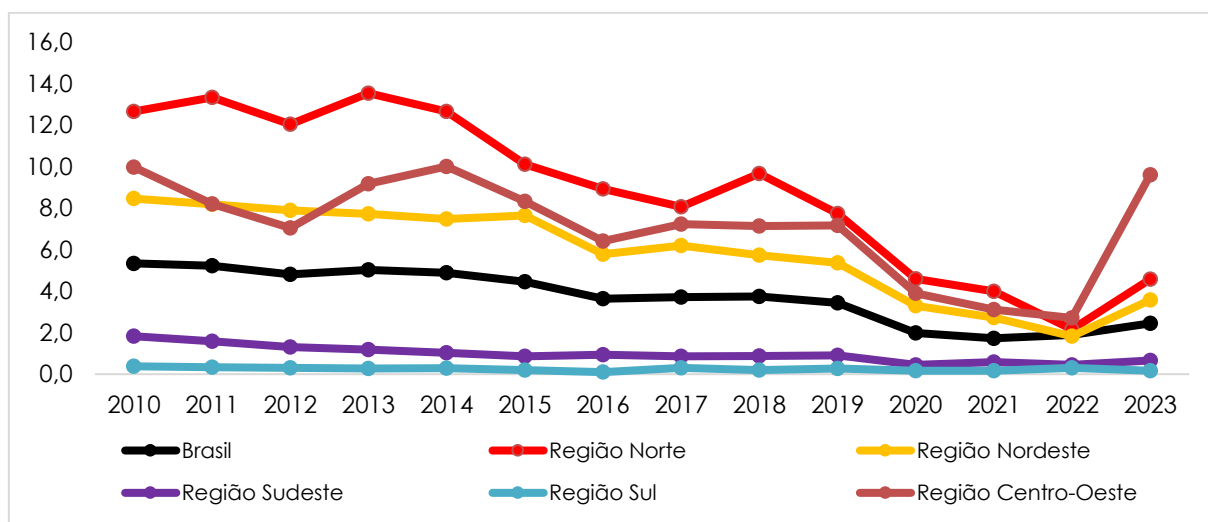
A sensibilização das comunidades sobre a doença, a capacidade das equipes de saúde de reconhecer os sinais e sintomas precoces da hanseníase e assim como a qualidade da assistência prestada são elementos considerados fundamentais na quebra de cadeia de transmissão da doença (BRASIL, 2016; WHO, 2019). Ressalta-se que uma das metas da estratégia global para hanseníase no período 2016-2020 é a eliminação da doença em crianças e o fim das incapacidades físicas (WHO, 2015).

A **figura 5** demonstra que o Brasil tem apresentado nos últimos anos redução do coeficiente de detecção de CN, passando de 18,2 casos para cada 100.000 habitantes em 2010, para 10,7 casos por 100.000 habitantes em 2024. Nas regiões

Norte, Nordeste e Centro-Oeste consideradas mais endêmica para hanseníase, o coeficiente de detecção geral passou respectivamente de 73,8 – 31,9 casos, 33,4 – 20,4 casos e 65,1 – 41,3 casos por 100.000 habitantes. No mesmo período a detecção de casos de hanseníase em menores de 15 anos passou de 7 em 2001 (endemicidade muito alta) para 3,7 casos por 100.000 habitantes em 2018 (endemicidade alta). Nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste consideradas de endemicidade elevada para hanseníase, o coeficiente de detecção geral passou respectivamente de 42,7 – 18,8 casos, 27,7 – 15,9 casos e 41,3 – 35,2 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2024).

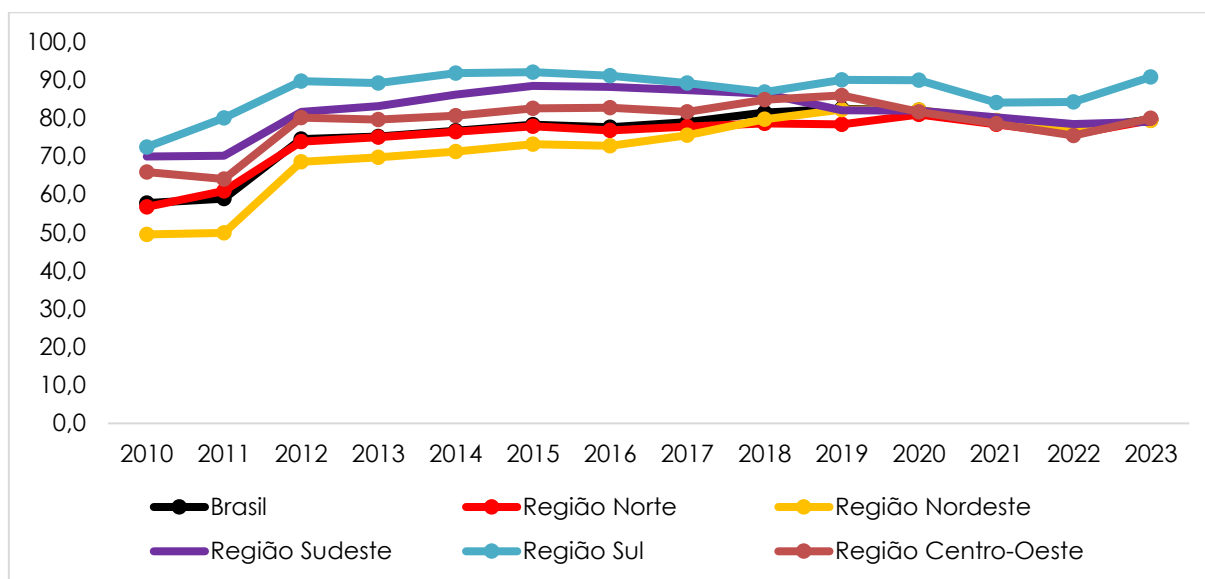
Figura 5 Coeficiente de detecção geral de hanseníase no Brasil, 2010 a 2023.

Fonte: Concebido pelo autor com dados extraídos do SINAN/SVSA-MS, 2024.

Figura 6 Coeficiente de detecção de hanseníase em menor de 15 anos no Brasil, 2010 a 2023.

Fonte: Concebido pelo autor com dados extraídos do SINAN/SVSA-MS, 2024.

Figura 7 Proporção de contatos avaliados entre os registrados dos CN de hanseníase nos anos das coortes, 2010 a 2023.



Fonte: Concebido pelo autor com dados extraídos do SINAN/SVSA-MS, 2019.

De forma a reforçar o caráter de problema de saúde pública no país, para o mesmo período, a proporção de contatos examinados entre os registrados no Brasil passou de 57,7% para 79,7%. Nas regiões endêmicas, Norte, Nordeste e Centro-Oeste a proporção variou respectivamente de 56,7% para 79,4%, 49,5% para 79,3% e 65,8% para 79,9% (**Figura 7**). Resultados, tidos como regulares de acordo com os parâmetros oficiais (BRASIL, 2019).

As ações de vigilância de contatos intradomiciliares representam uma ação estratégica para diagnóstico precoce e redução da transmissão (OLIVEIRA, 2008; SMITH & AERTS, 2014; BRASIL, 2016; SOUZA *et al*, 2018; ROMANHOLO *et al*, 2018). A utilização do indicador “proporção de contatos examinados entre os registrados” representa uma medida operacional importante de cobertura para monitoramento e avaliação das ações.

A **Figura 8** revela que houve aumento na proporção dos contatos examinados em todo território nacional, só que quando se realiza uma análise por estado percebe-se que apenas os estados do Paraná, Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo foram classificados como bons (BRASIL, 2016). O Brasil, com desempenho regular, deixa em média 20% dos seus contatos domiciliares sem a avaliação preconizada pelas diretrizes de controle no Brasil (BRASIL, 2017). Tanto o MS como a OMS enfatizam sobre a necessidade de uma abordagem qualificada em relação aos contatos de casos

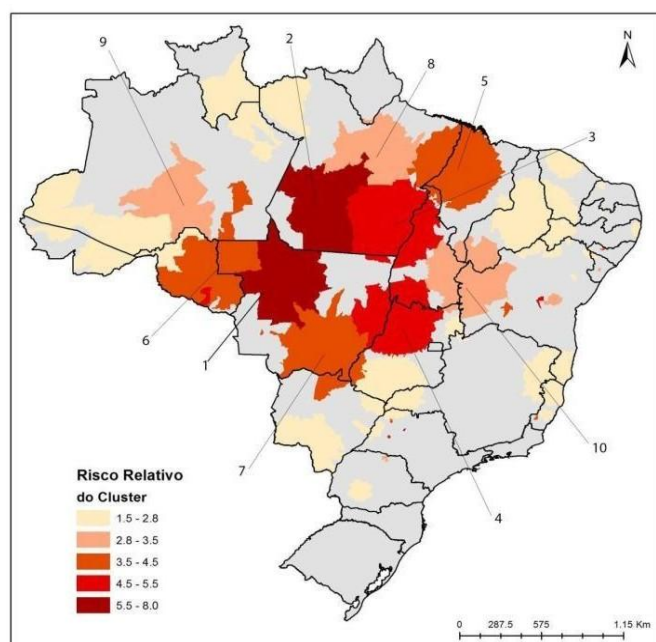
de hanseníase.

Os indicadores epidemiológicos e operacionais da hanseníase demonstram que a distribuição da hanseníase no Brasil, não segue um padrão regular entre as diferentes regiões no território nacional, havendo uma apresentação focal com estreita relação com as condições gerais de vida (PENNA; OLIVEIRA; PENNA, 2009; ALENCAR *et al*, 2012).

Áreas com maior risco de transmissão e maior concentração de casos de hanseníase, conhecidas como *clusters*, têm sido registradas no Brasil (PENNA; OLIVEIRA; PENNA, 2009, ALENCAR *et al*, 2012). Estudo conduzido por Penna e colaboradores (2009) identificou 10 *clusters* de maior risco que representavam 21% do total de municípios brasileiros (17% da população em 2007), responsáveis por 53,3% de todos os CN diagnosticados (FIGURA 7).

Outra pesquisa se baseou nos resultados do estudo de Penna e colaboradores, selecionando o *cluster* de maior risco, identificou áreas de maior risco, responsáveis por apenas 32% da população da área de estudo, mas com 55,4% de todos os CN diagnosticados naquela região (ALENCAR *et al.*, 2012). Esses fatos revelam que a doença está concentrada em termos de padrões epidemiológicos, indicando a necessidade de manter como prioridade o investimento na busca de novos casos nesses locais (FLORÊNCIO, 2018).

Figura 8 Clusters relativos ao coeficiente de detecção de CN de hanseníase no Brasil, no triênio 2011-2013

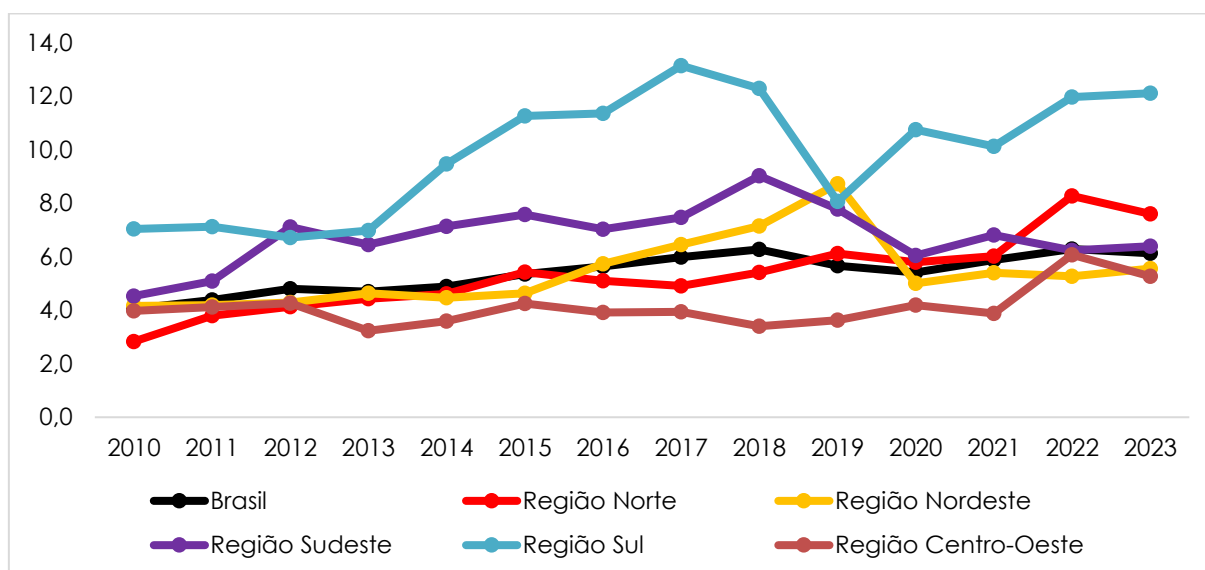


Fonte: MS/SVS/*CGHDE – SINAN. * CGHDE - Coordenação Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação

Recidiva da hanseníase

A proporção de casos de recidivas da hanseníase constitui como um dos principais indicadores para avaliar a efetividade de um programa de controle da hanseníase, pois permite identificar e monitorar as áreas em situação de falência terapêutica (ARAÚJO et al, 2015; BONA et al, 2015; BRASIL, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (MS), um caso de recidiva de hanseníase é considerado como um caso de hanseníase tratado regularmente com esquemas oficiais padronizados e corretamente indicados, que receberam alta por cura e voltam a apresentar novos sinais e sintomas clínicos de doença. Os casos de recidiva geralmente ocorrem em período superior a cinco anos após a cura (BRASIL, 2016).

Figura 9 Proporção de casos de recidiva entre os casos notificados, 2010 a 2023.

Fonte: Concebido pelo autor com dados extraídos do SINAN/SVSA-MS, 2019.

A **figura 9** demonstra o aumento da proporção de recidiva no Brasil, passando de 4,1% para 6,4% no período de 2010 a 2023. As maiores proporções de recidiva foram observadas nas regiões Norte, Sudeste e Sul, nessas regiões a proporção aumentou respectivamente de 2,8% - 7,6% de casos, 4,5% - 6,4% de casos, 7% - 12,1% de casos por 100 CN.

Devido aos critérios clínicos distintos para classificação operacional da doença e consequentemente esquemas terapêuticos diferentes o MS estabelece uma diferença na definição de recidiva entre pacientes PB e MB.

É considerado recidiva, todo paciente PB após tratamento com seis doses de poliquimioterapia (PQT) e em alta por cura que apresentar novos nervos afetados, novas áreas com alterações de sensibilidade, novas lesões e/ou exacerbação de lesões anteriores que não respondem ao tratamento com corticosteroide nas doses recomendadas por pelo menos 30 dias para lesões cutâneas de reação reversa (reação tipo 1) e por 90 dias para comprometimento neurológico (neurite), além de pacientes com surtos reacionais tardios, que em geral ocorrem cinco anos após a alta (BRASIL, 2016).

Para um paciente MB, é considerado um caso de recidiva o paciente que, após tratamento com 12 doses de PQT e alta por cura, apresentar novas lesões cutâneas e/ou evolução de lesões antigas, novas alterações neurológicas que não respondem ao tratamento com talidomida e/ou corticosteroide nas doses e nos prazos recomendados,

bem como baciloscopia positiva (índice baciloscópico igual ou maior que a do momento da cura, coletado nos mesmos sítios), ainda deve ser considerado um paciente com surtos reacionais tardios geralmente após cinco anos da alta, podendo ocorrer em período menor, além de, quando disponível, manutenção de altos níveis de ELISA anti-PGL1 e/ou com bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou biópsia de pele (BRASIL, 2016).

Percebe-se uma real necessidade de investimentos para novos estudos que abordem as variáveis envolvidas na ocorrência de recidivas, para auxiliar na implementação e avaliação dos programas e na melhoria dos indicadores da hanseníase no Brasil. A literatura aponta alguns fatores considerados predisponentes que influenciam na ocorrência da recidiva, a saber: a persistência bacilar, sendo mais frequente nos casos com alto índice baciloscópico (IB); a resistência medicamentosa; e erros na classificação operacional (FERREIRA, IGNOTTI, GAMBA, 2012; ARAÚJO et al, 2015; BONA et al, 2015).

Segundo dados da OMS, em 2018 houve 3.361 casos de recidiva da hanseníase no mundo. Deste total, o Brasil notificou 54,7% (1.840) dos casos, seguida pela Índia 12,9% (436) dos casos e a Indonésia 8,4% (284) casos (WHO, 2019). Questionar sobre a relação entre a recidiva, o abandono do tratamento e aumento de casos novos com grau 2 são essenciais para melhorar os programas de controle da hanseníase no mundo inteiro (WHO, 2019).

O abandono ou a não adesão ao tratamento impacta diretamente na cura, no sucesso do controle da hanseníase como problema de saúde pública no Brasil e na questão de número elevado de casos de recidiva, portanto, uma das estratégias a serem adotados pelos serviços de saúde é busca dos faltosos e o acompanhamento do indicador de proporção de abandono de cada unidade (WHITE, 2007; GIRÃO et al, 2013). A não adesão ao tratamento ou o abandono pode ter sérias consequências em relação ao controle da doença tais como: persistência de fonte de infecção da doença, resistência medicamentosa, desenvolvimento das incapacidades físicas, prejuízo na qualidade de vida dos pacientes entre outras (GIRÃO et al, 2013; SANTOS, 2014).

A conscientização quanto à regularidade no tratamento e a cooperação dos pacientes são fatores determinantes para o sucesso da terapêutica, a prevenção de incapacidades e como um dos elementos essenciais para a redução as recidivas (ALEXANDRE, et al., 2009; SANTOS, 2014). Além disto, o Brasil tem adotado a visita domiciliar como outra estratégia importante para busca de faltoso e

acompanhamento dos pacientes em regime de PQT. Esta ferramenta é desenvolvida pelos profissionais de saúde da estratégia saúde da família (ESF) com apoio de agente comunitário de saúde (ACS). No entanto, apesar deste sucesso, o país continua apresentando uma das maiores proporções de abandono do tratamento e recidiva do mundo (HEUKELBACH et al, 2011; GIRÃO et al, 2013; SANTOS, 2014; BRASIL, 2017).

Dinâmica de transmissão e fatores de risco da hanseníase

Na dinâmica de transmissão da hanseníase, o homem é reconhecido como reservatório natural principal do *M. leprae* e fonte de infecção significativa (BRASIL, 2007b; TURANKAR et al., 2012; WHO, 2013). Outras fontes potenciais de infecção pelo *M. leprae* reconhecidas são compostas por animais, solo, água e a inoculação direta na pele. Há relatos de que o tatu-galinha (*Dasypus novemcinctus*) também pode atuar como hospedeiro para a propagação *in vivo* do bacilo, havendo a necessidade de se ampliar os estudos sobre a dinâmica de transmissão (VAN BEERS; DE WIT; KLATSER, 1996; TRUMAN, 2005; RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; KERR et al., 2015; BALAMAYOORAN et al., 2015; GOULART et al., 2015; SILVA et al., 2018).

Questões como forma clínica da hanseníase, classificação operacional e índice baciloscópico estão entre os principais fatores relacionados à força de transmissão da hanseníase (WHO, 2013; SMITH; AERTS, 2014). Apesar de cerca de 90% da população apresentar defesa natural contra *M. leprae* (BRASIL, 2007a; BRASIL, 2014), a vigilância de contatos é crucial para detecção de CN entre aqueles que convivem ou conviveram, por longo tempo, com os casos diagnosticados, visando a interrupção da transmissão da doença (BRASIL, 2016).

O longo período de incubação em média, 3 a 5 anos, muitas vezes dificulta o diagnóstico precoce, mantendo a circulação ativa do *M. leprae* em territórios endêmicos. A variação do período de incubação relaciona-se à intensidade da exposição à micobactéria, à carga bacilar e a resistência individual (RAMOS JR et al., 2014). Embora ocorra principalmente por contato direto, íntimo e prolongado com o caso ativo, alguns autores admitem a possibilidade de que o contato eventual também possa ser determinante para a infecção (LASTORIA; ABREU, 2014; LOCKWOOD et al., 2015). Entretanto, deve-se reafirmar que o risco de transmissão se encontra no espaço domiciliar e de redes sociais, no contato íntimo e prolongado (MADEIRA,

2006; SMITH et al, 2014; SMITH; AERTS, 2014; LOCKWOOD et al., 2015). A eliminação de bacilos por meio de secreções orais, orofaringe, lesões ulceradas ou soluções de continuidade da mucosa nasal e/ou de pele do indivíduo doente são os principais meios de transmissão direta (SMITH et al, 2014; DOMOZYCH et al, 2016; WHO, 2018).

A hanseníase representa um processo infeccioso crônico muito mais comum em adultos do que em crianças, devido ao longo período de incubação. A ocorrência em crianças é fortemente sugestiva de existência de foco ativo da doença na comunidade e um indicador sensível de falha das ações de controle da doença (MOET et al., 2004; MOET et al., 2006). Esses dados têm sido considerados pelo Ministério da Saúde como indicador prioritário para monitoramento da doença (BRASIL, 2016). A questão de gênero é discutida em relação à doença, alguns estudos têm confirmado o sexo masculino como possível fator de risco, entretanto isso pode ser devido a um viés de seleção (MOET et al., 2004; BAKKER et al., 2006; SOUZA et al., 2017). Além destes fatores tem sido relatados outros contextos de risco para transmissão da hanseníase como: alta proporção de casos MB entre a população masculina, migração como possível mecanismo de transposição de risco, proximidade com um caso, ausência da cicatriz de BCG (Bacilo Calmette-Guérin), proximidade genética, condições socioeconômicas, entre outras (BAKKER et al., 2006; DEPS et al., 2006; MOET et al., 2006; MOURA et al., 2013; MURTO et al., 2014; NOBRE et al., 2015; RICHARDUS et al., 2015; NOBRE et al., 2017).

Reconhece-se que os contatos intradomiciliares de casos MB apresentam um risco estimado aproximadamente 5 a 10 vezes maior de desenvolver hanseníase quando comparado com a população geral (FINE et al., 1997; VAN BEERS; HATTA; KLATSER, 1999; WHO, 2013; SMITH; AERTS, 2014). Adicionalmente, reconhece-se que os contatos de casos paucibacilares (PB) também têm maior risco de desenvolver hanseníase quando comparados à população em geral sem hanseníase, de forma menos expressiva que o contato de casos MB (MATOS et al., 1999; CARDONA-CASTRO; BELTRÁN-ALZATE; MANRIQUE-HERNANDÉZ, 2008; JOB et al., 2008; LOCKWOOD et al., 2015). A abordagem dos contatos de todos os casos de hanseníase, em momento oportuno e com qualidade, potencializa o diagnóstico precoce e o tratamento em tempo oportuno, elementos-chaves para controle da doença (SMITH; AERTS, 2015).

A influência de fatores socioeconômicos isoladamente, também não está totalmente

clara, como por exemplo, escolaridade, condições da casa e saneamento básico, mas que podem estar interagindo com outros fatores para a determinação da doença (RAMOS JR et al., 2014). Ressalta-se que estudos tem demonstrado a influência de fatores sociais e econômicos sobre grupos populacionais mais vulneráveis, comprovando o caráter negligenciado da hanseníase como gerador e causador de pobreza (RAMOS JR et al., 2014; MIERAS et al., 2016; STOLK et al., 2016; SOUZA et al., 2017).

A questão de marcadores imunológicos e moleculares no risco de desenvolvimento da hanseníase tem sido estudada, mas alguns pesquisadores questionam em que medida os contatos soropositivos para anticorpos anti-glicolípido-fenólico 1 (PGL-I) estejam de fato sob maior risco de desenvolver a doença (DÜPPRE, 2008; LIU et al., 2012; LOCKWOOD et al., 2015; PENNA et al., 2016). Reconhece-se que a presença de cicatriz de BCG está relacionada a um menor risco em populações sabidamente susceptíveis (SALES et al., 2011). Estes aspectos reforçam que, também para a hanseníase, a distribuição de casos não se dá ao acaso na população, sendo que os casos geralmente ficam agregados no espaço evidenciando padrões diferentes da dinâmica de transmissão (FINE et al., 1997; DUPPRÉ et al., 2008; ALENCAR et al., 2012; CURY et al., 2012).

Determinantes Sociais em Saúde para a hanseníase

A saúde sempre esteve integrada às metas de vida do ser humano. No período em que a percepção sobre os problemas de saúde estava ligada à condição de pecado, as metas de controle tinham forte caráter religioso. Com a quebra de paradigmas e novos conhecimentos descobertos, alterava-se o foco das intervenções (CARVALHO et al., 2014). No século XVIII estudos que relacionavam as condições de saúde à situação em que as pessoas viviam e de ambientes físicos e sociais ampliavam a interpretação do processo saúde-doença (MARCONDES, 2004). Com o avanço da compreensão das causas destes processos, foi possível diversificar as interpretações, bem como as medidas para proteção à saúde (ROSEN; IMPERATO, 2015).

Questões relacionadas à saúde encontram-se cada vez mais dentro das agendas prioritárias globais (WHO, 2010; ROSEN; IMPERATO, 2015). O conceito de saúde tem ocupado uma posição central nos debates, em que os resultados para o bem-estar da humanidade são cada vez mais questões relativas a decisões políticas voltadas para seus determinantes sociais (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2006; CARVALHO et al.,

2014).

Reconhece-se que o fortalecimento do movimento de promoção da saúde, como campo conceitual, mas também de práticas, influenciou fortemente a discussão sobre o modelo limitado vigente até aquele momento (BUSS, 2000; HEIDMANN et al., 2006; WESTPHAL et al., 2006). A construção do modelo explicativo dos determinantes sociais buscou estabelecer uma hierarquia entre fatores mais amplos (macros) de natureza social, econômica e política, possibilitando melhor representação dos determinantes do processo saúde-doença (DAHLGREN; WHITEHEAD, 1991). Os diferentes níveis interpretativos geram diferentes graus de influência, sendo que os determinantes proximais estão vinculados aos comportamentos individuais, os intermediários às condições de vida e trabalho, enquanto os determinantes distais dizem respeito à estrutura econômica, social e cultural (CARVALHO et al., 2014).

De fato, mudanças nas condições socioeconômicas, culturais, ambientais bem como na forma de organização da sociedade são reconhecidas como necessárias para que a promoção da saúde de fato se expresse (CZERESNIA, 2003). Nesta perspectiva, o controle da hanseníase passa necessariamente pela análise e compreensão dos determinantes sociais da saúde. Reforça-se, portanto, que um dos pilares da nova estratégia global da OMS para acelerar o fim da hanseníase engloba aspectos socioeconômicos (WHO, 2015).

Espaço geográfico e tempo como unidades de análise em epidemiologia

Há bastante evidências científicas sobre a ocorrência de agravos a saúde a partir de sua localização espacial ou temporal, particularmente quando estes trabalhos se debruçam para explorar possíveis relações causais, sejam relacionadas ao ambiente, utilização de serviços de saúde ou análise comportamental dos usuários de serviços de saúde (ALENCAR, 2011; MARTINS DE MELO, 2015; MARTINS; EDUARDO; FÁTIMA NASCIMENTO, 2016).

A análise espacial e temporal de dados possibilita a localização de casos segundo sua distribuição em determinada área geográfica e período específico. A análise espacial pode ser definida como uma técnica que busca descrever os padrões existentes nos dados espaciais e estabelecer, preferencialmente de forma quantitativa, os relacionamentos entre as diferentes variáveis geográficas (BARCELLOS; RAMALHO, 2002). A análise temporal ou de séries temporais podem ser definidas

como estudo de distribuição de dados quantitativos ao longo do tempo, em outras palavras, são uma forma de organizar no tempo as informações quantitativas (WIENER, 1966; LATORRE; CARDOSO, 2001; ANTUNES; CARDOSO, 2015), incorporando o conhecimento sobre processos estocásticos espaciais e temporais assim como a dependência das observações no tempo e no espaço.

O uso desses métodos tem fornecido relevantes contribuições à epidemiologia e serviços de vigilância no que se refere ao entendimento de distribuição espacial e temporal para ocorrência de doenças (SZWARCOWALD et al., 2001; BRASIL, 2014; ANTUNES; CARDOSO, 2015), especialmente por meio das técnicas de geoprocessamento e de dependência temporal (BORGES; MORAES, 2001; LATORRE; CARDOSO, 2001; ANTUNES; CARDOSO, 2015). Estas técnicas vêm sendo amplamente difundidas ao nível mundial e se observa uma demanda crescente de sua incorporação na saúde pública no Brasil (BORGES; MORAES, 2001; SANTOS; BARCELOS, 2006; ALENCAR, 2011; MARTINS-MELO, 2015).

O geoprocessamento pode ser definido como um conjunto de ferramentas necessárias para manipular informações espacialmente referidas. Aplicado às questões de saúde, permite o mapeamento de doenças e avaliação de riscos (BARCELLOS; RAMALHO, 2002; SANTOS; BARCELOS, 2006; GAUY et al., 2007). As técnicas de geoprocessamento vêm sendo utilizadas para compreender padrões de distribuições de doenças e suas inter-relações com o ambiente e condições socioeconômicas, na identificação de regiões e grupos suscetíveis e auxílio nas atividades de vigilância epidemiológica (HINO et al., 2006). O objetivo dessas aplicações é viabilizar o desenvolvimento de técnicas de análise onde a localização geográfica é fator fundamental na determinação de situação de saúde (CARVALHO; SOUZA-SANTOS, 2005; ALENCAR, 2011; MARTINS-MELO, 2015; FLORÊNCIO, 2018). Os resultados desta tecnologia são sistemas que permitem capturar, modelar, manipular, recuperar, analisar e apresentar dados referenciados geograficamente, denominados de Sistemas de Informações Geográficas (SIG) (BORGES; MORAES, 2001; SANTOS; BARCELOS, 2006).

Os SIG são sistemas computacionais usados na saúde para tentar entender a ocorrência de fatos e fenômenos em um espaço geográfico (ALENCAR, 2011; MARTINS-MELO, 2015; FLORÊNCIO, 2018). A sua capacidade de reunir grande quantidade de dados convencionais de expressão espacial, estruturando-os e integrando-os adequadamente, torna-os ferramentas importantes para a manipulação das

informações geográficas. O ambiente do SIG oferece margem à integração de diversas informações, as quais podem, assim, proporcionar uma visão mais abrangente da situação no espaço. No entanto, a avaliação do pesquisador é imprescindível, pois não há mecanismo automático para a interpretação dos resultados construídos (HINO; SANTOS; VILLA, 2005).

A visualização de um padrão espacial de qualquer evento proporciona uma melhor alternativa para resolver problemas relacionados a quaisquer aplicações que envolvam uma determinada localidade geográfica (BORGES; MORAES, 2001; ALENCAR, 2011; MARTINS-MELO, 2015). Os SIG têm sido apontados como instrumentos de integração de dados ambientais com dados de saúde, permitindo uma melhor caracterização e quantificação da exposição e de possíveis determinantes (BARCELLOS; RAMALHO, 2002; SANTOS; BARCELOS, 2006).

Entretanto, é de suma importância que o pesquisador tenha noções de como a epidemiologia e a geografia da saúde se relacionam, para não se limitar apenas a técnicas sem saber a aplicação do mesmo na saúde (FERREIRA, 1991; CZERESNIA; RIBEIRO, 2000; MARTINS-MELO, 2015; GUIMARÃES, 2016; FLORÊNCIO, 2018). O uso destas informações permite demonstrar como o compartilhamento de condições socioambientais semelhantes, a verificação da diferenciação de condições sociais e ambientais e o entendimento de circunstâncias em que o espaço pode produzir riscos à saúde (CZERESNIA; RIBEIRO, 2000; BARCELLOS, 2000; GUIMARÃES, 2016; BARCELLOS et al., 2018). Além disso, é preciso o questionamento da potencialidade da integração dessas unidades de análise com a geografia crítica para um maior entendimento dos processos envolvidos, na tentativa de integrar o conhecimento biológico da ocorrência da doença com os fenômenos sociais (ALBUQUERQUE, 2000). O espaço geográfico deve ser compreendido como um constante processo de construção e mudanças (HINO et al., 2011; GUIMARÃES, 2016; BARCELLOS et al., 2018).

Entre os diferentes tipos de estudos epidemiológicos, os estudos ecológicos parecem ser os mais adequados para analisar situações de saúde de um determinado grupo em um espaço geográficos específicos, pois estes estudos debruçam-se a estudar características do conjunto da população presente no espaço de estudo. Padrões de morbimortalidade e a difusão de doenças somente podem ser explicados, tendo-se em consideração os níveis ecológicos (SANTOS; BARCELOS, 2006; MARTINS-MELO, 2015).

Estudos ecológicos têm sido utilizados para estudar o comportamento e a distribuição das doenças, sendo relativamente rápidos e de baixo custo, não requerendo o conhecimento individual da distribuição das variáveis. Tem sido crescente a utilização de técnicas de análise espacial nesse tipo de estudo (PÉRISSÉ; MEDRONHO; ESCOSTEGUY, 2010). Os estudos ecológicos muito se enriquecem com a descrição da distribuição espacial dos fenômenos (ALENCAR, 2011; MARTINS-MELO, 2015, FLORÊNCIO, 2015). A incorporação da dimensão espacial não apenas delimita geograficamente o problema, quanto permite proceder a uma análise integrada que inclui o estudo da dependência no espaço, percorrendo campos da epidemiologia, da geografia e da estatística (LEAL; SZWARCOWALD, 1997).

A análise da distribuição espacial das doenças e seus determinantes possibilita inferir os riscos no qual a população se encontra exposta, permite acompanhar o grau de disseminação de ocorrência desses agravos, fornece parâmetros para os esclarecimentos das causas destes agravos, além da definição de prioridades e avaliação do impacto das intervenções realizadas, em resumo proporciona a vigilância em saúde de forma eficiente (HINO et al., 2006; SANTOS; BARCELOS, 2006; GAUY et al., 2007; ALENCAR et al., 2012; MARTINS-MELO, 2015). Proporciona ainda, subsídios para o planejamento, monitoramento e avaliação dos serviços de saúde, na definição de áreas de risco para ocorrência das doenças, para estimativa de difusão nos locais e análise da dispersão geográfica de uma epidemia (MEDRONHO et al., 2009; SANTOS; BARCELOS, 2006; GAUY et al., 2007; ALENCAR et al., 2012).

Dentre as técnicas de análise de dados espaciais que podem ser empregadas no estudo do padrão de distribuição espacial da mortalidade por doenças tropicais negligenciadas (DTNs), é possível ressaltar a análise exploratória de dados espaciais, que visa descrever e explicar como o padrão de distribuição da mortalidade se expressa no espaço geográfico, ou seja, procura verificar se existe dependência espacial na determinação do padrão da mortalidade por DTNs e quais as relações espaciais presentes nesta determinação (MORAIS NETO et al., 2001; NASCIMENTO et al., 2007). A utilização das técnicas de análise de dados espaciais possibilita a identificação de locais com maior risco de ocorrência dos óbitos por DTNs e conglomerados espaciais de eventos podem ser definidos como foco particular de alta incidência ou de alta intensidade de ocorrências (BEATO FILHO et al., 2001).

Vários estudos realizados no Brasil vêm demonstrando a relação entre o espaço e a ocorrência da hanseníase (PENNA; GROSSI; PENNA, 2013; RAMOS et al, 2017; SILVA, 2017; ASSIS et al, 2020), entretanto quando o assunto é a recidiva da hanseníase há uma escassez de evidências para mostrar a existência desta relação.

Justificativa

A persistência de hanseníase como problema de saúde pública no Brasil com elevados níveis de endemicidade, sobretudo nas regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, exigem estudos de natureza epidemiológica e operacional para melhor compreender estes diferentes cenários e gerar evidências necessárias ao desenvolvimento de ações efetivas para o seu enfrentamento. Além disto, estudos que abordam a questão de recidiva apontam para necessidades de pesquisas que consideram as particularidades de cada região do país, na tentativa de entender os motivos que tornem alguns espaços vulneráveis para ocorrência de casos de recidiva.

Além de tudo que foi supra-exposto este estudo se justifica pela necessidade de investigar a importância do espaço geográfico e a influência temporal, assim como, as condições socioeconômicas e demográficas como possíveis determinantes e condicionantes para ocorrência da recidiva no Brasil, além de verificar as variações geográficas das associações ao longo do território nacional. Necessidade de delineamento de áreas vulneráveis socialmente ou de maior risco para ocorrência do evento do interesse no sentido de estruturar uma forma mais clara de desenvolver ações de prevenção e controle da doença.

Assim, o desenvolvimento da pesquisa poderá fornecer subsídios importantes para se avaliar a magnitude da recidiva na população brasileira e o impacto das medidas de controle adotadas até o momento, disponibilizar informações úteis para o planejamento dos serviços de saúde quanto às medidas preventivas e de controle, bem como proporcionar discussões acerca de modelos de intervenção a serem adotados.

Com base nestes aspectos faz-se as seguintes perguntas de pesquisa: Qual a magnitude, a tendência temporal e a distribuição dos casos de recidiva da hanseníase no Brasil?

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Caracterizar a distribuição espacial e temporal da recidiva da hanseníase no Brasil e seus fatores associados no período de 2001 a 2022.

Objetivos Específicos

Analisar a magnitude e a tendência temporal dos casos de recidiva da hanseníase no estado do Ceará no período de 2001-2018;

Caracterizar a tendência temporal e distribuição espaço-temporal de casos de recidiva da hanseníase no Brasil, no período de 2001 a 2021;

Avaliar os fatores de risco que influenciam à ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil ao longo do período de 2001 a 2022.

MÉTODOS

Local do Estudo

O Brasil, localizado na América do Sul, possui uma área territorial de 8,5 milhões km² e uma população estimada de aproximadamente 212.538.750 milhões de habitantes em 2023. É dividido político e administrativamente em cinco regiões geográficas (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), 27 unidades federativas (26 estados e um Distrito Federal) e em 5.570 municípios (divisão territorial - 2014) (Figura 7) (IBGE, 2015). O país tem o maior PIB da América Latina e do Sul e o sétimo do mundo, mas possui umas das maiores disparidades de renda entre ricos e pobres no mundo (índice de Gini de 0,501 em 2013), com diferenças consideráveis entre as regiões (índice de Gini de 0,458 para a região Sul, 0,483 para a região Sudeste, 0,484 para a região Norte, 0,509 para a região Nordeste e 0,519 para a região Centro-Oeste) (IBGE, 2015).

Figura 10 Brasil dividido político-administrativamente em cinco macrorregiões, 27 estados e 5.570 municípios.



Fontes de dados

Os dados foram coletados a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), plataforma de dados contidas dentro do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Foram incluídos casos novos e de recidiva de hanseníase notificados no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2022, residentes no Brasil no momento do diagnóstico. A escolha deste recorte

temporal justifica-se pela qualidade (consistência e completitude) dos bancos de dados por partes de todos os municípios.

O SINAN existe desde 1993 e, a partir de 1998 tornou-se obrigatória a alimentação desta plataforma com os dados provenientes dos municípios. O SINAN coleta, transmite e dissemina dados gerados pelo sistema de vigilância epidemiológica das três esferas do governo. É muito útil pois, indica riscos aos quais as pessoas estão sujeitas e contribui para a caracterização da realidade epidemiológica de determinada área geográfica. O SINAN fornece, portanto, informação para a análise do perfil de morbidade permitindo o alerta de qualquer evento de caráter inusitado como surto ou epidemia. Como funções realiza o acompanhamento do perfil da morbidade e necessidade de intervenção (redução da carga de doenças imunopreveníveis e a cobertura vacinal) ou determina o comportamento sazonal para definir caráter endêmico e epidêmico. E ainda, permite identificar a desigualdade no padrão de morbidade entre diferentes áreas e avalia programas e serviços.

Os dados populacionais foram obtidos a partir do IBGE, baseados no censo populacional nacional de 2000, 2010 e nas estimativas oficiais das Pesquisas Nacionais das Amostras por Domicílio (PNAD).

Caracterização das etapas do estudo:

O estudo foi subdividido em etapas de acordo com os objetivos e as características de desenho em que se desenvolvem.

Etapa 1: Estudo transversal e ecológico de tendência temporal com o objetivo de analisar a magnitude e a tendência temporal dos casos de recidiva da hanseníase no estado do Ceará no período de 2001-2018.

Etapa 2: Estudo transversal seguido de ecológico com abordagem de tendência temporal e de distribuição espaço-temporal, com o objetivo de caracterizar a tendência temporal e distribuição espaço-temporal de casos de recidiva da hanseníase no Brasil, no período de 2001 a 2021.

Etapa 3: Estudo coorte não concorrente, com o objetivo de avaliar os fatores de risco que influenciam à ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil ao longo do período de 2001 a 2022.

ETAPA 1: ESTUDO TRANSVERSAL E ECOLÓGICO DE TENDÊNCIA TEMPORAL COM O OBJETIVO DE ANALISAR A MAGNITUDE E A TENDÊNCIA TEMPORAL DOS CASOS DE RECIDIVA DA HANSENÍASE NO ESTADO DO CEARÁ NO PERÍODO DE 2001-2018.

- Local, tipo e desenho do estudo

Tratou-se de um estudo transversal e ecológico de tendência temporal, realizado com dados secundários de casos de recidiva de hanseníase residentes no estado do Ceará e notificados no Sistema de Informação Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). O Ceará é um estado situado na região Nordeste do Brasil e tem uma população estimada de, aproximadamente, 9,1 milhões de habitantes, densidade demográfica de 56,7 habitantes por km² em 2019, em sua divisão político-administrativa possui 184 municípios, tendo Fortaleza como a capital.

- Análise e processamento de dados

Para a organização e análise dos dados, utilizou-se o software Stata 15.1 (Stata Corporation, College Station, USA). Os dados descritivos foram apresentados por meio de tabelas com frequências absolutas e relativas. Utilizou-se a presença de recidiva como desfecho para o cálculo das razões de prevalência (RP) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), e significância estatística ($p < 0,05$).

A proporção de casos de recidiva de hanseníase foi calculada pela divisão do número de casos de recidiva notificados pelo total de casos novos notificados multiplicados por 100. O cálculo da proporção de recidiva foi padronizado por faixa etária pelo método direto para permitir comparações entre os anos. Para análise temporal, calculou-se o incremento anual da proporção de recidiva do período total, usando o modelo de regressão por pontos de inflexão pelo Joinpoint Regression Program, versão 4.0.4 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA).

Esta análise usa um algoritmo que testa se uma linha de múltiplos segmentos é significativamente melhor do que uma reta única ou uma linha com menos segmentos. A análise de regressão por pontos de inflexão une uma série de linhas retas em uma escala logarítmica, a fim de detectar a tendência do valor anual do indicador. Cada ponto de inflexão indica uma alteração na tendência do indicador (KIM; FEUER; MIDTHUNE, 2000).

A significância estatística foi testada por meio do teste de permutação de Monte Carlo, que escolhe o melhor segmento para cada modelo. Uma vez que o modelo é escolhido, foi calculada a Annual Percent Change - APC com seu respectivo IC 95% e, para indicador com mais de uma inclinação significativa no período, foi calculada a Average Annual Percent Change - AAPC do período completo.

ETAPA 2: ESTUDO TRANSVERSAL SEGUIDO DE ECOLÓGICO COM ABORDAGEM DE TENDÊNCIA TEMPORAL E DE DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL, COM O OBJETIVO DE CARACTERIZAR A TENDÊNCIA TEMPORAL E DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DE CASOS DE RECIDIVA DA HANSENÍASE NO BRASIL, NO PERÍODO DE 2001 A 2021.

- Tipo e desenho do estudo

Realizou-se um estudo transversal descritivo seguido de um estudo ecológico com abordagem de tendência temporal e de distribuição espaço-temporal da proporção de casos de recidiva de hanseníase no Brasil.

- Local do estudo

O estudo foi realizado no Brasil, país localizado na América do Sul, com um território de 8,5 milhões de km² e uma população estimada de 215.837.145 habitantes para o ano de 2022. O Brasil é dividido político-administrativamente em cinco regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, 27 unidades federativas: 26 estados e um Distrito Federal (Figura 1) bem como 5570 municípios.

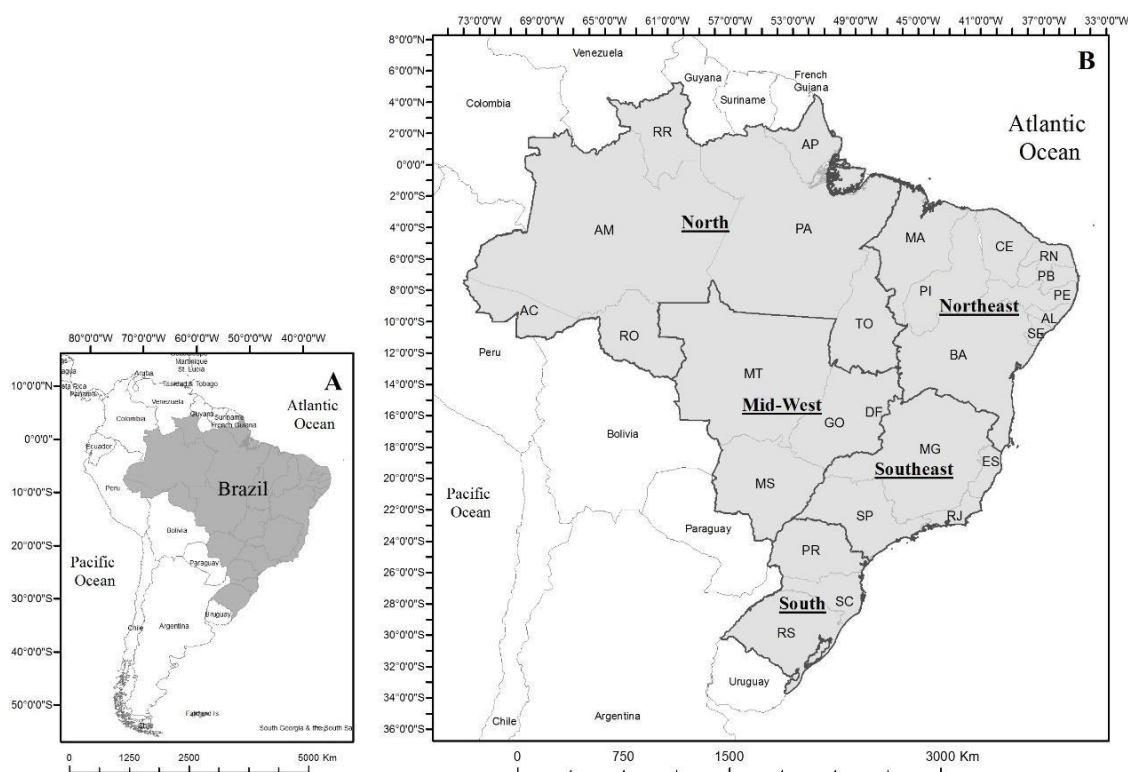
Vale destacar que o Brasil apresenta disparidades regionais, a região Sul é a mais desenvolvida, com 98,8% dos seus municípios classificados como de desenvolvimento moderado ou alto. As regiões Sudeste e Centro-Oeste tem perfil semelhante, com pouco mais de 92% dos seus municípios classificados com desenvolvimento alto ou moderado. Por outro lado, as regiões Norte e Nordeste apresentaram, respectivamente, 60,2% e 50,1% dos seus municípios classificados com desenvolvimento regular ou baixo e, juntas, respondem por 87,2% do total de municípios nessas classificações (FIRJAN, 2018).

Essa distribuição espacial do índice de desenvolvimento está intimamente associada à localização dos biomas brasileiros. A Amazônia, maior floresta tropical do mundo, compreende cerca de 40% do território brasileiro e está predominantemente na região Norte, cuja principal atividade econômica é o extrativismo vegetal. Já a Caatinga é um

bioma de clima semiárido e compreende cerca de 10% do território brasileiro. Ele é encontrado especificamente em áreas da região Nordeste e norte de Minas Gerais - Sudeste. Este bioma sofre com secas extremas e constantes o que reduz a chance de produção agrícola.

Por outro lado, o bioma do Cerrado é uma área de grande produção agrícola e está localizado em toda região Centro-Oeste ocupando quase 24% do território do Brasil. Também no Centro-Oeste se localiza o Pantanal, reconhecida como a maior planície de inundação do mundo e muito utilizada para a pecuária bovina. Já a Mata Atlântica ocupa aproximadamente 13% do território nacional e se localiza principalmente no litoral da região Sudeste. Este é o bioma mais ameaçado com apenas 27% da sua cobertura florestal original preservada dado que foi amplamente desmatado para a produção de café e cana de açúcar. No Sul do Brasil os Pampas têm como principal característica de área com clima chuvoso, mas com temperaturas negativas no inverno, este é um bioma muito usado para a prática agrícola e pecuária.

Figura 11 Divisão político-administrativa do Brasil em cinco macrorregiões, 26 estados e distrito federal.



- Fonte de dados

O estudo foi realizado a partir de dados secundários obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) presentes na plataforma de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Foram incluídos todos os casos novos e casos de recidiva de hanseníase notificados no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2021, residentes no Brasil no momento do diagnóstico. A escolha deste recorte temporal justifica-se pela qualidade dos dados que apresentaram maior consistência, completitude a partir do ano de 2001. Identificação dos Agregados através do método Scan espacial.

- Tratamento dos dados

Inicialmente, procedeu-se a extração das bases de dados estaduais para poder formar uma única base nacional. Foram extraídos os arquivos em formato .DBC com o software TabWin versão 4.1.5 e então convertidos para a extensão .DBF. Uma vez todas as bases reunidas em uma pasta usaram-se o software Stata Transfer para converter as bases em extensão .DTA, para que pudessem ser lidos pelo software Stata 15.1. Após esta etapa, procedeu-se a consolidação das bases de dados para cada unidade da federação formando uma única base de dados nacional. Em seguida foram excluídos casos classificados como erro diagnóstico e cujo município de residência encontrava-se como ignorado ou sem informação. Mantiveram-se no banco de dados finais apenas aqueles casos cujo modo de entrada foi classificado como “caso novo” ou “recidiva”.

- Análise dos dados

Os dados individualizados dos casos de recidiva foram descritos de acordo com as variáveis disponíveis no banco de dados, a saber: sexo (masculino e feminino), idade (em anos), cor da pele (branca, preta, amarela, parda e indígena), escolaridade (em anos de estudo), forma clínica (indeterminada, tuberculóide, dimorfa, virchowiana), classificação operacional (paucibacilar e multibacilar), grau de incapacidade física no diagnóstico (grau 0, 1 e 2) e resultado da baciloscopia (positivo, negativo e não realizado).

Em seguida os dados foram tabulados por ano, e estratificados pelas variáveis sexo e faixa etária. Esses dados foram usados para análise de tendência temporal. Calculou-se a proporção de recidiva dividindo o número de casos notificados de recidiva pelo total de casos novos notificados no ano e multiplicando por 100. Em seguida, calculou-se o incremento anual da proporção de recidiva ao longo do período avaliado, usando o

modelo de regressão por pontos de inflexão pelo Software Joinpoint Regression, versão 4.9.1.0 (US National Cancer Institute, Bethesda, MD, EUA).

Esta análise usa um algoritmo que testa se uma linha de múltiplos segmentos é significativamente melhor que uma reta única ou uma linha com menos segmentos. A análise de regressão por pontos de inflexão une uma série de linhas retas em uma escala logarítmica, a fim de detectar a tendência de incremento do valor anual da proporção de recidiva da hanseníase. Cada ponto de inflexão indica uma alteração na tendência desta proporção (KIM; FEUER; MIDTHUNE, 2000).

A significância estatística foi identificada por meio do teste de permutação de Monte Carlo, que escolhe o melhor segmento para cada modelo. Uma vez escolhido o modelo, foi calculado o Annual Percent Change - APC com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (95%CI).

Para a realização de análises espaciais foi utilizado o software SaTScan versão 10.1 (Kulldorff et al., 2005). Os clusters de alto risco foram identificados usando o modelo de probabilidade de Poisson, com cálculo do risco relativo (RR) e um raio circular de 300 km para o tamanho máximo do cluster. A análise foi realizada com 99.999 replicações de Monte Carlo, o que proporcionou maior confiabilidade aos resultados. Um cluster foi definido como o agrupamento de pelo menos dois municípios com significância estatística maior que 95% ($p < 0,05$).

O software SaTScan gera planilhas com os riscos relativos e o número de municípios de cada cluster. Essas planilhas foram unidas ao banco de dados geográfico do Brasil usando o software Arcgis 9.2 para criar um banco de dados geográfico de risco para recidiva de hanseníase e seguida confecção de mapas temáticos (Alencar et al., 2012).

Por se tratar de pesquisa com dados secundários de domínio público sem a identificação dos casos não foi necessária aprovação do comitê de ética em pesquisa.

ETAPA 3: ESTUDO COORTE NÃO CONCORRENTE, COM O OBJETIVO DE AVALIAR OS FATORES DE RISCO QUE INFLUENCIAM À OCORRÊNCIA DE RECIDIVA DA HANSENÍASE NO BRASIL AO LONGO DO PERÍODO DE 2001 A 2022.

- Tipo e desenho do estudo

Realizou-se um estudo de coorte não concorrente para avaliar os fatores de risco que influenciam à ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil ao longo do período de 2001 a 2022. Nesse tipo de estudo, todas as informações sobre a exposição e o desfecho já ocorreram antes do início do estudo.

- Local do estudo

O estudo foi realizado no Brasil, localizado na América do Sul, com um território de 8.5 milhões de km² e uma população estimada de 212,583,750 habitantes para o ano de 2024. O Brasil é dividido político-administrativamente em 5 regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, 27 unidades federativas: 26 estados e um distrito federal e 5,570 municípios.

O Brasil apresenta disparidades regionais de ponto de vista socioeconômico, as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentam respectivamente 98,8%, 92,9% e 92,4% dos seus municípios classificados como de desenvolvimento moderado ou alto. Por outro lado, as regiões Norte e Nordeste apresentaram, respectivamente, 60,2% e 50,1% dos seus municípios classificados com desenvolvimento regular ou baixo e, juntas, respondem por 87,2% do total de municípios nessas classificações (FIRJAN, 2018).

- Fonte de dados

O estudo foi realizado a partir de dados secundários obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) presentes na plataforma de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Foram incluídos todos os casos novos e casos de recidiva de hanseníase notificados no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2022, residentes no Brasil no momento do diagnóstico. A escolha deste recorte temporal justifica-se pela qualidade dos bancos de dados que apresentaram maior consistência, completitude a partir do ano de 2001.

- Tratamento dos dados

Inicialmente, procedeu-se a extração das bases de dados estaduais para poder formar uma única base nacional. Foram extraídos os arquivos em formato .DBC para cada unidade federal, com o software *TabWin* versão 4.1.5 os arquivos foram convertidos em extensão .DBF. Uma vez todas as bases reunidas usou-se o software *StatTransfer* para converter as bases em extensão .DTA, extensão lida pelo software Stata. Após esta etapa, procedeu-se a consolidação das bases de dados para cada unidade da federação formando uma única base de dados nacional. Em seguida foram excluídos casos classificados como erro diagnóstico no campo tipo de saída e cujo município de residência encontrava-se como ignorado ou sem informação. Manteve-se no banco de dado final apenas aqueles casos cujo modo de entrada foi classificado como “*caso novo*” ou “*recidiva*”.

Uma vez com a base de dados, procedeu-se a divisão deste banco em dois, o primeiro apenas com casos novos e outros apenas com casos de recidiva. Após isso, iniciou-se o processo de *linkage* probabilístico entre esses bancos de dados utilizando-se como campo chave para obtenção dos pares as seguintes variáveis: nome da pessoa (soundex), data de nascimento, município de residência e data do diagnóstico do caso novo, usando o programa Stata 15.1. Uma vez concluída esta etapa, foram removidas as duplicidades e salvas os pares com escore superior ou igual a 60 pontos.

- Análise dos dados

As variáveis sociodemográficas e clínicas utilizadas nessa pesquisa foram: sexo, idade em faixa etária, raça/cor da pele, escolaridade, forma clínica, avaliação do Grau de Incapacidade Física no diagnóstico, Classificação operacional, a realização da baciloscopia no diagnóstico e o tempo entre o transcorrido entre diagnóstico de caso novo e da recidiva.

A análise do tempo até a ocorrência da recidiva e identificação de possíveis fatores associados para esse evento foi realizada por meio da análise de sobrevivência. Essa é uma técnica empregada quando se deseja estudar o tempo até a ocorrência do evento de interesse, nesse caso a recidiva da hanseníase. Neste estudo, as censuras ocorreram apenas devido ao término do acompanhamento (31 de dezembro de 2022).

Empregou-se a técnica de tabela de vida, para obter a estimativa da função de sobrevida, e o método de Kaplan-Meier para construção da curva de sobrevida. O log-rank teste foi usado para determinar diferenças nas taxas de sobrevivência das curvas de sobrevivência

de Kaplan-Meier, consideradas diferentes quando o valor p inferiores a 0,05. Utilizou-se como referência, a entrada como caso novo de tempo zero e a ocorrência da recidiva como falha.

Ainda foram calculados os valores dos *hazard ratios* bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 0,05. Por fim, como análise de sensibilidade, variáveis com curvas de sobrevida estatisticamente diferentes foram incluídas em um modelo de regressão de Cox.

As variáveis que tiveram p -valor inferior a 0,20 foram levadas para a análise múltipla. Esta etapa teve como objetivo retirar efeitos de confundidores ou identificar a presença de interações entre variáveis que estejam associadas ao desfecho. Foram considerados significativamente associadas, as variáveis com valor de p inferior a 0,05. Da mesma forma que na análise bivariada, foram calculados os valores dos *hazard ratios* bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no Stata 15.1.

RESULTADOS

Os resultados apresentados nesta tese estão dispostos sob a forma de produções científicas a seguir:

Artigo 1: Qualis – A2

Boigny, R. N., Florêncio, C. M. G. D., Cavalcante, K. K. de S., Moreno, J. de O., Almeida, P. J., Almondes, J. G. de S., Nogueira, P. S. F., & Alencar, C. H. (2021). Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001-2018. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, 54, e0389–2020. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0389-2020>.

Artigo 2: Qualis – A2

Boigny RN, Cavalcante KKS, Florencio CMGD, Nogueira PSF, Gomes CM, Alencar CA. Temporal trends and space–time distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021, Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Volume 118, Issue 8, August 2024, Pages 537–549, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trae021>.

Artigo 3: A ser publicada

Boigny RN, Cavalcante KKS, Nogueira PSF, Gomes CM, Alencar CA. Fatores associados a ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil de 2001 a 2022: Análise de sobrevida.

Artigo 1 – “Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001–2018”

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine

Vol.:54:(e0389-2020): 2021

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0389-2020>



Short Communication

Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001–2018

Reagan Nzundu Boigny^[1], Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio^[1],
Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante^[1], Jarier de Oliveira Moreno^[1],
Pedro José de Almeida^[2], Jardel Gonçalves de Sousa Almondes^[1],
Paula Sacha Frota Nogueira^[2] and Carlos Henrique Alencar^{[1],[3]}

[1]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil.

[2]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

[3]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, CE, Brasil.

Abstract

Introduction: This study analyzed the magnitude and temporal trends of leprosy relapse in Ceará in 2001–2018. **Methods:** Descriptive cross-sectional and ecological-time trend studies were performed. **Results:** We diagnosed 1,777 leprosy relapse cases. Higher prevalence of relapse was observed in men, illiterates, mixed race, multibacillary leprosy, lepromatous leprosy, and persons with visible disabilities. The proportion of relapse increased throughout the study period. **Conclusions:** Leprosy relapse is prevalent in certain groups.

Keywords: Leprosy. Epidemiology. Cross-sectional. Recurrence.

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, and humans are its main host. It primarily affects peripheral nerves, skin, and mucous membranes and, when left untreated, it can lead to physical disabilities, with economic, social, and psychological impacts^{1,2,3}.

On the contrary, even if properly treated, leprosy patients can manifest reactivation of the disease; this event is described as relapse^{4,5}. The Brazilian Ministry of Health considers as relapse any cases of leprosy treated regularly with standardized and correctly indicated official regimens that present new clinical manifestations of active infectious disease, usually after five years of discharge due to cure⁴. Data from the World Health Organization revealed that in 2018, there were 3,361 cases of leprosy relapse worldwide, with a proportion of 1.6% among new cases; of these, 56.2% were in Brazil. In 2019, there were 1,840 cases of relapse in Brazil, equivalent to almost 55% of all global relapse cases and a proportion of 6.4% among the new cases; however, most countries do not report this data^{2,6}.

In recent years, several studies have reported an increase in leprosy relapse cases in the Brazilian population, which can lead to physical disabilities and social isolation^{7,8}. In the state of Ceará, the proportion of relapse cases increased from 3.1% in 2008 to 8.7% in 2017². Thus, we aimed to analyze the magnitude and time trend of leprosy relapse cases in the state of Ceará between 2001 and 2018.

We conducted a cross-sectional study and an ecological temporal trend study using secondary data of leprosy relapse cases in Ceará reported in the Notifiable Diseases Information System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*; SINAN). The state of Ceará is in the northeast region of Brazil. It has an estimated population of approximately nine million inhabitants and a demographic density of 56.7 inhabitants per km²⁹.

Data were organized and analyzed using the Stata 15.1 software (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Descriptive data were presented using tables with absolute and relative frequencies. The presence of relapse was used as the outcome to calculate the prevalence ratios (PR) and their respective 95% confidence intervals (CI). The significance level was set at 0.05.

The proportion of leprosy relapse cases per year was calculated by dividing the number of reported relapse cases by the total number of leprosy reported cases in that year multiplied by 100.

Corresponding Author: Carlos Henrique Alencar.

e-mail: carlosalencar@ufc.br

● <https://orcid.org/0000-0003-2967-532X>

Received 27 July 2020

Accepted 15 October 2020

The calculation of this proportion was standardized by age, using the direct method to allow comparisons between years.

For trend analysis, we calculated the annual percent change (APC) and the average annual percentage change (AAPC) of the proportion of leprosy relapse using a joinpoint regression model generated by the Joinpoint Regression Program, version 4.8.0.1. This analysis uses an algorithm that tests whether a multisegment line is significantly better than a single line or a line with fewer segments¹⁰.

The joinpoint regression analysis joins a series of straight lines on a logarithmic scale to detect the trend of the annual value of the indicator. Each joinpoint indicates a change in the trend of the indicator¹⁰. The Monte Carlo permutation test was used for determining statistical significance, which chooses the best number of segments for each model.

We considered a model as statistically significant if it displayed an estimated *p*-value <0.05. To perform the joinpoint analysis, we used the number of relapses as the numerator and the number of new cases as denominator, and multiplied the divided value by 100. We performed a logarithmic transformation of the data.

The errors were considered heteroscedastic, and the regression coefficients were estimated by weighted least squares. Considering this and the temporal evaluation of the data, an adjusted model of autocorrelation of the errors based on the data was also employed.

The CIs of APC and AAPC were based on the *t* distribution and the empirical quantile method, respectively. This method generates resampled data by (i) generating resampled residuals as the inverse function values of the uniform random numbers over (0, 1), where the function is the empirical distribution function of the original residuals and then (ii) adding resampled residuals to the original fit. A total of 10,000 resamples were used in our analyses. Lastly, we considered a maximum of three joinpoints for the study period.

Of the 41,759 reported leprosy cases, there were 1,777 (4.3%) cases of leprosy relapse. Relapse cases were predominant in males (1,157 cases; 65.1%), followed by individuals belonging to mixed race (908 cases; 51.1%), with elementary education (742 cases; 41.8%), and in the age groups of the economically active population: 30 to 39 years (311 cases; 17.5%), 40 to 49 years (369 cases; 20.8%), and 50 to 59 years (409 cases; 23.0%).

Clinically, the borderline (691 cases; 38.9%) and lepromatous (535 cases; 30.1%) clinical forms were predominant as well as the multibacillary classification (1,543 cases; 86.8%). We classified 774 cases (43.6%) as having no physical disabilities (grade 0); however, the majority had positive bacilloscopic examination (496 cases; 49.7%) (Table 1).

The magnitude of relapses ranged from 74 (2.9%) cases in 2007 to 137 (7.5%) in 2018. Between 2001 and 2004, the number of relapses increased from 84 (3.1%) to 101 (3.7%) cases, remaining almost similar in 2005 (93; 3.3%) and 2006 (99; 3.6%). The number of relapses increased gradually, reaching 128 (7.6%) and 137 (7.5%) cases in 2017 and 2018, respectively. After 2013, we observed 1.5 times higher and statistically significant prevalence rates.

The prevalence of relapse was significantly higher among men (PR = 1.58; 95% CI: 1.44–1.74), self-declared black people (PR = 1.52; 95% CI: 1.26–1.84), and mixed race individuals (PR = 1.27; 95% CI: 1.11–1.46). Illiterate people (PR = 1.99; 95% CI: 1.30–3.06) and those with elementary (PR = 1.79; 95% CI: 1.17–2.72) or high school (PR = 1.64; 95% CI: 1.06–2.56) education were also associated with relapse. The prevalence of relapse increased progressively with age (Table 1).

Relapse was associated with the indeterminate (PR = 1.49; 95% CI: 1.17–1.89), borderline (PR = 3.03; 95% CI: 2.52–3.64), and lepromatous (PR = 4.55; 95% CI: 3.77–5.48) clinical forms of leprosy. Similarly, the prevalence of relapse was higher among multibacillary leprosy cases (PR = 4.16; 95% CI: 3.63–4.77).

The prevalence of relapse was higher in patients with physical disabilities of both grade 1 (PR = 1.74; 95% CI: 1.55–1.95) and grade 2 (PR = 2.67; 95% CI: 2.32–3.07) as well as in those with positive bacilloscopic examination (PR = 2.10; 95% CI: 1.83–2.40).

We observed two different trends—a decreasing but not significant trend from 2001 to 2008 (APC = -1.5; 95% CI: -5.2–2.3) and an increasing and statistically significant trend from 2008 to 2018 (APC = 9.6; 95% CI: 7.2–12.1). However, the proportion of relapse tended to increase significantly throughout the study period (AAPC = 4.9; 95% CI: 3.1–6.9) (Figure 1; Table 2).

The proportion of relapses in men showed an increasing trend over the study period (AAPC = 5.3; 95% CI: 3.7–7.2); however, between 2001 and 2009, the trend decreased (APC = -0.4; 95% CI: -3.3–2.6). In the female population, the trend was upward (AAPC = 3.5; 95% CI: 0.0–7.2) but without statistical significance (Table 2).

The proportion of relapse significantly increased in the age groups of the economically active population. This trend was higher in the age groups 20 to 29 years (AAPC = 7.9; 95% CI: 2.5–13.5) and 40 to 49 years (AAPC = 7.0; 95% CI: 1.1–14.6). In older patients, the proportion of relapse tended to increase during the entire period but without statistical significance. The age group of 70 to 79 years was the only one that showed a significant increasing trend between 2007 and 2018 (APC = 8; 95% CI: 1.1–15.4) (Table 2).

The present study reveals that leprosy relapse in the state of Ceará in Brazil is a growing phenomenon in almost all age groups and in both sexes. We found a significant association between the sociodemographic and clinical variables analyzed. The finding of higher prevalence in males is consistent with other studies, emphasizing the importance of monitoring leprosy relapse in men^{11,12}.

The fact that relapse is significantly associated with mixed and black races runs through the dimension of the health sphere; this exhibits different situations of vulnerability, both social and programmatic^{13,14}. The state of social vulnerability experienced by these cases can result in their nonadherence to treatment.

As for programmatic vulnerability, black and mixed-race people in Brazil generally have more restricted access to the healthcare system or, when they do, the care provided is often low quality^{13,14}. This fact is aggravated when they are affected by infectious and

TABLE 1: Association of sociodemographic and clinical factors to leprosy relapse cases in the state of Ceará (2001–2018).

Variables	Total	Relapse		PR	95% CI
		n	%		
Ano					
2001	2663	84	3.1	Ref	
2002	2524	87	3.5	1.09	0.81–1.47
2003	2852	106	3.7	1.18	0.89–1.56
2004	2724	101	3.7	1.17	0.88–1.56
2005	2796	93	3.3	1.05	0.79–1.41
2006	2486	89	3.6	1.13	0.85–1.52
2007	2532	74	2.9	0.93	0.68–1.26
2008	2608	81	3.1	0.98	0.73–1.33
2009	2336	78	3.3	1.06	0.78–1.43
2010	2231	89	4.0	1.26	0.94–1.69
2011	2084	97	4.6	1.47	1.11–1.96
2012	2196	88	4.0	1.27	0.94–1.70
2013	2164	111	5.2	1.63	1.23–2.15
2014	2139	112	5.2	1.66	1.26–2.19
2015	1913	100	5.2	1.66	1.25–2.20
2016	1824	122	6.7	2.12	1.62–2.78
2017	1678	128	7.6	2.42	1.85–3.16
2018	1821	137	7.5	2.38	1.83–3.11
Sex					
Feminine	19096	620	3.3	Ref	
Male	22475	1157	5.2	1.58	1.44–1.74
Race/color*					
White	7151	262	3.7	Ref	
Black	2957	165	5.6	1.52	1.26–1.84
Yellow	422	12	2.8	0.77	0.44–1.37
Brown	19462	908	4.7	1.27	1.11–1.46
Indigenous	93	7	7.5	2.05	0.99–4.23
Education level*					
Illiterate	6344	292	4.6	1.99	1.30–3.06
Elementary school	17975	742	4.1	1.79	1.17–2.72
High school	4264	162	3.8	1.64	1.06–2.56
Higher education	955	22	2.3	Ref	
Age range					
under 15	2034	15	0.4	Ref	
15 to 19 years	1859	29	1.6	2.11	1.14–3.93
20 to 29 years	4848	161	3.3	4.50	2.66–7.62
30 to 39 years	6329	311	4.9	6.66	3.97–11.16
40 to 49 years	7620	369	4.8	6.59	3.94–11.03
50 to 59 years	7643	409	5.4	7.26	4.34–12.11
60 to 69 years	5985	283	4.7	6.41	3.82–10.75
70 to 79 years	3648	145	4.0	5.39	3.18–9.15
80 years or older	1605	55	3.4	4.65	2.63–8.19
Clinical form**					
Indeterminate	5665	129	2.3	1.49	1.17–1.89
Tuberculoid	8812	134	1.5	Ref	
Borderline	14545	601	4.8	3.03	2.52–3.64
Lepromatous	7319	535	7.3	4.55	3.77–5.48
Physical disability grade during diagnosis**					
Grade 0	25322	774	3.1	Ref	
Grade 1	8142	442	5.4	1.74	1.55–1.95
Grade 2	2861	246	8.6	2.67	2.32–3.07
Operational classification					
Paucibacillary	15848	229	1.4	Ref	
Multibacillary	25653	1543	6.0	4.16	3.63–4.77
Bacilloscopy***					
Positive	8157	581	7.1	2.10	1.83–2.40
Negative	9128	299	3.3	Ref	

PR: prevalence ratios; CI: confidence intervals.

95% CI that does not contain a value of 1 suggests significant associations (similar to $p < 0.05$).

*Ignored; **Not classified; ***Ignored and not classified.

Race/color: 11471 ignored; Education level: 12033 ignored; Clinical form: 49 ignored and 283 not classified; Physical disability grade: 78 ignored and 307 not classified; Operational classification: 70 ignored; Bacilloscopy: 21030 ignored and 152 not classified.

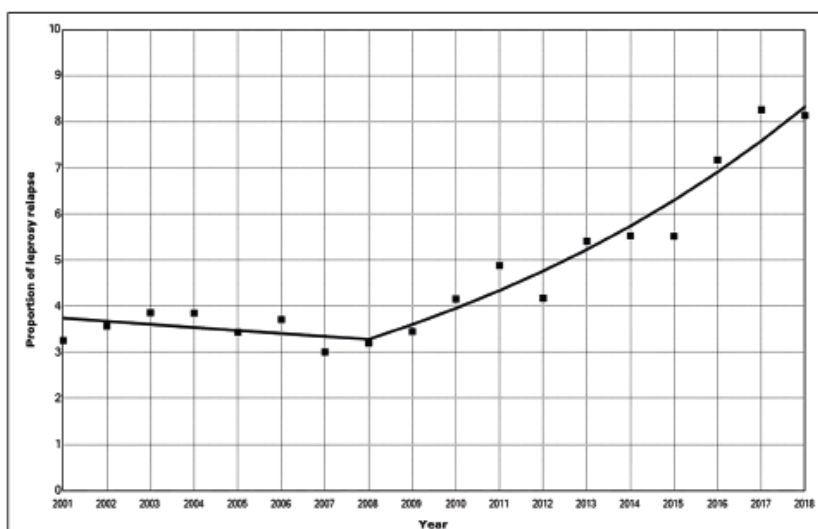


FIGURE 1: Temporal trends of leprosy relapse in Ceará, Brazil between 2001 and 2018 (The solid squares are the observed values and the line the predict ones).

TABLE 2: Time trend in the proportion of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil (2001–2018).

Group	Period	AAPC	APC	95% CI
Total cases	2001 to 2018	4.9		3.1–6.9
	2001 to 2008		–1.5	–5.2–2.3
	2008 to 2018		9.6	7.2–12.1
Male	2001 to 2018	5.3		3.7–7.2
	2001 to 2009		–0.4	–3.3–2.6
	2009 to 2018		10.7	8.5–13.1
Female	2001 to 2018	3.5		0.0–7.2
	2001 to 2007		–3.4	–11.4–5.4
	2007 to 2018		7.4	3.7–11.3
20 to 29 years	2001 to 2018	7.9		2.5–13.5
	2001 to 2010		2.6	–4.6–10.3
	2010 to 2018		14.1	4.6–24.4
30 to 39 years	2001 to 2018	5		0.2–10.0
	2001 to 2012		0.9	–3.7–5.8
	2012 to 2018		12.9	0.3–27.1
40 to 49 years	2001 to 2018	7		1.1–14.6
	2001 to 2010		0.4	–8.9–10.6
	2010 to 2018		15.1	2.5–29.2
50 to 59 years	2001 to 2018	1.2		–6.3–9.2
	2001 to 2003		–36.4	–67.9–25.9
	2003 to 2018		7.6	4.5–10.8
60 to 69 years	2001 to 2018	7.3		–3.8–19.7
	2001 to 2016		4.1	–0.1–8.5
	2016 to 2018		34.2	–49.5–256.2
70 to 79 years	2001 to 2018	2.9		–3.7–10.1
	2001 to 2007		–5.7	–20.2–11.5
	2007 to 2018		8	1.1–15.4
80 years or older	2001 to 2018	1.2		–9.5–13.2
	2001 to 2009		–13.8	–28.8–4.4
	2009 to 2018		16.7	–0.6–37.1

AAPC: average annual percentage change; APC: annual percent change; CI: confidence intervals.

95% CI that does not contain a value of 0 suggests significant associations (similar to $p < 0.05$).

neglected diseases, such as leprosy, that carry strong social stigma^{13,14}. However, in a study conducted in the state of Espírito Santo, the prevalence of leprosy relapse was higher in self-reported white groups¹⁵.

Education was also associated with relapse, corroborating with other studies that demonstrated lower level of education in most cases of leprosy^{7,12,14,15}. The increase in prevalence of relapse in the economically-active population could be explained by the long incubation period of the disease^{11,12,14,15}.

Additionally, leprosy relapses were associated with indeterminate, borderline, and lepromatous clinical forms of leprosy, consistent with the results of the research conducted between 2005 and 2007 in the state of Mato Grosso⁷. The prevalence of relapse was higher among multibacillary leprosy cases, with some physical disabilities and positive bacilloscopic exam at the time of diagnosis. Studies revealed that multibacillary leprosy patients are at higher risk of developing relapse compared to the paucibacillary leprosy patients due to high bacillary load^{7,12,15}. However, some patients initially classified as paucibacillary in the diagnosis of relapse changed their classification to multibacillary¹⁵. Serological tests can assist in the correct classification, emphasizing that the occurrence of error could be associated with the unpreparedness of the healthcare workers^{7,11,12}. A significant proportion of cases with relapse that did not undergo an assessment of the physical disability at the time of diagnosis is worrying, demonstrating the limitation of the healthcare professionals to correctly evaluate these cases, in addition to the quality of the assistance offered.

The use of secondary data is a limitation of this research, as it made it impossible to use other variables. To minimize these inconsistencies, incorrect or missing information were excluded from the analysis.

In conclusion, our study revealed that the burden of leprosy relapse in the state of Ceará in Brazil is concentrated in the male population, self-declared black and mixed-race people, economically-active age groups, and individuals with elementary education. Multibacillary relapse cases were prevalent in addition to some physical disabilities during diagnosis and a positive bacilloscopic examination. The time trend increased throughout the study period. These findings may assist healthcare services developing policies and strategies to prevent leprosy relapses and to cease its transmission in the state of Ceará.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Ceará State Health Department for the release of the data used in this study.

FINANCIAL SUPPORT

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

AUTHORS' CONTRIBUTION

RNB, PSFN and CHA analysis and interpretation of data and writing of the article; RNB, CMGDF, KKSC, JGSA, PSFN and

CHA were responsible for drafting the proposal, review of literature and writing the article; RNB, KKSC, CMGDF, JOM, JGSA, PJA, PSFN and CHA drafting the paper or substantially revising it and was responsible for overall direction conception and design of the study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Talhari C, Penna GO, Braga B, Talhari S, Gonçalves HS. Aspectos gerais da hanseníase. In: Talhari S, Penna GO, Gonçalves HS, Oliveira MLW, editors. Hanseníase. 5th ed. Manaus: Di Livros; 2015. p. 1-6.
2. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase – Brasília: MS; 2017. 10 p.
3. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(4):365-75.
4. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública. Manual técnico-operacional – Brasília: MS; 2016. p 37-41.
5. Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. Lepr Rev. 2000;71(Suppl):S106-S110.
6. World Health Organization. Weekly epidemiological record. 2019;94(35/36): 389-412.
7. Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. Rev Saúde Públ. 2011;45(4):756-64.
8. Gonçalves FG, Belone AFF, Rosa PS, Laporta GZ. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the Western Amazon: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2019;19(1):460.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama, pesquisas, história e fotos; 2020. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/panorama>.
10. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med. 2000;19(3):335-51.
11. Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75(2):126-35.
12. Gitte SV, Nigam C, Chakraborty AB, Kamble K, Soni M, Gahlot R. Profile of Person Affected by Leprosy with Clinical Relapse among in High Endemic State of India. J Microbiol Infect Dis. 2018;8(3):102-6.
13. Werneck J. Racismo institucional e saúde da população negra. Saúde Soc. São Paulo. 2016;25(3):535-49.
14. Boigny RN, Souza EA, Romanholo HSB, Araújo OD, Araújo TME, Carneiro MAG et al. Persistence of leprosy in household social networks: overlapping cases and vulnerability in endemic regions in Brazil. Cad Saúde Pública. 2019; 35(2):e00105318.
15. Diniz LM, Moreira MV, Puppim MA, Oliveira MLWDR. Retrospective study on leprosy relapse in the State of Espírito Santo. Rev Soc Bras Med Trop. 2009;42(4):420-4.



OPEN ACCESS
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Artigo 2 – “Temporal trends and space–time distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021”

Trans R Soc Trop Med Hyg 2024; 0: 1–13
<https://doi.org/10.1093/trstmh/trae021> Advance Access publication 0 2024



Temporal trends and space–time distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021

Reagan Nzundu Bolgny ^a, Kellyn Kesslene de Sousa Cavalcante ^a, Caroline Mary Gurgel Dias Florencio ^a,
 Paula Sacha Frota Nogueira ^b, Ciro Martins Gomes ^d, and Carlos Henrique Alencar ^{b,a,c,*}

^aFederal University of Ceará, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Public Health, Prof. Costa Mendes street, 1608th – 5° Floor – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE 60430-140, Brazil; ^bFederal University of Ceará, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Department of Nursing, Alexandre Baraúna street, 1115th – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE 60430-160, Brazil; ^cFederal University of Ceará, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Pathology, Alexandre Baraúna street, 949 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE 60430-160, Brazil; ^dUniversity of Brasília, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Medical Sciences, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília-DF, 70910-900, Brazil

*Corresponding author: Tel: +55 85 3366-8045; E-mail: carlosalencar@ufc.br

Received 31 July 2023; revised 20 February 2024; editorial decision 13 March 2024; accepted 21 March 2024

Background: To analyse the temporal trends and spatiotemporal distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021.

Methods: An ecological study with a temporal trend approach and space–time analysis of leprosy relapse in Brazil was carried out with data from the Notifiable Diseases Information System.

Results: A total of 31 334 patients who experienced leprosy relapse were identified. The number of recurrent cases tended to increase throughout the study period, and this increase was significant among females and in almost all age groups, except for those <15, 50–59 and ≥70 y. Several clusters of high- and low-risk patients were identified across all regions with a heterogeneous distribution.

Conclusions: The burden of relapse showed an increasing trend in some groups and was distributed in all regions.

Keywords: ecological studies, epidemiology, leprosy, spatial analysis, time series studies

Introduction

Leprosy is a chronic infectious and contagious disease that primarily affects the peripheral nerves, skin and mucous membranes. Early treatment can have economic, social and psychological impacts on patients and their families.^{1–6}

Once a person diagnosed with leprosy receives free treatment in the Unified Health System (SUS) and has been regularly treated, the person is usually discharged as cured.^{7,8} However, some people may need a new course of treatment. Although infrequent, several situations may justify a new treatment, including non-adherence or abandonment of treatment, persistence of the infection even after adequate treatment, reinfection or an inadequate response to treatment. Drug resistance, malabsorption of medications and changes in the metabolism of medications used can still occur.^{8–10}

To date, there has been no clinical or laboratory parameter that differentiates the cause (bad adherence, reinfection, drug resistance, metabolic problems) related to patients who need a second treatment. Symptoms of active disease, such as pos-

itive bacilloscopy or recurrence 5 y after the first treatment, are expected.⁸ The World Health Organization (WHO) guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy do not address retreatment in detail since differentiation of the causes is very difficult.¹¹

The Ministry of Health of Brazil considers a case of leprosy relapse as any individual regularly treated with correctly indicated standardized official schemes who presents new clinical manifestations of active infectious disease at least 5 y after discharge due to cure.⁸ Since the end of the 2020, studies have pointed to an increase in the number of cases of leprosy relapse in the Brazilian population, which can lead to a greater frequency of individuals with physical disabilities and, consequently, promote even greater social isolation of the affected population.^{6,11–14}

To date, there has been a lack of uniformity regarding the characteristics of leprosy relapse, and different indicators have been used to assess its detection, given the absence of up-to-date clinical and laboratory criteria for diagnosis. Such heterogeneity

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.
 All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

Downloaded from <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/trae021/7665302> by Universidade Federal do Ceará (UFC) user on 16 May 2024

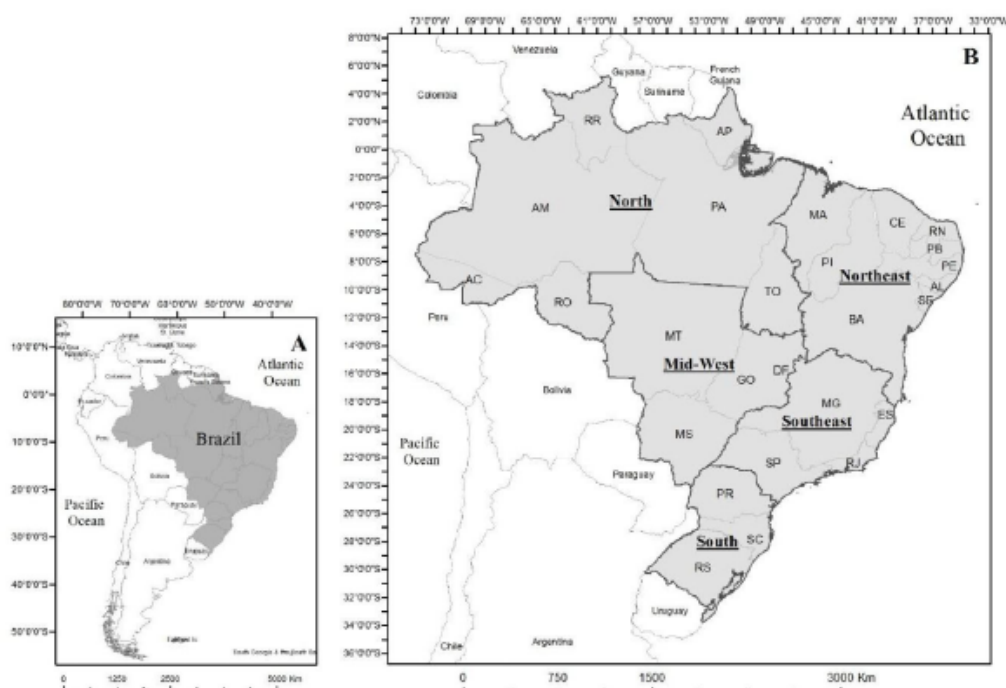


Figure 1. Political-administrative division of Brazil into five macroregions, 26 states and the federal district.

makes it difficult to relate the results of various studies carried out on leprosy relapse.^{15–19}

Data from the WHO revealed that 3201 cases of leprosy relapse were diagnosed worldwide in 2021, representing 2.3% of all new cases. In that same year, in Brazil alone, 1212 cases of leprosy relapse were detected, equivalent to 38.1% of all cases detected worldwide. This value represented 6.6% of new cases of leprosy in Brazil in the same year.^{20,21}

There is also a lack of research addressing aspects related to the tendency for leprosy to relapse over time in Brazil, as well as its spatial distribution. To date, only one study carried out in the state of Ceará has shown an increase in the proportion of cases of leprosy relapse between 2001 and 2018, and this increase was significant in the male population and in all age groups.⁶ The increasing trend in the incidence of leprosy relapse is a public health problem and further investigations are needed to determine its causes and motivations. This study aimed to characterize the temporal trends and spatiotemporal distribution of leprosy relapse cases in Brazil from 2001 to 2021.

Methods

Study type and design

A descriptive cross-sectional study was carried out, followed by an ecological study with a temporal trend approach to deter-

mine the spatiotemporal distribution of the proportion of leprosy relapse cases in Brazil.

Study location

This study was carried out in Brazil, a country in South America that has an area of 8.5 million km² and an estimated population of 215 837 145 inhabitants in 2022. Brazil is politically and administratively divided into five regions (North, Northeast, Central-West, Southeast and South), 27 federal units, 26 states and a federal district (Figure 1), as well as 5570 municipalities.

Notably, Brazil presents regional disparities. The South Region is the most developed, with 98.8% of its municipalities classified as having moderate or high development. The Southeast and Central-West Regions have similar profiles, with slightly more than 92% of their municipalities classified as having high or moderate development. On the other hand, 60.2% and 50.1% of the municipalities in the North and Northeast Regions are classified as having regular or low development, respectively, and together they account for 87.2% of the total number of municipalities with these classifications.²²

This spatial distribution of the development index is closely associated with the location of Brazilian biomes. The Amazon, the largest tropical forest in the world, comprises approximately 40% of the Brazilian territory and is predominantly in the North

Table 1. Epidemiological and clinical profiles of leprosy relapse cases in Brazil from 2001 to 2021.

Variables	Relapse	
	n	%
Sex (n=31 334)		
Female	11 036	35.2
Male	20 298	64.8
Skin colour (n=29 352)		
White	8542	27.3
Black	3992	12.7
Yellow	347	1.1
Brown	15 216	48.6
Indigenous	109	0.3
Schooling (n=25 092)		
Illiterate	3652	11.7
Basic education	16 149	51.5
High school	4425	14.1
Higher education	869	2.8
Age group (years) (n=31 334)		
<15	506	1.6
15–19	888	2.8
20–29	4127	13.2
30–39	5989	19.1
40–49	6632	21.2
50–59	6427	20.5
60–69	4236	13.5
≥70	2529	8.1
Clinical form (n=31 334)		
Indeterminate	2600	8.3
Tuberculoid	2542	8.1
Borderline	12 916	41.2
Virchowian	9319	29.7
Unclassified	3957	12.6
Degree of physical disability at diagnosis (n=30 069)		
Grade 0	13 871	44.3
Grade 1	8484	27.1
Grade 2	4273	13.6
Unclassified	3441	11.1
Operational classification (n=31 263)		
Paucibacillary	4419	14.1
Multibacillary	26 844	85.7
Bacilloscopy (n=19 395)		
Positive	8517	27.2
Negative	5781	18.4
Not performed	5097	16.3

Region, whose main economic activity is plant extraction. The Caatinga is a biome with a semiarid climate and comprises approximately 10% of the Brazilian territory. This biome is found in areas northeast and north of Minas Gerais in the Southeast Region. This biome suffers from extreme and constant droughts, which reduces agricultural production.

In contrast, the Cerrado biome is an area of great agricultural production located throughout the Central-West Region, occupying almost 24% of the territory of Brazil. The Pantanal is also in the Central-West Region, recognized as the largest floodplain in the world and widely used for cattle ranching. The Atlantic Forest occupies approximately 13% of the national territory and is located mainly on the coast of the Southeast Region. This is the most threatened biome, with only 27% of its original forest cover preserved, as it was largely deforested for coffee and sugarcane production. In southern Brazil, the Pampas Region has a rainy climate but cold temperatures in winter; this biome is heavily used for agriculture and livestock.

Data source

This study was carried out based on secondary data obtained from the Notifiable Diseases Information System (SINAN) in the Data Platform of the Department of Informatics of the Unified Health System of Brazil (DATASUS). All new cases and cases of leprosy relapse reported in Brazil between 1 January 2001 and 31 December 2021 were included. The choice of this time frame was justified by the quality of the data, which showed greater consistency and completeness from 2001 onwards.

Data processing

First, data from the state databases were extracted to form a single national database. The files were extracted in DBC format with TabWin version 4.1.5 (<https://uol.de/en/landecol/download-and-service/software/tabwin>) and then converted to a DBF extension. Once all the bases were gathered in a folder, Stat/Transfer software (Circle Systems, Seattle, WA, USA) was used to convert the bases into a DTA extension so they could be read by Stata 15.1 software (StataCorp, College Station, TX, USA). The databases were then consolidated for each federation unit, forming a single national database. Patients who were classified as having diagnostic errors, whose municipality of residence was unknown or whose information was missing were excluded. Only those cases whose entry mode was classified as 'new case' or 'recurrence' were retained in the final database.

Data analysis

The individualized data of the recurrent patients were described according to the variables available in the database, namely, sex (male and female), age (in years), skin colour (white, black, yellow, brown and indigenous), schooling (in years), clinical form (indeterminate, tuberculoid, borderline, Virchowian), operational classification (paucibacillary and multibacillary), degree of physical disability at diagnosis (grade 0, 1 and 2) and bacilloscopy result (positive, negative and not performed).

The data were then tabulated by year and stratified by sex and age group. These data were used for temporal trend analysis. The proportion of relapses was calculated by dividing the number of reported cases of relapse by the total number of new cases reported in the year and multiplying by 100. Then the annual increment of the proportion of recurrence over the period evaluated was calculated using the inflection point regression model

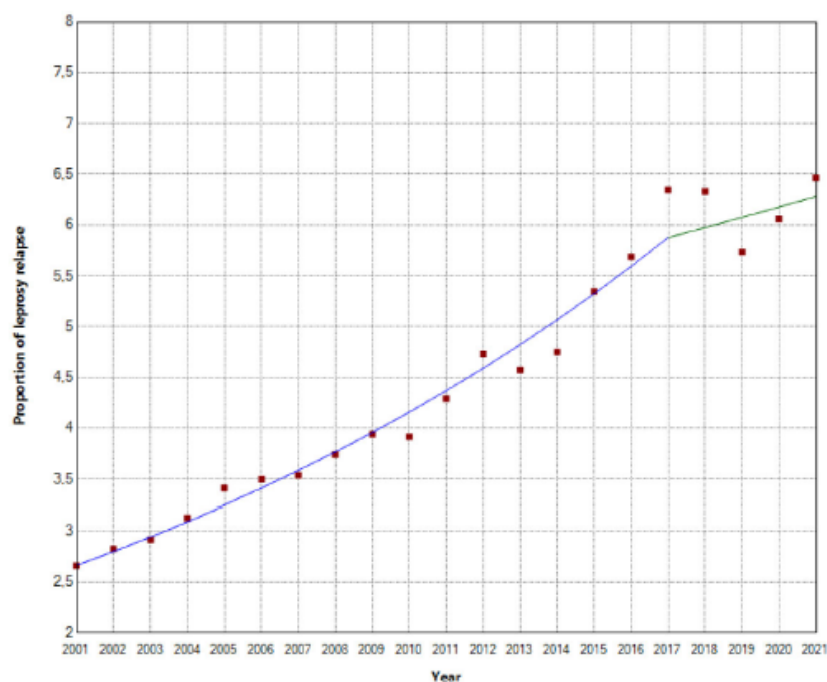


Figure 2. Proportion of leprosy relapse cases in Brazil per year, 2001–2021.

by the Joinpoint Regression Program version 4.9.1.0 (National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA).

This analysis uses an algorithm that tests whether a line with multiple segments is significantly better than a single straight line or a line with fewer segments. Tipping point regression analysis was performed on a series of straight lines on a logarithmic scale to determine the tendency to increase the annual percentage of patients who experienced leprosy relapse. Each inflection point indicated a change in the trend of this proportion.²³ Statistical significance was identified using the Monte Carlo permutation test, which chose the best segment for each model. Once the model was chosen, the annual percent change (APC) was calculated with its respective 95% confidence interval (CI).

To perform spatial analysis, SaTScan version 10.1 (<https://www.satscan.org/>) was used.²⁴ High-risk clusters were identified using the Poisson probability model, with relative risk (RR) calculations and a circular radius of 300 km for the maximum cluster size. The analysis was performed with 99 999 Monte Carlo replications, which provided greater reliability in the results. A cluster was defined as the grouping of at least two municipalities with a statistical significance >95% ($p < 0.05$).

SaTScan software generated spreadsheets with RRs and the number of municipalities in each cluster. These spreadsheets were merged with the Brazilian geographic database using ArcGIS

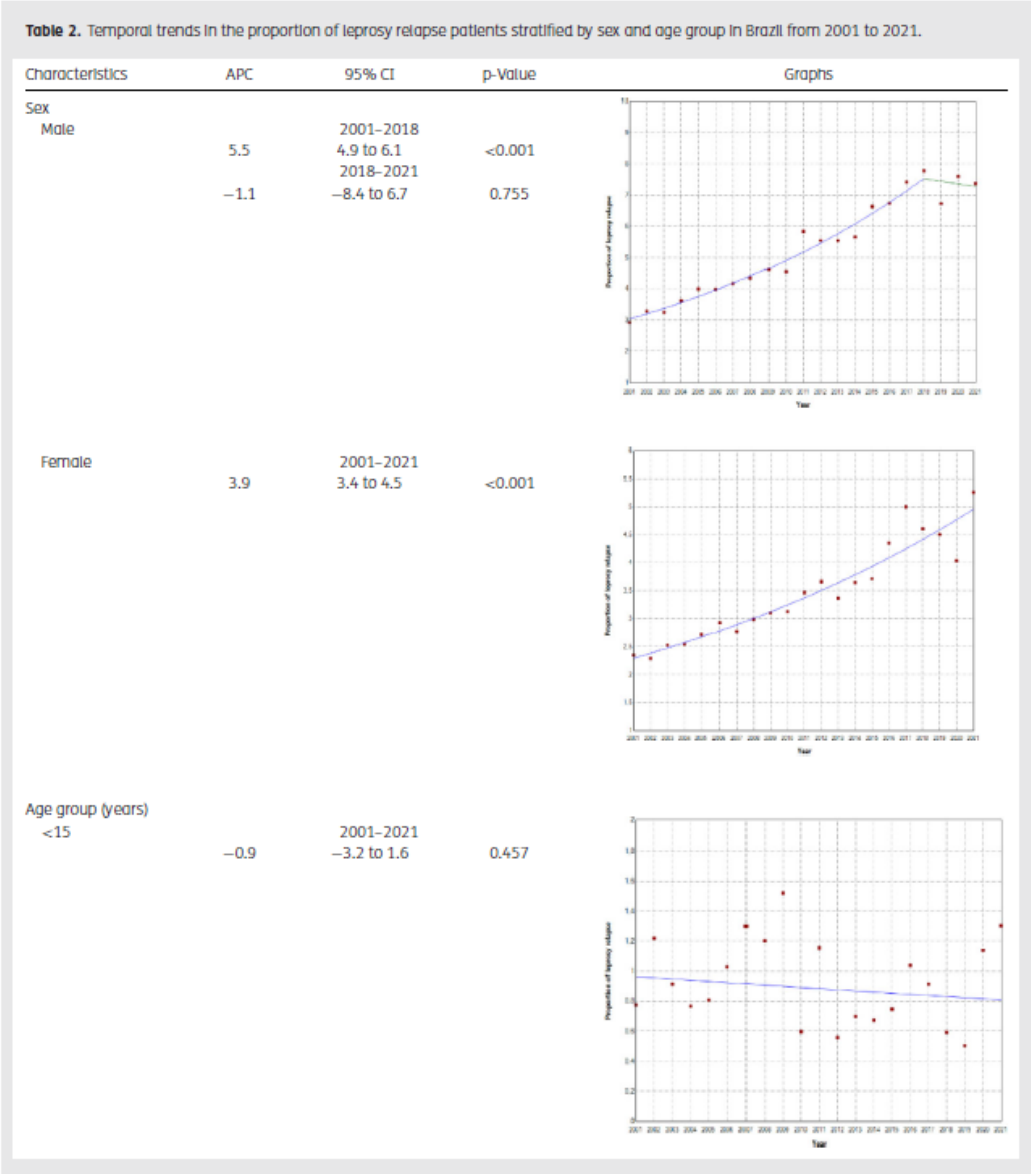
9.2 software (Esri, Redlands, CA, USA) to create a geographic risk database for leprosy relapse, after which thematic maps were generated.²⁵ As this study used secondary data in the public domain without identifying cases, approval by a research ethics committee was not needed.

Results

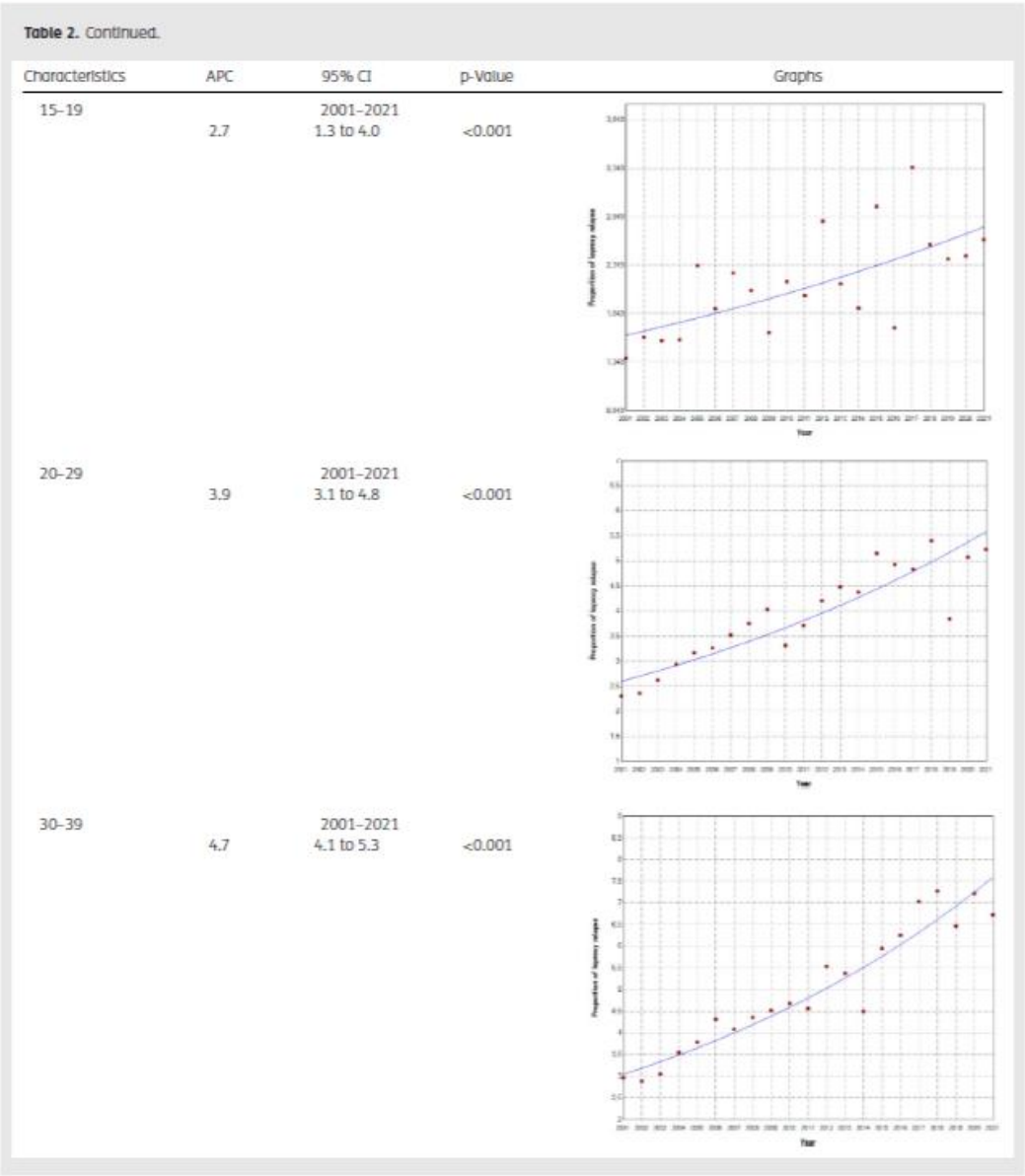
From 2001 to 2021, 753 710 new cases of leprosy and 31 334 cases of leprosy relapse were diagnosed, with 4.2 cases of leprosy relapse per 100 new cases. Among the recurrent patients, there was a predominance of males (20 298 [64.8%]), individuals with brown skin colour (15 216 [48.6%]), people with a primary education (16 149 [51.5%]) and people 30–59 y of age (19 048 [60.8%]) (Table 1).

The borderline ($n=12\,916$ [41.2%]) and Virchowian ($n=9319$ [29.7%]) clinical forms were predominant, as were multibacillary cases ($n=26\,844$ [85.7%]). A total of 13 871 patients (44.3%) were classified as without physical disabilities at the time of diagnosis; however, only 8517 (27.2%) patients with recurrence had positive bacilloscopic results (Table 1).

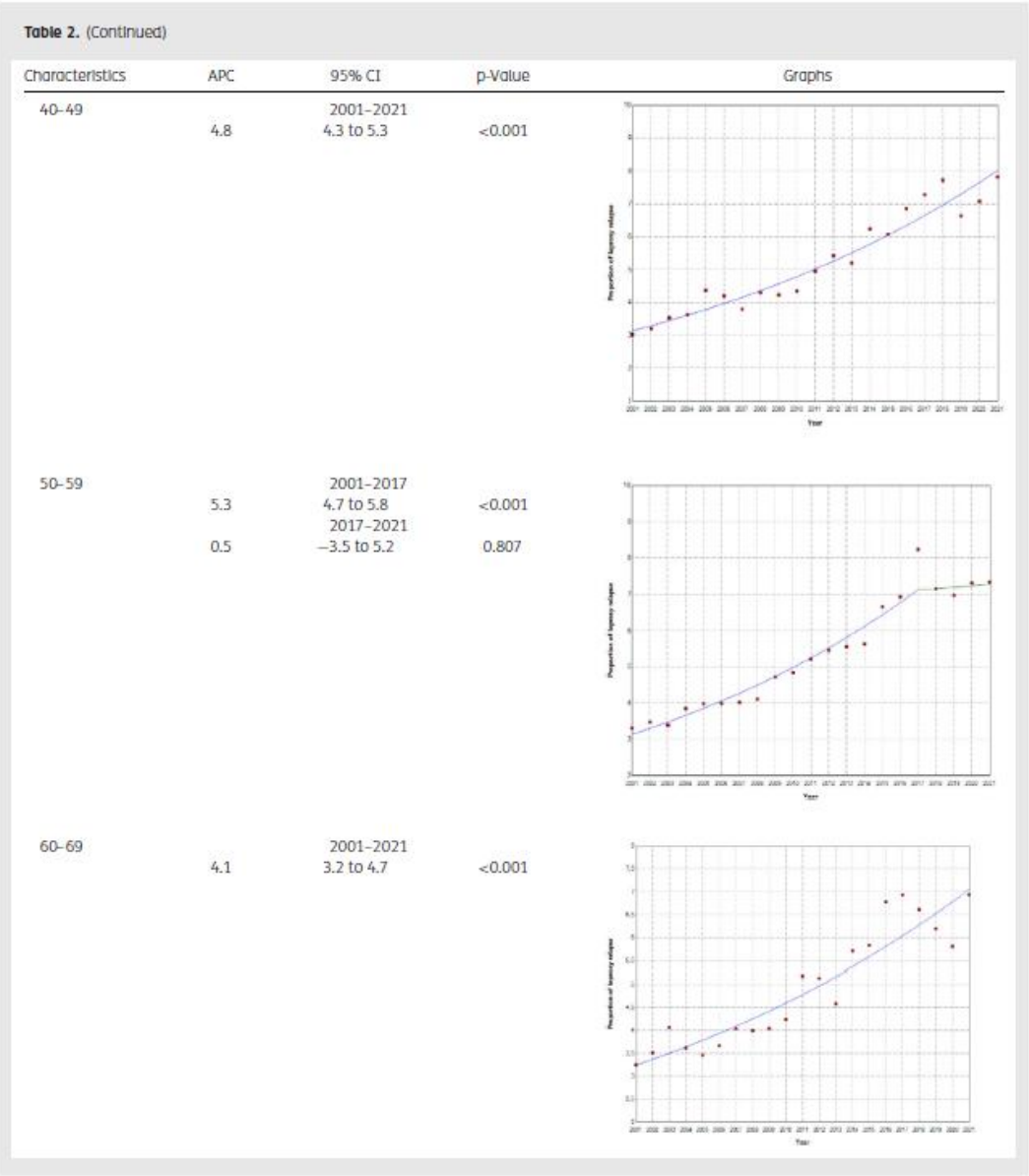
The proportion of leprosy relapse cases in Brazil over the study period showed a significant upwards trend from 2001 to 2017,



Downloaded from <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/tae021/7665302> by Universidade Federal do Ceara (UFC) user on 16 May 2024



Downloaded from <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/tvae021/7665302> by Universidade Federal do Ceara (UFC) user on 16 May 2024



Downloaded from <https://academic.oup.com/trstmh/advance-article/doi/10.1093/trstmh/trae021/7655302> by Universidade Federal do Ceara (UFC) user on 16 May 2024

Table 2. (Continued)

Characteristics	APC	95% CI	p-Value	Graphs
≥70	–1.4	2001–2007 –4.8 to 2.2	0.416	
	4.4	2007–2021 3.4 to 5.4	<0.001	

with an APC of 5.1% (95% CI 4.6 to 5.5, $p < 0.001$), followed by a stable trend from 2017 to 2021 (Figure 2).

In the male population, the trend showed a statistically significant increase between 2001 and 2017 (APC=5.5 [95% CI 4.9 to 6.1], $p < 0.001$), followed by a stable trend from 2018 to 2021 (APC=–1.1 [95% CI –8.4 to 6.7], $p = 0.755$). However, in the female population, the trend increased throughout the study period (APC=3.9 [95% CI 3.4 to 4.5], $p < 0.001$). The analysis revealed a stable trend in the proportion of patients who experienced relapse in the <15-y age group during the study period (APC=–0.9 [95% CI –3.2 to 1.6], $p = 0.457$). In contrast, in the other age groups the trend showed a statistically significant increase and the 50–59-y age group showed an upwards trend from 2001 to 2017 (APC=5.3 [95% CI 4.7 to 5.8], $p < 0.001$), followed by a stable trend from 2018 to 2021 (APC=0.5 [95% CI –3.5 to 5.2], $p = 0.807$). In the ≥70-y age group, there was a stable trend between 2001 and 2007 (APC=–1.4 [95% CI –4.8 to 2.2], $p = 0.416$), followed by a sharp and significant increase that began in 2008 and reached its peak in 2021 (APC=4.4 [95% CI 3.4 to 5.4], $p < 0.001$) (Table 2).

Space-time analysis revealed 20 significant clusters at high and low risk for leprosy relapse in Brazil, 13 of which were at high risk, with RRs of 1.78–3.97. These clusters were active between 2007 and 2021. Of these clusters, only four were not active in 2021: cluster 2, composed of 5 municipalities that remained active from 2007 to 2016 (RR=3.59); cluster 4, with 18 municipalities that were active between 2008 and 2017 (RR=2.65); cluster 6, which was active from 2010 to 2019 (RR=2.46), with 1534 municipalities from states in the Southeast Region; and cluster 10, which was active between 2010 and 2017 (RR=1.88), with 302 municipalities in three states in the Central-West and Southeast Regions. Most low-risk clusters were detected in the period from 2001 to 2010, except for cluster 18 (RR=0.16), which was identified in the period from 2013 to 2021 and included

five municipalities in the state of Mato Grosso (Table 3 and Figure 3).

Discussion

This is the first study to evaluate the temporal trends and spatiotemporal patterns of the distribution of the proportion of leprosy relapse cases in Brazil over 21 y. The results revealed an increase in the magnitude of recurrence over the study period, and this indicator increased in almost all age groups as well as in the female population. High- and low-risk space-time clusters were heterogeneously distributed throughout Brazil, revealing the complexity of dealing with leprosy relapse as a widespread public health problem throughout Brazil.

The highest proportions of relapse were observed among people who were male, had brown skin colour, had a primary education and were economically active. The borderline clinical form and multibacillary operational classification were most commonly reported. Similar studies have shown a greater burden of leprosy relapse among males and in economically active age groups.^{6,18,19,26,27}

The high proportion of leprosy relapse in the male population can be considered a characteristic of the disease or a behavioural factor, as new cases are diagnosed annually among males and usually have some level of complications associated with the disease. The increase in relapse in the male population could be explained by the greater number of multibacillary patients and individuals with physical disabilities in this group, as generally in Brazilian culture access to and adherence to health services are uneven between men and women.^{20,28–31}

The predominance of the disease in the male population is not just a Brazilian reality, as worldwide this can be explained by socio-economic, environmental and cultural differences. This

Table 3. Magnitude of the 20 most significant space-time clusters for the proportion of leprosy relapse cases by municipality of residence, Brazil, 2001–2021.

Cluster	Municipalities, n	States	Radius (km)	Cases, n	LR	p-Value
1	9	Acre e Amazonas	206.2	57	35.97	<0.001
2	5	Acre e Amazonas	71.1	59	32.81	<0.001
3	685	Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul	279	299	113.62	<0.001
4	18	Amazonas	279.7	359	125.40	<0.001
5	16	Bahia	107.6	103	35.77	<0.001
6	663	Minas Gerais, São Paulo e Paraná	299.5	1534	457.98	<0.001
7	16	Rio de Janeiro	52.4	567	140.46	<0.001
8	133	Piauí, Pernambuco e Bahia	290.7	712	138.43	<0.001
9	217	Maranhão, Piauí e Ceará	297.5	746	139.60	<0.001
10	88	São Paulo, Paraná e Mato Grosso do Sul	294	302	48.80	<0.001
11	623	Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia	298	1312	207.13	<0.001
12	68	Pará e Amapá	249.4	273	43.38	<0.001
13	41	Mato Grosso	280	436	59.90	<0.001
14	113	Pará, Tocantins e Maranhão	294.5	793	186.91	<0.001
15	36	Bahia	72.2	119	31.98	<0.001
16	100	Pará, Tocantins, Mato Grosso e Goiás	296.8	180	116.37	<0.001
17	525	Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro	299.7	332	403.84	<0.001
18	5	Mato Grosso	79.2	32	103.86	<0.001
19	47	Rorônia e Mato Grosso	264.4	66	237.15	<0.001
20	227	Minas Gerais, Goiás e Distrito Federal	299.3	182	806.98	<0.001

LR: likelihood ratio.

can lead to lower adherence among men in the care of health professionals, leading to greater exposure and severity of clinical presentations of leprosy.^{6,18,19,26–29,31,32}

The higher proportions of relapse in the brown and black populations can be explained by the high number of multibacillary patients with positive bacilloscopic results and the unequal access that this population has to the local health system.^{33–37} Given that leprosy is a disease that is strongly associated with socio-economic conditions, these findings may represent differences in living conditions and access to and adherence to health services between white and non-white populations in Brazil. Notably, the average income of the white population is twice that of the black population in Brazil, which impacts living conditions and indirectly affects the development of cases of leprosy relapse.^{12,38–41}

There was a greater probability of relapse in economically active age groups, and similar findings were observed in previous research on the subject.^{6,21} These data draw attention, as the highest proportions were expected to occur in the elderly population. With advancing age, there is a greater probability of the appearance of comorbidities or a new infection. When dealing with a chronic condition, one becomes increasingly susceptible to relapse.^{6,10,18,26,27,32–35} Another point to highlight is the number of relapse cases among people <20 y of age, which may be an alert for high transmission rates, fragility in surveillance activities or errors in the definition of a relapse case; this deserves emphasis.

Notably, the degree of physical disability at diagnosis was evaluated in >85% of the patients who experienced relapse, and most had some physical disability associated with leprosy. Physical disability has been identified as a possible causal factor for relapse.^{27,42,43} Therefore, there is a clear need for health services, whether primary or specialized care, to correctly carry out and document the findings of this assessment, either at diagnosis or at discharge.

The trend towards an increase in the proportion of cases of leprosy relapse is increasing, following the same pattern identified in relation to the percentage of new cases diagnosed with grade 2 physical disabilities; for both indicators, the trend continues to increase. However, there were different patterns in other indicators of leprosy, with decreases in other indicators, such as the prevalence coefficient and the general detection coefficient, and among children <15 y of age, as well as in the percentage of people cured in the cohort of leprosy patients.⁸

These data corroborate those of a survey carried out in Ceará that showed a trend towards an increase in leprosy relapse in that state.⁶ This trend of an annual increase in the proportion of leprosy relapse patients may be due to differences in operational classification and the therapeutic scheme. A survey carried out among individuals with leprosy treated with 12 doses of multidrug therapy (MDT) revealed a low incidence of relapse.⁴² The proportion of patients who experience leprosy relapse is one of the qualified indicators for assessing therapeutic efficacy, and this increase may suggest therapeutic failure, insufficiency or

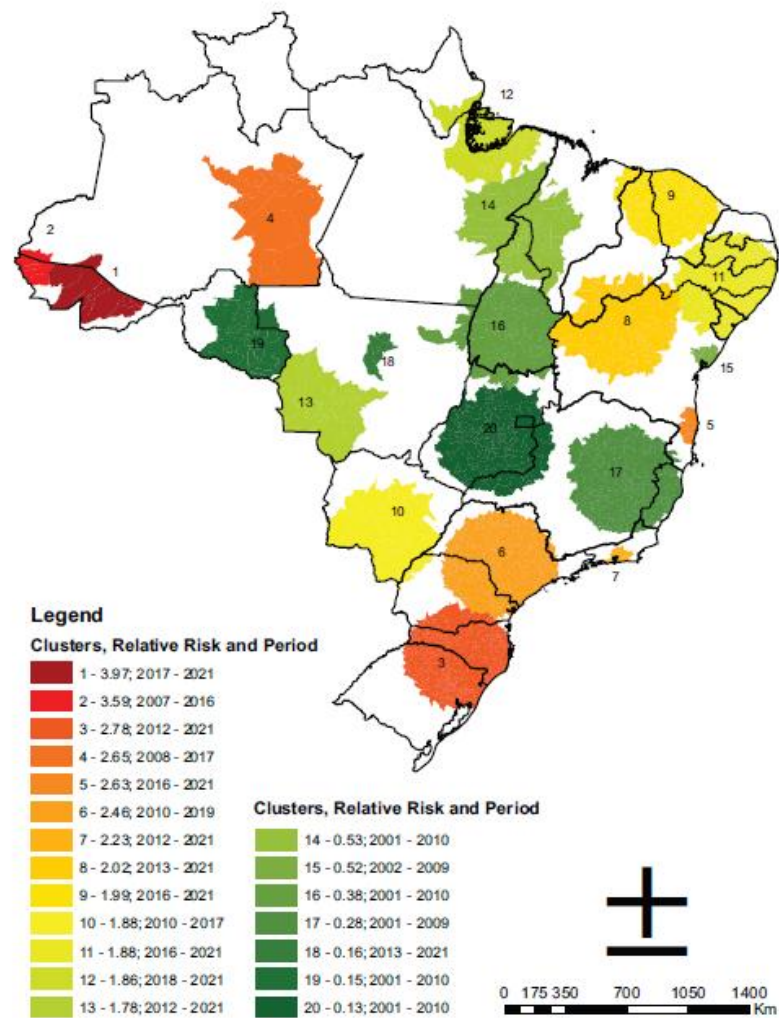


Figure 3. Spatial distribution of the 20 most significant space-time clusters of the proportion of leprosy relapse cases by municipality of residence, Brazil, 2001–2021.

even an error in the classification of these patients at the time of diagnosis.^{15,43}

Although the coronavirus disease 2019 pandemic had a substantial impact on the decrease in the detection coefficient of new leprosy cases in 2020 and 2021, the trend in the proportion of relapse cases did not seem to experience the same trend, as it followed an upwards curve. This makes us believe that there may be a difference in the therapeutic scheme between new

patients and patients who experience relapse. Another hypothesis is that patients' familiarity with the disease may have facilitated the search for health services.

A pattern of heterogeneous distribution of clusters of patients at high and low risk for leprosy relapse was identified in Brazil, with the Southern Region being the only region without a low risk for the occurrence of relapse. The official data released by the Ministry of Health have characterized the South Region as a region

with low endemicity, revealing a scenario associated with disease control.

The municipalities in this region had a high proportion of new cases with visible physical disabilities associated with leprosy and a high proportion of multibacillary cases. This scenario indicates that only the remaining cases are being identified, especially those with greater difficulty accessing the health system, and consequently with possible late diagnoses.⁸ Given the low number of new cases, there was a greater proportion of relapses in this area of the country. Therefore, health services need to address leprosy relapse as a public health problem to avoid the occurrence of late diagnosis and the appearance of physical disabilities associated with diseases that cause stigma and discrimination.^{44,45} However, this lack of confrontation is partly due to gaps in the training of health professionals during their academic careers.^{45,46}

The data showed a higher concentration of low-risk clusters for leprosy relapse in regions historically endemic for leprosy. The presence of low-risk areas for leprosy relapse in endemic regions may be associated with the use of an epidemiological surveillance system and the commitment of health services to support actions aimed at controlling diseases in these areas and eliminating them as a public health problem.⁴⁵⁻⁴⁷ The occurrence of these low-risk clusters can also be explained by the presence of a high number of new cases, which leads to a reduced proportion of relapse cases. Another finding that deserves attention is the decrease in the number of new cases evaluated regarding the degree of physical disability at diagnosis, as the literature has related relapse to physical disability caused by leprosy.^{8,11-14} In some of these areas, the occurrence of relapse can be explained by numerous factors, including reinfection, treatment abandonment, antimicrobial resistance and classification error. However, the study design adopted in this research did not allow us to delve more deeply into the causes of leprosy relapse in these clusters.

The predominant clinical forms in cases of relapse were dimorphic and Virchowian, and the literature indicates that patients with these clinical forms tend to develop more complications.⁴⁸⁻⁵² As the clinical manifestations of the disease depend on genetic, immunological and environmental factors of the infected person, patients with these clinical manifestations usually present worsening of the immune response and are diagnosed late, which may lead to the development of adverse reactions, neuropathies and other complications.⁵⁰⁻⁵²

Most clusters were found in regions highly endemic for leprosy (North, Northeast and Central-West) and had heterogeneous distribution patterns. This can be explained by the fact that patients may live in more disadvantaged socio-economic regions and may have greater difficulty receiving a quick diagnosis and adequate treatment, increasing the chance of recurrence. In addition, these regions have higher infection rates that can result in greater transmission of the disease.

The use of secondary data was considered a limitation of this research, as the database used had fields with inadequate and missing or incomplete information. However, these gaps did not lead to failure in the interpretation of the results because of the large volume of data in the database used. Another limitation was the inconsistency in some of the data, but these were reviewed and mostly corrected.

Conclusions

Relapse tended to occur among males and in all age groups throughout the study period. The spatial distribution of the disease in the territory followed a pattern of heterogeneous distribution in different regions. High-value clusters were found in all regions; however, the absence of low-value clusters in the Southern Region suggests that despite the region having low endemicity for the detection of new cases, there is a large transmission area for leprosy relapse.

These findings can aid in the development of public policies and strategies for addressing and preventing leprosy in Brazil. It is necessary to understand the aspects related to the temporal trend and spatiotemporal distribution of leprosy in Brazil to identify the main areas of action for control of the disease.

Authors' contributions: RNB, KKSC and CHA were responsible for the study design. RNB, CMGDF, PSFN and CHA were responsible for study implementation. RNB, CMG and CHA were responsible for analysis and interpretation of data. All authors were responsible for writing the manuscript and read and approved the final version.

Acknowledgements: None.

Funding: None.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: Not required.

Data availability: Data from this article derived from a source in the public domain, available in <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>.

References

- Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(4):365-75.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0149_04_02_2016.html [accessed 15 February 2023].
- World Health Organization. Global leprosy strategy 2016-2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and evaluation guide. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/254907> [accessed 20 February 2023].
- Talhari C, Penna GO, Braga B, et al. Aspectos gerais da hanseníase: Hanseníase. 5th ed. Manaus: DI Livros; 2015.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prática sobre a hanseníase. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hansenase.pdf [accessed 20 February 2023].

- 6 Boigny RN, Florêncio CMGD, Cavalcante KKS, et al. Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001–2018. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;26(54):e03892020.
- 7 Pinheiro MGC, Miranda FAN, Simpson CA, et al. Compreendendo a “alta em hanseníase”: uma análise de conceito. *Rev Gaúcha Enferm.* 2017;38(4):e63290.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hanseniose/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-da-hanseniose-2022/view> [accessed 20 February 2023].
- 9 Bairappagari MEJ, Thompson KJ, Daniel E. Chapter 3.1. The eye in leprosy. In: Scollard DM, Gillis TP, eds. *International Textbook of Leprosy*. Greenville, SC: American Leprosy Missions; 2017. <https://doi.org/10.1489/itl.3.1>
- 10 Nascimento ACMD, Santos DF, Antunes DE, et al. Leprosy relapse: a retrospective study on epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects at a Brazilian referral center. *Int J Infect Dis.* 2022;118:44–51.
- 11 World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. 2018. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf> [accessed 22 February 2022].
- 12 Ferrelra SMB, Ignotti E, Gamba MA. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Rev Saúde Pública.* 2011;45(4):756–64.
- 13 Gonçalves FG, Belone AFF, Rosa PS, et al. Underlying mechanisms of leprosy recurrence in the western Amazon: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19:460.
- 14 Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:126–35.
- 15 Guerrero-Guerrero MI, Muvi-Arenas S, León-Franco CI. Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev.* 2012;83(3):247–60.
- 16 Rajkumar P, Chethrapilly Purushothaman GK, Ponnalah M, et al. Low risk of relapse and deformity among leprosy patients who completed multidrug therapy regimen from 2005 to 2010: a cohort study from four districts in South India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(11):e0009950.
- 17 World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. Available from: <https://www.who.int/publications/item/who-wer9736-429-450> [accessed 25 February 2023].
- 18 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Hanseníase –2021. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-hanseniose_-25-01.pdf [accessed 25 February 2023].
- 19 FIRJAN. Índice Firjan de Desenvolvimento Municipal. Ano Base 2016. 2018. Available from http://firjan.com.br/data/files/67/A0/18/D6/CF834610C4FC8246F8A809C2/IFDM_2018.pdf [accessed 10 February 2023].
- 20 Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335–51.
- 21 Kulldorff M, et al. A space-time permutation scan statistic for the early detection of disease outbreaks. *PLoS Med.* 2005;2(3):216–24.
- 22 Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. *Mycobacterium leprae*: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microb Pathog.* 2020;149:104475.
- 23 Alencar CH, Ramos Júnior AN, Barbosa JC, et al. Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. *Lepr Rev.* 2012;83(4):344–53.
- 24 Barbosa CC, Bezerra GSN, Xavier AT, et al. Systematic review of survival analysis in leprosy studies—including the following outcomes: relapse, impairment of nerve function, reactions and physical disability. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12155.
- 25 Gonçalves M, Prado MARd, Silva SSd, et al. Work and leprosy: women in their pains, struggles and tolls. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(Suppl 1):660–7.
- 26 Souza EA, Boigny RN, Ferrelra AF, et al. Vulnerabilidade programática no controle da hanseníase: padrões na perspectiva de gênero no Estado da Bahia, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2018;34(1):e00196216.
- 27 Alves AN, Coura AS, França ISX, et al. Acesso de primeiro contato na atenção primária: uma avaliação pela população masculina. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200072.
- 28 Martorell Júnior JF, Ramos ACV, Alves JD, et al. Inequality of gender, age and disabilities due to leprosy and trends in a hyperendemic metropolis: evidence from an eleven-year time series study in Central-West Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(11):e0009941.
- 29 Martins-Melo FR, Assunção-Ramos AV, Ramos AN Jr, et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2015;109(10):643–52.
- 30 Stangl AL, Earnshaw VA, Logle CH, et al. A global, crosscutting framework to inform research, intervention development, and policy on health-related stigmas. *BMC Med.* 2019;17:31.
- 31 Ramos ACV, Alonso JB, Berra TZ, et al. Social inequalities and their association with the leprosy burden in a Brazilian city of low endemicity: an ecological study. *Acta Trop.* 2021;218:105884.
- 32 Silva NN, Favacho VBC, Boska GA, et al. Access of the black population to health services: integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(4):e20180834.
- 33 Tomasietto DB, Bazzo J, Parga J, et al. Desigualdades raciais e de renda no acesso à saúde nas cidades brasileiras. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea); 2021. https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/11454/4/ID_2832_Web.pdf
- 34 Santos LSP. Desafios e estratégias para garantia do acesso da população negra aos serviços de saúde no contexto da pandemia da Covid-19: uma análise bioética. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva). 2022.
- 35 Araújo KMFA, Lana FCF. Relação da hanseníase com a cobertura da estratégia saúde da família e condições socioeconômicas. *Cienc Enferm.* 2020;26:1.
- 36 Souza CDF, Magalhães MAFM, Luna CF. Leprosy and social deprivation: definition of priority areas in an endemic state Northeastern Brazil. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;23:e200007.
- 37 Hambridge T, Nanjan Chandran SL, Geluk A, et al. *Mycobacterium leprae* transmission characteristics during the declining stages of leprosy incidence: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(5):e0009436.
- 38 Khanna D, Wildt G, Duarte Filho LAMS, et al. Improving treatment outcomes for leprosy in Pernambuco, Brazil: a qualitative study exploring the experiences and perceptions of retreatment patients and their carers. *BMC Infect Dis.* 2021;21:282.
- 39 Nery JAC, Sales AM, Hacker MAVB, et al. Low rate of relapse after twelve-dose multidrug therapy for Hansen's disease: a 20-year cohort study in a Brazilian reference centre. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;3;15(5):e0009382.

- 40 Almolda KT, Menezes AMF, Alves KAN, et al. Recidiva da hanseníase entre os anos 2005–2015. *Rev Enferm UFPE*. 2018;12(10):2528–34.
- 41 Oliveira GL, Oliveira JF, Pescarini JM, et al. Estimating underreporting of leprosy in Brazil using a Bayesian approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(8):e0009700.
- 42 Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Ocampo-Candiani J, et al. Type 2 leprosy reaction resembling Sweet syndrome: review of new and published cases. *Australas J Dermatol*. 2020;61(2):e234–7.
- 43 Maymone MBC, Venkatesh S, Laughter M, et al. Leprosy: treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):17–30.
- 44 World Health Organization. Supporting leprosy elimination in India. Available from: <https://www.who.int/india/news/detail/01-02-2022-supporting-leprosy-elimination-in-india> [accessed 05 February 2024].
- 45 Sharma M, Singh P. Epidemiological scenario of leprosy in marginalized communities of India: Focus on scheduled tribes. *Indian J Med Res*. 2022;156:218–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10057374/#:~:text=Together%2C%20SCs%20and%20STs%20comprise,and%20neglected%20communities39%2C40> [accessed 27 February 2024].
- 46 Rao PN, Suneetha S. Current situation of leprosy in India and its future implications. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(2):83–9.
- 47 Miguel CB, da Mata PB, Afonso BO, et al. Leprosy morbidity and mortality in Brazil: 2008–2018. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(6):101638. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101638>
- 48 Mouchard A, Blazot R, Graille J, et al. Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients living with HIV: description of French Guiana's cases over 20 years and systematic review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(3):e0010239.
- 49 Serrano-Coll H, Cardona-Castro N. Neuropathic ulcers in leprosy: clinical features, diagnosis and treatment. *J Wound Care*. 2022;31(Suppl 6):S32–40.
- 50 Tiago LMP, Santos DFD, Antunes DE, et al. Assessment of neuropathic pain in leprosy patients with relapse or treatment failure by infrared thermography: a cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(9):e0009794.
- 51 Froes Junior LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol*. 2022;97(3):338–47.
- 52 Hacker MA, Sales AM, Duppre NC, et al. Leprosy incidence and risk estimates in a 33-year contact cohort of leprosy patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1947.

Artigo 3 – “Fatores associados a ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil de 2001 a 2022: Análise de sobrevivência”

Reagan Nzundu Boigny¹, Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante¹, Paula Sacha Frota Nogueira², Ciro Martins Gomes⁴, Carlos Henrique Alencar^{1,3}

Reagan Nzundu Boigny - <http://orcid.org/0000-0002-4487-5509>

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante – <https://orcid.org/0000-0002-7501-3995>

Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio - <https://orcid.org/0000-0002-9297-2856>

Ciro Martins Gomes – <https://orcid.org/0000-0002-3069-6884>

Paula Sacha Frota Nogueira - <https://orcid.org/0000-0003-4053-1722>

Carlos Henrique Alencar - <https://orcid.org/0000-0003-2967-532X>

¹ Federal University of Ceará, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Public Health, Fortaleza, CE, Brazil.

² Federal University of Ceará, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Department of Nursing.

³ Federal University of Ceará, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Pathology, Fortaleza, CE, Brazil.

⁴ University of Brasília, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Medical Sciences, Brasília, DF, Brazil.

* Corresponding Author: Carlos Henrique Alencar

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública – Universidade Federal do Ceará.

Rua Professor Costa Mendes 1608, Bloco Didático, 5º andar - Rodolfo Teófilo.

CEP: 60.430-140 - Fortaleza, Ceará, Brasil

Phone +55 85 3366-8045

E-mail: carllosalencar@ufc.br

Resumo

Objetivo: analisar o tempo transcorrido e os fatores associados a ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil no período de 2001 a 2022. **Métodos:** estudo de coorte não concorrente (retrospectivo ou histórico) para estimar o tempo transcorrido e os fatores associados entre o diagnóstico de caso novo e da recidiva de hanseníase no Brasil realizado com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). **Resultados:** No período analisado 17.480 registros foram considerados como pares verdadeiros e o tempo médio (em mês) entre o diagnóstico de caso novo e de recidiva foi 6.4 meses ($\pm$ 4.59 meses). Predominaram pessoas do sexo masculino, cor da pele negra (junção de parda e preta), com ensino fundamental e na faixa etária de 30 a 59 anos. Clinicamente, predominaram as formas dimorfa e virchowiana, bem como os casos multibacilares e sem incapacidades físicas no momento do diagnóstico. Mantiveram-se associado a ocorrência de recidiva o sexo, ter cursado o ensino fundamental, ensino médio, formas clínicas e a classificação operacional. **Conclusões:** O tempo para ocorrência da recidiva foi considerada curta levando em considerações as características e a história natural da doença. Algumas características clínicas e sociais associaram-se com a ocorrência.

Palavras-chave: Hanseníase; Epidemiologia; Análise de sobrevivência; Estudos de coortes.

Introdução

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica, acomete principalmente nervos periféricos, pele e mucosas. Quando não tratada adequadamente, pode ocasionar incapacidades físicas, impactando os aspectos econômicos, sociais e psíquicos dos casos da doença e seus familiares (GOULART; PENNA; CUNHA, 2002; BRASIL, 2016; WHO, 2018; TALHARI et al, 2015; BRASIL, 2017; BOIGNY et al, 2021).

As pessoas com hanseníase podem manifestar quadros de reativação da doença, por episódios reacionais ou por quadros de recidiva mesmo quando tratados adequadamente (SAUNDERSON et al, 2000; WHO, 2010; BRASIL, 2016). O Ministério da Saúde (MS) do Brasil considera como um caso de recidiva de hanseníase quaisquer pessoas tratadas regularmente com esquemas oficiais padronizados e corretamente indicados e que voltam a apresentar novas manifestações clínicas da doença infecciosa ativa, geralmente cinco anos após a alta por cura (BRASIL, 2016).

A recidiva da hanseníase é uma condição clínica de origem heterogênea. Destacam-se como possíveis causas: 1- O manejo clínico inadequado, que pode levar à seleção de bacilos com alterações genéticas que levem à resistência medicamentosa, como na monoterapia com a dapsona; 2- Pacientes infectados por altas cargas bacilares, sobretudo os multibacilares (MB); 3- A reinfecção, diretamente associada às condições sociais e epidemiológicas do local onde a pessoa vive (WHO, 2009; ILSL, 2011; BRASIL, 2015; CHAGAS et al, 2021).

Diversos estudos têm apontado para aumento de casos de recidiva na população brasileira, o que pode acarretar em maior frequência de casos com incapacidades físicas e, conseqüentemente, promover o isolamento social da população acometida (FERREIRA; IGNOTTI; GAMBA, 2011; ALMEIDA et al, 2018; GONÇALVES et al, 2019; WHO, 2019; BOIGNY et al, 2021; BOIGNY et al, 2024), entretanto pouco se sabe sobre o tempo médio para o desenvolvimento da recidiva, assim como de seus condicionantes.

Em 2023, 3,644 casos de recidiva foram diagnosticados no mundo, equivalendo a uma proporção de 1.99% entre todos os casos novos. No mesmo ano no Brasil, foram detectados 1,385 casos de recidivas da hanseníase, o equivalente a 38.0% de todos os

casos detectados no mundo. Esse valor representou uma proporção de 6.1% entre os casos novos de hanseníase no mesmo ano no Brasil (WHO, 2024).

Observa-se ainda uma carência em pesquisas que abordam aspectos ligados ao tempo para desenvolvimento da recidiva e seus fatores associados no Brasil. Dessa forma, este estudo tem como objetivo **avaliar os fatores de risco que influenciam a ocorrência de recidiva da hanseníase no Brasil ao longo do período de 2001 a 2022.**

Métodos

Tipo e desenho do estudo

Realizou-se um estudo de coorte não concorrente para estimar o tempo transcorrido e os fatores associados entre o diagnóstico de caso novo e da recidiva de hanseníase no Brasil, 2001 a 2022. Nesse tipo de estudo, todas as informações sobre a exposição e o desfecho já ocorreram antes do início do estudo.

Local do estudo

O estudo foi realizado no Brasil, localizado na América do Sul, com um território de 8.5 milhões de km² e uma população estimada de 212,583,750 habitantes para o ano de 2024. O Brasil é dividido político-administrativamente em 5 regiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, 27 unidades federativas: 26 estados e um distrito federal e 5,570 municípios.

O Brasil apresenta disparidades regionais de ponto de vista socioeconômico, as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste apresentam respectivamente 98,8%, 92,9% e 92,4% dos seus municípios classificados como de desenvolvimento moderado ou alto. Por outro lado, as regiões Norte e Nordeste apresentaram, respectivamente, 60,2% e 50,1% dos seus municípios classificados com desenvolvimento regular ou baixo e, juntas, respondem por 87,2% do total de municípios nessas classificações (FIRJAN, 2018).

Fonte de dados

O estudo foi realizado a partir de dados secundários obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) presentes na plataforma de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS). Foram incluídos todos os casos novos e casos de recidiva de hanseníase notificados no período

de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2022, residentes no Brasil no momento do diagnóstico. A escolha deste recorte temporal justifica-se pela qualidade dos bancos de dados que apresentaram maior consistência, completitude a partir do ano de 2001.

Tratamento dos dados

Inicialmente, procedeu-se a extração das bases de dados estaduais para poder formar uma única base nacional. Foram extraídos os arquivos em formato .DBC para cada unidade federal, com o software *TabWin* versão 4.1.5 os arquivos foram convertidos em extensão .DBF. Uma vez todas as bases reunidas usou-se o software *StatTransfer* para converter as bases em extensão .DTA, extensão lida pelo software Stata. Após esta etapa, procedeu-se a consolidação das bases de dados para cada unidade da federação formando uma única base de dados nacional. Em seguida foram excluídos casos classificados como erro diagnóstico no campo tipo de saída e cujo município de residência encontrava-se como ignorado ou sem informação. Manteve-se no banco de dado final apenas aqueles casos cujo modo de entrada foi classificado como “*caso novo*” ou “*recidiva*”.

Uma vez com a base de dados, procedeu-se a divisão deste banco em dois, o primeiro apenas com casos novos e outros apenas com casos de recidiva. Após isso, iniciou-se o processo de linkage probabilístico entre esses bancos de dados utilizando-se como campo chave para obtenção dos pares as seguintes variáveis: nome da pessoa (soundex), data de nascimento, município de residência e data do diagnóstico do caso novo, usando o programa Stata 15.1. Uma vez concluída esta etapa, foram removidas as duplicidades e salvas os pares com escore superior ou igual a 60 pontos.

Análise dos dados

As variáveis sociodemográficas e clínicas utilizadas nessa pesquisa foram: sexo, idade em faixa etária, raça/cor da pele, escolaridade, forma clínica, avaliação do Grau de Incapacidade Física no diagnóstico, Classificação operacional, a realização da baciloscopia no diagnóstico e o tempo entre o transcorrido entre diagnóstico de caso novo e da recidiva.

A análise do tempo até a ocorrência da recidiva e identificação de possíveis fatores associados para esse evento foi realizada por meio da análise de sobrevivência. Essa é uma técnica empregada quando se deseja estudar o tempo até a ocorrência do evento de interesse, nesse caso a recidiva da hanseníase. Neste estudo, as censuras ocorreram apenas devido ao término do acompanhamento (31 de dezembro de 2022).

Empregou-se a técnica de tabela de vida, para obter a estimativa da função de sobrevida, e o método de Kaplan-Meier para construção da curva de sobrevida. O log-rank teste foi usado para determinar diferenças nas taxas de sobrevivência das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, consideradas diferentes quando o valor p inferiores a 0,05. Utilizou-se como referência, o mês em que ocorreram a recidiva como tempo zero.

Ainda foram calculados os valores dos hazard ratios bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 0,05. Por fim, como análise de sensibilidade, variáveis com curvas de sobrevida estatisticamente diferentes foram incluídas em um modelo de regressão de Cox.

As variáveis que tiveram p -valor inferior a 0,20 foram levadas para a análise múltipla. Esta etapa teve como objetivo retirar efeitos de confundidores ou identificar a presença de interações entre variáveis que estejam associadas ao desfecho. Foram considerados significativamente associadas, as variáveis com valor de p inferior a 0,05. Da mesma forma que na análise bivariada, foram calculados os valores dos hazard ratios bem como seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no Stata 15.1.

Resultados

No período analisado 17.480 registros foram considerados como pares verdadeiros e o tempo médio entre o diagnóstico de caso novo e de recidiva foi 6.4 meses ($sd=\pm 4.59$ meses). Entre os casos predominaram pessoas do sexo masculino (10.912; 62.4%), cor da pele negra (junção de parda e preta) (10,413; 59.6%), com ensino fundamental (9,690; 55.4%) e na faixa etária de 30 a 59 anos (10,193; 58.1%). Clinicamente, predominaram as formas dimorfa e virchowiana ($n=9,415$; 53.8%), bem como os casos multibacilares ($n=10,834$; 62.1%) e sem incapacidades físicas no momento do diagnóstico ($n=10,503$; 60.1%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características epidemiológicas e clínicas de casos de hanseníase no Brasil, 2001 a 2021.

Variáveis	n	%
Sexo (n=17.480)		
Feminino	6.568	37,6
Masculino	10.912	62,4
Cor da pele (n=17.480)		
Branca	4.334	24,8
Preta	2.286	13,1
Amarela	203	1,2
Parda	8.127	46,5
Indígena	60	0,3
Ignorado	2.470	14,1
Escolaridade (n=17.480)		
Analfabeto	2.321	13,3
Fundamental	9.690	55,4
Médio	2.265	13,0
Superior	480	2,8
Ignorado	2724	15,6
Faixa etária (n=17.480)		
< 15 anos	832	4,8
15 a 19 anos	981	5,6

20 a 29 anos	3.179	18,2
30 a 39 anos	3.465	19,8
40 a 49 anos	3.764	21,2
50 a 59 anos	2.964	17,0
60 a 69 anos	1.558	8,9
70 anos ou mais	737	4,2
Forma clínica (n=17.480)		
Indeterminada	3.184	18,2
Tuberculóide	3.142	18,0
Dimorfa	5.096	29,1
Virchowiana	4.319	24,7
Não classificada	1.739	9,9
Grau de Incapacidade Física no diagnóstico (n=17.480)		
Grau 0	10.503	60,1
Grau 1	3.752	21,5
Grau 2	1.101	6,3
Não avaliado	2.124	12,1
Classificação Operacional (n=17.454)		
Paucibacilar	6.620	37,9
Multibacilar	10.834	62,0
Baciloscopia (n=7.791)		
Positiva	2.834	36,4

Negativa	2.446	31,4
Não realizada	2.511	32,2

Após a realização da análise bivariada pelo modelo de Cox, as seguintes variáveis apresentaram uma associação estatisticamente significativa: sexo, raça parda, ter cursado ensino fundamental e médio, faixa etária, forma clínica e classificação operacional (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise dos fatores associados a ocorrência da recidiva no Brasil, 2001 a 2022

Variáveis	Caso novo/Recidiva		IRR *	IC (95%) para IRR*	IRR* *	IC (95%) para IRR**
	n	%				
Sexo (n=17.480)						
Feminino	6.568	37,6	1,00	-	1,00	-
Masculino	10.912	62,4	0,96	0,92 – 0,98	0,95	0,92 – 0,98
Cor da pele (n=17.480)						
Branca	4.334	24,8	1,19	1,03 – 1,37	1,15	0,99 – 1,32
Preta	2.286	13,1	1,16	1,01 – 1,34	1,14	0,98 – 1,31
Amarela	203	1,2	1,00			
Parda	8.127	46,5	1,17	1,02 – 1,35	1,16	1,01 – 1,33
Indígena	60	0,3	1,07	0,80 – 1,43	1,01	0,75 – 1,33
Ignorado	2.470	14,1				
Escolaridade (n=17.480)						
Analfabeto	2.321	13,3	1,00			
Fundamental	9.690	55,4	1,05	1,01 – 1,10	1,15	1,10 – 1,20
Médio	2.265	13,0	1,07	1,01 – 1,14	1,24	1,16 – 1,31
Superior	480	2,8	0,98	0,89 – 1,08	1,10	0,99 – 1,22
Ignorado	2724	15,6				
Faixa etária (n=17.480)						
< 15 anos	832	4,8	1,00			
15 a 19 anos	981	5,6	0,95	0,87 – 1,05		
20 a 29 anos	3.179	18,2	1,01	0,93 – 1,09		

30 a 39 anos	3.465	19,8	1,08	1,00 – 1,16
40 a 49 anos	3.764	21,2	1,14	1,05 – 1,23
50 a 59 anos	2.964	17,0	1,30	1,21 – 1,41
60 a 69 anos	1.558	8,9	1,40	1,29 – 1,53
70 anos ou mais	737	4,2	1,54	1,38 – 1,71

Forma clínica (n=17.480)

Indeterminada	3.184	18,2	1,00			
Tuberculóide	3.142	18,0	0,93	0,88 – 0,98	0,91	0,86 – 0,96
Dimorfa	5.096	29,1	0,90	0,86 – 0,94	0,88	0,84 – 0,92
Virchowiana	4.319	24,7	0,93	0,89 – 0,98	0,91	0,87 – 0,95
Não classificada	1.739	9,9				

Grau de Incapacidade Física no diagnóstico (n=17.480)

Grau 0	10.503	60,1	1,00			
Grau 1	3.752	21,5	1,04	1,01 – 1,08	1,01	0,97 – 1,04
Grau 2	1.101	6,3	1,03	0,97 – 1,10	0,99	0,93 – 1,05
Não avaliado	2.124	12,1				

Classificação Operacional (n=17.454)

Paucibacilar	6.620	37,9	1,00			
Multibacilar	10.834	62,0	0,98	0,95 – 1,01	0,96	0,93 – 0,99

Baciloscopia (n=7.791)

Positiva	2.834	36,4	0,98	0,93 – 1,03	0,97	0,92 – 1,03
Negativa	2.446	31,4	0,96	0,91 – 1,02	0,96	0,91 – 1,02

Não realizada	2.511	32,2	1,00
---------------	-------	------	------

* IRR (Razão da Taxa de Incidência) = Bruto IRR (Razão da Taxa de Incidência)**=Ajustado

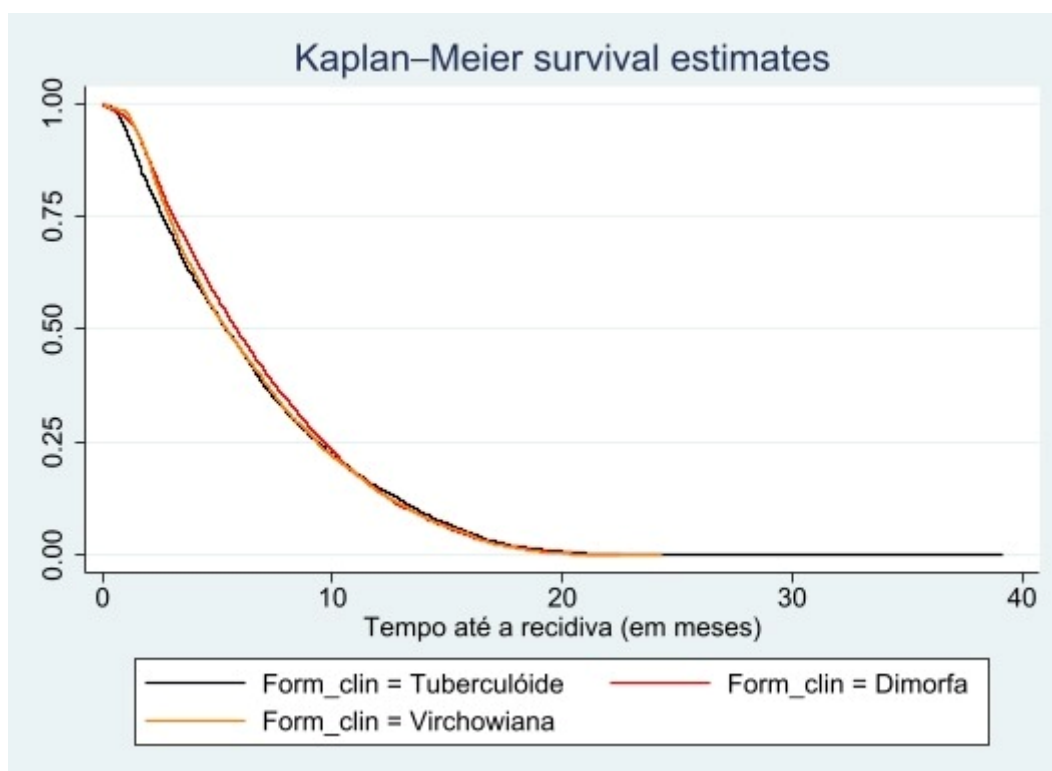
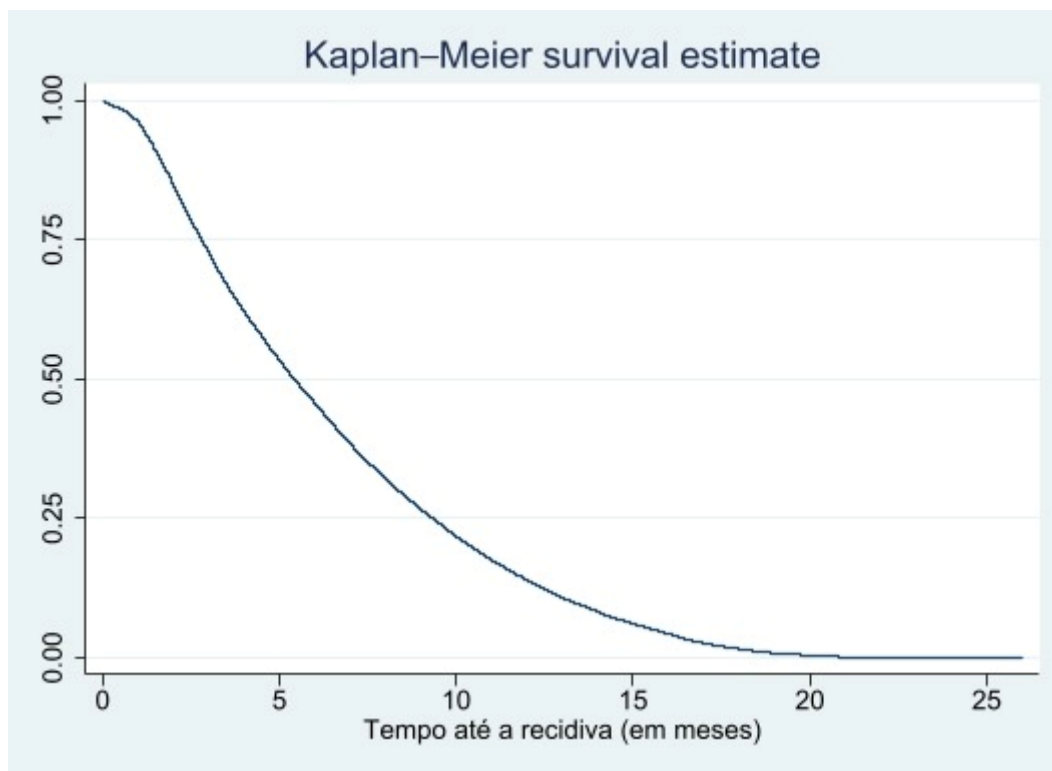
No modelo final de regressão multivariada de Cox mantiveram-se associado a ocorrência de recidiva o sexo, ter cursado o ensino fundamental, ensino médio, formas clínicas (tuberculóide, dimorfa e virchowiana) e a classificação operacional (Tabela 3).

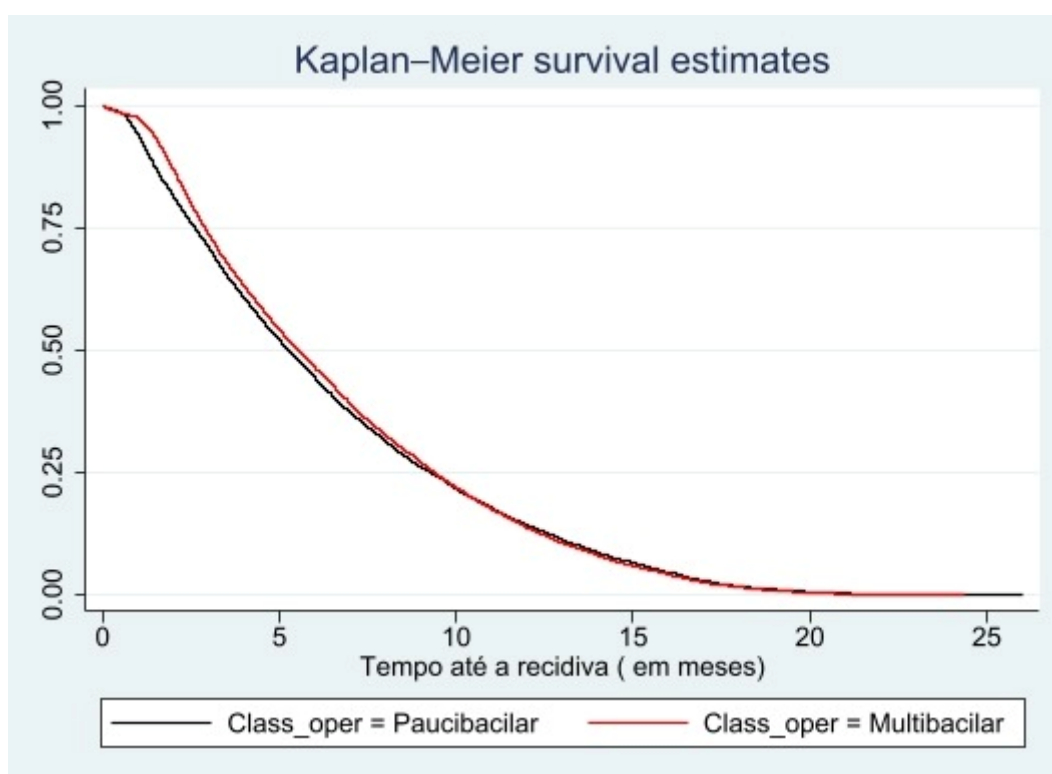
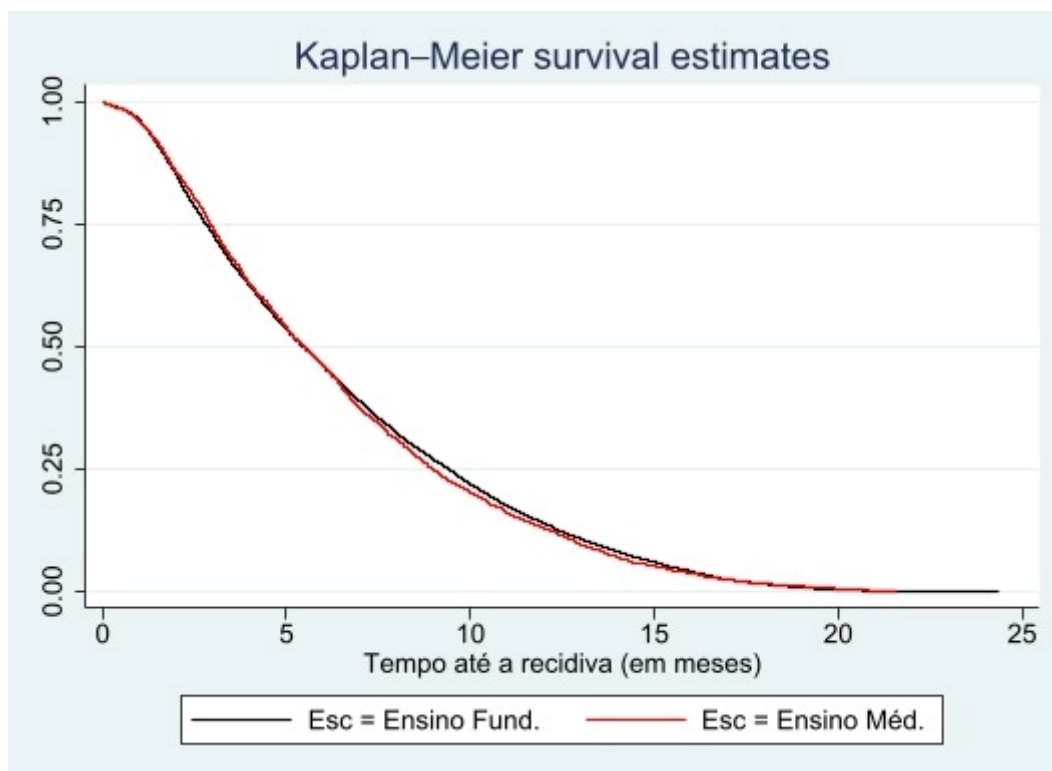
Tabela 3 – Modelo multivariado de Cox para o tempo até ocorrência da recidiva

Variáveis	OR	IC (95%) para OR	P-Valor
Sexo	0,95	0,92 – 0,98	0,003
Ensino Fundamental	1,06	1,02 – 1,09	0,001
Ensino Médio	1,13	1,08 – 1,19	<0,001
Forma clínica Tuberculóide	0,92	0,88 – 0,97	0,001
Forma clínica Dimorfa	0,84	0,80 – 0,89	<0,001
Forma clínica Virchowiana	0,88	0,83 – 0,93	<0,001
Classificação Operacional	1,07	1,01 – 1,12	0,017

Caso de sexo masculino ou formas clínicas (tuberculóide, dimorfa e virchowiana) tiveram menos probabilidade de ter recidiva quando comparado com caso do sexo masculino ou forma clínica indefinida. Já o fato de ter cursado o ensino fundamental ou médio ou ter a classificação operacional multibacilar aumentou a probabilidade de desenvolver a recidiva da hanseníase (Tabela 3).

Curvas de kaplan-Meier para estimar a ocorrência da recidiva.





DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa evidenciaram um tempo bastante curto para ocorrência da recidiva e sendo ele associado ao sexo, escolaridade, forma clínica e a classificação operacional, evidenciando uma heterogeneidade de fatores que podem levar a ocorrência do evento e a necessidade de os serviços de saúde realizarem um anamnese detalhado no momento diagnóstico e classificar corretamente o paciente.

O tempo para desenvolvimento de recidiva da hanseníase foi levemente mais rápido em pacientes femininos quando comparados com a população masculina. A literatura aponta para o maior acometimento da hanseníase na população masculina de uma forma geral, entretanto em relação aos nossos dados, os achados divergem. Diversos fatores podem influenciar no desenvolvimento mais rápido da recidiva da doença em mulheres, entre eles podemos citar fatores biológicos, mulheres podem apresentar uma resposta imune mais intensa que homens devido à presença de hormônios como estrogênios que podem influenciar a resposta imunológica e aumentar a suscetibilidade a infecções. Psicologicamente, mulheres podem sofrer mais o estigma associado a doença e consequentemente isso influenciar negativamente na progressão da doença. De ponto de vista genético, há variação na gravidade de doença entre ambos os sexos (GONÇALVES et al, 2018; SILVA et al, 2021; MENDES et al, 2024).

Historicamente no Brasil as mulheres tendem a procurar mais ao serviço de saúde quando comparadas aos homens, isso pode justificar o fato de o tempo para o desenvolvimento da recidiva da hanseníase em mulheres ser mais rápido do que na população masculina. A facilidade de acesso das mulheres aos serviços de saúde pode ser interpretada como um fator que justifique o menor tempo de detecção de casos de recidiva nessa população (COBO et al, 2021; RAJKUMAR et al, 2024; BOIGNY et al, 2024).

A análise multivariada mostrou que ser mulher foi um fator de risco quando analisado os fatores associados para o desenvolvimento da recidiva da hanseníase. Este achado não corrobora com os dados de diversos estudos que apontam para a maior carga tanto da hanseníase como da recidiva da doença na população masculina (BOIGNY et al, 2021; BARBOSA et al, 2022; NASCIMENTO et al, 2022; BOIGNY et al, 2024; PENNA et al, 2024).

Ter cursado o ensino fundamental e médio associou-se significativamente com a ocorrência da recidiva da hanseníase. Esses achados reforçam a importância da escolaridade no processo saúde-doença, pois geralmente espera-se que a uma população com maior escolaridade influencia positivamente na adesão aos cuidados com a saúde, fator fundamental na ocorrência

das doenças em geral e da recidiva da hanseníase em particular (CAVALCANTE TRINDADE et al, 2021; KLOWAK; BOGGILD, 2023; GALVANE, 2023).

Na literatura há várias pesquisas que apontam para o maior adoecimento da hanseníase nas populações mais vulneráveis socialmente (PESCARINI et al, 2018; MATOS, 2018; LEANO et al; 2019; RODRIGUES DE JESUS, 2023), sob o mesmo ponto de vista os anos de estudos podem ser entendidos como proxy das condições de vida das pessoas na sociedade, quanto mais anos de estudos melhor as condições de vida do sujeito, mais acesso aos serviços de saúde, mais propensos a adotar estilo de vida saudável, maior suporte social para mitigar os efeitos do estigma associado a hanseníase (PESCARINI et al, 2018; PUTRI et al, 2022; RODRIGUES DE JESUS, 2023). Nessa perspectiva, estes achados reforçam a vulnerabilidade das pessoas que desenvolveram a recidiva da hanseníase. Estudos apontam o impacto da melhoria das condições de vida das pessoas em relação a detecção da hanseníase (PESCARINI et al, 2018; PUTRI et al, 2022; RODRIGUES DE JESUS, 2023; GALVANE, 2023).

As formas clínicas associaram-se significativamente com a ocorrência da recidiva da hanseníase, entretanto portadores de formas clínicas mais graves da doença apresentaram menos chance para o desenvolvimento da recidiva. Diversos estudos apontam que as formas clínicas da hanseníase estão associadas à probabilidade de recidiva devido a fatores como carga bacilar inicial, resposta imunológica e aderência ao tratamento (SILVA et al, 2021; BARBOSA et al, 2022; NASCIMENTO et al, 2022; CHEN et al, 2022). Geralmente pacientes com alta carga bacilar podem apresentar maior risco para o desenvolvimento da recidiva devido a maior probabilidade de sobrevivência bacilos viáveis mesmo após o tratamento com a PQT, embora o tratamento seja eficaz, ela pode não eliminar completamente todos os bacilos viáveis em casos de alta carga bacilar, especialmente se o tratamento não for seguido adequadamente ou houver resistência medicamentosa (MAYRA et al, 2020; SILVA et al, 2021; CAVALCANTE TRINDADE et al, 2021; CHEN et al, 2022; NASCIMENTO et al, 2022; RAJKUMAR et al, 2024). Outro fator que pode interferir é uma resposta imune comprometida ao prejudicar o controle efetivo da infecção residual após o tratamento, essa fraqueza imunológica pode contribuir também para a reativação da infecção por bacilos remanescentes (FROES, TRINDADE, SOTTO, 2020; MAYRA et al, 2020; UASKA SARTORI et al, 2020; ALREHAILI, 2023; CARVALHO DORNELAS et al, 2024).

A latência ou tempo de sobrevivência de bacilos adormecidos pode ser outro fator que facilite a presença da recidiva em pacientes com alta carga bacilar, as vezes os bacilos podem entrar em um estado de latência, sobrevivendo por longos períodos sem se multiplicar ativamente.

Esse estado pode levar ao reaparecimento da doença mesmo anos após o término do tratamento (BOIGNY et al, 2021; SILVA et al, 2021; BARBOSA et al, 2022; NASCIMENTO et al, 2022; BOIGNY et al, 2024). Pode se mencionar a questão da resistência medicamentosa, do *Mycobacterium leprae* à fármacos como rifampicina e dapsona, isso pode ocorrer com maior frequência em pacientes com alta carga bacilar, reduzindo a eficácia da terapia e aumentando o risco de recidiva (CAMBAU et al, 2018; CHAFFOUR et al, 2019; MAYRA et al, 2020; ANDRADE et al, 2022; SARDANA et al, 2024). Por isso, o diagnóstico precoce, o tratamento adequado com acompanhamento contínuo se torna estratégias importantes para redução da ocorrência de recidiva (CAMBAU et al, 2018; CHAFFOUR et al, 2019; MAYRA et al, 2020; ANDRADE et al, 2022; ALREHAILI, 2023; SARDANA et al, 2024).

Os resultados obtidos nessa pesquisa apontam para um menor intervalo de para o desenvolvimento da recidiva da hanseníase em pessoas com alta carga da doença. Esse resultado chama bastante atenção e traz de volta a discussão sobre o que muitas vezes é notificado como recidiva no sistema, já que as vezes não atende aos critérios definidos pelo Ministério da Saúde do Brasil. Todavia a recidiva da hanseníase pode ocorrer em pacientes com baixa carga bacilar devido ao diagnóstico tardio ou aos sintomas que geralmente podem ser inespecíficos facilitando uma evolução silenciosa e aumentar a probabilidade de ocorrência de recidiva (MAYRA et al, 2020; SILVA et al, 2021; CAVALCANTE TRINDADE et al, 2021; CHEN et al, 2022; NASCIMENTO et al, 2022; RAJKUMAR et al, 2024).

Há também a possibilidade de falhas terapêuticas, pacientes tratados erroneamente, como o desaparecimento clínico de lesões que pode levar ao encerramento prematuro do tratamento, mesmo quando há bacilos persistentes, ou mesmo pacientes com esquemas incompletos do tratamento podem adquirir a resistência antimicrobiana e consequentemente vir a apresentar a recidiva (FROES, TRINDADE, SOTTO, 2020; MAYRA et al, 2020; UASKA SARTORI et al, 2020; ALREHAILI, 2023; CARVALHO DORNELAS et al, 2024). Fatores genéticos também podem influenciar na ocorrência da recidiva em pacientes com baixa carga bacilar, diferenças genéticas individuais podem influenciar a capacidade do sistema imunológico do organismo no enfrentamento do bacilo, facilitando a reativação da infecção.

O uso de dados secundários para realização desta pesquisa pode ser entendido como uma limitação por conta de qualidade de dados. Geralmente esses dados podem apresentar incompletude, erro de registro, falta de padronização, bem como o registro incompleto das informações necessárias, ou mesmo a classificação errônea de alguns registros devido ao longo

período do estudo. Tratando se de recidiva, a inclusão de dados retrospectivos pode limitar a identificação de recidivas tardias, especialmente em estudos de curto prazo.

Conclusão

O tempo para ocorrência da recidiva foi considerado curto levando em considerações as características e a história natural da doença. Diversos fatores podem ter contribuído para a redução do tempo nessa pesquisa. Algumas características clínicas e sociais devem ser levadas em conta pelas equipes de saúde, pois podem auxiliar na captação dos suscetíveis para o desenvolvimento da recidiva da hanseníase. Esses achados são importantes e podem auxiliar na elaboração de políticas públicas e estratégias para o controle da doença no Brasil.

REFERENCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 152 p.: il.

Saunderson P. The epidemiology of reactions and nerve damage. *Lepr Rev* 2000, 71 (Suppl): 5106-S110.

Ferreira SMB, Ignotti E, Gamba MA. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Rev Saúde Pública* 2011;45(4):756-64.

FIRJAN, 2018. Índice Firjan de Desenvolvimento Municipal, Ano Base 2016. Disponível em http://firjan.com.br/data/files/67/A0/18/D6/CF834610C4FC8246F8A809C2/IFDM_2018.pdf.

Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 35(4): 365-375, jul-ago, 2002.

Mendes DSGJ, Soares FDS, Silva MV da, Alves SMC, Montagner MI. As vulnerabilidades das mulheres na hanseníase: uma revisão integrativa de literatura. 2024 abr./jun.;13(2):29-40. <https://doi.org/10.17566/ciads.v13i2.1268>.

Silva VS, Braga IO, Palácio MAV, Takenami I. Cenário epidemiológico da hanseníase e diferenças por sexo. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2021;19(2):74-81.

Gonçalves M, Prado MAR, Silva SS, Santos KS, Araujo PN, Fortuna CM. Work and Leprosy: women in their pains, struggles and toils. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2018;71(Suppl 1):660-7. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0598>.

Cobo B, Cruz C, Dick P C. Desigualdades de gênero e raciais no acesso e uso dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(9):4021-4032, 2021. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.05732021>.

Rajkumar P, Chethrapilly Purushothaman GK, Ponnaiah M, Shanmugasundaram D, Padma J, Meena RL, et al. (2021) Low risk of relapse and deformity among leprosy patients who completed multi-drug therapy regimen from 2005 to 2010: A cohort study from four districts in South India. *PLoS Negl Trop Dis* 15(11): e0009950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009950>.

Boigny RN, Cavalcante KKS, Florencio CMGD, Nogueira PSF, Gomes CM, Alencar CA. Temporal trends and space–time distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 118, Issue 8, August 2024, Pages 537–549, <https://doi.org/10.1093/trstmh/trae021>

Nascimento ANM, Santos DF, Antunes DE, Gonçalves MA, Santana MAO et al. Leprosy Relapse: A Retrospective Study on Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects at a Brazilian Referral Center. *International Journal of Infectious Diseases* 118 (2022) 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.009>.

Penna GO, Pontes MAA, Talhari S, Gonçalves HS, Talhari C et al. Late relapses in leprosy patients in Brazil: 10-year post-trial of uniform multidrug therapy (U-MDT/CT-BR). *BRAZ J INFECT DIS*. 2024;28(2):103745. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103745>.

Barbosa, C.C.; Bezerra, G.S.N.; Xavier, A.T.; Albuquerque, M.d.F.P.M.d.; Bonfim, C.V.d.; Medeiros, Z.M.d.; Souza, W.V.d. Systematic Review of Survival Analysis in Leprosy Studies—Including the Following Outcomes: Relapse, Impairment of Nerve Function, Reactions and Physical Disability. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 12155. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912155>.

Boigny RN, Florencio CMGD, Cavalcante KKS, Moreno JO, Almeida PJ, Almondes JGS, Nogueira PSF, Alencar CA. Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001–2018. *Rev Soc Bras Med Trop*. Vol.:54:(e0389-2020): 2021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0389-2020>.

Boggild AK, Klowak M. The efficacy of whole foods, plant-based dietary lifestyle intervention for the treatment of peripheral neuropathic pain in leprosy: a randomized control trial protocol. *Sec. Nutrition and Metabolism*. Volume 10 – 2023. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1196470>.

Cavalcante Trindade, Mendes MS, Martins LC, Bonfim AC, Fonseca FLA. Co-infection leprosy and tuberculosis: a systematic review. *J Infect Dev Ctries* 2021; 15(11):1569-1577. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.14308>.

Galvane, L. (2023). *Kingdom of the Sick: A History of Leprosy and Japan*: Susan L. Burns, University of Hawai'i Press, Honolulu, 2019, 334 pp. *Japan Forum*, 36(2), 249–251. <https://doi.org/10.1080/09555803.2023.2247413>.

Pescarini JM, Strina A, Nery JS, Skalinski LM, Andrade KVFd, et al. (2018) Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 12(7): e0006622. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006622>.

Matos AMF, Coelho ACO, Araújo LPT, et al. Assessing epidemiology of leprosy and socio-economic distribution of cases. *Epidemiology and Infection*. 2018;146(14):1750-1755. <https://doi.org/10.1017/S0950268818001814>.

Leano HAM, Araújo KMFA, Bueno IC, Niitsuma ENA, Lana FCF. Socioeconomic factors related to leprosy: an integrative literature review. *Rev. Bras. Enferm.* 72 (5) • Sep-Oct 2019. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0651>.

Rodrigues de Jesus IL, Montagner MI, Montagner MA, Alves SMC, Delduque MC. Leprosy and vulnerability: a scoping review. *Ciênc. saúde coletiva* 28 (01) • Jan 2023. <https://doi.org/10.1590/1413-81232023281.09722022>.

Putri AI, de Sabbata K, Agusni RI, Alinda MD, Darlong J, et al. (2022) Understanding leprosy reactions and the impact on the lives of people affected: An exploration in two leprosy endemic countries. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 16(6): e0010476. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010476>.

Chen, Kou-Huang, Lin, Cheng-Yao, Su, Shih-Bin, Chen, Kow-Tong, Leprosy: A Review of Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Management, *Journal of Tropical Medicine*, 2022, 8652062, 13 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8652062>.

Mayra B.C. Maymone, Samantha Venkatesh, Melissa Laughter, Rana Abdat, Jeremy Hugh, Mara M. Dacso, P. Narasimha Rao, Barbara M. Stryjewska, Cory A. Dunnick, Robert P. Dellavalle. Leprosy: Treatment and management of complications, *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 83, Issue 1, 2020, Pages 17-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.138>.

Alrehaili J. Leprosy Classification, Clinical Features, Epidemiology, and Host Immunological Responses: Failure of Eradication in 2023. *Cureus*. 2023 Sep 6;15(9):e44767. doi: 10.7759/cureus.44767. PMID: 37809252; PMCID: PMC10557090.

Chagas DF, Diniz LM, Lucas EA, Moraes MO de. Relapse in leprosy and drug resistance assessment in a tertiary hospital of the state of Espírito Santo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2021;54:e0375–2020. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0375-2020>.

Santos DF, Mendonça MR, Antunes DE, Goulart LR, Goulart IMB. Epidemiologic, clinical, and laboratory aspects of leprosy neural relapses. 9 (6) 468-471, 2019. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000661>.

Froes, L. A. R., Trindade, M. A. B., & Sotto, M. N. (2020). Immunology of leprosy. *International Reviews of Immunology*, 41(2), 72–83. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1851370>.

Carvalho Dornelas, B., da Costa, W.V.T., de Abreu, J.P.F., Daud, J.S., dos Anjos Rodrigues Campos, F., de Oliveira Campos, D.R., Antunes, D.E., de Araújo, L.B., dos Santos, D.F., Soares, C.T. and Goulart, I.M.B. (2024), Impact of histopathological and serological assessments on early diagnosis of leprosy relapse. *APMIS*. <https://doi.org/10.1111/apm.13497>.

Uaska Sartori, P.V., Penna, G.O., Bühner-Sékula, S. et al. Human Genetic Susceptibility of Leprosy Recurrence. *Sci Rep* 10, 1284 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58079-3>.

Chaffour A, Lecorche E, Reibel F, Mougari F, Raskine L, Aubry A et al. Prospective study on antimicrobial resistance in leprosy cases diagnosed in France from 2001 to 2015. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018) 1213.e5e1213.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.004>.

Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai 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* 24 (2018) 1305e1310. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.022>.

Andrade ESN, Brandão JG, Silva JSD, Coriolano CRF, Rosa PS, Moraes MO, Ferreira CDO, Gomes CM, Araújo WND, 2022. Antimicrobial Resistance among Leprosy Patients in Brazil: Real-World Data Based on the National Surveillance Plan. *Antimicrob Agents Chemother* 66: e02170-21. <https://doi.org/10.1128/aac.02170-21>.

Sardana, K., Muddebihal, A., Scollard, D.M. and Khurana, A. (2024). Implications of drug resistance in leprosy: disease course, reactions and the use of novel drugs. *Int J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/ijd.17470>.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, M. F. M. Debate sobre o artigo de Dina Czeresnia & Adriana Maria Ribeiro. *Cad. Saúde Pública*, v. 16, n. 3, p.595-617, 2000.
- ALENCAR, C. H. Padrões epidemiológicos da hanseníase em área de alto risco de transmissão nos estados do Maranhão, Pará, Tocantins e Piauí, 2001-2009. Tese (Tese em saúde coletiva) – UFC, 2011.
- 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*, v. 17, n. 4, p. 518-525, 2012.
- ALENCAR, C. H. et al. Persisting leprosy transmission despite increased control measures in an endemic cluster in Brazil: the unfinished agenda. *Lepr Rev*, v. 83, n. 4, p. 344-53, 2012.
- 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. *Trop. Med. Int. Health.*, v. 17, n. 4, p. 518–525, 2012.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spacial Association – LISA. *Geographical Analysis*, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995.
- ANTUNES JLF, CARDOSO MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 24(3):565-576, jul-set 2015.
- ARAÚJO, A. E. R. et al. Complicações neurais e incapacidades em hanseníase em capital do nordeste brasileiro com alta endemicidade. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, SP, v. 17, n. 6, p. 899- 910, 2014.
- Assis IS, Berra TZ, Alves LS, Ramos ACV, Arroyo LH, Santos DT, Arcoverde MAM et al. Leprosy in urban space, areas of risk for disability and worsening of this health condition in Foz Do Iguaçu, the border region between Brazil, Paraguay and Argentina. *BMC Public Health* (2020) 20:119. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8236-5>.
- ASSUNÇÃO, R. M. et al. Mapas de taxas epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cad. Saúde Pública*, v. 14, n. 4, p. 713–723, 1998.

BARCELLOS, C.; RAMALHO, W. Situação atual do geoprocessamento e da análise de dados espaciais em saúde no Brasil. *Informática Pública*, v. 4, n. 2, p. 221–230, 2002.

BARCELLOS, C.; BUZAI, G. D.; HANDSCHUMACHER, P. Geografia e saúde: o que está em jogo? História, temas e desafios. *Confins*, v. 37, n. 37, 2018. DOI : <https://doi.org/10.4000/confins.14954>

BEATO FILHO, C. C. et al. Conglomerados de homicídios e o tráfico de drogas em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de 1995 a 1999. *Cad. Saúde Pública*, v. 17, n. 5, p. 1163–1171, 2001.

BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. A hanseníase e a sua quimioterapia. *Revista Virtual de Química*, São Paulo, v.4, n.3, p.247-256, 2012.

BORGES, M. P. C.; MORAES, R. M. Análise espacial de dados de saúde pública. In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE INGENIERÍA BIOMÉDICA, 2, 2001, La Habana, Cuba. *Anais...*, Habana: Sociedad Cubana de Bioingeniería, artículo 253, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. Série A. Normas e Manuais Técnicos. *Cadernos da Atenção Básica*, n. 19. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Portal da Saúde SUS. Situação epidemiológica - Indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase – Brasil 2001 - 2016. Brasília (DF):2017a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/10/Indicadores-epidemiol--gicos-e-operacionais-de-hansen--ase.%20Brasil,%202001-.pdf>>. Acessado em: 18 dezembro 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Hanseníase – 2020. Disponível em:<<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hansenise-2020>>.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Caderno de Atenção Básica nº 21. Vigilância em Saúde: Dengue, Esquistossomose, Hanseníase, Malária, Tracoma e Tuberculose*. Brasília (DF): 2007a. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cab_n21_vigilancia_saude_2ed_p1.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores selecionados na última década e desafios para eliminação, v.44, n.11, 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Portal da Saúde SUS. Situação epidemiológica - Registro ativo: número e percentual, casos novos de hanseníase: número, taxa e percentual, faixa etária, classificação operacional, sexo, grau de incapacidade, contatos examinados, por estados e regiões, Brasil, 2016. Brasília (DF): 2017b. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/11/Tabela%20Geral_12016.pdf>. Acessado em: 18 de dezembro 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública. Manual técnico-operacional. Brasília, Distrito Federal. 2016. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/diretrizes_para_.eliminacao_hanseníase_-_manual_-_3fev16_isbn_nucom_final_2.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Volume único. Brasília, DF: 2014; 812 p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_unificado.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, Esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle das geohelmintíases: Plano de ação 2011-2015. Brasília, DF; 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_integrado_acoes_estrategicas_2011_2015.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2017.

BRITO, A. L et al. Tendência temporal da hanseníase em uma capital do Nordeste do Brasil: epidemiologia e análise por pontos de incidência, 2001 a 2012. Rev Bras Epidemiol, v. 19, n. 1, p. 194-204, JAN-MAR 2016.

CABRAL-MIRANDA, W.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F.; BARROZO, L. V. Socioeconomic and environmental effects influencing the development of leprosy in Bahia, northeastern Brazil. *Trop. Med. Int. Health*, v. 19, n. 12, p. 1504–1514, 2014.

CARVALHO, M. S. SOUZA-SANTOS R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. *Cad. Saúde Pública*, v. 21, n. 2, p. 361–378, 2005.

CRESPO, M.J; GONÇALVES, A. Avaliação das possibilidades de controle da hanseníase a partir da poliquimioterapia. *Rev Port Saúde Pública*, v. 32, n. 1, p. 80-88, 2014.

CUNHA, M.D. et al. Os indicadores da hanseníase e as estratégias de eliminação da doença, em município endêmico do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*, v. 23, n. 5, p. 1187-1197, 2007.

CZERESNIA, D.; RIBEIRO, A. M. O conceito de espaço em epidemiologia: uma interpretação histórica e epistemológica. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 16(3):595-617, jul-set, 2000.

FERREIRA UM. Epidemiologia e geografia: o complexo patogênico de Max. Sorre. *Cad. Saúde Pública* vol.7 no.3 Rio de Janeiro July/Sept. 1991. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1991000300002>.

Florêncio CMG. Padrões espaciais, temporais e clínico-epidemiológicos da hanseníase no Brasil, 2001 a 2015. Tese (Tese em saúde coletiva) – UFC, 2018.

FREITAS, L. R.; DUARTE, E. C.; GARCIA, L. P. Leprosy in Brazil and its association with characteristics of municipalities: ecological study, 2009–2011. *Trop. Med. Int. Health*, v. 19, n. 10, p. 1216–1225, 2014.

GAUY, J. S.; HINO, P.; SANTOS, C. B. Distribuição espacial dos casos de hanseníase no município de Ribeirão Preto no ano de 2004. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 15, n. 3, 2007.

GIRÃO, R.J.S et al. Leprosy treatment dropout: a sistematic review. *International Archives of Medicine*, v. 6, n. 34, 2013

GOULART, I. M. B.; ARAUJO, S.; FILHO, A. B. Asymptomatic leprosy infection among blood donors may predict disease development and suggests a potential mode of transmission. *Journal of Clinical Microbiology*. v. 53, n. 10, p. 3345-3348, 2015.

GOULART, I. M. et al. Caracterização da endemia hansênica no município de Uberlândia - Minas Gerais, Brasil 1996-2000. *Hansen Int*, v. 31, n. 1, p. 33-40, 2006.

GUIMARÃES RB. Geografia e saúde coletiva no Brasil. *Saúde Soc. São Paulo*, v.25, n.4, p.869-879, 2016. DOI 10.1590/S0104-12902016167769

Heukelbach J. et al. Interruption and Defaulting of Multidrug Therapy against Leprosy: Population-Based Study in Brazil's Savannah Region. *PLoS Negl Trop Dis*, v.5, n.5, p. e1031, 2011.

HINO, P.; SANTOS, C. B.; VILLA, T. C. S. Evolução espaço-temporal dos casos de tuberculose em Ribeirão Preto (SP), nos anos de 1998 a 2002. *J. Bras. Pneumol.*, v. 31, n. 6, p. 523-7, 2005.

HINO, P. et al. Geoprocessamento aplicado à área da saúde. *Rev. Latino-am. Enfermagem*, v. 14, n. 6, 2006.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Conceitos. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm>> Acessado em: 12 dez 2016.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med*, v. 19, n. 3, p. 335-351, 2000.

KULLDORF, M.; NAGARWALLA, N. Spatial disease cluster: detection and inference. *Stat. Med*, v.14, n. 8, p. 799-810, 1995.

KULLDORFF M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, v. 25, n. 6, p. 3929-3943, 1997

_____. SaTScan TM v9.1.1. Software for the spatial and space time scan statistics. Information Management Services Inc.; 2009.

LASTÓRIA JC, ABREU MA. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):205-18.

LASTÓRIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects – Part 1. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v.89, n.2, p.205-218, 2014.

LATORRE MRDO, CARDOSO MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. Rev. Bras. Epidemiol. Vol. 4, Nº 3, 2001

LEAL, M. C.; SZWARCOWALD, C. L. Características da mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro na década de 80: uma visão espaço-temporal. Rev. Saúde Pública, v. 31, n. 5, p. 457–65, 1997.

LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy elimination- a virtual phenomenon or a reality? British Medical Journal, England, v. 324, [S.I.], p. 1516 – 1518, 2002.

LYON, S.; LYON-MOREIRA, H. Marcadores biológicos na Hanseníase. In: Lyon, S.; Grossi, M.A.F. Hanseníase, Rio de Janeiro: Medbook; 2013.

MARTINS RS, EDUARDO MBP, FÁTIMA NASCIMENTO A. Time trends in mortality from intestinal infectious diseases among children under five years old, in São Paulo State, Brazil, 2000-2012. Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 25(3):541-552, jul-set 2016.

Martins-Melo FR. Mortalidade relacionada às doenças tropicais negligenciadas no Brasil, 2000-2011: Magnitude, padrões espaço-temporais e fatores associados. Tese (Tese em saúde coletiva) – UFC, 2015.

MARTINS-MELO, F. R. et al. Leprosy-related mortality in Brazil: a neglected condition of a neglected disease. Trans R Soc Trop Med Hyg, v. 109, n. 10, p. 643-52, Oct 2015.

MEDRONHO, R. A., et al. Epidemiologia. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

MORAIS NETO, O. L. L. et al. Diferenças no padrão de ocorrência da mortalidade neonatal e pós-neonatal no Município de Goiânia, Brasil, 1992-1996: análise espacial para identificação das áreas de risco. Cad. Saúde Pública, v. 17, n. 5, p. 1241–1250, 2001.

NAAZ, F. et al. Challenges Beyond Elimination in Leprosy. Int J Mycobacteriol, v.6, p. 222-228, 2017

NASCIMENTO, L. F. C et al. Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba, 1999 a 2001. Rev. Saúde Pública, v. 41, n. 1, p. 94–100, 2007.

OLIVEIRA, M. L. W. R. Participação em quatro décadas da Política de Controle da Hanseníase no Brasil: acasos e determinação. Hansenologia Internationalis, v. 33, n. 2 - Supl.1, p. 45-50, 2008.

ORGANIZATION MUNDIAL DA SAÚDE. Estratégia Global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: período do plano 2011-2015. Brasília: Organização Mundial da Saúde, 2010.

_____. Estratégia global para hanseníase (2016-2020). Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase. New Delhi, Índia, 2015. Disponível em: <
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/8/9789290225201-Portuguese.pdf?ua=1> >.
 Acesso em: 23 ago. 2016.

PENNA, M. L.; OLIVEIRA, M. L. W; PENNA, G. Spatial distribution of leprosy in the Amazon region of Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 15, n. 4, p. 650–652, 2009.

PENNA MLF, GROSSI MAF, PENNA GO. Country Profile: Leprosy in Brazil. *Lepr Rev* (2013) 84, 308–315.

PEREIRA, A.J. et al. Atenção básica de saúde e a assistência em hanseníase em serviços de saúde de um município do Estado do São Paulo. *Rev Bras Enferm*, v.61, p. 718-26, 2008.

PÉRISSÉ, G.; MEDRONHO, R. A.; ESCOSTEGUY, C. C. Espaço urbano e a mortalidade por doença isquêmica do coração em idosos no Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 94, n. 4, p. 463–471, 2010.

Ramos ACV, Yamamura M, Arroyo LH, Popolin MP, Chiaravalloti Neto F, Palha PF, et al. (2017) Spatial clustering and local risk of leprosy in São Paulo, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 11(2): e0005381. doi:10.1371/journal.pntd.0005381.

ROMANHOLO HSB, SOUZA EA, RAMOS AN, KAISER ACGCB, SILVA IO, BRITO AL. Vigilância de contatos intradomiciliares de hanseníase: perspectiva do usuário em município hiperendêmico. *Rev Bras Enferm*, v.71, n.1, p.175-81, 2018.

SANTOS, D. R. L. Diagnóstico situacional de recidiva da hanseníase no estado de Pernambuco, 2010- 2014.

SANTOS, S. M.; BARCELOS, C. Abordagens Espaciais na Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Silva CLM, Fonseca SC, Kawa H, Palmer DOQ. Spatial distribution of leprosy in Brazil: a literature review. *Rev Soc Bras Med Trop* 50(4):439-449, July-August, 2017. doi: 10.1590/0037-8682-0170-2016.

Silva MB, Portela JM, Li W, Jackson M, Gonzalez-Juarrero M, Hidalgo AS, et al. (2018) Evidence of zoonotic leprosy in Pará, Brazilian Amazon, and risks associated with human contact or consumption of armadillos. *PLoS Negl Trop Dis* 12(6): e0006532. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006532>

SMITH, C. S. et al. A strategy to halt leprosy transmission. *Lancet Infect Dis*, v. 14, n. 2, p. 96-8, Feb 2014.

SOUZA EA, BOIGNY RN, FERREIRA AF, ALENCAR CH, OLIVEIRA MLW, RAMOS JR. Vulnerabilidade programática no controle da hanseníase: padrões na perspectiva de gênero no Estado da Bahia, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.34, n.1, p. e00196216, 2018.

SZWARCWALD, C. L. et al. Dinâmica da epidemia de AIDS no Município do Rio de Janeiro, no período de 1988-1996: uma aplicação de análise estatística espaço-temporal. *Cad. Saúde Pública*, v. 17, n. 5, p. 1123–1140, 2001.

TALHARI, S.; NEVES, R.G. Hanseníase. Manaus: Tropical, 1997.

USTIANOWSKI, A. P.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy: current diagnostic and treatment approaches. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.16, [S.I.], p.421–427, 2003.

VIRMOND, M.; GRZYBOWSKI, A. Leprosy – An intriguing disease. *Journal Clinics in Dermatology*, v. 33, [S.I.], p. 1 -2, 2015.

VIRMOND, M.; GRZYBOWSKI, A.; VIRMOND, L. Leprosy: A glossary. *Journal Clinics in Dermatology*, v.33, [S.I.], p. 8 -18, 2015.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. *Journal Clinics in Dermatology*, v.25, [S.I.], p. 165 – 172, 2007.

WHITE, C. Iatrogenic stigma in outpatient treatment for Hansen's disease (leprosy) in Brazil. *Advance Access publication*, v.23, n.1, p. 25-39, 2008.

Wiener N. *Extrapolation, interpolation and smoothing of stationary time series*. Cambridge: MIT Press; 1966

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: Elimination of leprosy disease is possible – Time to act! *Weekly epidemiological record*, n. 37, p. 501-521, 2024.

World health organization. Weekly epidemiological record. 35, 94, 389-412, 2019.

_____. Global Leprosy Update, 2016: Accelerating Reduction of Disease Burden. Weekly Epidemiological Record, v. 92, n. 35, p. 501-520, 2017.

_____. Estratégia Global de Hanseníase 2021–2030 “Rumo à zero hanseníase”. Nova Delhi: Organização Mundial da Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático; 2021

APÊNDICE

Trabalhos publicados durante o doutorado relacionados diretamente com a tese:

Trabalho 1 – Magnitude e tendência temporal da recidiva de hanseníase no estado do Ceará, Brasil, no período de 2001-2008.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine
Vol.:54:(e0389-2020): 2021

<https://doi.org/10.1590/0037-8682-0389-2020>



Short Communication

Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001–2018

Reagan Nzundu Boigny^[1], Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio^[1],
Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante^[1], Jarier de Oliveira Moreno^[1],
Pedro José de Almeida^[2], Jardel Gonçalves de Sousa Almondes^[1],
Paula Sacha Frota Nogueira^[2] and Carlos Henrique Alencar^{[1],[3]}

[1]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, CE, Brasil.

[2]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

[3]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, CE, Brasil.

Abstract

Introduction: This study analyzed the magnitude and temporal trends of leprosy relapse in Ceará in 2001–2018. **Methods:** Descriptive cross-sectional and ecological-time trend studies were performed. **Results:** We diagnosed 1,777 leprosy relapse cases. Higher prevalence of relapse was observed in men, illiterates, mixed race, multibacillary leprosy, lepromatous leprosy, and persons with visible disabilities. The proportion of relapse increased throughout the study period. **Conclusions:** Leprosy relapse is prevalent in certain groups.

Keywords: Leprosy. Epidemiology. Cross-sectional. Recurrence.

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, and humans are its main host. It primarily affects peripheral nerves, skin, and mucous membranes and, when left untreated, it can lead to physical disabilities, with economic, social, and psychological impacts^{1,2,3}.

On the contrary, even if properly treated, leprosy patients can manifest reactivation of the disease; this event is described as relapse^{4,5}. The Brazilian Ministry of Health considers as relapse any cases of leprosy treated regularly with standardized and correctly indicated official regimens that present new clinical manifestations of active infectious disease, usually after five years of discharge due to cure⁴. Data from the World Health Organization revealed that in 2018, there were 3,361 cases of leprosy relapse worldwide, with a proportion of 1.6% among new cases; of these, 56.2% were in Brazil. In 2019, there were 1,840 cases of relapse in Brazil, equivalent to almost 55% of all global relapse cases and a proportion of 6.4% among the new cases; however, most countries do not report this data^{2,6}.

In recent years, several studies have reported an increase in leprosy relapse cases in the Brazilian population, which can lead to physical disabilities and social isolation^{7,8}. In the state of Ceará, the proportion of relapse cases increased from 3.1% in 2008 to 8.7% in 2017². Thus, we aimed to analyze the magnitude and time trend of leprosy relapse cases in the state of Ceará between 2001 and 2018.

We conducted a cross-sectional study and an ecological temporal trend study using secondary data of leprosy relapse cases in Ceará reported in the Notifiable Diseases Information System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*; SINAN). The state of Ceará is in the northeast region of Brazil. It has an estimated population of approximately nine million inhabitants and a demographic density of 56.7 inhabitants per km²⁹.

Data were organized and analyzed using the Stata 15.1 software (StataCorp LLC, College Station, TX, USA). Descriptive data were presented using tables with absolute and relative frequencies. The presence of relapse was used as the outcome to calculate the prevalence ratios (PR) and their respective 95% confidence intervals (CI). The significance level was set at 0.05.

The proportion of leprosy relapse cases per year was calculated by dividing the number of reported relapse cases by the total number of leprosy reported cases in that year multiplied by 100.

Corresponding Author: Carlos Henrique Alencar.

e-mail: carlosalencar@ufc.br

<https://orcid.org/0000-0003-2967-532X>

Received 27 July 2020

Accepted 15 October 2020

Trabalho 2 – Magnitude e tendência temporal da recidiva de hanseníase no estado do Ceará, Brasil, no período de 2001-2008.

Trans R Soc Trop Med Hyg 2024; 0: 1–13
<https://doi.org/10.1093/trstmh/trae021> Advance Access publication 0 2024



Temporal trends and space–time distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021

Reagan Nzundu Bolgny ^a, Kellyn Kesslene de Sousa Cavalcante ^a, Caroline Mary Gurgel Dias Florencio ^a, Paula Sacha Frota Nogueira ^b, Ciro Martins Gomes ^b, and Carlos Henrique Alencar ^{b,c,*}

^aFederal University of Ceará, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Public Health, Prof. Costa Mendes street, 1608th – 5° Floor – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE 60430-140, Brazil; ^bFederal University of Ceará, Faculty of Pharmacy, Dentistry and Nursing, Department of Nursing, Alexandre Baraúna street, 1115th – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE 60430-160, Brazil; ^cFederal University of Ceará, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Pathology, Alexandre Baraúna street, 949 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza, CE 60430-160, Brazil; ^dUniversity of Brasília, Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Medical Sciences, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília-DF, 70910-900, Brazil

*Corresponding author: Tel: +55 85 3366-8045; E-mail: carlosalencar@ufc.br

Received 31 July 2023; revised 20 February 2024; editorial decision 13 March 2024; accepted 21 March 2024

Background: To analyse the temporal trends and spatiotemporal distribution of leprosy relapse in Brazil from 2001 to 2021.

Methods: An ecological study with a temporal trend approach and space–time analysis of leprosy relapse in Brazil was carried out with data from the Notifiable Diseases Information System.

Results: A total of 31 334 patients who experienced leprosy relapse were identified. The number of recurrent cases tended to increase throughout the study period, and this increase was significant among females and in almost all age groups, except for those <15, 50–59 and ≥70 y. Several clusters of high- and low-risk patients were identified across all regions with a heterogeneous distribution.

Conclusions: The burden of relapse showed an increasing trend in some groups and was distributed in all regions.

Keywords: ecological studies, epidemiology, leprosy, spatial analysis, time series studies

Introduction

Leprosy is a chronic infectious and contagious disease that primarily affects the peripheral nerves, skin and mucous membranes. Early treatment can have economic, social and psychological impacts on patients and their families.^{1–6}

Once a person diagnosed with leprosy receives free treatment in the Unified Health System (SUS) and has been regularly treated, the person is usually discharged as cured.^{7,8} However, some people may need a new course of treatment. Although infrequent, several situations may justify a new treatment, including non-adherence or abandonment of treatment, persistence of the infection even after adequate treatment, reinfection or an inadequate response to treatment. Drug resistance, malabsorption of medications and changes in the metabolism of medications used can still occur.^{8–10}

To date, there has been no clinical or laboratory parameter that differentiates the cause (bad adherence, reinfection, drug resistance, metabolic problems) related to patients who need a second treatment. Symptoms of active disease, such as pos-

itive bacilloscopy or recurrence 5 y after the first treatment, are expected.⁸ The World Health Organization (WHO) guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy do not address retreatment in detail since differentiation of the causes is very difficult.¹¹

The Ministry of Health of Brazil considers a case of leprosy relapse as any individual regularly treated with correctly indicated standardized official schemes who presents new clinical manifestations of active infectious disease at least 5 y after discharge due to cure.⁸ Since the end of the 2020, studies have pointed to an increase in the number of cases of leprosy relapse in the Brazilian population, which can lead to a greater frequency of individuals with physical disabilities and, consequently, promote even greater social isolation of the affected population.^{6,11–14}

To date, there has been a lack of uniformity regarding the characteristics of leprosy relapse, and different indicators have been used to assess its detection, given the absence of up-to-date clinical and laboratory criteria for diagnosis. Such heterogeneity

Trabalhos publicados durante o doutorado relacionados indiretamente com a tese:
Publicação 1 – Áreas de risco para a Leishmaniose visceral humana 2007-2018: uma análise espacial e temporal no Ceará, Brasil.

Received: 3 February 2021 | Accepted: 11 May 2021

DOI: 10.1111/zph.12866

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

Risk areas for Human Visceral Leishmaniosis 2007–2018: A temporal and spatial analysis in Ceará, Brazil

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante^{1,2} | Jarier de Oliveira Moreno^{1,3}  |
 Reagan Nzundu Boigny¹ | Francisco Roger Aguiar Cavalcante^{1,2} |
 Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio¹ | Carlos Henrique Alencar¹ 

¹Faculty of Medicine, Postgraduate Program in Public Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

²Secretary of Health of the State of Ceará – SESA, Ceará, Brazil

³Agricultural Defense Agency of the State of Ceará – ADAGRI, Ceará, Brazil

Correspondence

Carlos Henrique Alencar, Faculdade de Medicina, PPG em Saúde Pública, Rua Professor Costa Mendes, 1608 – Bloco didático, 5º andar; Bairro: Rodolfo Teófilo - Fortaleza, Ceará, CEP 60.430-140, Brazil.
 Email: carlosalencar@ufc.br

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is considered as an important tropical disease because it rapidly spreads across a wide geographical area. This study aimed to analyse the temporal and spatial patterns of incidence, mortality and case fatality rates due to human VL in Ceará, Brazil, from 2007 to 2018. This is an ecological study involving time series and spatial analyses, and data were obtained from human VL notifications. Temporal trend analysis was carried out using the Joinpoint Regression Program. SaTScan 9.6 was used for conducting spatial analyses, and ArcMap 9.2 was used for building maps. There were 6,066 incident cases and 516 deaths due to human VL. There was an increasing trend in the incidence rate from 2007 to 2014 (annual per cent change [APC] = 3.8; 95% confidence interval [CI]: 0.5 to 7.3; $p = .031$). Mortality (APC = -0.3; 95%CI: -2.5 to 1.9; $p = .765$) and VL case fatality rates (APC = -3.0; 95%CI: -4.3 to -1.7; $p = .188$) showed non-significant decline. The incidence rates were higher in the northwest and south regions of the state, with 11 high incidence rate clusters from 2007 to 2010, seven clusters in 44 municipalities from 2011 to 2014, and six clusters in 49 municipalities from 2015 to 2018. During 2007–2010, only one significant mortality rate cluster was identified in the southern region (relative risk [RR] = 7.6); during 2011–2014, two clusters in the northwest region were identified (RR=3.9 and RR=4.6). In the last period, a cluster of 11 municipalities in the southern region was identified (RR = 4.2). Mortality rate clusters were identified in the centre-south (2007–2010), northwest and south (both from 2011 to 2018). VL has a heterogeneous distribution, with maintenance of clusters with high incidence and mortality rates, as well as case fatality rates in municipalities in the northwest and south regions. These clusters present areas with the greatest risk of transmission of human VL.

KEYWORDS

ecological studies, morbidity and mortality indicators, spatial analysis, time series studies, visceral leishmaniasis

Publicação 2 – Saúde única: perspectivas para o enfrentamento da COVID-19

COVID-19 EM DEBATE



Saúde única: perspectivas para o enfrentamento da COVID-19

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante¹

Jarier de Oliveira Moreno¹

Francisco Roger Aguiar Cavalcante¹

Reagan Nzundu¹

Francisco Gustavo Silveira Correia¹

Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio²

Carlos Henrique Alencar³

Os especialistas têm traçado cenários sobre o avanço da COVID-19 no mundo e seus múltiplos impactos. Diante da complexidade do cenário atual do mundo, é fundamental ter uma visão estratégica do contexto da COVID-19 e suas possíveis perspectivas na saúde.

Em dezembro de 2019 foram detectados casos de pneumonia atípica de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan (China) que viria a ser chamada de COVID-19, doença causada pelo coronavírus denominado SARS-CoV-2 [1, 2]. Casos sintomáticos apresentam uma síndrome respiratória aguda, com quadro inicial semelhante a uma série de outras doenças comuns no período outono-inverno, como o vírus influenza [3].

O SARS-CoV-2 é transmitido de pessoa a pessoa por meio de gotículas de saliva ou secreção nasal [4]. Ainda não existem vacinas ou terapias específicas para a COVID-19; muitos ensaios clínicos atualmente em andamento avaliam possíveis tratamentos [2, 5, 6].

A disseminação do SARS-CoV-2 afetou a economia ao incentivar o distanciamento social, o que

levou ao fechamento dos mercados financeiros, escritórios corporativos, diversas empresas e eventos. A severidade foi sentida em vários setores da economia por meio de restrições e proibições em diversos setores da sociedade, desde a indústria da aviação, eventos esportivos, e até mesmo para empresas de entretenimento [7].

Ressalta-se que a vigilância é uma potente ferramenta de identificação de possíveis mudanças nas características das doenças que fazem a transição de sua transmissão exclusiva em animais e passam a circular, também, em seres humanos, efeito chamado de "Spillover", que pode ser traduzido para o português como "transbordamento interespecífico" [8].

No entanto, ainda há muitas lacunas no conhecimento sobre a transmissão da COVID-19 de animais para humanos, bem como o papel destes animais para a dinâmica da epidemia. Estudos relacionados à SARS, MERS e, recentemente, à COVID-19, têm associado um papel importante das zoonoses nestas epidemias [9, 10].

¹ Doutorado em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes, 1608, bloco didático, 5º andar, Rodolfo Teófilo, CEP 60430-140, Fortaleza, Ceará, Brasil; Telefone: 85 3366 8045; E-mail: kellynveterinaria@hotmail.com. Autora correspondente.

² Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil

³ Professor do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina. Fortaleza, Ceará, Brasil

Como citar este artigo / How to cite this article

Cavalcante KKS et al. Saúde única: perspectivas para o enfrentamento da COVID-19. InterAm J Med Health 2020;3:e202003031.



InterAm J Med Health 2020;3:e202003031

Publicação 3 – Validação da versão brasileira do WHODAS 2.0 para pessoas afetadas pela hanseníase

Lepr Rev (2021) **92**, 47–58

doi:10.47276/lr.92.1.47

Validation of the Brazilian version of the WHODAS 2.0 for people affected by leprosy

Jardel Gonçalves de Sousa Almondes^a, Shamyry Sulyvan de Castro^a,
Paula Sacha Frota Nogueira^b, Reagan Nzundu Boigny^a &
Carlos Henrique Alencar^a

^a*Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil;*

ORCIDs: <https://orcid.org/0000-0001-6376-4276>; <https://orcid.org/0000-0002-2661-7899>; <https://orcid.org/0000-0002-4487-5509>; <https://orcid.org/0000-0003-2967-532X>

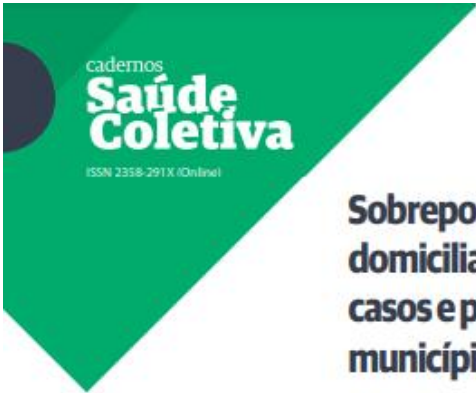
^b*Departamento de Enfermagem, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil;*
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4053-1722>

Submitted 31 August 2020; Accepted 16 December 2020

Summary The International Classification of Functioning has an impact on the way clinical information related to functioning are thought and worked on. The use of instruments such as WHODAS 2.0 allows the practical and routine incorporation of an instrument based on the ICF in the health care of people affected by leprosy. For clinical and research purposes, measurement instruments need to be validated based on their psychometric properties. This study aimed to validate the WHODAS 2.0 for use in people affected by leprosy. The instruments used were WHODAS 2.0 version of 36 questions, World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-bref) and Screening of Activity Limitation and Safety Awareness (SALSA). Data were also collected on disability grade and eye–hand–foot score. The psychometric properties evaluated were internal consistency, convergent and divergent construct and criterion validity. Cronbach's α coefficient ranged from 0.76 to 0.91, revealing good internal consistency. The convergent validity showed a moderate correlation between the total score of WHODAS 2.0 and WHOQOL-bref ($\rho = -0.67$; $p < 0.05$) and strong correlation between WHODAS 2.0 and SALSA ($\rho = 0.72$; $p < 0.05$). For related domains, the correlation was moderate to strong. An exception was the weak correlation with the Interpersonal Relations domain. The divergent validity showed weak correlations. The criterion validity showed a significant result between WHODAS 2.0 and disability grade ($p = 0.01$). The correlation between WHODAS 2.0 and eye–hand–foot score showed a weak but significant correlation

Correspondence to: Carlos Henrique Alencar, Public Health Post Graduate Program, Faculty of Medicine/ Federal University of Ceará. Professor Costa Mendes St., 1608, bloco didático, 5th floor, Rodolfo Teófilo, Zip 60430-140, Fortaleza, Ceará, Brasil (Tel.: 55 85 3366-8045; e-mail: carlosalencar@ufc.br)

Publicação 4 – Sobreposição da hanseníase em redes de convívio domiciliar: gerações envolvidas, densidade de casos e perfis sociodemográfico e econômico em municípios do Norte e Nordeste do Brasil



cadernos
Saúde Coletiva
ISSN 2358-291X (Online)



ARTIGO ORIGINAL

Sobreposição da hanseníase em redes de convívio domiciliar: gerações envolvidas, densidade de casos e perfis sociodemográfico e econômico em municípios do Norte e Nordeste do Brasil

Overlap of leprosy cases in home-based social networks: density of cases and sociodemographic, economic, and clinical profiles in municipalities of the North and Northeast of Brazil

Reagan Nzundu Boigny¹, Eliana Amorim de Souza², Adriana da Silva dos Reis¹,
Teresinha Cicera Teodora Viana³, Olivia Dias de Araújo⁴, Daniela Arruda Soares⁵,
Hellen Xavier Oliveira¹, Rosa Maria Duarte Veloso¹, Anderson Fuentes Ferreira¹,
Thainá Isabel Bessa de Andrade¹, Maria Leide Wand-Del-Rey de Oliveira⁶,
Mauricio Lisboa Nobre^{6,7}, Alberto Novaes Ramos Jr.¹

¹Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Saúde Comunitária – Fortaleza (CE), Brasil.

²Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Núcleo de Epidemiologia e Saúde Coletiva – Vitória da Conquista (BA), Brasil.

³Secretaria Municipal de Saúde de Cacoal, Ambulatório Especializado – Cacoal (RO), Brasil.

⁴Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Enfermagem – Teresina (PI), Brasil.

⁵Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶Secretaria Estadual de Saúde, Hospital Giselda Trigueira – Natal (RN), Brasil.

⁷Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Medicina Tropical – Natal (RN), Brasil.

Como citar: Boigny RN, Souza EA, Reis AS, Viana TCT, Araújo OD, Soares DA, et al. Sobreposição da hanseníase em redes de convívio domiciliar: gerações envolvidas, densidade de casos e perfis sociodemográfico e econômico em municípios do Norte e Nordeste do Brasil. Cad Saúde Coletiva. 2024;32(1):e32010541. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202432010541>

Resumo

Introdução: O caráter persistente de elevada endemicidade da hanseníase em áreas específicas no Brasil segue um desafio. O reconhecimento de redes de convívio domiciliar (RCD) de casos de hanseníase, com base no entendimento sobre riscos e vulnerabilidades ampliadas, é estratégico para controle. **Objetivo:** Analisar a ocorrência da hanseníase em diferentes gerações, a densidade de casos e os perfis sociodemográfico e econômico vinculados a redes de convívio domiciliar (RCD) com sobreposição da doença em municípios do Norte e Nordeste do Brasil. **Método:** Estudo transversal, com dados primários de casos de hanseníase que fazem parte de uma RCD com no mínimo dois casos da doença. Empregou-se regressão logística para estimar razão de chances (OR) com intervalos de 95% de confiança (IC95%). **Resultados:** Duzentos e trinta e três (233) casos de hanseníase foram abordados, vinculados a 137 RCD. Em 53,2% (n=171) dos casos a doença atingiu duas gerações e em 20,2% (n=47), três gerações. Verificou-se maior chance de acometimento de duas ou mais gerações com diagnóstico apenas entre consanguíneos na RCD (OR-Ajustado= 4,35,

O estudo foi realizado nos municípios de Vitória da Conquista (Bahia), Tremedal (Bahia), Floriano (Piauí) e Cacoal (Rondônia). Correspondência: Eliana Amorim de Souza. E-mail: eliana.amorim@ufba.br
Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTIC); processo número 404505/2012-0, MCTIC/CNPq/MS-SCTIE-Decit nº 40/2012 — Pesquisas em Doenças Negligenciadas. Netherlands Hansenias Relief do Brasil (NHR Brasil) por meio do projeto Caracterização dos Padrões de Distribuição Espacial e Temporal dos Casos de Hanseníase com Foco na Vulnerabilidade Associada à Recorrência nos Familiares e na Detecção Precoce de Novos Casos. Número do Parecer: 2.365.953. Reagan Nzundu Boigny foi bolsista de mestrado do CNPq. Este artigo é parte da dissertação de autoria de Reagan Nzundu Boigny apresentada em 2018 ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal do Ceará, Departamento de Saúde Comunitária, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (Área de concentração: Epidemiologia e Vigilância de Doenças Transmissíveis).
Conflito de interesses: nada a declarar.
Recebido em: Maio 12, 2020. Aprovado em: Ago. 7, 2021



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Cad. Saúde Colet., 2024;32(1):e32010541 | <https://doi.org/10.1590/1414-462X202432010541>

Publicação 5 – The epidemiology of atopic dermatitis and psoriasis in the indigenous people of Brazil

DETAILS

RELATIONS



Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
Volume 38, Issue 10
Oct 2024
Pages 1831-2035, e830-e916

ARTICLE

The epidemiology of atopic dermatitis and psoriasis in the indigenous people of Brazil

[View article page](#)

Débora D. B. C. Andrade, Reagan Nzundu, Rodolfo R. D. Rodrigues, Ricardo Romiti, Yago R. T. S. ... [See all authors](#)

[CITE](#) [Check for updates](#)

© 2024 European Academy of Dermatology and Venereology.
<https://doi.org/10.1111/jdv.19984>

ISSN 0926-9959
eISSN 1468-3083
Online 25 September 2024
Accepted 28 February 2024
Received 17 October 2023
Pages e898 - e901

Received: 17 October 2023 | Accepted: 28 February 2024
DOI: 10.1111/jdv.19984

LETTER TO THE EDITOR

The epidemiology of atopic dermatitis and psoriasis in the indigenous people of Brazil

Dear Editor,

Atopic dermatitis (AD) and psoriasis have heterogeneous clinical presentations and both negatively impact quality of life.¹⁻⁴ We aimed to determine the prevalence of AD and psoriasis in a large Brazilian database created for the surveillance of morbidities and demographic data from Brazilian indigenous people.

The Information Systems for Indigenous Health Care (SIASI) version 4.0,⁵ a Brazilian national system responsible for grouping 34 Brazilian Sanitary Indigenous Districts (DSEI), was accessed in January 2023. We searched for active entries from the year 2022 that classified target diseases according to the International Classification of Diseases-10 (ICD-10) (Table 1). The diagnoses of AD and psoriasis were made between 2010 and 2022. For comparison purposes, we considered the infant mortality rate as a proxy for socioeconomic status.⁶ According to the World Health Organization, infant mortality is classified into three groups: ≥50; from 20 to 49; and <20 infant deaths per 1000 live births.

The Yanomami territory, the most remote indigenous area in Brazil,⁷ was compared to the DSEIs situated in the Southeast and the South regions, in the most urbanized and developed states and cities of Brazil.⁸ All prevalence rates were presented per 10,000 indigenous people. Statistical analysis was performed using R version 4.1.2 (R Core Team, Vienna, Austria). The study was approved by the Comissão

located in the Central-West, South East and South regions of Brazil ($p < 0.05$; Table 2).

We found that in a large population of indigenous people in Brazil, AD and psoriasis were less frequent than expected for populations in urban centres.^{9,10} The prevalence of these diseases was lower in more remote regions located in the Amazon rainforest. As expected, DSEIs with the lower prevalence of AD and psoriasis were in the North and Northeast regions of Brazil. These regions are in the less developed states of Brazil and the Amazon rainforest occupies a significant portion of the North region. The prevalence of AD and psoriasis in the Yanomami territory was significantly lower in comparison to the prevalence found in DSEIs located in the more urbanized Central and Southern Brazil.

AD and psoriasis are less frequent in indigenous people than in the population of Brazil as a whole which may be due to differences in genetic and environmental factors including lack of urbanization. However, both diseases occur in indigenous communities in Brazil, especially those located near or within urban areas.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the pivotal role of the Global Psoriasis Atlas (GPA) Collaborating Organizations, including the International Psoriasis Council, the International Federation of Psoriasis Associations and the International

Publicação 6 – Boletim epidemiológico da hanseníase

Boletim Epidemiológico

Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância
em Saúde e Ambiente

Número Especial | Jan. 2024

Hanseníase | 2024

1069 Ministério da Saúde



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.
A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde.

Tiragem: 2024 – versão eletrônica

Boletim Epidemiológico
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Ministério da Saúde
ISSN 9352-7864

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Gabinete da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
SRTV, Quadra 701, via W5 Norte, lote D, Edifício PO 700, 7º andar
CEP: 70719-040 – Brasília-DF
Site: <https://www.gov.br/saude/pt-br>
E-mail: gabinetesvsa@saude.gov.br

Ministro de Estado da Saúde:

Nisia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:

Ethel Leonor Noia Maciel

Coordenação-geral:

Ethel Leonor Noia Maciel (SVSA/MS)
Alda Maria da Cruz (DEDT/SVSA/MS)
Sandra Maria Barbosa Durães (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)

Organização e colaboração:

Alexandre Casimiro de Macedo (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Elaine Silva Nascimento Andrade (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Gustavo Laine Araújo de Oliveira (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Margarida Cristiana Napoleão Rocha (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Natalia Fernandes de Andrade (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Patrícia Pereira Lima Barbosa (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Reagan Nzundu Boigny (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)
Sebastião Alves de Sena Neto (CGHDE/DEDT/SVSA/MS)

Editoria técnico-científica:

Paola Barbosa Marchesini (CGEVSA/Daevs/SVSA/MS)
Antonio Ygor Modesto de Oliveira (CGEVSA/Daevs/SVSA/MS)

Produção:

Núcleo de Comunicação (Nucom/SVSA/MS)
Edgard Rebouças – Nucom/SVSA/MS

Diagramação e capa:

Fred Lobo – Editorial Nucom/SVSA/MS

Revisão e normalização:

Yana Palankof – Revisão Nucom/SVSA/MS

Publicação 7 – Boletim epidemiológico – Tendência temporal de casos novos de hanseníase no Brasil, 2010 a 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE

Boletim Epidemiológico

7

Volume 54 | 11 maio 2023

Tendência temporal de casos novos de hanseníase no Brasil, 2010 a 2021

SUMÁRIO

1

Tendência temporal de casos novos de hanseníase no Brasil, 2010 a 2021

A hanseníase é uma das doenças mais antigas, no entanto permanece como problema de saúde pública devido à alta carga da doença no Brasil. Causada pelo *Mycobacterium leproe*, é uma doença infecciosa crônica, que afeta principalmente a pele, os nervos periféricos e apresenta um alto poder incapacitante.¹

O reservatório principal do *M. leproe* é o ser humano, e a via de entrada e eliminação do bacilo no organismo é a respiratória; a transmissão ocorre por meio do contato próximo e prolongado com pacientes com alta carga bacilífera não tratados². O período de incubação da hanseníase é longo, com duração média entre dois a sete anos, podendo ser superior a dez anos.³

Em 2021, 140.594 casos novos foram reportados globalmente, e o Brasil ocupa a segunda posição no mundo entre os países que reportam casos novos da doença à Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo responsável por cerca 13% (18.318 casos novos) dos casos detectados no mundo.⁴

Todas as unidades da Federação (UF) do Brasil apresentam registros de casos novos de hanseníase, distribuídos de forma heterogênea e com concentrações nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.⁵

Os estudos de séries temporais integram conhecimentos sobre a distribuição das medidas de interesse em saúde ao longo do tempo. Eles são úteis para indicar os riscos aos quais as pessoas estão sujeitas, prever a ocorrência de eventos, fornecer elementos para explicações causais, auxiliar o planejamento de saúde e avaliar o impacto de intervenções.⁶

Nesse sentido, o estudo da tendência das taxas de detecção fornece subsídios para executar ações da iniciativa global, que visa implementar em todos os países endêmicos, um roteiro zero hanseníase do próprio País.⁷ O objetivo deste Boletim Epidemiológico foi analisar a tendência

Ministério da Saúde

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente

SRTVN Quadra 701, Via W5 – Lote D, Edifício POF00, 7º andar

CEP: 70729-040 – Brasília/DF

E-mail: svisa@saude.gov.br

Site: www.saude.gov.br/svs

Boletim Epidemiológico

ISSN 2352-7854

©1999 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Comitê editorial

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVISA

Elisli Lousior Nina Maciel

Departamento de Doenças Transmissíveis – DEDT

Aida Maria da Cruz

Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNi

Eder Gatti Fernandes

Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis – Daent

Maria del Carmen Bist Molina

Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – Daest

Maria Juliana Moura Corrêa

Departamento de Emergências em Saúde Pública – Demsp

Marcio Henrique de Oliveira Garcia

Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente – Daevs

Paulo Eduardo Almeida da Silva

Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DATH

Draunio Barreira Cravo Neto

Equipe editorial

Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGVE/DEDT)

Patrícia Pereira Lima Barbosa, Margarda Cristiana Napoleão Rocha, Reagan Nzundu Bogny, Elaine Silva Nascimento Andrade, Sebastião Alves de Sene Neto, Gustavo Leme Araújo de Oliveira, Sandra Maria Barbosa Durães

Editorial Científico

Editor responsável

Guilherme Loureiro Werneck

Editoriais assistentes

Maryane Oliveira Campos

Paula Barbosa Marchesini

Produção

Núcleo de Comunicação – Nucom

Edgard Rebouças

Editorial Nucom

Fred Lobo

Revisão Nucom

Samantha Nascimento

SUS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GOVERNO FEDERAL

Publicação 8 – Boletim epidemiológico – Tendência temporal de casos novos de hanseníase no Brasil, 2010 a 2021.



Descrição dos casos de hanseníase com o esquema de segunda linha terapêutica, Brasil, 2016 a 2020

SUMÁRIO

- 1 Introdução
- 2 Métodos
- 3 Resultados
- 4 Discussão
- 5 Considerações finais

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
SRP/VS Quadra 702, Via W5 - Lote D,
Edifício 702/50, 7º andar
CEP: 70.719-040 - Brasília/DF
E-mail: svs@saude.gov.br
Site: www.saude.gov.br

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, transmitida por gotículas emitidas pelas vias aéreas durante contato próximo e prolongado com pacientes não tratados. O bacilo apresenta tropismo pelos nervos periféricos e pela pele, além de um potencial incapacitante.¹

O tratamento da hanseníase é realizado por meio da poliquimioterapia (PQT), que consiste na associação de antimicrobianos (clofazimina, dapsona e rifampicina).² A PQT foi recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982 e adotada como único esquema terapêutico no Brasil no início da década de 1990.³ Em 2021, o esquema terapêutico passou a ser denominado poliquimioterapia única (PQT-U) devido à ampliação do uso da clofazimina para o tratamento da hanseníase paucibacilar (PB). Portanto, atualmente a PQT-U é recomendada para o tratamento de todos os casos de hanseníase com administração de seis doses para PB e 12 doses para casos multibacilar (MB).⁴

A implementação da PQT no tratamento da hanseníase possibilitou o uso do critério de alta por cura (por fim terapêutico e de vigilância), resultando numa redução importante da prevalência da doença. No entanto, casos novos continuaram ocorrendo no mundo todo, indicando a continuação da transmissão da infecção.⁵

O esquema de segunda linha (ESL), que pode incluir medicamentos como ofloxacino, minociclina e claritromicina, deve ser utilizado nos casos de intolerância grave, contraindicação ou quando há resistência antimicrobiana comprovada laboratorialmente a uma ou mais drogas do esquema padrão.⁶



Publicação 9 – Decréscimo das coberturas vacinais no Brasil: uma análise temporal dos últimos 11 anos.

J. Health Biol Sci. 2023;11(1):1-5

doi: 10.12662/2317-3206jhbs.v11i1.4848p1-5.2023

COMUNICAÇÃO BREVE

Decréscimo das coberturas vacinais no Brasil: uma análise temporal dos últimos 11 anos

Decrease of vaccination coverages in Brazil: a temporal analysis of the last 11 years

Rafaela Rodrigues Viana¹, Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante², Reagan Nzundu Boigny³, Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio⁴

1. Enfermeira. Discente do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Assessora Técnica da Vigilância Epidemiológica, Secretaria da Saúde do Estado do Ceará - SESA, Fortaleza, CE, Brasil. 3. Coordenação-Geral de Vigilância da Hanseníase e Doenças em Eliminação (CGHDE), Departamento de Doenças Transmissíveis (DEDT), Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA), Ministério da Saúde (MS). 4. Docente da Faculdade de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

A imunização no Brasil passou por desafios constantes ao longo dos anos para erradicar doenças e atingir uma cobertura vacinal adequada. O presente estudo buscou identificar o panorama da cobertura vacinal no Brasil entre 2012 e 2022, e os seus impactos sobre as metas de imunizações. Estudo do tipo ecológico de análise temporal. Os dados referentes às taxas de coberturas vacinais das cinco regiões do Brasil, de 2012 a 2022, foram coletados do DATASUS. Evidenciou-se um decréscimo considerável nas taxas de imunizações dos últimos onze anos, demandando a necessidade de planejamento e introdução de tecnologias para supervisão aos serviços de saúde.

Palavras-chave: imunização; cobertura vacinal; epidemiologia.

Abstract

Immunization in Brazil has faced constant challenges over the years to eradicate diseases and achieve adequate vaccination coverage. The present study sought to identify the panorama of vaccination coverage in Brazil between 2012 and 2022, and its impacts on immunization goals. Study of the ecological type of temporal analysis. Data relating to vaccination coverage rates in the five regions of Brazil, from 2012 to 2022, were collected from DATASUS. There has been a particular decline in immunization rates over the last eleven years, requiring the need for planning and the introduction of technologies for supervision of health services.

Keywords: immunization; vaccination coverage; epidemiology.

Publicação 10 – Epidemiological and clinical factors associated with lethality from Human Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil, 2007 to 2018.

REVISTA
DO
INSTITUTO
DE
MEDICINA
TROPICAL
DE
SÃO PAULO
JOURNAL OF THE SÃO PAULO
INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

<http://doi.org/10.1590/S1678-9946202264052>

Epidemiological and clinical factors associated with lethality from Human Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil, 2007 to 2018

Kellyn Kessiene de Sousa Cavalcante¹, Clarice Pessoa Almeida¹, Reagan Nzundu Boligny¹, Francisco Roger Aguiar Cavalcante¹, Francisco Gustavo Silveira Correia², Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio¹, Carlos Henrique Alencar¹

ABSTRACT

Human Visceral Leishmaniasis (HVL) presents a subacute clinical evolution with systemic involvement, which can result in high case fatality, especially among untreated individuals or those with low socioeconomic status. This study aimed to identify epidemiological and clinical factors associated with HVL case fatality in the Ceará State, from 2007 to 2018. This is an analytical cross-sectional study. The bivariate analysis was performed by Stata 15.1 using Pearson's Chi-square or Fisher's exact test; and Poisson regression for age-controlled multivariate analysis. From 2007 to 2018, there were 4,863 new confirmed cases and 343 deaths from HVL (case fatality rate=7.05%). The risk factors associated with case fatalities were: age group (RR=8.69; 95%CI:3.56-21.20); black population (RR=2.21; 95%CI:1.45-3.35); jaundice symptoms (RR=1.72; 95%CI:1.38-2.14); edema (RR=2.62; 95%CI:2.10-3.26) and hemorrhagic phenomena (RR=1.63; 95%CI:1.26-2.10); and no prescription drug intake (RR=4.03; 95%CI:2.98-5.46). Treatment with pentavalent antimonial was a protective factor (RR=0.35; 95%CI:0.27-0.45). The number of deaths increased among the elderly, illiterate, urban residents, and black skin color individuals. The drugs pentavalent antimonial and amphotericin B showed an association with death, but were not considered causal factors. Treatment failure led to a high risk of death. In multivariate analysis, the risk factors for fatal cases were age group, black skin, symptoms of jaundice, edema and hemorrhagic phenomena; and failure to take the prescription drugs. Treatment with pentavalent antimonial was shown to be a protective factor. Knowing the factors associated with the fatality of VL-HIV cases may help to improve public policies, in order to refine the epidemiological surveillance program and, consequently, prevent deaths related to the disease in Ceará.

KEYWORDS: Visceral leishmaniasis. Lethality. Risk factors. Epidemiological surveillance.

INTRODUCTION

Human Visceral Leishmaniasis (HVL) is a zoonotic disease caused by an intracellular protozoan, *Leishmania infantum*. In Brazil, the disease is transmitted by the vector *Lutzomyia longipalpis*¹.

HVL is part of the group of neglected tropical diseases and its importance in public health is directly related to a further expansion of its area of influence. It evolves clinically with systemic involvement, which can result in high mortality, especially among untreated individuals or those with low socioeconomic status².

¹Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fortaleza, Ceará, Brazil

²Colégio Militar de Manaus, Manaus, Amazonas, Brazil

Correspondence to: Carlos Henrique Alencar
Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Bloco Didático, 5º andar, Bairro Rodolfo Teófilo, CEP 60.430140, Fortaleza, CE, Brazil
Tel: +55 85 3366-8045

E-mail: carlosalencar@ufc.br

Received: 14 February 2022

Accepted: 4 July 2022